

Некротизирующий энтероколит новорожденных с точки зрения педиатра.

1. Системные реакции при некротизирующем энтероколите

А.И.Чубарова¹, Н.В.Слабука¹, Н.В.Голоденко², Т.Н.Эверстова², М.В.Кыштымов²

¹Российский государственный медицинский университет, Москва;

²Детская городская клиническая больница №13 им. Н.И.Филатова, Москва

С целью изучения встречаемости системной воспалительной реакции (СВР) и синдрома полиорганной недостаточности у детей с хирургическими заболеваниями кишечника проведено открытое проспективное наблюдение за 79 новорожденными детьми, 55 из которых страдали некротизирующим энтероколитом (НЭК) (25 из них прооперированы), а 24 – перфорациями кишечника и перитонитами, развившимися на фоне других заболеваний кишечника (группа ПЕР). Выявлена высокая встречаемость (54%) факторов риска внутриутробного инфицирования при НЭК, что достоверно больше, чем в группе ПЕР (20%, $p = 0,009$). При НЭК СВР выявляется в 84% случаев, полиорганная недостаточность – в 74%. Встречаемость СВР нарастает с увеличением тяжести заболевания. В группе ПЕР СВР наблюдается у 89% больных, в 67% – СПОН. Дети с отягощенным инфекционным перинатальным анамнезом, особенно доношенные, должны быть отнесены в группу риска по развитию НЭК. В план их обследования необходимо включать исследования, соответствующие протоколу ведения детей с сепсисом.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенность, некротизирующий энтероколит, системная воспалительная реакция, полиорганная недостаточность

Necrotizing enterocolitis of the neonate from a pediatrician's viewpoint

1. Systemic reactions in necrotizing enterocolitis

A.I.Chubarova¹, N.V.Slabuka¹, N.V.Golodenko², T.N.Everestova², M.V.Kyshtymov²

¹Russian State Medical University, Moscow;

²N.I.Filatov Children's City Clinical Hospital No 13, Moscow

For the purpose of studying the incidence rate of systemic inflammatory reaction (SIR) and multiple organ failure syndrome in children with surgical diseases of the intestines an open prospective observation of 79 neonate was performed, of whom 55 suffered from necrotizing enterocolitis (NEC) (25 of them were operated on), and 24 – from intestinal perforation and peritonitis developed on the background of other diseases of the intestines (PER group). A high incidence (54%) of risk factors for intra-uterine infection in NEC was found, which was reliably higher than in PER group (20%, $p = 0.009$). In NEC, SIR was found in 84% of cases, multiple organ failure – in 74%. The incidence of SIR increases with the severity of disease. In PER group, SIR was found in 89% of patients, in 67% – MOFS. Children with a history of perinatal infection, especially mature ones, should be referred to a risk group for development of NEC. Their medical examination plan should include tests corresponding to the follow-up protocol for children with sepsis.

Key words: neonate, prematurity, necrotizing enterocolitis, systemic inflammatory reaction, multiple organ failure

Как свидетельствуют литературные источники, средняя заболеваемость некротизирующим энтероколитом (НЭК) новорожденных составляет 2,4 : 1000 новорожденных (от 1 до 10 : 1000) или около 2,1% (от 1 до 7%) от общего числа детей, поступающих в неонатальные отделения интенсив-

ной терапии [1–3]. Большую часть заболевших составляют недоношенные (76% в гестационном возрасте менее 36 нед) и с массой тела менее 2000 г (81%) [1]. НЭК страдают около 10% (от 1 до 28%) недоношенных новорожденных, имеющих массу тела при рождении менее 1500 г [4, 5]. Некоторые авторы отмечают увеличение заболеваемости по достижении ребенком постконцептуального возраста 33–35 нед [6].

На долю доношенных новорожденных приходится 10–20% всех случаев заболевания НЭК. Считают, что НЭК у доношенных детей развивается при дополнительных отягощающих факторах (врожденный порок сердца, гипотиреоз, синдром Дауна, атрезия тонкой кишки или гастрошизис, поли-

Для корреспонденции:

Чубарова Антонина Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней №2 Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 254–6168

Статья поступила 16.04.2009 г., принята к печати 27.01.2009 г.

цитемия, снижение оксигенации тканей кишечника, заменное переливание крови, перинатальный стресс, агрессивная тактика питания) [7]. Однако ряд авторов указывают на возможность возникновения НЭК у доношенных детей и без указанных выше факторов риска [8].

От НЭК умирает от 10 до 45% больных, что, помимо степени зрелости пациента, зависит также от стадии и распространенности процесса [1, 9]. Так, при стадии 1 (по модифицированной классификации Белла) умирает около 20% больных, а при стадии 3 – до 67%; при развитии стадии 3 НЭК у детей с экстремально низкой массой тела и при тотальной форме НЭК летальность достигает 100% [1, 2].

В отечественной литературе большое внимание уделено перинатальной гипоксии, как пусковому моменту возникновения НЭК [2]. В то же время, несмотря на изложенные теми же авторами данные о развитии последующей воспалительной реакции, в том числе сепсиса, в отечественной практике НЭК часто трактуют лишь как следствие гипоперфузии кишки, что приводит к неадекватным терапевтическим мероприятиям. Показано, что при некротизирующем энтероколите имеет место не только локальная, но и системная воспалительная реакция с активным выбросом про- и противовоспалительных цитокинов в системную циркуляцию [10–12].

Цель исследования – определение терапевтической тактики наблюдения и лечения новорожденных с хирургическими заболеваниями кишечника на основе анализа анамнестических данных, а также частоты встречаемости системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности у пациентов с НЭК и у детей с перитонитами, развившимися на фоне аномалий развития кишечника и острых нарушений кровообращения в кишке.

Пациенты и методы

Под наблюдением находилось 79 детей, лечившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных отделений терапии и хирургии новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.И.Филатова г. Москвы в 2000–2006 гг.

Основную группу составили 55 детей с НЭК; 30 из них лечили консервативно (группа НЭКк), 25 – оперировали в связи с развитием перфорации кишечника и перитонита (группа НЭКо). Тяжесть клинических проявлений НЭК соответствовала следующим стадиям заболевания: 1А и 1Б – у 8 детей, 2А – у 12, 2Б – у 6, 3А – у 11 и 3Б стадии – у 14 пациентов.

Группу сравнения составили 24 ребенка с перитонитами, развившимися на фоне других хирургических заболеваний кишечника (группа ПЕР). Основные хирургические диагнозы обследованных больных приведены в табл. 1.

Основные характеристики групп представлены в табл. 2.

Оперировано 49 детей, в том числе 2 и более раз – 25 пациентов (13 с НЭК и 12 – из группы ПЕР). Резекция кишечника произведена 31 ребенку (13 детей с НЭК и 18 – из группы ПЕР). Первую операцию, как правило, проводили по экстренным показаниям. Повторные оперативные вмешательства (формирование межкишечного анастомоза с закрытием ранее выведенной стомы) были в большинстве случаев плановыми.

Оценку анамнестических данных проводили ретроспективно, по документам, представленным родовспомогательным учреждением; в период наблюдения получали дополнительные сведения от матерей; при необходимости их обследовали. Риск внутриутробной гипоксии или инфекции учитывали по числу матерей, имевших один или несколько факторов, повышающих его.

Методика клинического наблюдения не отличалась от принятой в стационаре тактики обследования детей и включала ежедневный клинический осмотр, измерение массы тела, фиксацию объема съеденной пищи. Выборочно производили мониторинг объема текущих потерь с калом и мочой. Лечащий врач заносил все данные в историю болезни, каждый из симптомов ежедневно включали в протокол исследования.

В протоколе наблюдения фиксировали длительность и режимы искусственной вентиляции легких (ИВЛ), во время которой производили мониторинг артериального давления (АД). Учитывали данные анализа кислотно-щелочного равновесия, уровень насыщения гемоглобина кислородом (SaO₂) (в протокол вносили один из анализов, сделанный в течение текущих суток, с наиболее выраженными отклонениями pH от нормы, а при его нормальных значениях – с минимальным значением буферной емкости (BE)); результаты биохимического и полного клинического анализа крови; результаты посевов крови, а также микробиологического статуса мазков из зева, трахеи и ануса; данные коагулограммы, время свертывания крови.

Для определения стадии НЭК использовали наиболее часто цитируемую в литературе классификацию M.Walsh и R.Kleigman (1986) [13]. Однако при дифференциальной диагностике 2А и 2Б стадий опирались преимущественно на клиническую картину и рентгенологические данные, поскольку у обследованных нами детей ацидоз и тромбоцитопения часто встречались в отсутствие признаков асцита. Поэтому

Таблица 1. Нозологическая структура обследованных детей

Диагноз	Число больных, абс.
Тромбоз мезентериальных сосудов	3
Заворот брыжейки тонкой кишки	1
Заворот подвздошной кишки вокруг дивертикула Меккеля	3
Синдром Ледда	1
Инвагинация подвздошной кишки	2
Пупочная эмбриональная грыжа с эвентрацией кишечных петель	1
Атрезия тощей кишки	2
То же в сочетании с синдромом интестинальной псевдообструкции	1
Атрезия или стеноз подвздошной кишки	5
Множественные атрезии тощей и подвздошной кишок	1
Атрезия ануса	2
Болезнь Гиршпрунга	2

Таблица 2. Основные характеристики групп пациентов

Характеристика	Группы		
	НЭКк (1)	НЭКо (2)	ПЕР (3)
Количество детей (абс.), в том числе:	30	25	24
недоношенные	17	11	4
Пол (абс.):			
девочки	15	11	8
мальчики	15	14	16
Масса тела при рождении, г	2307 ± 998	2588 ± 717	3074 ± 956
Длина тела при рождении, см	44 ± 7	47 ± 5	49 ± 5
Срок гестации, нед	34 ± 4	36 ± 4	37 ± 3

Таблица 3. Встречаемость признаков системной воспалительной реакции (СВР) у детей* при НЭК и перитонитах на фоне других хирургических заболеваний (ПЕР)

Группы признаков СВР	Группы детей (абс.)		НЭК n = 51	ПЕР n = 18
	возраст пациента	значение, при котором правомочно использование соответствующего показателя (x10 ⁹ /л)		
1. Нарушения терморегуляции, в том числе: повышение температуры тела более 38°C			18	0
2. Изменения гемограммы:				
лейкоцитоз	1–2 сут	>30	1	1
	3–7 сут	>20	4	0
	более 7 сут	>15	13	6
лейкопения	–	<5	16	6
нейтрофилез	1–2 сут	>20	0	0
	3–7 сут	>7	6	1
	более 7 сут	>6	19	10
нейтропения	1–2 сут	<5	3	0
	3–7 сут	<2	2	2
	более 7 сут	<1,75	3	2
увеличение кол-ва палочкоядерных лейкоцитов	1–2 сут	>5	0	2
	более 3 сут	>2	13	10
нейтрофильный индекс	–	≥0,2	20	11
3. ДВС-синдром, в том числе: тромбоцитопения или другие его признаки			32	10
4. Метаболические нарушения, в том числе уровень:				
глюкозы > 6,5 ммоль/л			37	11
или < 2 ммоль/л			21	4
мочевины > 8 ммоль/л (у пациентов в возрасте 3 сут и более)			18	6
5. Белки острой фазы, в том числе: повышение уровня С-реактивного белка			14	6

*один ребенок мог иметь 1 или несколько признаков из каждой группы.

в случаях, не сопровождавшихся асцитом, диагностировали 2А-стадию, несмотря на ацидоз и тромбоцитопению.

Для оценки признаков системной воспалительной реакции (СВР) использовали проект протокола «Определение и диагностические критерии сепсиса у новорожденных», предложенный Российской Ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ, 2002) [14]. Согласно этому протоколу, СВР подтверждается при наличии одного признака из группы гемограммы и, как минимум, одного признака из другой группы либо при отсутствии признаков из группы гемограммы – не менее чем по одному признаку из 3 других групп. Предлагаемые в протоколе признаки приведены в табл. 3.

Оценивали также недостаточность отдельных органов и систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной, системы гемостаза.

В диагностике синдрома полиорганной недостаточности учитывали критерии, использованные J.Sonntag (1998), представляющие собой модификацию критериев J.Morcroft (1993); эти критерии приведены в табл. 4 [15].

Недостаточность органа или системы констатировали при наличии любого из приведенных признаков или их сочетании. В отличие от предложенных критериев, при оценке функции печени отдельно учитывали синдромы холестаза (повышение прямой фракции билирубина, гамма-глутамил-транспептидазы и повышение аспаратаминотрансферазы

Таблица 4. Критерии диагностики синдрома полиорганной недостаточности [15]

Система (орган)	Критерии недостаточности
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> • ЧСС менее 100 или более 180 уд/мин в течение более чем 6 ч; • среднее АД менее 35 мм рт. ст.; • потребность в инотропной поддержке
Дыхательная система	<ul style="list-style-type: none"> • зависимость от ИВЛ или повторная интубация; • необходимость увеличения фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO₂) до 0,4 и более для поддержания pO₂ выше 50 мм рт. ст.
Печень	<ul style="list-style-type: none"> • общий билирубин более 103 мкмоль/л, прямой билирубин – более 25 мкмоль/л
Микроциркуляторное русло	<ul style="list-style-type: none"> • симптом «белого пятна» более 3 с; • отек подкожной клетчатки
Почки	<ul style="list-style-type: none"> • диурез менее 1 мл/кг массы тела в 1 час; • повышение уровня креатинина по сравнению с возрастной нормой
Система гемостаза	<ul style="list-style-type: none"> • повышение уровня продуктов деградации фибрина более 32 мкмоль/л; • протромбиновый индекс менее 15%; • частично активированное тромбопластиновое время более 150 с

(АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз по сравнению с нормой).

Критерием почечной недостаточности был выбран наиболее жесткий из встречаемых в литературе – креатинин сыворотки крови 130 мкмоль/л [16].

Оценка системы гемостаза была комплексной, по уровню тромбоцитов и признакам прошедшего фибринолиза (анализ на фибрин-мономерные комплексы, паракоагуляционные тесты). Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) констатировали на стадиях гипо- и гиперкоагуляции.

Также мы оценивали выраженность нарушений кислотно-щелочного состояния (КЩС) по общепринятым критериям.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Matlab Professional и Biostat [17]. Представленный в таблицах и тексте интервал определяет 95% доверительный интервал выборки ($M \pm 1\delta$). Полуколичественные данные (оценка по шкале) в тексте и таблицах представлены в виде медианы.

Результаты исследования и их обсуждение

Суммируя особенности анамнеза обеих (НЭК и НЭКо) групп детей с НЭК можно отметить, что указания на внутриутробную гипоксию встречались более чем у половины из них (33 – 60%), 29 (53%) детей родились в асфиксии. Угрожаемыми по реализации внутриутробной инфекции были 30 пациентов (54,5%), причем доношенные чаще, чем недоношенные – 18 из 25 (72%) и 12 из 28 (43%), соответственно. Следовательно, у доношенных детей инфекционный анамнез не менее значим, чем указания на гипоксию, что соответствует данным некоторых других исследований [7, 8].

В анамнезе матерей детей из группы ПЕР (24 пациента) также часто (14 случаев – 58%) встречались указания на внутриутробную гипоксию, реже – на возможность внутриутробной инфекции (5 детей – 20%).

При этом следует отметить, что у 17 детей из 24 перитонит выявлен при оперативном вмешательстве, проведенном в раннем неонатальном периоде, в том числе у 13 из них – в первые трое суток жизни, что свидетельствует о начале

развития очага инфекции во внутриутробном периоде (внутриутробный перитонит).

Частота выявления СВР у детей с НЭК была очень высокой (табл. 3). Признаки СВР по клиническому анализу крови были выявлены у большинства больных. Наиболее часто это были лейкопения (31%), лейкоцитоз (преимущественно после 7 сут у 25% больных) и нейтрофилез после 7 сут (37%).

Температурная реакция (температура тела выше 38°C) в группах НЭКк и НЭКо была относительно редкой (18 детей), в группе ПЕР отсутствовала.

Геморрагические проявления (помимо типичных для НЭК желудочно-кишечных кровотечений) наблюдались у 18 (32%) детей. Тромбоцитопения (до 50–70 × 10⁹/л и менее) выявлена у 31 (61%) детей с НЭК, признаки ДВС-синдрома по данным коагулограммы – у 33 (60%) детей, а также метаболические нарушения, особенно гипо- (41%) и гипергликемия – 37 (72,5%) больных.

Повышение С-реактивного белка выявлено у 14 из 27 (52%) детей.

С нарастанием выраженности проявлений НЭК соответственно стадиям нарастала и частота встречаемости СВР (рисунок).

Посевы крови были положительными у 23 детей с НЭК (45%). Высеивались такие микроорганизмы, как *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus warneri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus fecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*. Чаще всего в посевах обнаруживалась *Klebsiella pneumoniae* (в 9 случаях), что, однако, не было связано с повышением летальности. В 2 случаях из крови высеивалась грибковая флора, в одном из них *Candida parapsilosis* в ассоциации с бактериями, во втором – *Candida albicans*.

Помимо НЭК у 60% детей выявлялись другие гнойно-воспалительные очаги.

В общей сложности СВР была выявлена в 84% случаев НЭК, в 45% в сочетании с положительными результатами посевов крови, а в 60% – с другими гнойными очагами.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) также был свойственен детям с НЭК (табл. 5). Следует отметить,

что ряд исследований (коагулограмма) проводили только при соответствующих показаниях и истинная частота синдрома может быть даже выше.

Как видно из табл. 5, частота развития СПОН увеличивается с нарастанием степени тяжести заболевания – с 73% при стадии 1 до 93% у детей со стадией 3Б. Среди оперированных детей СПОН мы наблюдали у 19 (90%) пациентов, а всего этот синдром был зафиксирован у 41 ребенка с НЭК (80%).

В группе ПЕР СВР и СПОН также встречались часто: у 16 (89%) и 12 (67%) детей, соответственно (табл. 3 и 5).

Наиболее часто встречающимися признаками СВР из группы гемограммы при перитонитах являлись лейкоцитоз после 7 сут, лейкопения, увеличение палочкоядерных нейтрофилов после 2 сут жизни и увеличение нейтрофильного индекса более 0,2 (табл. 3), лимфопения была менее характерна. Частота встречаемости тромбоцитопении аналогична ее встречаемости при НЭК. Лабораторно ДВС-синдром подтвержден в 10 (55%) случаях, что существенно не отличается от частоты встречаемости ДВС у оперированных детей с НЭК. Фебрилитет у детей данной группы не выявлен. Гипогликемия выявлена у 4 (22%) детей, гипергликемия – у 11 (61%) больных, повышение мочевины без выраженного повышения креатинина наблюдалось у 6 (33%) детей.

Положительными результаты посевов крови были в 5 случаях. Из 18 детей с перфорациями кишечника и перитонитами другие очаги инфекции выявлены у 4 (22%) пациентов, что достоверно меньше, чем при НЭК ($p = 0,013$).

Анализ анамнестических данных детей с НЭК, показал, что указания на риск внутриутробного инфицирования встречаются как минимум не реже (54,5%), чем признаки внутриутробной и интранатальной гипоксии (60 и 53%, соответственно). По-видимому, оба фактора – гипоксия и инфекция – играют роль синергистов в реализации воспаления

Таблица 5. Частота поражения различных систем при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН) у детей с НЭК и перитонитами (ПЕР) на фоне других заболеваний, абс.

Недостаточность, система или орган	НЭК (n = 51)					ПЕР Всего (n = 18)	
	Стадия НЭК						
	1 А + Б (n = 8)	2 А (n = 12)	Б (n = 6)	3 А (n = 11)	Б (n = 14)		
Недостаточность кровообращения	6	9	4	8	9	36	4
Дыхательная недостаточность	4	7	4	9	12	36	13
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	4	8	5	6	9	32	10
Почечная недостаточность	3	5	5	5	5	25	6
Нарушения функции печени, в том числе:	4	7	4	8	8	31	3
цитоллиз	0	3	2	6	3	14	6
холестаз	4	7	4	7	6	28	–
Системная недостаточность, в том числе:							
2 систем	1	0	0	4	6	11	7
3 систем	4	2	1	2	2	11	2
4 и более	1	5	4	6	5	21	3
Всего СПОН, абс. (%)	6 (75%)	7 (58%)	5 (83%)	10 (91%)	13 (93%)	41 (80%)	12 (67%)

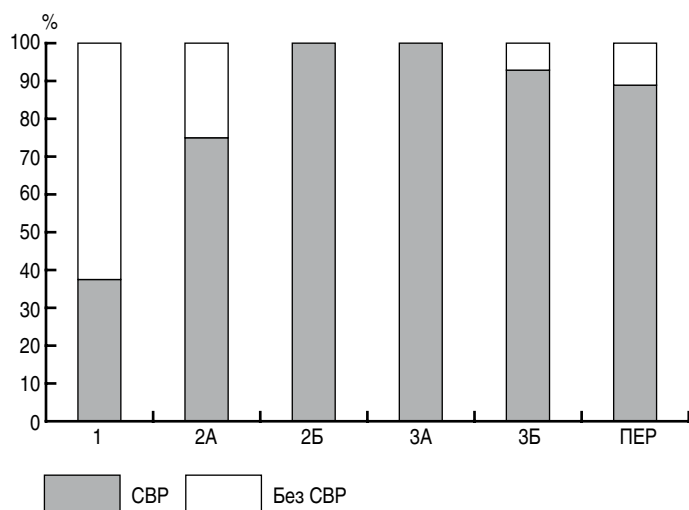


Рисунок. Частота встречаемости системной воспалительной реакции у детей с различными стадиями НЭК и у детей с перитонитами (%).

кишечника, что подтверждают многочисленные литературные данные [20]. Анамнез доношенных детей в 72% случаев позволяет отнести их в группу риска по внутриутробному инфицированию, тогда как в литературных источниках инфекцию редко указывают как одну из причин возникновения НЭК у этой категории больных [7]. Более того, в работах, посвященных факторам риска развития спонтанных перфораций кишечника и НЭК у доношенных детей, приводятся результаты, говорящие о незначительной частоте у них врожденных пороков сердца и гипоксии [8, 21].

В группе ПЕР анамнестические данные, указывающие на возможность внутриутробного инфицирования, встречались достоверно реже – у 20% матерей. Несмотря на это, более чем у половины детей (54%) при оперативном вмешательстве, произведенном в первые 72 ч жизни, выявлены признаки перитонита, что указывает на вероятность его внутриутробного развития.

При прогрессировании НЭК у больных с высокой частотой (84%) были выявлены признаки СВР, частота которой нарастает с увеличением клинических проявлений НЭК (соответственно стадиям использованной классификации) [22]. При этом в 45% случаев симптомы СВР у этих больных сочетались с положительными результатами посевов крови, а в 60% – с абсцессами и другими гнойными очагами.

Этот комплекс симптомов позволяет говорить о течении сепсиса и рассматривать НЭК как входные ворота инфекции или септический очаг. Истинная частота СВР и положительных данных посевов крови может быть выше приведенных цифр, так как активное выявление признаков СВР (проявления ДВС, белки острой фазы воспаления при биохимическом исследовании сыворотки) не является стандартной тактикой обследования детей с НЭК.

Изменения в гемограмме, расцениваемые как признаки СВР, редко появлялись у новорожденных до 2 сут и чаще всего после 7 сут жизни, что совпадает со сроками развития НЭК. Наиболее часто это были лейкопения, нейтрофилез и нейтрофильный индекс более 0,2.

Лабораторные признаки ДВС-синдрома встречались не менее чем у 60% больных; фактически они могли быть чаще, так как коагулограмму исследовали не у всех пациентов. Клинические проявления кровоточивости (помимо кровотечений из желудочно-кишечного тракта) наблюдались у 32% обследованных пациентов с НЭК, что требовало неотложных терапевтических мероприятий. Этот факт требует включения в план обследования ребенка с НЭК не только уровня тромбоцитов, но и коагулограммы, чтобы своевременно проводить патогенетически обоснованную терапию ДВС-синдрома, на что указывают и данные литературы [18].

В группе ПЕР СВР была диагностирована в 89% случаев, но другие очаги инфекции встречались значительно реже – в 22%. Обращает внимание тот факт, что частота СВР в группе детей с НЭК и в группе ПЕР, где наличие гнойного очага несомненно, была сходной.

В работе M.V.Edelson et al. (1999) показано, как маркеры воспалительной реакции можно использовать для диагностики НЭК [12]. Авторы сообщают, что:

- при НЭК повышаются концентрации цитокинов в системной циркуляции;

- уровень циркулирующих цитокинов в начале заболевания у детей с НЭК, прогрессирующим в последствии до 3-й стадии, выше по сравнению с теми пациентами, у которых процесс ограничивается 1-й стадией заболевания;

- при НЭК повышаются не только провоспалительные, но и противовоспалительные цитокины.

Так, обнаружено, что у детей с НЭК в 3-й стадии уровни содержания в крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-1ra и ИЛ-10) были выше в начале заболевания (контроль в начале болезни, через 8, 12, 24 и 72 ч), чем у детей с 1–2-й стадиями, а уровни ИЛ-10 и ИЛ-8 – на протяжении всех первых суток.

В начале болезни подъем ИЛ-1ra в концентрации более 130 000 пг/мл может быть использован в качестве предиктора развития 3-й стадии НЭК (чувствительность 100%; специфичность 92%). Более позднее (через 8 ч от начала заболевания) повышение концентрации ИЛ-10 более 250 пг/мл также с чувствительностью, равной 100%, предсказывает развитие 3-й стадии НЭК. Такие цитокины, как ИЛ-10, ИЛ-1ra, ИЛ-8 начинают вырабатываться более медленно в ответ на стимуляцию, чем ИЛ-1, и, по мнению исследователей, могут быть использованы как индикаторы тяжелого течения НЭК [19].

СВР может не только быть следствием НЭК как первичного очага. По-видимому, если активации провоспалительного каскада произошла по другим причинам (например, вследствие длительного воздействия неинфекционных стрессорных факторов), возникновение местного очага воспаления в кишечнике происходит быстрее. Так, показано, что увеличение уровня ИЛ-6 в пуповинной крови повышает риск возникновения НЭК [19].

Выраженность дыхательной недостаточности и потребность в вентиляционной поддержке, видимо, были обусловлены не только течением энтероколита, сколько сопутствующими заболеваниями. Зависимости тяжести дыхательной недостаточности от стадии заболевания нами не обнаружено, апноэ также нельзя было связать с развитием НЭК. Тем не менее, 70% детей при текущем НЭК нуждались в ИВЛ.

Нарушения КЩС по срокам появления (6–10-е сут жизни) совпадали со сроками манифестации клинической симптоматики, причем наибольший дефицит оснований наблюдался при 3-й стадии заболевания. Это подтверждает правомочность включения этого симптома в классификацию НЭК. Однако позднее по времени появление дефицита оснований (BE равно 5 и менее) не позволяет использовать его для ранней диагностики.

У 70% наших больных с НЭК наблюдалась сердечная недостаточность, у 51% – синдром холестаза, почечная недостаточность – у 49%.

Наши данные о встречаемости СПОН у детей с НЭК приблизительно совпадают с литературными. Так, в исследовании J.Sonntag et al. (1998) показано, что только у 16% больных с НЭК желудочно-кишечный тракт является единственной пораженной системой [15]. У остальных пациентов (84%) авторы отмечают полиорганную недостаточность, причем у 66% из них с вовлечением до 3 (больше, чем в нашем исследовании), у 38% – до 4 и более систем (сходно с нашими данными). Респираторные нарушения они наблюдали у 76%

больных, расстройства микроциркуляции – у 58%, сердечную недостаточность – у 54%, нарушения гемостаза – у 28%, изменения функции печени – у 44%, почек – у 26%.

В группе сравнения СПОН встречался несколько реже – в 67% случаев, но различия не были достоверны.

Заключение

Факторы, повышающие риск внутриутробного инфицирования, встречаются при НЭК так же часто (более чем у половины пациентов), как и факторы, свидетельствующие о гипоксии; у доношенных детей с НЭК отягощенный инфекционный анамнез наблюдается чаще – в 72% случаев.

У большинства новорожденных с НЭК развиваются СВР (84% случаев) и СПОН (74%), а у новорожденных с перитонитами на фоне других заболеваний кишечника – в 89 и 67%, соответственно, частота данных синдромов существенно не отличается между двумя группами.

Следовательно, в план обследования детей с НЭК и перитонитами другой этиологии необходимо включать исследования, соответствующие протоколу ведения детей с сепсисом, активно выявляя признаки СВР и СПОН.

Литература

1. Buch N.A., Ahmad S.M., et al. An epidemiological study of neonatal necrotizing enterocolitis. *Saudi Med J* 2001; 22(3): 231–7.
2. Красовская Т.В., Кучеров Ю.И., Летинецкая О.Ю. Некротизирующий энтероколит у новорожденных. В кн.: Лекции по педиатрии. Под ред. В.Ф.Демина, С.О.Ключникова, т.1. М.: 2001; 106–21.
3. Noerr B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis (P.1). *Adv Neonatal Care*. 2003; 3(3): 107–20.
4. Kafetzis D.A., Skevaki C., Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis*. 2003; 16(4): 349–55.
5. Tommiska V., Heinonen K., et al. A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996–1997. *Pediatrics* 2001; 107(1): E2.
6. Ионушине С.В., Красовская Т.В. и др. Значение сочетаний факторов риска в развитии некротического энтероколита у новорожденных детей. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(1): 41–5.
7. Noerr B. Beyond the Basics: Advanced Physiology and Care Concept, P.1. *Current Controversies in the Understanding of Necrotizing Enterocolitis*. *Adv Neonatal Care* 2003; 3(3): 107–20.
8. Ostlie D.J., Spilde T.L., et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003; 38(7): 1039–42.
9. Vieten D., Corfield A., et al. Impaired mucosal regeneration in neonatal necrotising enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2005; 21(3): 153–60.

10. Kling P.J., Hutter J.J. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis: 25 years later. *J Perinatol* 2003; 23(7): 523–30.
11. Sonntag J., Wagner M., et al. Multisystem Organ Failure and Cappillary Leak Syndrom in Severe Necrotizing Enterocolitis of Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr Surg* 1998; 33(3): 481–4.
12. Edelson M.B., Bagwell C.E., Rozicki H.J. Circulating pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1999; 103(4,Pt1): 766–71.
13. Walsh M., Kleigman R. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin N Amer* 1986; 33: 179–201.
14. Определение и диагностические критерии сепсиса у новорожденных. В кн.: Материалы IV съезда Рос. Ассоциации специалистов перинат. мед. М., 2002.
15. Sonntag J., Wagner M., Waldshmidt J., Obladen M. Multisystem Organ Failure and Cappillary Leak Syndrom in Severe Necrotizing Enterocolitis of Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr Surg* 1998; 33(3): 481–4.
16. Байбарина Е.Н. Нарушение функции почек при критических состояниях у новорожденных детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
18. Kling P.J., Hutter J.J. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis: 25 years later. *J Perinatol* 2003; 23(7): 523–30.
19. Goepfert A.R., Andrews W.W., et al. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Amer J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1375–81.
20. Чубарова А.И. Некротизирующий энтероколит у новорожденных: новые аспекты патогенеза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2003; 2(1): 62–71.
21. Hwang H., Murphy J.J., et al. Are localized intestinal perforations distinct from necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg* 2003; 38(5): 763–7.
22. Piena-Spoel M., Albert M.J., et al. Intestinal permeability in newborn with necrotizing enterocolitis and control: Does sugar absorption test provide guideline for the time to (re-)introduce enteral nutrition? *J Pediatr Surg* 2000; 36(4): 587–92.

Информация о соавторах:

Слабука Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней №2 Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 254-6168

Голоденко Надежда Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением хирургии новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.И.Филатова
Адрес: 103001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15
Телефон: (495) 254-0929

Эверстова Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.И.Филатова
Адрес: 103001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15
Телефон: (495) 254-7379

Кыштымов Михаил Владимирович, заведующий отделением патологии новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.И.Филатова
Адрес: 103001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15
Телефон: (495) 254-0523

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

11-й Международный конгресс по детской неврологии (ICNC 2010)

2–7 мая 2010 г.

Каир, Египет

Оргкомитет: Kenneth J. Mack

Телефон: 1-507-266-0774

Факс: 1-507-284-0727

E-mail: mack.kenneth@mayo.edu

22-й Европейский конгресс по перинатальной медицине

26–29 мая 2010 г.

Гранада, Испания

Оргкомитет: Organizing Secretariat

Телефон: 39-0-234-934-404

Факс: 39-0-234-934-397

E-mail: info@mcaevents.org

15-й Конгресс международной ассоциации детских нефрологов

29 августа–2 сентября 2010 г.

Нью-Йорк, США

Оргкомитет: Secretary General's Office

Телефон: 1-310-206-9295

Факс: 1-310-206-9440

E-mail: Vmolerres@mednet.ucla.edu