

Некротизирующий энтероколит новорожденных с точки зрения педиатра. Часть 2. Диагностическая и прогностическая значимость клинических симптомов 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

Проведено открытое проспективное наблюдение за 79 новорожденными детьми с хирургическими заболеваниями кишечника (55 – с некротизирующим энтероколитом (группа НЭК) и 24 – с перфорациями кишечника и перитонитами, развившимися на фоне других заболеваний кишечника (группа ПЕР)). Для оценки тяжести клинических проявлений и данных рентгенологического обследования разработана специальная шкала. Сумма баллов по разработанной шкале, равная 10 и более в первый день заболевания, повышает риск развития прогрессирующего НЭК (OR = 5,2; CI 95% 1,3–20,9, $p = 0,02$). Летальность детей с НЭК была значимо выше, чем в группе ПЕР (27 и 8%, соответственно, $p = 0,1$), среди оперированных детей с НЭК она составила 40%. Использование шкалы позволяет прогнозировать дальнейшее течение заболевания и контролировать эффективность терапии.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные новорожденные, некротизирующий энтероколит, пороки кишечника, перитонит, лечение

Necrotizing enterocolitis in the neonate from a pediatrician's point of view. Part 2. Diagnostic and prognostic significance of clinical symptoms in necrotizing enterocolitis

A.I.Chubarova¹, N.V.Slabuka¹, N.V.Golodenko², T.N.Everstova², M.V.Kyshtymov²

¹Russian State Medical University, Moscow;

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

The authors performed an open prospective observation of 79 newborn infants with surgical disorders of the intestines (55 – with necrotizing enterocolitis (NEC group) and 24 – with intestinal perforations and peritonitis developed on the background of other enteric diseases (PER group). For assessment of the severity of clinical manifestations and findings of x-ray examination a special rating scale was elaborated. According to this scale, scores 10 and more at the first day of disease enhance the risk for development of progressive NEC (OR = 5.2; CI 95% 1.3–20.9, $p = 0.02$). The lethality among children with NEC was significantly higher than in the PER group (27 and 8%, respectively, $p = 0.1$), among the operated children with NEC it was 40%. The use of the scale permits to prognosticate a further course of disease and to control the effectiveness of therapy.

Key words: neonate, premature neonate, necrotizing enterocolitis, intestinal defects, peritonitis, treatment

В предыдущей части данной работы нами продемонстрирована высокая частота встречаемости факторов, указывающих на риск внутриутробного инфицирования, в анамнезе матерей, дети которых страдали некротизирующим

энтероколитом (НЭК). Выявлена высокая частота встречаемости системной воспалительной реакции (СВР) и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) при всех стадиях НЭК и нарастание их встречаемости с увеличением степени тяжести заболевания.

Целью второй части работы было выявление прогностической значимости клинических и лабораторных симптомов, а также особенностей манифестации и течения заболевания

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 12.11.2009 г., принята к печати 25.03.2010 г.

* Окончание. Начало см. Вопросы практической педиатрии, 2010, т. 5, №1, 13–18.

у детей с различными стадиями НЭК и у пациентов с перитонитами, развившимися на фоне аномалий развития кишечника и острых нарушений кровообращения в нем с помощью собственной шкалы.

Пациенты и методы

Обследовано 79 детей, находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.И.Филатова Москвы в 2000–2006 гг.

В основной группе наблюдали 55 детей с НЭК, из них 30 детей лечили консервативно (группа НЭКк) или они умерли до проведения оперативного вмешательства, а 25 – были оперированы в связи с перфорацией и развитием перитонита (группа НЭКо). По тяжести клинических проявлений все дети с НЭК были дополнительно разделены на группы в соответствии со стадиями заболевания.

Группу сравнения составили 24 ребенка с перитонитами, развившимися на фоне других хирургических заболеваний кишечника (ПЕР). Основные хирургические диагнозы пациентов и клинические характеристики групп представлены и перечислены в первой части статьи. Оперативное вмешательство перенесли 49 пациентов; 25 из них были оперированы 2 и более раз; у 31 ребенка была произведена резекция кишечника (13 из группы НЭКо и 18 детей группы ПЕР). Первую операцию, как правило, проводили по экстренным показаниям; повторные операции были в большинстве случаев плановыми, в основном – формирование межкишечного анастомоза и закрытие ранее выведенной стомы.

Методика клинического наблюдения подробно изложена в первом сообщении.

У 10 детей (у 4 – из группы НЭКо и у 6 – из группы ПЕР) заболевание манифестировало до перевода в Детскую городскую клиническую больницу №13, в связи с чем оценка динамики выраженности у них симптомов в первые дни была затруднительна. Оценка течения заболевания по шкале была произведена у 21 ребенка из группы НЭКо и у 18 из группы ПЕР. У оперированных детей учитывали данные операционного протокола (выпот в брюшной полости и его характер, состояние петель кишечника, мезентериальных сосудов, техника операции).

Стандартные инструментальные исследования включали рентгенологическое (обзорная рентгенограмма и в ряде случаев рентгеноконтрастное исследование с раствором верографина) и ультразвуковое исследования органов брюшной полости. Учитывали также данные лапароскопии в случае ее выполнения.

Для определения стадии НЭК мы использовали наиболее часто цитируемую в литературе классификацию Walsh и Kleigman (1986) [1]. Однако при дифференциальной диагностике стадий 2А и 2Б мы опирались преимущественно на клиническую картину и рентгенологические данные, так как у наших пациентов ацидоз и тромбоцитопения часто встречались и без признаков асцита; эти случаи мы относили к стадии 2А.

Для оценки выраженности клинических проявлений НЭК и других хирургических заболеваний была разработана специальная шкала, опирающаяся на несколько принципов (табл. 1).

Во-первых, инструментальные методы диагностики и клинические симптомы имеют в ней равную значимость, тогда как в классификации им посвящены собственные рубрики. При этом помимо данных рентгенологического исследования учитывались признаки асцита и перфорации полого органа, полученные при лапароскопии. В дополнение к рентгенологическим признакам, предлагаемым в классификации Walsh и Kleigman, включались и некоторые другие признаки, охарактеризованные в трудах сотрудников кафедры детских хирургических болезней РГМУ, а именно проф. Т.В.Красовской и соавт. (2001), как типичные для НЭК [2]. Сумма присваиваемых баллов в каждой рубрике равна 60.

Во-вторых, клинические признаки разделены на 4 группы, значимость которых также оценена как равная, а сумма баллов каждой из них составляет 15.

В-третьих, внутри каждой группы признаки ранжированы на основании последовательности их появления так, что признак, оцениваемый в 3 балла и более, соответствует явному НЭК по большинству используемых классификаций.

У каждого ребенка клинические проявления оценивали ежедневно по всем градациям представленной шкалы, при отсутствии признака начисляли 0 баллов. Сумму баллов клинических признаков вычисляли ежедневно, а симптомы, полученные при инструментальных исследованиях, оценивали в день проведения последних. Данные, упоминаемые в классификации в разделе «общие», оценивали отдельно, а выра-

Таблица 1. Шкала клинических и рентгенологических признаков НЭК

Признак	Баллы
Сумма всех клинических признаков	60
Синдром срыгивания (сумма баллов), в том числе:	15
срыгивание или застойное содержимое желудка	1
1 раз в сут объемом не более 1/2 кормления	
2–3 раза в сут, съеденной пищей или слизью, объемом не более 1/2 кормления или 1 раз, но в большем объеме	2
более 3 раз в сут или 3 раза в течение 9 ч или признаки застоя при отсутствии энтерального питания	3
срыгивание или застойное содержимое с желчью или кровью	4
срыгивание или застой кишечного содержимого	5
Данные осмотра живота (сумма баллов), в том числе:	15
небольшое или непостоянное вздутие	1
умеренное вздутие	2
выраженное вздутие, визуализация кишечных петель	3
болезненность при пальпации живота, цианоз, уплотнение и отечность передней брюшной стенки	4
положительные симптомы раздражения брюшины	5
Аускультация живота (сумма баллов), в том числе:	15
перистальтика усилена	2
перистальтические шумы ослаблены	3
перистальтика отсутствует	10
Характер стула (сумма баллов), в том числе:	15
патологические примеси (слизь, зелень)	1
разжиженный, частый стул	2
отсутствие самостоятельного стула или отхождения содержимого по стоме	3
примесь крови в стуле	4
выделение крови из ануса или стомы	5
Данные рентгенограмм брюшной полости и лапароскопии (сумма баллов), в том числе:	60
расширение кишечных петель	4
расширение кишечных петель в сочетании с утолщением стенок кишки и неравномерным газонаполнением	8
уровни жидкости	12
пневматоз кишечной стенки или асцит	16
газ в воротной вене или пневмоперитонеум и/или кишечное содержимое в брюшной полости при лапароскопии	20

женность нарушений кислотно-щелочного равновесия – по общепринятым критериям.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Matlab Professional и Biostat [3].

Количественные данные в таблицах представлены в виде средних значений и стандартного квадратичного отклонения, полуколичественные (оценка по шкале) в тексте и таблицах – в виде медианы.

Результаты исследования и обсуждение

Максимальная выраженность симптомов в группе НЭК соответствовала стадии 1А, по классификации Walsh и Kleigman, у 2 детей, 1Б – у 6, 2А – у 12, 2Б – у 6.

Состояние кишечника у 7 детей группы НЭКо соответствовало стадии 3А (предперфорация с развитием перитонита), у остальных 14 детей – 3Б (перфорация и каловый перитонит).

Первые симптомы заболевания (оценка 3 и более баллов по любому из признаков использованной шкалы) появлялись у детей группы НЭКк в среднем на 7-е, у пациентов группы НЭКо – в среднем на 5-е сут жизни (табл. 2). Обращал внимание факт, что у пациентов с НЭК состояние которых потребовало оперативного вмешательства, начало заболевания было несколько более ранним – на 4-е по сравнению с 6-ми сут у детей группы НЭКк, но различия не были статистически достоверны. Первые подозрительные симптомы у большинства детей появлялись в сроки от 4 до 8 сут, что требует внимательной их оценки в этот период времени для своевременного установления диагноза.

У 9 детей из обеих групп первые симптомы заболевания появились в период от 0 до 72 ч жизни, при этом у 4 из них сразу развилась 3-я стадия заболевания. Это позволяет считать внутриутробную бактериальную инфекцию возможным этиологическим фактором или фактором, отягощающим течение заболевания.

Основные группы клинических симптомов и их оценка в баллах на разных стадиях НЭК представлены на рисунке.

Так, выраженность синдрома срыгивания в день его манифестации была сходной при всех стадиях НЭК и оценива-

лась в 2–4 балла. Максимальной выраженности (3–4 балла) этот синдром достигал через 1–2 дня от начала манифестации. Тяжесть данного синдрома достоверно не отличалась при различных стадиях заболевания и достигала 5,5 баллов при 1-й стадии, 10 баллов – при 2А, 8 – при 2Б и 4 – при 3А и 3Б (рис. а). Абдоминальный синдром (вздутие, напряжение и болезненность живота) (рис. б) с первых дней заболевания был более выражен у детей, у которых в последующем развилась 3-я стадия энтероколита (4 балла по сравнению с 2 и 1 баллами при 1-й и 2-й стадиях НЭК, соответственно, $p < 0,05$). Тяжесть этих симптомов в период их максимального проявления была пропорциональна тяжести заболевания при стадиях 3А, 3Б и достигала 5 баллов, что достоверно выше, чем при 1-й – 2,5 балла ($p < 0,05$) и стадиях 2А и 2Б – 4 балла ($p < 0,05$). Наиболее быстро вздутие прогрессировало у пациентов со стадией 3Б и было максимальным уже через сутки.

Изменения стула (задержка, появление патологических примесей) в начале заболевания также более четко были выражены у детей, болезнь которых в последующем достигла 3-й стадии. Максимальная выраженность синдрома и скорость его нарастания практически не зависели от стадии заболевания (рис. в) и чаще наблюдались на 6-е сут развития.

Необходимо отметить, что изменения перистальтики при клиническом осмотре были зафиксированы разными врачами с различной точностью и периодичностью. При 1-й стадии НЭК у многих детей симптом не описан, при стадиях 2А и 2Б ослабление перистальтики также было слабо выраженным. Однако при стадиях 3А и 3Б уже в день манифестации нарушения перистальтики достигали 6 и 10 баллов. Максимум выраженности синдрома также имел место в подгруппах детей со стадиями 3А и 3Б (10 баллов в каждой), что достоверно выше, чем при 1-й и 2-й стадиях ($p < 0,05$).

Кроме того, при стадии 3Б нарушения моторики кишечника быстро прогрессировали, достигая максимума через 1,5 сут от начала заболевания. При сходной максимальной тяжести (10 баллов) прогрессирование нарушений перистальтики было более медленным при стадии 3А, максимальная их выраженность имела место к 6-м сут от начала заболевания (рис. в).

Суммарная оценка клинических проявлений (рис. г) достоверно отличалась при 3-й стадии заболевания (3А + 3Б) уже в день его манифестации, составляя 8 баллов при стадии 3А и 9 – при 3Б, что достоверно выше, чем при 2-й стадии – 6 баллов ($p < 0,05$). Максимальная суммарная оценка клинических симптомов была равна при 1-й стадии и 2А 9 баллам, при 2Б – 10, при 3А – 20,5 и при 3Б – 19,5. При 3-й стадии симптомы прогрессировали быстрее: за 3,5 сут, тогда как при 2-й стадии – за 4,5, а при 1-й – за 5,5 сут.

Суммируя изложенное выше, можно сказать, что прогнозирование развития 3-й стадии энтероколита возможно по выраженности нарушений перистальтики и суммарной оценке клинических проявлений уже с 1-го дня заболевания. Для этой стадии характерно раннее (на 4–5-е сут жизни) начало манифестации симптомов, быстрое прогрессирование вздутия и болезненности живота и нарушений перистальтики.

Риск развития 3-й стадии заболевания повышается при суммарной оценке симптомов заболевания в первый день, равной 10 баллам и более (OR = 5,25, CI 95% 1,3–20,9,

Таблица 2. Сроки манифестации НЭК у детей с различными стадиями заболевания

Стадия на момент максимальной выраженности	Число детей, абс.	Время появления первых симптомов, сутки жизни
Тактика лечения		
1-я группа	30	6,0 ± 5
2-я группа	21*	4,7 ± 2,6
Стадия в период максимальной выраженности заболевания		
1А + 1Б	8	7,5 ± 7,5
2А + 2Б	18	7,6 ± 7,6
2А	11	6,9 ± 4
2Б	6	7,6 ± 5,4
3А + 3Б	25	4,5 ± 2,4
3А	11	4,8 ± 2,3
3Б	14	4,5 ± 2,5
Исходы		
2-я группа, все выжившие	12	4,5 ± 2,4
Умершие, оперированные и неоперированные	13	4,7 ± 2,8
*не включены дети с отсутствием информации о появлении первых симптомов в выписке из родильного дома.		

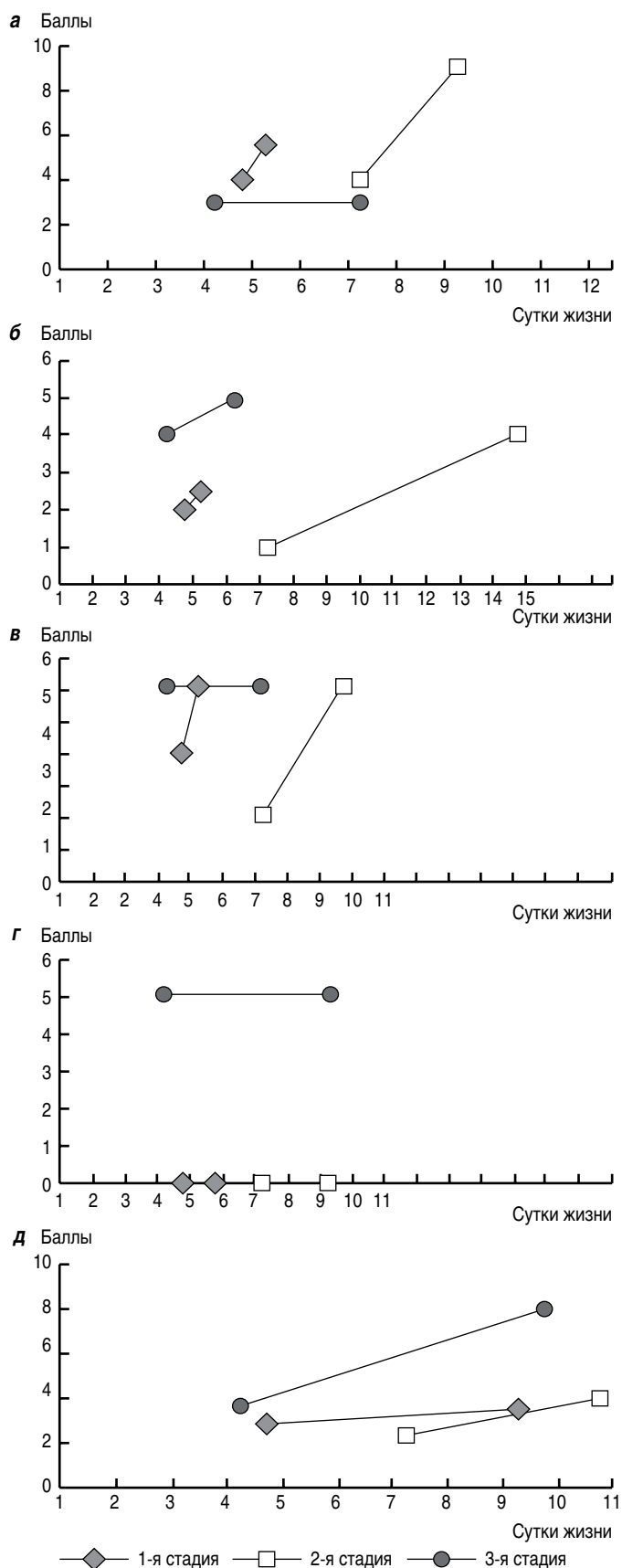


Рисунок. Динамическое изменение основных клинических синдромов у детей с 1-й, 2-й и 3-й стадиями НЭК по шкале (табл. 1) в период манифестации и при прогрессировании заболевания: а – синдром срыгивания и рвоты; б – вздутие и напряжение живота; в – нарушения стула; г – изменения перистальтики; д – суммарная оценка клинических признаков.

$p = 0,02$). Различия по суммарной тяжести клинических проявлений позволяют использовать предложенную шкалу для прогнозирования характера течения НЭК уже в первые дни заболевания.

Рентгенологические изменения были использованы для уточнения стадии НЭК с оценкой их по количеству баллов шкалы. Среднее значение индивидуальных максимумов при 1-й стадии было равно 8 баллам, при 2А, 2Б и 3А – 16, при 3Б – 20 баллам.

Нарушения КОС имели место практически у всех детей.

Ацидоз наблюдался у большинства детей, начиная с 1-й стадии НЭК (иногда до начала манифестации заболевания) на 6–7-е сут или позже (до 14). Тяжесть метаболического ацидоза была максимальной при стадии 3Б, но различия между группами статистически недостоверны.

Кроме того, у обследованных детей были и другие, кроме НЭК, причины для развития метаболического ацидоза (другие очаги инфекции), что делает затруднительным использование этого симптома для установления диагноза и для оценки стадии заболевания.

Тромбоцитопению, вынесенную в классификации как один из общих признаков, мы использовали вместе с данными коагулограммы для оценки выраженности ДВС-синдрома (см. сообщение 1).

При оценке летальности установлено, что в группе НЭКк погибло 6 детей; 4 – со стадией НЭК 3А, один – с 2А и один – с 2Б.

В группе НЭКо в послеоперационном периоде умерло 10 больных, летальный исход чаще встречался при распространении процесса на тощую кишку по сравнению с нераспространенной формой НЭК (58 и 23%, соответственно, $p = 0,16$). После резекции кишечника из 12 пациентов умерло 8 (61%). В группе ПЕР умерло 2 ребенка из 24, общая летальность составила 8%.

Таким образом, несмотря на высокую частоту СВР и СПОН не только в группе детей с НЭК, но и в группе сравнения, при НЭК летальные исходы встречались значительно чаще.

Анализ течения заболевания показал, что первые признаки заболевания у большинства детей появлялись в сроки от 4 до 8 сут, что требует внимательной оценки подозрительных на НЭК симптомов именно в этот период времени.

Какой-либо закономерности в последовательности появления симптомов при НЭК не отмечено. Первым признаком заболевания может быть любой из обозначенных в шкале клинических симптомов.

У 9 пациентов НЭК манифестировал в возрасте до 72 ч жизни, что, возможно, было связано с внутриутробным энтероколитом. Достоверных различий в сроках манифестации у детей с различными стадиями заболевания, лечившихся консервативно и оперативно, у выживших и умерших не выявлено.

Синдром срыгивания (включая застойное содержимое в желудке) в первые дни заболевания не всегда был отчетливым и достигал максимальной выраженности через 1–2 дня. Ориентация в диагностике НЭК исключительно на этот синдром может приводить к позднему установлению диагноза и неадекватной терапии. Тяжесть синдрома была практически одинаковой при различных стадиях заболевания.

Вздутие, болезненность живота и напряжение мышц передней брюшной стенки, напротив, были выражены (согласно ис-

пользованной шкале) пропорционально стадии заболевания. В день манифестации заболевания этот синдром был достоверно более отчетливым у пациентов, у которых в дальнейшем развилась 3-я стадия заболевания. Отмечалась тенденция и к более быстрому его нарастанию у этой категории детей, особенно, если уже первая его оценка по шкале была высокой.

Нарушения характера стула также были максимально выражены уже в первые сутки болезни у детей, достигших в дальнейшем 3-й стадии заболевания.

Изменения перистальтики, слабо выраженные у детей с 1-й и 2-й стадией НЭК, уже с первого дня заболевания отчетливо проявлялись у детей со стадиями 3А и 3Б. Особенно быстро прогрессировали нарушения перистальтики у пациентов со стадией 3Б.

Суммарная оценка клинических симптомов была достоверно выше уже с первого дня заболевания у тех больных, которые достигли в дальнейшем 3-й стадии НЭК, у них более быстро прогрессировали патологические симптомы, оценивавшиеся выше по баллам шкалы. Сумма баллов предложенной шкалы не только достаточно точно отражала тяжесть состояния больного, но и с первого дня манифестации болезни позволяла выявить риск развития прогрессирующего НЭК. Так, при суммарной оценке 10 и более баллов риск развития 3-й стадии НЭК в последующем был в 2,2 раза выше, чем при более низкой.

Представленная шкала оценки тяжести клинических проявлений проста в использовании, не требует специальных исследований и позволяет прогнозировать вероятность развития прогрессирующего НЭК с первых дней заболевания.

Таким образом, наиболее информативными для прогнозирования тяжести течения НЭК в первый день заболевания являются: данные осмотра живота (вздутие, болезненность, напряжение передней брюшной стенки), его аускультации (уменьшение перистальтических шумов) и суммарная оценка по 4 основным синдромам в 10 и более баллов (соответ-

ственно предложенной авторами шкале). Эта оценка повышает риск развития прогрессирующего НЭК в 5,2 раза.

Шкала клинических и рентгенологических признаков НЭК позволяет более точно оценить значимость клинических симптомов, легко сопоставима с классификацией, может служить инструментом прогнозирования дальнейшего течения заболевания.

Предлагается ее использование в практике с целью более точной диагностики НЭК и определения тактики ведения больных.

Литература

1. Walsh M, Kleigman R. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin N Amer*, 1986; 33: 179–201.
2. Красовская Т.В., Кобзева Т.Н. Диагностика и интенсивная терапия в хирургии новорожденных. М., 2001.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.

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: 101001, 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: 101001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15
Телефон: (495) 254-0929

Кыштымов Михаил Владимирович, заведующий отделением патологии новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.И.Филатова
Адрес: 101001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15
Телефон: (495) 254-0929

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

13-й Ежегодный международный конгресс по педиатрической гепатологии, гастроэнтерологии и диетологии

The 13th Annual International Congress of Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition

22–25 сентября 2010 г.

Шарм-Эль Шейх, Египет

Оргкомитет: Mortada El-Shabrawi

Телефон: 201-2313-3705

Факс: 202-3761-9012

E-mail:

melshabrawi@medicine.cu.edu.eg

19-й Конгресс Европейской Академии дерматологии и венерологии (EADV) 19th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)

6–10 октября 2010 г.

Гетеборг, Швеция

Оргкомитет: EADV Office

Телефон: 322-650-0090

Факс: 322-650-0098

E-mail: office@eadv.org

33-й Всемирный конгресс международного общества гематологии (ISH 2010) The 33rd World Congress of the International Society of Hematology (ISH 2010)

10–13 октября 2010 г.

Иерусалим, Израиль

Оргкомитет: KENES International

Телефон: 41-229-080-488

Факс: 41-229-069-140

E-mail: ish2010@kenes.com