

На правах рукописи

Ким Леонид Владимирович

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

3.1.21. Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Желев Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Павлинова Елена Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) по адресу: Томская область, г. Томск, Московский тракт 2, 634050.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – <https://lib.ssmu.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Саприна Татьяна Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Некротизирующий энтероколит (НЭК) является одной из основных причин заболеваемости и смертности у недоношенных детей с летальностью 15–30% [Knell J. et al., 2019], приводящей к необратимому повреждению толстой и тонкой кишки и, впоследствии, к инвалидизации на фоне стриктур кишки и синдрома короткой кишки.

Впервые сообщение о данном заболевании опубликовано в 1953 г. [Schmid K.O. et al., 1953], а первая работа, описывающая клинические и рентгенологические данные НЭК была написана в 1960-х годах [Berdon W.E. et al., 1964].

В настоящее время показатели заболеваемости снижаются благодаря специализированной профилактике [Duess J.W. et al., 2019]. Однако, показатели смертности остаются на одном уровне. Оптимальное лечение и своевременная диагностика НЭК остаются сложной задачей и требуют междисциплинарного подхода. С клинической точки зрения НЭК отличается широким спектром вариантов течения заболевания: от легких случаев до тяжелых форм, осложняющихся некрозом кишечника, перфорацией, перитонитом и сепсисом. Как правило, болезнь развивается в первые две недели жизни, однако у 16% пациентов возникает сразу после рождения. На практике детские хирурги и неонатологи чаще встречаются с некротизирующим энтероколитом уже на стадии перитонита, когда прогноз для жизни больных ухудшается, и летальность достигает 70%, а при обширном некрозе кишечника — 100%.

Деление НЭК по стадиям развития положено в основу его классификации (3 стадии процесса). Впервые такую классификацию предложил M.J. Bell [Bell W.E. et al., 1978]. В практическом здравоохранении широко используется трехстадийная клинко-рентгенологическая классификация M. Walsh и R. Kleigman [Walsh M. C., Kliegman R. M., 1986]. Предложенные классификации основываются, в большей степени, на клинической картине. Необходимо проводить исследования, которые выявили бы взаимосвязь клинических и метаболических (лабораторных) данных.

Быстрое начало и неспецифические ранние признаки, типичные для НЭК, часто ошибочно диагностируют как сепсис у новорожденных. С другой стороны, существует только несколько специфических признаков, таких как pneumotosis intestinalis на рентгенограмме или газ в воротной вене при УЗИ, но данные признаки появляются на поздних стадиях болезни, что не позволяет начать правильную терапию на раннем этапе заболевания. НЭК характеризуется разрушением слизистого слоя и трансмуральным некрозом

кишечной стенки, поэтому необходимо исследовать и внедрить в практику тест, который отразит это разрушение на доклинической стадии.

В случае проведения ранней диагностики неосложненные формы НЭК у новорожденных излечиваются консервативным методом, в случае развития осложнений (некроза, перфорации стенки кишки и перитонита), процесс генерализуется и приводит к развитию летального исхода, либо к инвалидизации пациента.

Таким образом, существует острая необходимость в выявлении новых биомаркеров, подходящих для ранней диагностики НЭК, что дало бы возможность выбора верной лечебной тактики в начале заболевания.

Степень разработанности темы исследования. Тема клинико-метаболической характеристики недоношенных новорожденных имеет достаточно высокую степень разработанности. Исследования в этой области проводятся уже на протяжении длительного времени и не теряют своей актуальности на сегодняшний день, накоплен значительный объем данных [Писклаков А.В. и др., 2012; Подкаменев В.В. и др., 2010, Zhang H.Y. et al., 2019, Карпова И.Ю., 2017]. Медицинское научное сообщество активно изучает клинические и метаболические особенности недоношенных новорожденных с целью более точного определения диагноза, прогноза заболевания и выбора наиболее эффективных методов лечения. Множество исследований были проведены по этой теме, включая клинические наблюдения, ретроспективные и проспективные исследования, а также мета-анализы. Однако, данные работы посвящены, в основном, изучению НЭК в активной (поздней) стадии заболевания.

Тем не менее, все еще требуется дальнейшая работа в этой области для более глубокого понимания клинико-метаболической характеристики недоношенных новорожденных. До сих пор в литературе нет исследований, широко описывающих клинические и метаболические изменения при НЭК на ранней стадии заболевания, а также нет ранних биомаркеров НЭК.

Исследования и обнаружение ранних биомаркеров обладают огромным потенциалом, так как позволят не только улучшить диагностику и, как следствие, лечение НЭК, но и помогут в поиске ответов на вопросы патогенеза и патофизиологии заболевания. Выявление чувствительного и специфического биомаркера, с помощью которого можно будет установить НЭК на доклинической стадии повреждения кишечника, будет настоящим прорывом и проложит путь к существенному снижению смертности и заболеваемости, связанных с НЭК.

Цель исследования. Установить особенности клинико-метаболических изменений у недоношенных новорожденных очень низкой массой тела с некротизирующим энтероколитом на различных стадиях заболевания и

определить дополнительные факторы риска развития некротизирующего энтероколита.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с НЭК в неонатальный период.
2. Выявить особенности метаболических изменений и их взаимосвязь с клинической характеристикой заболевания и его исходом.
3. Установить динамику уровня белка, связывающего жирные кислоты в неонатальный период и изучить его взаимосвязь с клиническим течением заболевания.
4. На основании полученных данных сформировать группы риска раннего развития некротизирующего энтероколита.

Научная новизна. Впервые установлены различия в начальных клинических проявлениях раннего и позднего НЭК. Апноэ, гипер- либо гипотермия чаще встречались в группе с ранним началом ($p < 0,05$), а нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, застойное содержимое в желудке и рвота) – в группе с поздним началом ($p < 0,05$).

В текущем исследовании впервые определены независимые факторы риска раннего (< 14 дней жизни) развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела (энтеральная непереносимость, ранний сепсис, тяжелая анемия, открытый артериальный проток).

Впервые обнаружено, что тяжелая анемия в совокупности с тромбоцитопенией при рождении являются фактором риска развития раннего НЭК у недоношенных новорожденных детей ($p < 0,05$).

Впервые проведена оценка уровня белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) и его динамика у недоношенных новорожденных в зависимости от наличия НЭК. Уровень БСЖК в течение первых 24 часов после рождения в основной группе (НЭК) составил 12,53 нг/мл, что было в 4 раза выше, чем в контрольной группе – 3,12 нг/мл. Обнаружено, что концентрация БСЖК значимо увеличивается в соответствии со стадией НЭК: чем выше стадия, тем выше уровень концентрации белка в сыворотке ($p < 0,001$). Отмечено, что уровень белка выражено снижается ($p < 0,001$) через 1 неделю после установления диагноза начале лечения НЭК на I и II стадиях заболевания, однако, остается практически на том же уровне на III стадии НЭК. Кроме того, продемонстрировано, что уровни БСЖК в сыворотке через 1 неделю после установки диагноза выше у детей с III стадией по сравнению с I и II стадиями ($p < 0,001$).

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявлены факторы риска развития раннего НЭК у недоношенных новорожденных детей на основании клинико-метаболических данных первых суток жизни,

что позволит формировать группы риска недоношенных детей уже при рождении.

Подтверждены имеющиеся литературные данные в отношении лабораторных изменений как при рождении, так и на момент клинической манифестации НЭК, а также выявлены новые взаимосвязи патологических состояний при рождении, такие как анемия и тромбоцитопения с последующим развитием НЭК.

В качестве раннего биомаркера НЭК изучен уровень белка, связывающего желчные кислоты, определена его связь со степенью НЭК, определен критический его критический уровень при рождении, который с высокой вероятностью может свидетельствовать о будущем развитии некротизирующего энтероколита.

Методология и методы исследования. Настоящее диссертационное исследование было выполнено в период с 2019 по 2022 гг. при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), проект №20-315-90040 «Ранняя диагностика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей» на кафедре госпитальной педиатрии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор В.А. Желев) Сибирского государственного медицинского университета (ректор – д.м.н., профессор Е.С. Куликов) на базе ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» (главный врач – к.м.н. И.А. Степанов). Выполнено ретроспективно-проспективное когортное исследование. Работа основана на проспективном и ретроспективном анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных недоношенных новорожденных детей.

В качестве объекта исследования были выбраны недоношенные новорожденные дети с очень низкой массой тела (ОНМТ), <1500 грамм, так как именно в данных группах детей наблюдается наибольшая заболеваемость (до 20%) и летальность (до 60%) среди детей, страдающих НЭК [Ginglen J.G. et al., 2023].

При выполнении ретроспективного когортного исследования пациенты были разделены на три группы: группа с ранним развитием НЭК, поздним развитием НЭК и группа сравнения (без НЭК).

Во время выполнения проспективного когортного исследования было сформировано две группы: дети с НЭК и дети без НЭК (группа сравнения). Исследование было выполнено в период с 2019 по 2022 гг. в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Все этапы исследования одобрены локальным этическим комитетом СибГМУ (№7974 от 11.11.2019 года). В исследовании было предусмотрено наблюдение за группами недоношенных новорожденных, в том числе детей с НЭК, на протяжении всех стадий заболевания. В ходе исследования осуществлялся сбор биологического, гинекологического и акушерского анамнезов, данных

течения беременности и родов, клиническая оценка общего состояния новорожденного, отбор новорожденных с НЭК. Далее – регистрация динамики симптомов заболевания, проведение лабораторных методов исследования, обработка полученных при исследовании данных с помощью статистической программы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При раннем развитии НЭК (<14 дней) ведущими клиническим признакам являются апноэ, нарушение терморегуляции (гипо- и гипертермия), в свою очередь, нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, срыгивания) является ведущим клиническим признаком позднего (>14 дней) НЭК. Одновременное снижение уровня гемоглобина и уровня количества тромбоцитов при рождении и в динамике связаны с развитием НЭК. Независимыми факторами риска развития раннего НЭК у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении являются нарушение толерантности к энтеральному питанию, ранний сепсис, тяжелая анемия и гемодинамически значимый ОАП являются ($p < 0,001$).

2. Белок, связывающий жирные кислоты является ранним биомаркером развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей. Последовательное измерение уровня БЖСК в сыворотке крови является маркером для ранней диагностики и обладает высокой диагностической ценностью при НЭК. Динамика уровня БЖСК взаимосвязана с тяжестью течения и стадией НЭК.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии и кафедры детских хирургических болезней ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в лечебно-диагностическую деятельность отделения реанимации новорожденных ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко», г. Томска.

Степень достоверности результатов

Диссертационное исследование выполнено в период 2019-2022 гг. при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), проект №20-315-90040 «Ранняя диагностика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей».

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации.

Апробация исследовательской работы

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов и тезисов на Всероссийской итоговой 80-й научной конференции им. Н.И. Пирогова, секция молодых ученых (г. Томск, 2021 год), конкурсе молодых ученых XIX Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2022 год), 81-й Всероссийской с международным участием научной конференции им. Н.И. Пирогова (г. Томск, 2022 год).

По теме работы опубликовано 8 печатных работ, 6 из которых входят в перечень ВАК и 3 из них – в международную базу цитирования Scopus.

Декларация личного участия автора

Обзор зарубежной и отечественной научной литературы по теме исследования, оформление заявки на финансовую поддержку в РФФИ, проведение клинического обследования недоношенных новорожденных детей, ретроспективный и проспективный анализ данных историй болезни, набор биологического материала, анализ полученных результатов, выполнение статистической обработки данных, подготовка публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты ретроспективного когортного исследования

При анализе течения беременности и родов выявлено, что среди беременных женщин лица, имевшие многоплодную беременность, составили 6%. У 57,7% женщин исследуемой группы при выявленных признаках хронической фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода беременность протекала с угрозой прерывания на разных сроках. У 38% женщин была отмечена отслойка плаценты. У 52% пациенток родоразрешение было выполнено путем кесарева сечения, 75% из них в экстренном порядке. Однако, различий в исследуемых группах получено не было.

Среди недоношенных новорожденных с НЭК преобладали мальчики (57%). По антропометрическим данным и гестационному возрасту различий при рождении среди групп не обнаружено. При анализе вида вскармливания, во всех группах преобладали естественное и смешанное виды вскармливания, достоверных различий между группами обнаружено не было.

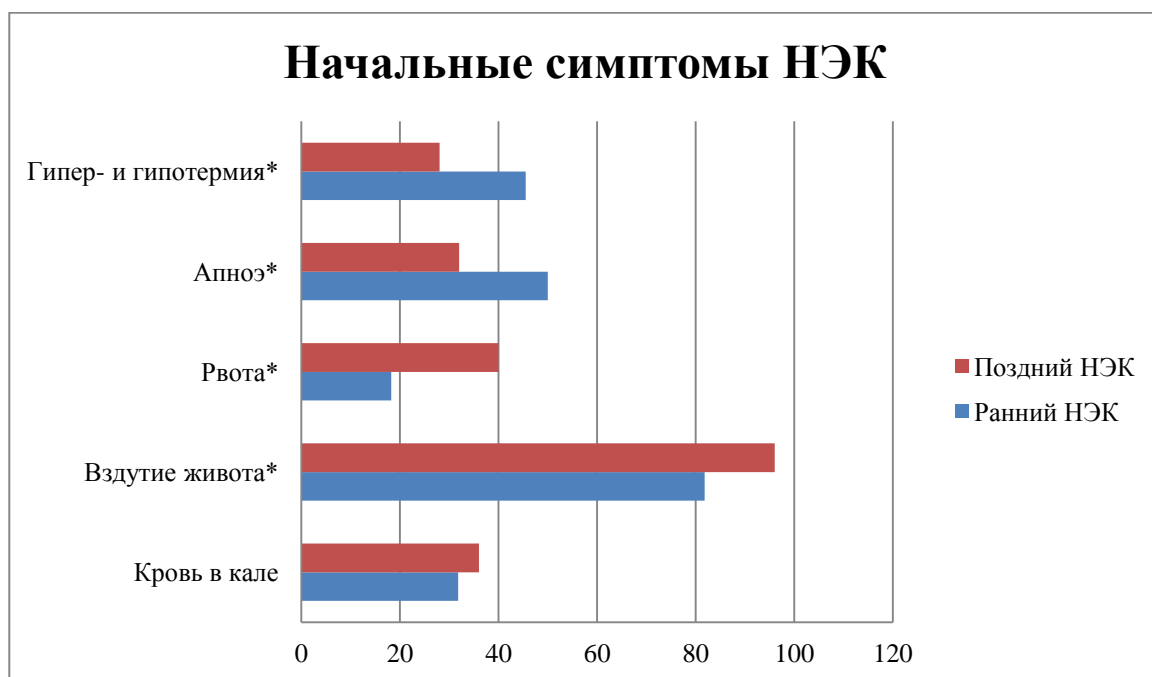
Общая медиана возраста начала заболевания среди детей с НЭК составила 20 (8,26) дней, количество детей с оценкой по шкале Апгар ≤ 3 баллов через 1 минуту после рождения в группе с ранним началом была достоверно выше, чем в группе с поздним началом и группе сравнения ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о том, что одним из звеньев патогенеза некротизирующего энтероколита является хроническая и острая гипоксия.

В половине случаев (48,9%) родоразрешение проходило естественным путем. Среди пренатальных факторов риска НЭК рассматривались: длительный безводный период (≥ 18 часов) в 10 случаях (21,2%), 9 случаев гестационной гипертензии (19%), 6 случаев гестационного диабета (10,6%) и 20 случаев пренатального применения глюкокортикоидов (42,5%), однако, в частоте исследуемых признаков статистически значимых отличий не получено. Это говорит нам о том, что в нашем исследовании не выявлено предрасполагающих факторов риска развития НЭК у преждевременно рожденных детей со стороны матери, которые могли бы помочь в прогнозировании НЭК в антенатальном периоде.

Была проанализирована структура сопутствующей патологии у недоношенных новорожденных детей. Среди сопутствующей патологии встречались: 14 случаев (29,7%) ретинопатии недоношенных, 22 случая (46,8%) бронхолегочной дисплазии (БЛД), 12 случаев (25,5%) перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) и 20 случаев (42,5%) внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) ≥ 3 стадии. 10 (21,3%) больных умерли во время госпитализации. Доля детей с ВЖК ≥ 3 степени в группе с ранним началом была выше, чем в группе с поздним началом ($p < 0,05$). На

основании полученных данных отмечено, что в группе недоношенных детей без НЭК реже встречался сепсис ($p < 0,001$), открытый артериальный проток ($p < 0,001$), тяжелая анемия ($p < 0,05$) и летальность в данной группе была ниже практически на 10% ($p < 0,05$), что обусловлено, в первую очередь, течением самого НЭК. Не было достоверной разницы в доле детей с ретинопатией недоношенных, сепсисом, БЛД, ПВЛ, ОАП и по уровню смертности между двумя группами.

Частота НЭК III стадии и частота хирургических вмешательств в группе с ранним началом были выше, чем в группе с поздним началом, и различия были статистически значимыми ($p < 0,05$), что свидетельствует о том, что у пациентов с ранним развитием НЭК заболевание протекает гораздо тяжелее. Апноэ, гипер- либо гипотермия чаще встречались в группе с ранним началом ($p < 0,05$), а нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, застойное содержимое в желудке и рвота) – в группе с поздним началом ($p < 0,05$) (рисунок 1). Полученные данные могут помочь в прогнозировании времени развития НЭК в совокупности с лабораторно-инструментальными данными.

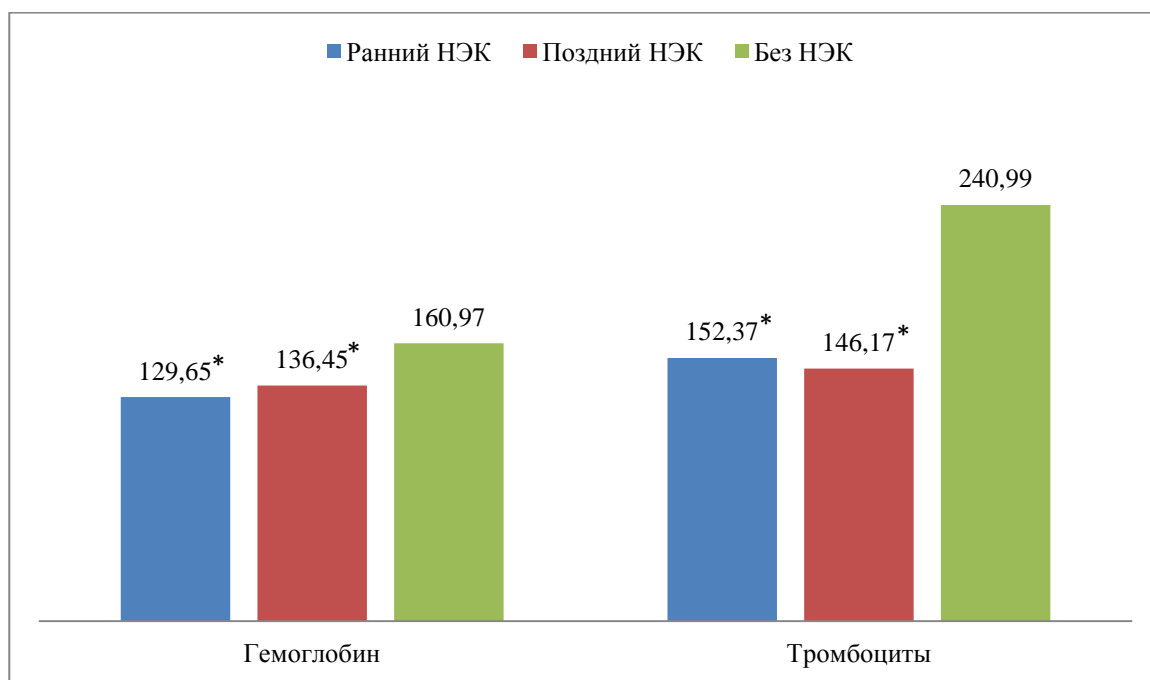


* – различия между группами статистически значимы $p < 0,05$

Рисунок 1 - Сравнение клинических признаков НЭК между группами

Особое место в диагностике некротизирующего энтероколита занимает лабораторная диагностика. На момент рождения (T_0) достоверные различия отмечены только лишь в общем анализе крови, а именно, в уровне гемоглобина и тромбоцитов. В группе детей с НЭК по сравнению с детьми без НЭК наблюдается сниженное количество тромбоцитов и более низкий уровень гемоглобина при рождении ($p < 0,05$), что может быть одним из маркеров развития НЭК у недоношенных новорожденных детей. При этом,

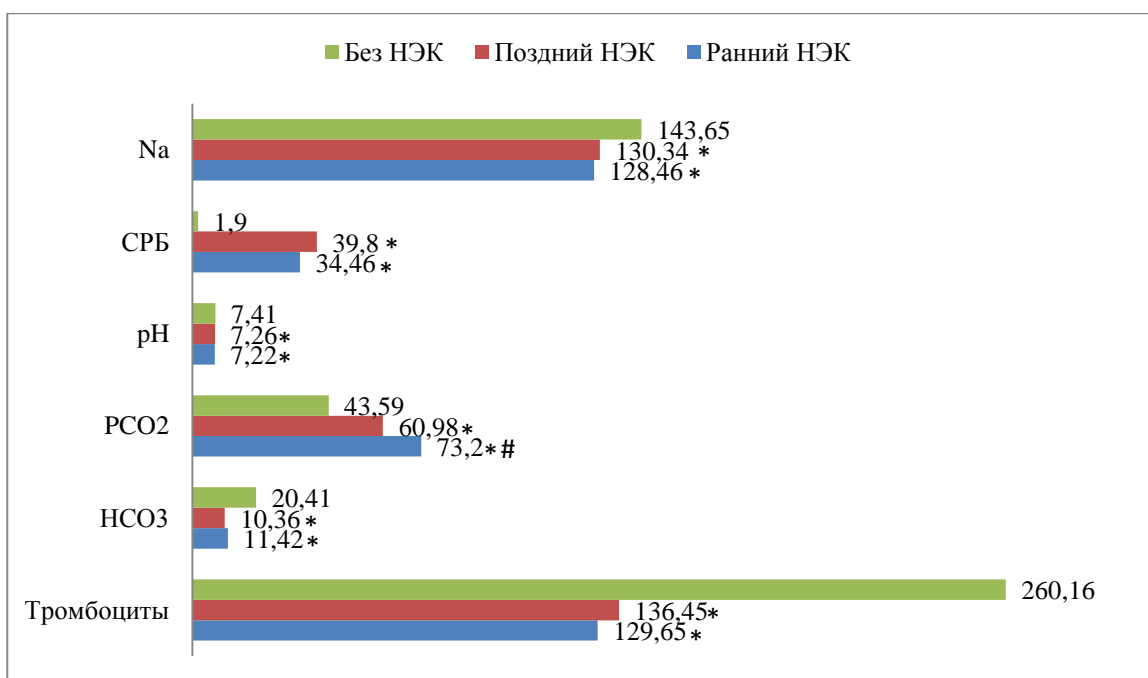
между группой I (ранний НЭК) и группой II (поздний НЭК) таковых различий не наблюдается (рисунок 2). В остальных лабораторных исследованиях среди групп недоношенных новорожденных детей с/без НЭК различий не выявлено, что подчеркивает тот факт, что существует проблема ранней (доклинической) диагностики и необходим поиск ранних лабораторных биомаркеров данного заболевания. Часто лабораторные исследования при НЭК неспецифичными.



* – различия с группой сравнения (дети без НЭК) статистически значимы $p < 0,05$

Рисунок 2 – Различия в уровнях гемоглобина и количестве тромбоцитов между группами

При сравнении показателей лабораторных анализов на момент клинических проявлений НЭК и 14-16 сутки жизни у детей без НЭК (T_1) пациентов исследуемых групп установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) в кислотно-щелочном состоянии, в группе детей с НЭК отмечены признаки метаболического ацидоза – снижение уровня бикарбоната (HCO_3), компенсаторное повышение парциального давления углекислого газа (pCO_2), снижение уровня pH. В биохимическом анализе крови отмечен рост уровня С-реактивного белка и гипонатриемия; а в общем анализе крови сохраняется тромбоцитопения, однако, уже без значимого снижения гемоглобина. В остальных показателях значимых различий не обнаружено. Стоит отметить, что были выявлены различия в уровне парциального давления углекислого газа между группами с ранним и поздним началом НЭК (рисунок 3).



* – различия с группой сравнения (дети без НЭК) статистически значимы $p < 0,05$; # - различия между I и II группами статистически значимы $p < 0,05$

Рисунок 3 – Различия в уровнях гемоглобина и количестве тромбоцитов между группами

Следующим шагом во время проведения исследования была поставлена задача определить клинико-метаболические факторы риска развития НЭК у недоношенных новорожденных при рождении и в ранний неонатальный период.

С этой целью был проведен анализ факторов риска развития раннего НЭК. При сравнении групп обнаружено, что факторами риска развития НЭК в течение первых 14 дней жизни (ранний НЭК) являются:

- ≤ 3 баллов через 1 мин после рождения по шкале Апгар;
- гемодинамически значимый ОАП;
- ранний сепсис (первые 14 дней);
- нарушение толерантности к энтеральному питанию;
- инфузия вазоактивных препаратов;
- гемотрансфузия;
- тяжелая анемия.

Эти факторы риска для некротизирующего энтероколита являются взаимосвязанными и могут суммироваться, увеличивая вероятность развития заболевания у недоношенных новорожденных детей. Раннее определение и эффективное управление вышеуказанными факторами риска имеют важное значение для снижения риска развития НЭК и повышения выживаемости и благополучия новорожденных.

Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов риска развития раннего НЭК

Приняв в качестве зависимой переменной частоту возникновения НЭК с ранним началом и используя вышеперечисленные показатели со статистической значимостью в однофакторном анализе в качестве независимых переменных, был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого показали, что нарушение толерантности к энтеральному питанию, ранний сепсис, тяжелая анемия и гемодинамически значимый ОАП были независимыми факторами риска развития раннего НЭК у недоношенных детей с экстремальной и очень низкой массой тела при рождении ($p < 0,05$).

В текущем исследовании впервые определены факторы риска раннего развития (<14 дней жизни) некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Оценка клинических симптомов и лабораторных анализов при наблюдении за недоношенными новорожденными детьми играет важную роль для раннего выявления и эффективного лечения некротизирующего энтероколита, а так же может способствовать снижению заболеваемости и смертности от данного заболевания.

Результаты проспективного когортного исследования

Диагноз НЭК был выставлен на основании клинических данных (нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, застойное содержимое в желудке и срыгивания), снижение/отсутствие перистальтики кишки, положительный тест на скрытую кровь в кале или примесь крови в кале, которая определялась визуально, болезненность, отек и гиперемия передней брюшной стенки с расширенными пальпируемыми петлями кишки) и рентгенологических признаков (расширение петель кишки, признаки кишечной непроходимости, пневматоз кишки и газ в воротной вене).

Среди детей, страдающих НЭК, стадия I была выставлена в 10 (43,5%) случаев; стадия II – 10 (43,5%) и у 3 (13%) детей развилась III стадия заболевания (рисунок 4).

■ Стадия I ■ Стадия II ■ Стадия III

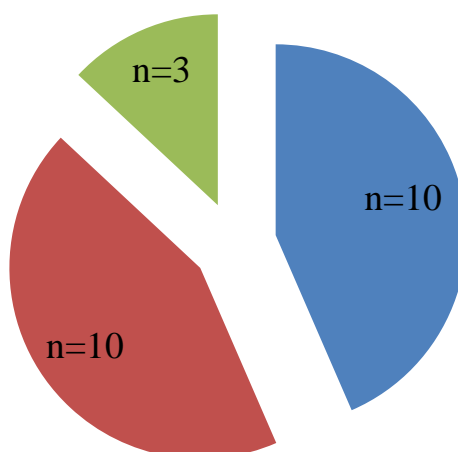


Рисунок 4 – Деление НЭК по стадиям в группе I

Всем недоношенным новорожденным проводилось клиническое обследование, рентгенография брюшной полости, лабораторные исследования и измерение уровня БСЖК в сыворотке крови на разных временных этапах исследования.

Сравнение исследуемых групп по гестационному возрасту и антропометрическим данным не выявило достоверных.

Доля детей с оценкой по шкале Апгар ≤ 3 баллов через 1 минуту после рождения в группе с НЭК была выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены при ретроспективном анализе, что подтверждает тот факт, что низкая оценка (≤ 3 баллов) в первую минуту жизни по шкале Апгар является фактором риска развития НЭК. Возраст начала клинических проявлений НЭК составил 16 (8, 22) дней. В структуре вскармливания преобладал смешанный вид, больше половины детей в обеих группах были рождены методом кесарева сечения, различия между группами незначимы ($p > 0,05$).

Среди пренатальных факторов риска НЭК рассматривались: длительный безводный период (≥ 18 часов) в 6 случаях (26%), 4 случая гестационной гипертензии (17,3%), 4 случая гестационного диабета (17,3%) и 9 случаев пренатального применения глюкокортикоидов (39,1%), однако, в частоте исследуемых признаков статистически значимых отличий не получено.

В группе НЭК достоверно чаще встречались следующие сопутствующие заболевания: сепсис ($p < 0,001$), открытый артериальный проток ($p < 0,001$), тяжелая анемия ($p < 0,05$). Частота РДС, ретинопатии

недоношенных, БЛД, перивентрикулярной лейкомаляции и ВЖК в группе сравнения не отличается от таковой в группе детей, страдающих НЭК.

При клиническом обследовании детей с НЭК ведущим клиническим симптомом в 22 (95,6%) случаев было выявлено нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, застойное содержимое в желудке и рвота).

По результатам рентгенологического исследования обнаружено: расширение петель кишки у 13 (56,5%) новорожденных, пневматоз кишки – 13 (56,5%), фиксированная петля у 8 (34,7%), пневмоперитонеум у 3 (13%). У группы сравнения данные признаки не встречались. По данным ультразвукового исследования сердца отмечена разница в частоте наличия гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП) ($p < 0,05$). В каждой из исследуемых групп ОАП встречался в 10 случаях – 43,4% (группа с НЭК) против 20% (группа сравнения), рисунок 5. Данное наблюдение еще раз подчеркивает факт того, что гемодинамически значимый ОАП играет существенную роль в патогенезе некротизирующего энтероколита.

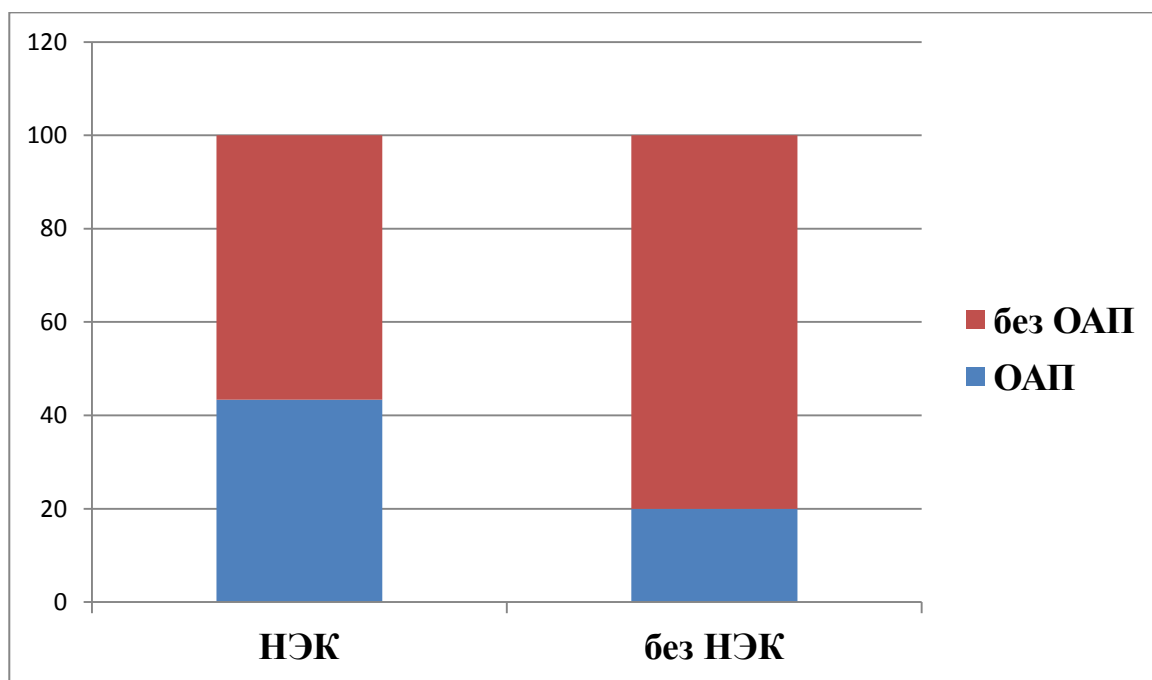


Рисунок 5 – Наличие/отсутствие ОАП в зависимости от НЭК

При рождении (T_1), в общем анализе крови, статистически значимая разница отмечена в уровне гемоглобина ($103,5 \pm 12,8$ против $122,1 \pm 14,4$ г/л, $p=0,006$) и количестве тромбоцитов ($97,83 \pm 45,47$ против $227,80 \pm 49,44 \cdot 10^9$ /л, $p < 0,001$). В остальном, среди исследуемых показателей, различий в двух группах выявлено не было.

Во время клинических проявлений НЭК и на 14 день жизни в группе сравнения (T_2) различия в снижении количества тромбоцитов и уровня гемоглобина сохраняется. В биохимическом анализе крови присутствует

достоверная разница, более, чем в 80 раз в уровне С-реактивного белка (СРБ). Уровень парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$) значительно увеличивается на момент постановки диагноза НЭК. На данные показатели в совокупности с клинико-инструментальной картиной можно ориентироваться при постановке диагноза некротизирующий энтероколит. Также отмечено, что при сравнении лабораторных данных двух временных периодов (T_1 и T_2), обращает на себя внимание прогрессирование анемии ($103,5 \pm 12,8$ против $80,47 \pm 9,8$ г/л, $p < 0,05$) среди недоношенных новорожденных с НЭК. Анемия, тромбоцитопения и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) часто наблюдаются при НЭК, особенно в тяжелых случаях.

Регрессионный анализ

Основываясь на полученных выше результатах был выполнен регрессионный анализ. Hb_1 , PLT_1 (уровень гемоглобина и тромбоцитов при рождении) были включены в бинарную логистическую регрессию, и результат показал, что Hb_1 (OR 0,813, $p < 0,001$) и PLT_1 (OR 0,992, $p = 0,001$) являются независимыми факторами риска для прогнозирования НЭК.

Уравнение регрессии можно выразить как:

$$\ln(P/(1 - P)) = 2,801 - 0,207 \text{Hb}_1 - 0,008 \text{PLT}_1$$

Роль белка, связывающего жирные кислоты в диагностике некротизирующего энтероколита

Поскольку НЭК характеризуется нарушением проницаемости стенки кишки, кишечный белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), является одним из наиболее перспективных биомаркеров. Этот небольшой цитоплазматический белок, расположенный в энтероцитах, проникает в системный кровоток после разрушения клетки, где может быть успешно определен [Cistola D.P. et al., 1996].

Уровень БСЖК в текущем исследовании определялся у недоношенных новорожденных детей проспективной части исследования (группа I – 23 пациента с НЭК и группа II – 30 пациентов без НЭК).

Уровень БСЖК оказался значимо выше в группе пациентов с НЭК как при рождении, так и на момент постановки диагноза ($p < 0,001$) (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение уровня БЖСК (нг/мл) в исследуемых группах

Показатель	Группа I (n = 23)	Группа II (n = 30)	p
	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)	
БЖСК при рождении	12,53 (11,8; 25,4)	3,12 (2,1;4,9)	<0,001
БЖСК при диагностике НЭК (в группе II – на 14 день жизни)	238,34 (84,5; 532,8)	3,16 (2,3; 4,9)	<0,001

Уровень БЖСК в течение первых 24 часов после рождения в основной группе составил 12,53 нг/мл, что было значимо выше, чем в контрольной группе – 3,12 нг/мл. Полученные результаты могут указывать на то, что поражение кишки при некротизирующем энтероколите – это длительный хронический процесс, который начинается еще внутриутробно, необходимы дальнейшие исследования в данной области. Обнаружено, что концентрация БЖСК значимо увеличивается в соответствии со стадией НЭК: чем выше стадия, тем выше уровень концентрации белка в сыворотке (таблица 2).

Таблица 2 – Уровень БЖСК (нг/мл) в зависимости от стадии НЭК

	n	БЖСК при постановке НЭК	ККВ	p
		Me (25%; 75%)		
Стадия I	10	118,84 (77,8-184,4)	12,9	0,001
Стадия II	10	285,15 (129,1-337,2)		
Стадия III	3	632,45 (619,3-647,5)		
		БЖСК через 1 неделю после постановки диагноза		
Стадия I	10	21,13 (12,4-24,3)	12,8	0,001
Стадия II	10	36,84 (25,7-55,7)		
Стадия III	3	566,35 (545,6-601,3)		

Примечание: ККВ – критерий Краскела-Уоллиса

Отмечено, что уровень белка выражено снижается ($p < 0,001$) через 1 неделю после установления диагноза начале лечения НЭК на I и II стадиях заболевания, однако, остается практически на том же уровне на III стадии НЭК. Кроме того, продемонстрировано, что высокие значения БЖСК через 1

неделю после установки диагноза НЭЖ связаны с тяжестью НЭЖ. Более высокие уровни БСЖК в сыворотке через 1 неделю после установки диагноза НЭЖ были обнаружены у детей с III стадией по сравнению с I и II стадиями. Уровень БСЖК в сыворотке постепенно снижался в течение недели после установки диагноза и начале лечения на I и II стадиях и оставался практически неизменным на стадии III (рис. 7).

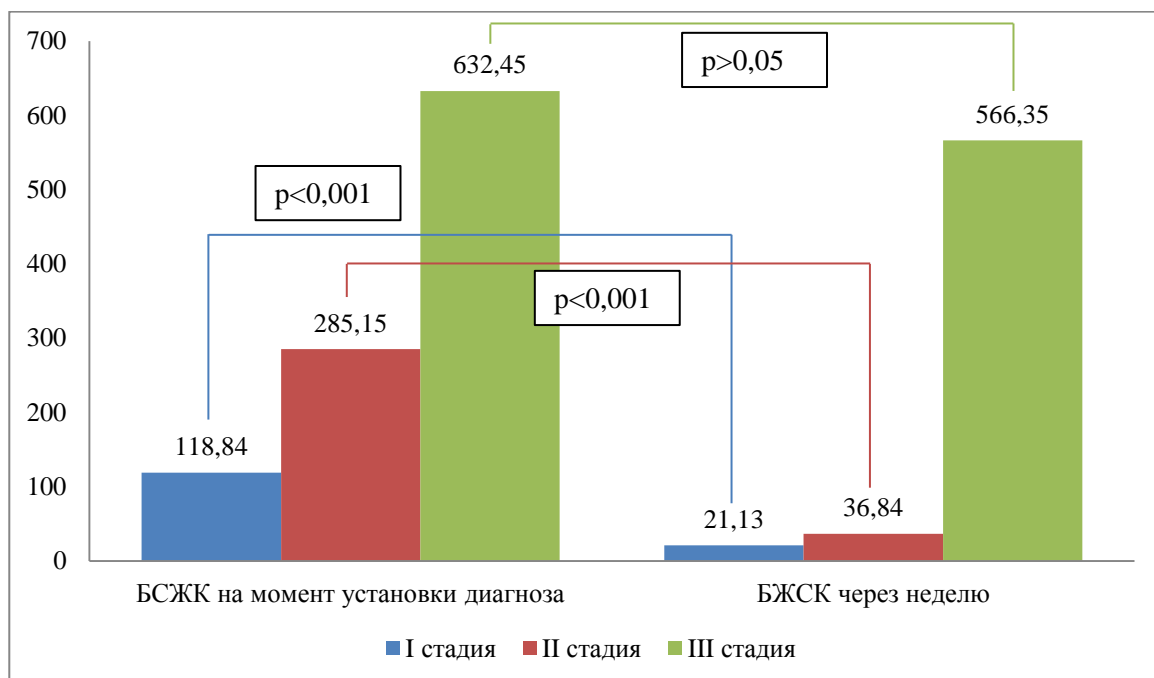


Рисунок 6 – Динамика уровня БСЖК при НЭЖ в зависимости от стадии

При втором контрольном измерении уровня БСЖК в сыворотке (клинико-инструментальные проявления НЭЖ), отмечено, что средняя концентрация БСЖК в сыворотке контрольной группы составила 3,16 нг/мл, а в основной группе – 238,34 нг/мл, что значительно выше по сравнению с БСЖК при рождении ($p < 0,001$). Средняя концентрация БСЖК в сыворотке спустя неделю после установления диагноза НЭЖ в исследуемой группе составила 115,31 нг/мл, что стало ниже по сравнению с БСЖК на момент постановки диагноза ($p < 0,001$).

Была построена ROC-кривая для уровня сывороточного БСЖК в качестве маркера для прогнозирования НЭЖ с чувствительностью 94,4% и специфичностью 100%. Кроме того, отмечено, что сывороточный БСЖК имеет 100% чувствительность и 100% специфичность в качестве маркера для диагностики НЭЖ (рис 7).

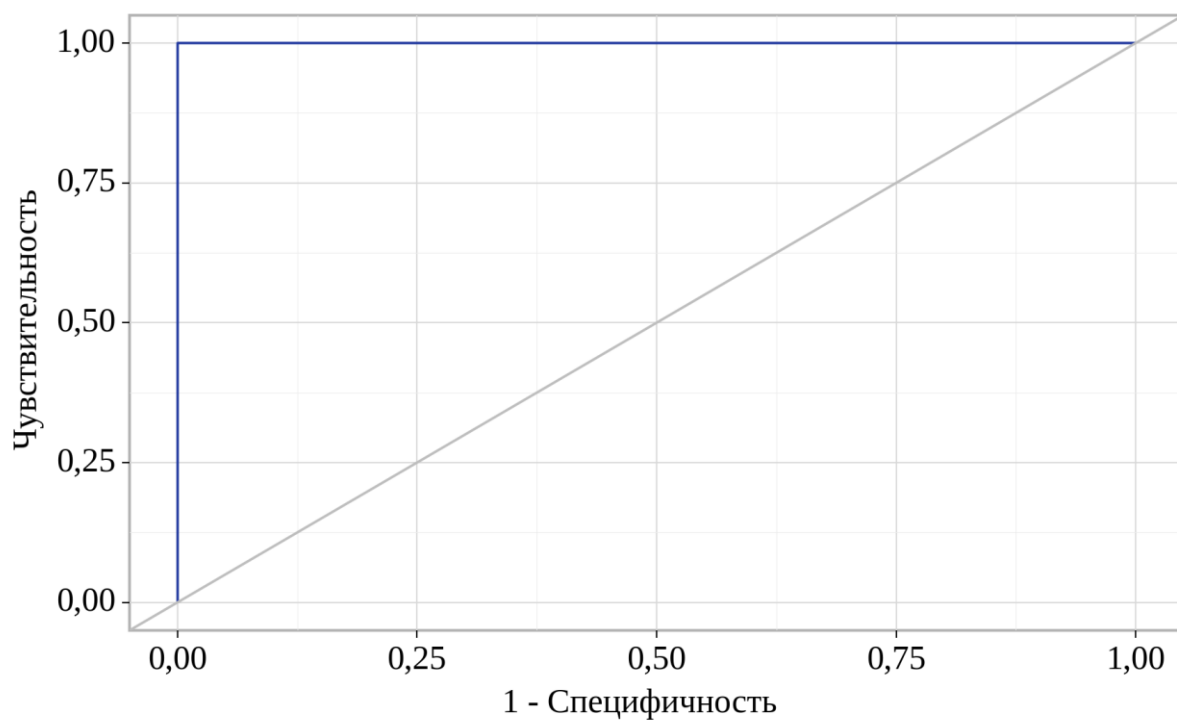


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития НЭК от уровня БСЖК

Пороговое значение показателя БСЖК при рождении в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 7,6 нг/мл. Чувствительность и специфичность модели составили 94,4% и 100,0%, соответственно.

Наши результаты показывают, что БСЖК обладает диагностическими и прогностическими свойствами. БСЖК является потенциально полезным биомаркером для НЭК.

ВЫВОДЫ

1. У недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при раннем некротизирующем энтероколите достоверно чаще регистрировались гипо- и гипертермия и апноэ ($p < 0,05$), при позднем развитии заболевания достоверно чаще наблюдается нарушение к толерантности к пище (вздутие живота, застойное содержимое в желудке, рвота) ($p < 0,05$).
2. Анемия тяжелой степени с сочетанием с тромбоцитопенией являются фактором риска развития раннего НЭК. Изменения метаболического статуса в обеих группах в острую фазу заболевания характеризовались признаками метаболического ацидоза (снижение уровня бикарбонатов, повышение парциального давления углекислого газа, снижение pH). При этом степень выраженности метаболических поражений не коррелировала с тяжестью заболевания.
3. У недоношенных новорожденных без признаков НЭК уровень БСЖК на протяжении неонатального периода не имел тенденции к увеличению и его уровень не зависел от характера вскармливания, использования гормональной терапии перед родами.
4. У недоношенных новорожденных с НЭК уровень БСЖК был достоверно выше по сравнению с детьми группы контроля и составлял в первые сутки жизни 12,53 нг/мл и 3,12 нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Повышение уровня БЖКК зависело от степени тяжести НЭК. К 7 суткам от начала заболевания отмечалось достоверное снижение показателей БСЖК в группах недоношенных новорожденных с НЭК I и II ст. При III ст НЭК наблюдалась лишь тенденция к снижению, статистически незначимая.
5. Гипо- и гипертермия, апноэ, ранняя тяжелая анемия, развитие НЭК в первые 2 недели жизни, в сочетании с неспецифическими факторами (сепсис, нарушение толерантности к пище) являются прогностически неблагоприятными факторами для развития тяжелого течения НЭК).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты исследования могут быть использованы практическими врачами-неонатологами для выделения групп высокого риска по развитию некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела для своевременной профилактики и лечения заболевания.
2. В комплекс обследования всем детям из группы риска рекомендовать в первые сутки жизни определение БСЖК. При наличии изменений проводить контроль за динамикой данного показателя.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Некоторые аспекты этиопатогенеза и диагностики некротизирующего энтероколита у детей / Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Девальд Э.В. и др. // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2021. – №3(86). – С. 21–26. **ИФ РИНЦ 0,479.**
2. Ким Л.В. Результаты лечения некротизирующего энтероколита в Томской области / Ким Л.В., Желев В.А. // *Сборник материалов 80-й студенческой научной конференции им. Н.И. Пирогова*. – 2021. – С. 337–338.
3. Ким Л.В. Прогностическая и диагностическая ценность белка, связывающего жирные кислоты в кишечнике при некротизирующем энтероколите (серия случаев) / Ким Л.В., Желев В.А. // *Сборник материалов 81-й студенческой научной конференции им. Н.И. Пирогова*. – 2022. – С. 269.
4. Ким Л.В. Опыт лечения некротизирующего энтероколита в Томской области / Ким Л.В., Желев В.А., Романова А.А. // *Российский педиатрический журнал*. – 2022. – №3(1). – С. 144. **ИФ РИНЦ 0,345.**
5. Ким Л.В. Ранняя диагностика некротизирующего энтероколита / Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Люлька Т.С. // *Вопросы практической педиатрии*. – 2022. – №17(2). – С. 148–152. **ИФ РИНЦ 0,749.**
6. Ким Л.В. Диагностическое значение белка, связывающего жирные кислоты, при некротизирующем энтероколите новорожденных / Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В. // *Вопросы практической педиатрии*. – 2022. – №17(4). – С. 13–16. **ИФ РИНЦ 0,749.**
7. Некротизирующий энтероколит у недоношенных детей: состояние кишечного барьера, особенности метаболизма витамина d и их генетическая регуляция / Лошкова Е.В., Прудникова В.К., Рафикова Ю.С., Ким Л.В. и др. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2022. – № 202(6). – С. 61–75. **ИФ РИНЦ 0,848.**
8. Ким Л.В. Клинико-анамнестические особенности течения некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей / Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Девальд Э.В. // *Вопросы практической педиатрии*. – 2023. – №18(4). – С. 23–28. **ИФ РИНЦ 0,749.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НЭК – некротизирующий энтероколит
БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты
ОНМТ – очень низкая масса тела
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
ОАП – открытый артериальный проток
РН – ретинопатия недоношенных
БЛД – бронхолегочная дисплазия
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
РДС – респираторный дистресс-синдром