

Саврский А.А., Севковский И.А., Аверин В.И., Мараховский К.Ю., Махлин А.М., Валек Л.В., Силина Е.В., Анисимова Е.В., Устинович Е.В., Полещук В. Ю., Качан А.А.

НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Республиканский научно-практический центр детской хирургии (РНПЦ детской хирургии), г. Минск, Беларусь;
 Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Savsky A.A., Sevkovsky I.A., Averin V.I., Marakhovsky K.Yu., Makhlin A., Valek L.V., Silina E.V., Anisimova E.V., Ustinovich E.V.,
 Poleshuk V.Yu., Kachan A.A.

NECROTIZING ENTEROCOLITIS OF NEWBORNS – PRESSING ISSUES AND FACTORS PROGNOSTICATING TREATMENT OUTCOME

State institution «Republican Scientific and practical Center of Pediatric Surgery», Republic of Belarus, Minsk;
 Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Republic of Belarus, Minsk

Резюме

В статье представлены результаты ретроспективного анализа лечения 71 новорожденного с некротизирующим энтероколитом, поступившего в Центр детской хирургии за период с 2007 до 2015 г. Проанализированы особенности течения беременности, родов, объем и качество оказанной помощи при родовспоможении, длительность нахождения новорожденных в отделениях реанимации, характер лечения, время начала и методика наращивания энтерального питания, клинико-лабораторные данные начальных проявлений и манифестации некротизирующего энтероколита на этапах оказания специализированной помощи до поступления в хирургический стационар. Анализ данных проводился с применением компьютерной on-line программы «<https://medcalc.net/stats/>». Определены наиболее значимые факторы, влияющие на исход НЭК у доношенных и недоношенных пациентов с учетом массы тела при рождении и гестационного возраста, а также выделены группы риска среди беременных женщин и различных категорий недоношенных новорожденных.

Установлено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на исход некротизирующего энтероколита у доношенных и недоношенных детей являются: масса тела при рождении и гестационный возраст.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, факторы риска, масса тела при рождении, гестационный возраст, недоношенные дети

Abstract

The article presents the results of retrospective analysis of treatment of 71 newborns with necrotizing enterocolitis admitted to the Centre of Pediatric Surgery from 2007 to 2015. Peculiarities related to the course of pregnancy, labor, volume and quality of rendered aid at labor, duration of newborns' stay at the resuscitation departments, treatment type, time of beginning and method of enteral feeding raising, clinical and laboratory data of initial manifestations and signs of necrotizing enterocolitis at the stages of rendering specialized aid before admittance to the hospital. Data are analyzed using <https://medcalc.net/stats/> online program.

The most significant factors influencing the outcome of NEC in mature and premature patients considering the body mass at birth and gestational age are established. Groups of risk among pregnant women and premature newborns are revealed.

It is established that the most significant factors influencing the outcome of NEC in premature and mature children are represented by the body mass at birth and gestational age.

Key words: necrotizing enterocolitis, risk factors, body mass at birth, gestational age, premature children

Введение

В последние годы в Республике Беларусь наблюдается рост количества новорожденных с низкой массой тела, а также недоношенных детей, имеющих хроническую внутриутробную гипоксию и другие неблагоприятные факторы, влияющие на физическое и функциональное развитие [5]. Одним из наиболее тяжелых, требующих неотложной помощи, является НЭК – заболевание, вызываемое инфекционными агентами на фоне незрелости механизмов местной защиты, гипоксически-ишемического повреждения слизистой кишечника с генерализацией воспалительной реакции [10].

К факторам риска развития НЭК относят: ухудшение микроциркуляции кишечника, артериальную гипотензию и полицитемию, вазоспазм и тромбоз болию, незрелость иммунной системы, питательные смеси, бактериальную инвазию, непереносимость лактозы, наличие врожденной патологии ЖКТ [6, 12]. Важную роль в патогенезе НЭК играет централизация кровообращения, кровоизлияние и тромбоз сосудов кишечной стенки, возникающие вследствие перенесенной перинатальной гипоксии и асфиксии [3, 8, 10].

Бактериальная колонизация кишечника новорожденного в реанимационных отделениях и на этапах выхаживания протекает аномально и зависит от особенностей микробного пейзажа самих отделений. Этиологическое значение в развитии НЭК могут иметь аэробные и анаэробные бактерии, вирусы, грибы рода *Candida* и т.д. [11]. Воспалительные изменения происходят преимущественно в терминальном отделе подвздошной кишки и восходящей части поперечно-ободочной кишки. Нередким также бывает тотальное и субтотальное поражение кишечника [2].

Клинические проявления НЭК условно делят на системные, абдоминальные, генерализованные. Степень выраженности этих симптомов определяет тяжесть заболевания [7, 8, 10]. Заболевание имеет различные формы: молниеносное, острое, подострое течение, характерные для разных групп новорожденных.

Появление непереносимости энтерального питания и изменение характера стула являются ранними симптомами данного заболевания.

Пациенты с НЭК определяют уровень заболеваемости новорожденных в развитых странах и формируют показатели постнатальных потерь [7, 13].

Наиболее подверженной НЭК с высокими показателями смертности (20–80%) считается группа недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и сроком гестации менее 28 недель. Эти пациенты имеют высокую вероятность возникновения сепсиса с тяжелыми последствиями, высокую степень нарушений психомоторного развития, проблемы питания и развития [4]. В литературе имеется ограниченное число работ по НЭК, в основном посвященных отдельным вопросам тактики при данной патологии [1, 5, 9], особенностям хирургического лечения, отдаленным результатам, а также анализу летальности. Отсутствие единых параметров оценки отдаленных результатов, связанных с различной интерпретацией стадий и тяжести заболевания, типов хирургического вмешательства, сроков наблюдения, стандартов интенсивной терапии создает необходимость объединить эти данные с целью обобщения результатов лечения. Важным является прогнозирование возникновения, развития и клинического исхода НЭК, разработка профилактических мероприятий. Основой для этого служит ранняя клиническая и лабораторная диагностика, поиск потенциальных биомаркеров.

Целью данной работы является установление значимости факторов риска возникновения некротизирующего энтероколита с определением наиболее информативных неинвазивных методов диагностики и разработки алгоритма оказания медицинской помощи новорожденным, в том числе и недоношенным, при некротизирующем энтероколите (НЭК).

Основным методом исследования являлся ретроспективный анализ результатов лечения новорожденных с НЭК и проспективное исследование пациентов с этой патологией на этапах выхаживания недоношенных детей и хирургическом стационаре.

Материалы и методы исследования

На первом этапе данной работы был проведен ретроспективный анализ и сформирована электронная база данных всех пациентов в период с 2007 до 2015 г. с некротизирующим энтероколитом (наличие этого заболевания явилось критерием включения в исследуемую группу). Все дети поступили по экстренным показаниям из отделений реанимации новорожденных РНПЦ «Мать и дитя» и городского роддома №2 г. Минска для хирургического лечения. Общая численность недоношенных детей составила 97,2% от общего количества.

Был проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, включая особенности течения беременности, родов, объема и качества оказанной помощи при родовспоможении, длительности нахождения в отделениях реанимации, характера лечения, времени старта и методик наращивания энтерального питания, клинико-лабораторных данных, начальных проявлений и манифестации некротизирующего энтероколита на этапах оказания специализированной помощи до поступления в хирургический стационар. Подготовлены, выделены и систематизированы данные для подробного анализа клинических и лабораторных показателей состояния пациентов этой группы на этапе оказания хирургической помощи. Учтены время, качественно-количественный объем предоперационной подготовки для стабилизации состояния недоношенных детей, вид и объем оперативного вмешательства, его осложнения, повторные операции, длительность пребывания в стационаре, особенно в отделении интенсивной терапии и реанимации, исход заболевания.

Статистическая обработка результатов проведена в компьютерной on-line программе «<https://medcalc.net/stats/>». Анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения выполнен с использованием критерия Шапиро – Уилка; при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения при оценке различий между группами были использованы параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна – Уитни.

Меры центральной тенденции и рассеивания данных рассчитаны при помощи методов описательной статистики; количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала (95% ДИ), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%/75% квартилей]. Далее по тексту квартили отмечались квадратными скобками, а доверительные интервалы – круглыми. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p < 0,05$.

Для включения в исследования была отображена 71 карта стационарного пациента. Гестацион-

ный возраст детей исследуемой группы на момент рождения составил 225,07 (217,2–232,98) дней, вес на момент рождения составил 1742,9 (1534,7–1951,1) грамм. Большинство пациентов в анализируемой группе составили мальчики (71,84%).

При переводе детей в хирургический стационар использовались критерии для определения стадий НЭК по классификации Bell в модификации Walsh и Kliegman (1986 г.). После клинического осмотра в условиях неонатальных реанимационных отделений, выполнения инструментальных (УЗИ, рентгенограмма органов брюшной полости) и лабораторных исследований (кислотно-щелочное состояние, общий анализ крови с тромбоцитами) и констатации хирургической стадии (начиная с 26 стадии) пациенты переводились в хирургический стационар. Транспортировка осуществлялась специализированной неонатальной реанимационной бригадой. В случае выявления признаков перфорации кишечника и наличия напряженного пневмоперитонеума для обеспечения адекватной респираторной поддержки и стабилизации гемодинамики пациентам выполнялось дренирование брюшной

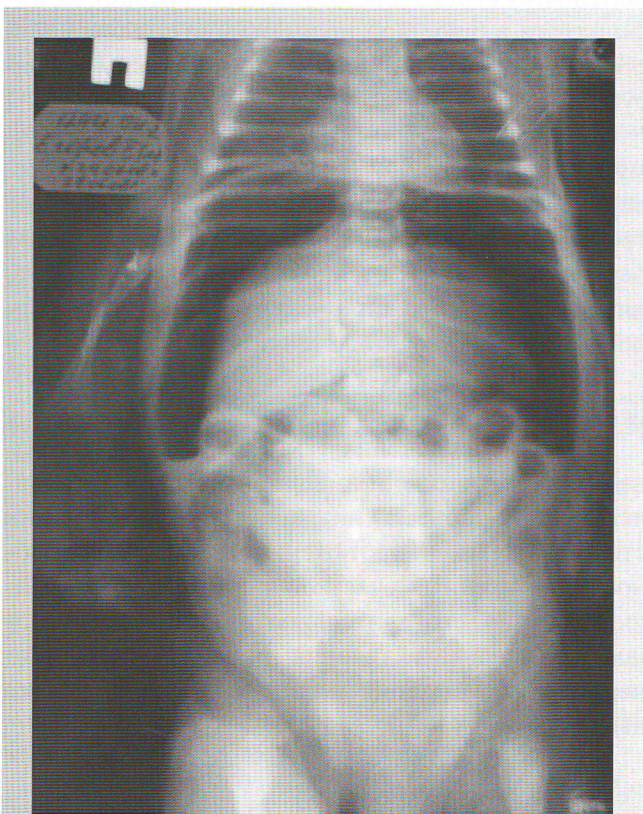


Рис. 1. Рентгенограмма пациента с пневмоперитонеумом

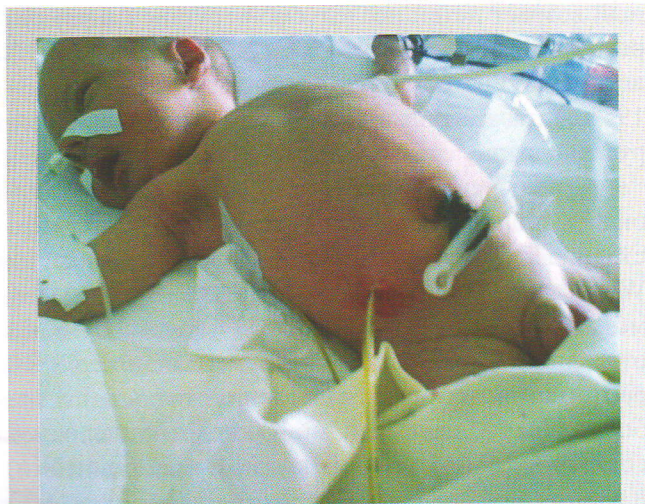


Рис. 2. Пациент с дренажем в брюшной полости



Рис. 3. Признаки перитонита у пациента с НЭК

полости дренажами 8–10 Fr. с аспирацией газа и асцитического содержимого (рисунки 1, 2).

После перевода и стабилизации состояния определялась дальнейшая хирургическая тактика. Абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству были: наличие пневмоперитонеума, инфильтрата в брюшной полости, эритема брюшной стенки. Указанные признаки представлены на рисунке 3.

К относительным показаниям к хирургическому лечению относили: II стадию НЭК при прогрессирующем ухудшении состояния с нарастанием тромбоцитопении, ацидоза, покраснения и цианоза передней брюшной стенки, напряжением живота, динамической кишечной непроходимостью, ригидностью мышц брюшной стенки.

В сомнительных случаях выполняли лапароцентез или лапароскопию (рисунок 4).

После определения тактики лечения, выполняли хирургическое вмешательство с установлением его объема интраоперационно, оценив степень, характер, протяженность и жизнеспособность пораженных участков кишечника. Дальнейшее лечение, его длительность и его составляющие зависели от течения послеоперационного периода, осложнений и восстановления витальных функций.

Результаты и их обсуждение

В ходе выполнения работы были определены наиболее значимые факторы, влияющие на исход

лечения НЭК у доношенных и недоношенных пациентов с учетом массы тела при рождении и геста-



Рис. 4. Лапароскопическая картина пневматоза и некроза кишечной стенки у пациента с НЭК

ционного возраста, а также выделены группы риска среди беременных женщин и различных категорий недоношенных новорожденных.

Среди различных категорий недоношенных новорожденных в группу риска вошли дети, имевшие в анамнезе гипоксию, гипотензию, врожденные пороки сердца (ВПС), преимущественно «синего типа», и открытый артериальный проток. Внутриутробные инфекции плода перенесли 16,9% детей, из числа включенных в группу исследования. Реанимационные мероприятия с переводом ребенка на искусственную вентиляцию легких в постнатальном периоде применялись у 39,4% пациентов, инфузионно-трансфузионная терапия проводилась у 25,3% недоношенных новорожденных через длительно стоящий пупочный веноз-

ный катетер. Начало установочного энтерального кормления осуществлялось физиологическим раствором из расчета 1 мл/кг МТ (массы тела) и затем смесями, однако установить методики форсированного наращивания объемов и концентрации питательной смеси, ее вида в связи с недостаточностью таких данных в историях болезни не представилось возможным.

Среди беременных женщин в группу риска вошли лица, имевшие в анамнезе гестозы, различные очаги инфекции, в том числе хронические, как экстра-, так и генитальные (ОРВИ, ВИЧ, кольпиты, хламидиоз, уреоплазмоз, эрозии шейки матки и т.д.), многоплодную беременность. У 57,7% женщин исследуемой группы при выявленных признаках хронической фето-плацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода беременность протекала с угрозой прерывания на разных сроках. У 38% женщин была отмечена отслойка плаценты. У 45% пациенток родоразрешения были выполнены путем кесарева сечения, 75% из них в экстренном порядке.

Оценка статистической достоверности анализируемых данных (гестационный возраст и вес при рождении) была проведена в исследуемой группе новорожденных с НЭК из 71 пациента, ранжированной по признаку исхода заболевания – умер/выжил. Для проведения теста на наличие достоверной разницы определяли вид распределения в подгруппах:

A1 – гестационный возраст умерших пациентов (объем выборки 20 пациентов); **A2** – гестационный возраст выживших (объем выборки 51 пациент); **B1** – вес умерших пациентов (объем выборки 20 пациентов); **B2** – вес выживших (объем выборки 51 пациент).

Подгруппа A1. Гестационный возраст умерших пациентов – 204,1 (190,8–217,4) дня. Нижнее значение 164,0 дня, максимальное значение 268,0 дней.

Подгруппа A2. Гестационный возраст выживших пациентов – 233,3 (224,3–244,8) дня. Нижнее значение 175,0 дней, максимальное значение 293,0 дня.

Подгруппа B1. Вес умерших пациентов – 1150,000 [900,0–1380,0] грамм. Нижнее значение 600,0 гр, максимальное значение 3420,0 гр.

Подгруппа B2. Вес выживших пациентов – 1640,0 [1490,0–2008,97]. Нижнее значение 670,0 грамм, максимальное значение 4000,0 грамм.

Так как тестами для определения вида распределения была подтверждена нормальность распределения в группах **A1** и **A2**, то для сравнения групп **A1** и **A2** использовали t-тест. Полученные данные $P = 0,0006$ свидетельствуют о том, что в группах умерших и выживших существует достоверная разница ($P < 0,05$) по гестационному возрасту.

При сравнении групп **B1** и **B2** использовали U-тест, т.к. распределение было отличным от нормального. Полученное значение $P = 0,0033$ свидетельствует о том, что в группах умерших и выживших существует достоверная разница ($U < 0,05$) по весу ребенка на момент рождения.

Установлено, что вес при рождении и гестационный возраст ребенка имеют значение для конечного результата. Для расчета относительного риска влияния гестационного возраста и веса на исход заболевания использовали верхнюю границу доверительного интервала средних значений медианы по группам **A1** (209,5) и **B1** (1380,0). Не было выявлено достоверных различий в группах, ранжированных по исходу заболевания, по средней продолжительности жизни до поступления в хирургический стационар.

Для определения влияния гестационного возраста на исход проводили группировку по отсекающим значениям: группа с гестационным возрастом более 209 дней, количество пациентов в группе – 46 (из них 6 умерших): в данной группе относительный риск^{1*} неблагоприятного исхода составил

¹ Показатель относительного риска (ОР) сравнивается с 1 для того, чтобы определить характер связи фактора и исхода.

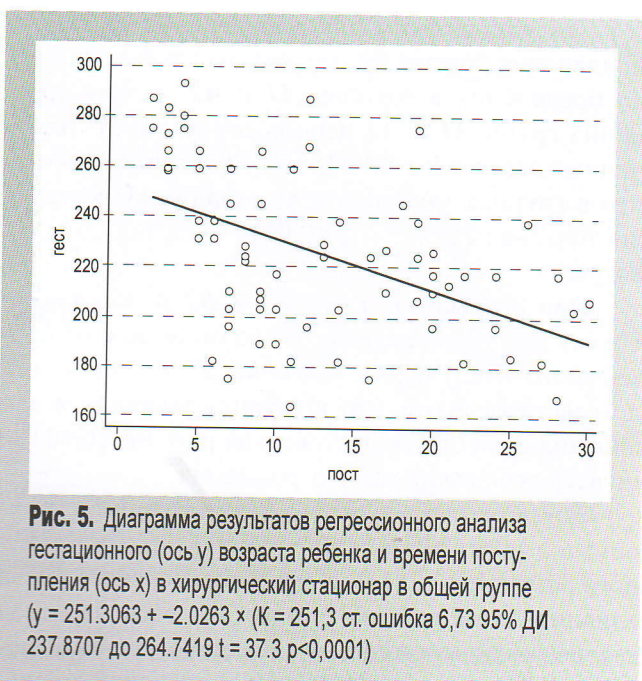
Если ОР равен 1, можно сделать вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом).

При значениях более 1 делается вывод о том, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь).

При значениях менее 1 – о снижении вероятности исхода при воздействии фактора (обратная связь).

Также обязательно оцениваются значения границ 95% доверительного интервала. Если оба значения – и нижней, и верхней границы – находятся по одну сторону от 1, или, другими словами, доверительный интервал не включает 1, то делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$.

Если нижняя граница 95% ДИ меньше 1, а верхняя – больше, то делается вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя ОР ($p > 0,05$).



4,29 (1,89–9,78). Отношение шансов (Odds ratio) неблагоприятного исхода – 8,48 (2,64–27,23).

Была проведена группировка по отсекающим значениям в группе, где гестационный возраст был 209 дней и менее. В данную группу вошли новорожденные с весом менее 1380 г, количество пациентов в группе – 30 (из них 15 умерших), группа с весом при рождении более 1380 г, количество пациентов в группе – 41 (из них 6 умерших), для данной группы относительный риск составил 4,10 (1,67–10,04). Отношение шансов – 7,20 (2,22–23,38).

Был проведен расчет рисков при объединении этих показателей, т. е. в группе детей, имевших гестационный возраст менее 209 дней и вес менее 1380 г, количество пациентов в группе – 16 (из них 14 умерло), и контрольная группа (с НЭК, не удовлетворяющая этим требованиям), количество пациентов в данной группе – 55 (умерло 6): относительный риск 8,02 (3,69–17,46). Отношение шансов – 57,17 (10,37–315,13), что свидетельствует о крайне высокой вероятности неблагоприятного исхода у пациентов с низким весом при рождении и малыми сроками гестации при сочетании этих двух факторов.

Кроме того, проведенный анализ полученных данных у исследуемой группы новорожденных показал наличие слабой обратной зависимости времени поступления в хирургический стационар

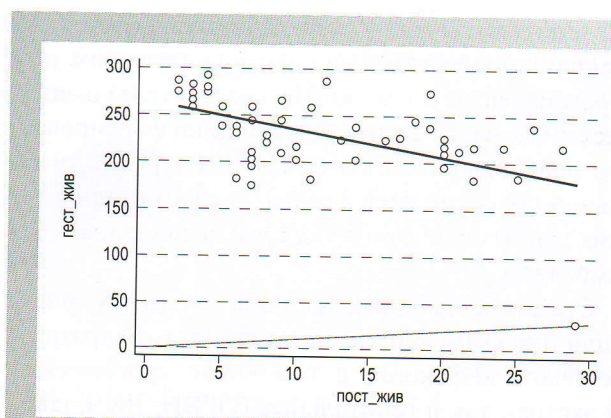


Рис. 6. Диаграмма результатов регрессионного анализа гестационного возраста (ось y) ребенка и времени поступления (ось x) в хирургический стационар в группе с благоприятным исходом ($y = 256.0332 + -1.9168 \times x$ ($K = 256,03$ ст. ошибка 7,34 95% ДИ 241.2823 до 270.7840 $t = 34.89$ $p < 0,0001$))

и гестационного возраста: коэффициент Спирмена для ранговой корреляции – 0,495 (0,296–0,653); Т Кендала – 0,364 (0,171–0,498, $p < 0,0001$) соответственно весу ребенка. В группах ранжирования по исходу заболевания данная тенденция усиливается в группе с благоприятным исходом: коэффициент Спирмена для ранговой корреляции – 0,519 (0,285–0,695); Т Кендала – 0,377 (0,128–0,525). Соответственно, существует достоверная связь между этими показателями, определяемая регрессионным анализом (рисунки 5 и 6).

Мы считаем, что объяснением данного феномена является более позднее начало энтерального кормления у детей с малым сроком гестации (как следствие, более позднее начало микробного заселения ЖКТ) и вероятное наличие дополнительных индивидуальных факторов в группе с неблагоприятным исходом.

Выводы

1. Установлено, что наиболее значимыми факторами в развитии некротизирующего энтероколита у доношенных и недоношенных пациентов, влияющих на исход заболевания, являются масса тела при рождении и гестационный возраст. Влияние других показателей, а также их сочетания на выживаемость пациентов с изучаемой патологией требует проведения сложного статистического многофакторного анализа и является предметом дальнейшего исследования. Тем не менее по ре-

результатам исследования возможно сделать предварительные выводы.

2. В группе детей с НЭК существует слабая прямая зависимость гестационного возраста и веса при рождении. Гестационный возраст менее 209 дней и вес менее 1380 г у детей с НЭК повышают риск летального исхода каждый в четыре раза.

При сочетании данных факторов риск летального исхода составляет 8,02 и является статистически достоверным с малой вероятностью ошибки, а отношение шансов по сравнению с группой, не удовлетворяющей хотя бы одному из этих факторов, составляет 57,166 и является также статистически достоверным.

Литература

1. *Averin V.I., Svirskij A.A., Govoruhina O.A., Anisimova E.V.* Nekroticheskiy e'nterokolit novorozhdennyh // *Hirurgiya, Vostochnaya Evropa, Prilozhenie*, 2013. S. 4–8.
2. *Arapova A.V.* Yazvenno-nekroticheskiy e'nterokolit u novorozhdennyh / A.V. Arapova, E.B. Ol'hova, V.E. Shhitinin // *Detskaya hirurgiya*, 2003. № 1. S. 11–15.
3. *Baev O.R.* Osobennosti sostoyaniya venoznoj gemodinamiki ploda pri narusheniyah arterial'nogo krovotoka v fetoplacentalnoj sisteme / O.R. Baev // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2004. T. 3. № 1. S. 30–36.
4. *Bushtyrev V.A.* Bal'naya ocenka sostoyaniya zdorov'ya nedonoshennyh novorozhdennyh s perinatal'nymi infekciyami / V.A. Bushtyrev, N.B. Laura, N.I. Zaharova // *Rossijskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 2006. № 3. S. 11–14.
5. *Danilik V.K.* Diagnostika i lechenie nekrotiziruyushhego e'nterokolita u novorozhdennyh / V.K. Danilik, A.V. Hmelenko // *Aktual'nye voprosy hirurgii: materialy XV s'ezda hirurov Respubliki Belarus'*, Brest, 16–17 oktyabrya 2014. Brest, 2014. S. 13–14.
6. *Ionushene S.V.* Znachenie sochetanij faktorov riska v razvitii NE'K u novorozhdennyh detej / S.V. Ionushene, T.V. Krasovskaya, V.A. Novozhilov // *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 2003. T. 2. № 1. S. 41–44.
7. *Kriterii tyazhesti i prognoza nekrotiziruyushhego e'nterokolita u novorozhdennyh* / L.A. Sitko i dr. // *Detskaya hirurgiya*, 2003. № 6. S. 46–48.
8. *Karavaeva S.A.* Diagnostika i osobennosti klinicheskogo techeniya nekroticheskogo e'nterokolita u detej // *Vestnik hirurgii*, 2002. T. 161. № 4. S. 41–46.
9. *Koval'chuk V.I.* Lechebnaya taktika u novorozhdennyh s nekroticheskim e'nterokolitom / V.I. Koval'chuk, V.K. Danilik // «*Rebenok i obshchestvo: problemy zdorov'ya, razvitiya i pitaniya*»: tez. VI Kongressa pediatrov stran SNG. Minsk, 2014.
10. *Linchevskij G.L., Golovko O.K., Vorob'eva O.V.* Nekroticheskiy e'nterokolit novorozhdennyh // *Neonatologiya*. № 1 (4). 2007.
11. *Michael Cotten C. et al.* Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants // *Pediatrics*. January. 2009. Vol. 123. No. 1. P. 58–66.
12. *McGuire W., Anthony M.Y.* Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.*, 2003. Jan. Vol. 88. No. 1. P. 11–14.
13. *Moss R.L., Dimmitt R.A., Henry M.C. W., et al.* A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis // *J. Pediatr. Surg.*, 2001. Vol. 36. No. 8. P. 1210–1213.