

Частота развития некротизирующего энтероколита в отделении интенсивной терапии новорожденных

А.И.Чубарова¹, Г.Р.Хаматвалеева¹, Т.Н.Эверстова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии №1 педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. П.В.Шумилов);

²Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф.Филатова, Москва (главный врач — к.м.н. К.В.Константинов)

Целью работы было ретроспективное определение частоты развития некротизирующего энтероколита (НЭК) и оценка особенностей клинического течения данного заболевания у новорожденных, поступивших на лечение в многопрофильный детский стационар в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в последующем постоянно находившихся в этом стационаре. Были проанализированы истории болезни 300 детей. Частота развития НЭК составила 8,4% (23 ребенка), из них 4% (11 случаев) — IIA стадия и более тяжелые. Манифестация заболевания отмечена в среднем на 7-е сутки жизни. У большинства новорожденных с НЭК развивалась системная воспалительная реакция (82% случаев) и системная полиорганная недостаточность (70% случаев).

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

The incidence of necrotizing enterocolitis in the neonatal intensive care unit

A.I.Chubarova¹, G.R.Khamatvaleeva¹, T.N.Everestova²

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Hospital Pediatrics №1 of Pediatric Faculty, Moscow (Head the Department — Prof. P.V.Shumilov);

²N.F.Filatov Children's City Clinical Hospital №13, Moscow (Chief Doctor — PhD K.V.Konstantinov)

The aim of the study was a retrospective determination of the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC), evaluation of clinical features in neonates, admitted for treatment in the intensive care and neonatal intensive care units of multidisciplinary children's hospital. They were in this hospital during all the period of treatment. 300 medical records were analyzed. The frequency of NEC occurrence was 8.4% (23 children), of whom stage IIA and heavier — 4% (11 cases). The manifestation of the disease was marked in average on the 7th day of life. The majority of infants with NEC developed systemic inflammatory response (SIR) (82%) and systemic multiple organ failure (MOFS) (70%).

Key words: neonate, prematurity, necrotizing enterocolitis (NEC), intestines, systemic inflammatory reaction, multiple organ failure

В настоящее время в перинатальной гастроэнтерологии по-прежнему актуальна проблема некротизирующего энтероколита (НЭК). Бурное развитие в последние годы реаниматологии и неонатологии сделало возможным выживание детей, родившихся глубоко недоношенными, перенесших гипоксию в родах, имеющих признаки внутриутробного или

интранатального инфицирования. По данным работы I.Philippart, E.Rector (1999), НЭК заболевают 2 из 1 000 новорожденных и 10 из 1 000 недоношенных, или 1–9% пациентов отделений интенсивной терапии, поступающих в клинику по поводу различных неотложных состояний (синдром дыхательных расстройств, незрелость, врожденные пороки сердца, родовая спинальная травма, гипоксия в родах и др.). Подавляющее большинство детей с НЭК (90%) — недоношенные с массой тела менее 1 500 г, поэтому НЭК называют «болезнью выживших недоношенных».

Некротизирующий энтероколит новорожденных — воспалительное заболевание кишечника, преимущественно у недоношенных детей, которое может привести к некрозу и перфорации стенки кишки и развитию перитонита. До настоящего времени это одно из основных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Для корреспонденции:

Чубарова Антонина Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 254-6168

E-mail: ach-08@yandex.ru

Статья поступила 02.11.2011 г., принята к печати 17.04.2012 г.

у новорожденных, требующее интенсивной терапии и хирургического вмешательства (составляет от 23 до 43% всех причин резекции кишечника у новорожденных), в высоком проценте случаев приводящее к летальному исходу [1].

По данным исследований R.W.Ryder (1980), летальность при НЭК составляет 41%. К факторам риска развития НЭК относят недоношенность, гипоксию/асфиксию, бактериальную колонизацию кишечника патогенной микрофлорой, энтеральное (преимущественно искусственное) питание.

Недоношенность как таковая может служить благоприятным фоном для развития НЭК по ряду причин — большая частота внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах, незрелость нервной системы кишечника и механизмов регуляции моторики кишечника; нарушение механизмов адаптации к энтеральному питанию у недоношенных в связи с незрелостью и отсутствием раннего естественного вскармливания; особенности формирования биоценоза кишечника в условиях проведения интенсивной терапии; несовершенство местного иммунитета; особенности воспалительного ответа у недоношенных [1].

Гипоксически-ишемическое повреждение, связанное с воспалением кишечника новорожденного, расценивают как основной компонент в патогенезе НЭК [2, 3].

На основании гистологических данных известно, что ишемические процессы являются пусковым механизмом и предшествуют развитию НЭК [4]. В настоящее время доказано, что ишемия, скорее всего, возникает в связи с ранней и более выраженной воспалительной реакцией [5, 6]. Однако при некротизирующем энтероколите имеет место не только локальная, но и системная воспалительная реакция с активным выбросом про- и противовоспалительных цитокинов в системную циркуляцию [7–9].

Целью настоящего исследования было изучение и определение частоты развития некротизирующего энтероколита, оценка особенностей клинического течения заболевания у новорожденных, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в многопрофильном детском стационаре.

Пациенты и методы

В исследование входили дети (сплошная выборка), поступившие в неонатальный центр и отделение реанимации из родильных домов за выбранный период времени, и постоянно находившиеся на лечении в данном стационаре до выписки домой. Исследование было ретроспективным. Проанализированы истории болезни 300 детей, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и находившихся на лечении в ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова г. Москвы в период с января по декабрь (включительно) 2009 г. в отделениях — неонатальном центре, хирургии новорожденных и недоношенных детей, патологии новорожденных, хирургической реанимации.

Всего в отделение реанимации поступили 300 детей (126 девочек и 174 мальчика), 272 ребенка были включены в исследование. Остальные 28 детей были переведены в другие лечебные учреждения и в исследование не вошли.

Среди находившихся в стационаре до выписки детей, 137 были доношенными, 135 — недоношенными.

Средний вес доношенных составлял $3\,356 \pm 557,3$ г ($M \pm \delta$), недоношенных — $1\,781 \pm 645,9$ г ($M \pm \delta$). Средний срок гестации среди доношенных детей составил $39,4 \pm 2,5$ нед, среди недоношенных — $31,9 \pm 3,5$ нед. Распределение недоношенных детей по сроку гестации при рождении: 65 детей родились в сроке 32,5–36,5 нед гестации, 51 ребенок — в сроке 28–32 нед, 19 детей — до 28 нед гестации.

Большинство детей, поступивших в стационар, были рождены в асфиксии. По шкале Апгар оценку 0–6 баллов на 5-й минуте имели 68 (25%) детей. Среди детей с гестационным возрастом при рождении менее 36 нед в асфиксии родились 37 (27%) детей. Среди детей со сроком гестации более 37 нед — 31 (23%) ребенок. Тяжелую асфиксию (0–3 балла на 5-й минуте) имели 2 (0,7%) ребенка. Среднетяжелую асфиксию (4–6 баллов) — 66 (24%) детей. Средним возрастом перевода в отделение реанимации были 7-е сутки.

Длительность госпитализации в стационар составляла в среднем 24,13 койко-дня (от 1 до 143). В хирургическое отделение в этом же стационаре были переведены 11 детей по поводу других хирургических заболеваний (болезнь Гиршпрунга, дуоденальная непроходимость и другие). Средний возраст перевода — 21-е сутки жизни.

В целях ретроспективного анализа частоты развития некротизирующего энтероколита по окончании 2009 г. у обследуемой когорты детей выбраны следующие данные анамнеза: акушерско-гинекологический анамнез матери; срок гестации; течение родов; масса тела при рождении; возраст поступления в стационар; возраст перевода на 2-й этап выхаживания; возраст при выписке.

В историях болезни оценивали клинические данные (общее состояние, срыгивания, проявления застоя, вздутие живота, перистальтика, стул, ЧСС, температура тела), характер вскармливания ребенка, длительность периодов парентерального и энтерального питания, данные лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови, газы крови, посевы крови, кала).

Истории болезни с отмеченной симптоматикой течения энтероколита, т.е. случаи с подозрением на НЭК по данным записей лечащего врача и случаи с достоверными клиническими данными, оценивали более подробно. Если при наличии клинических симптомов нами не было выявлено достоверных лабораторно-инструментальных признаков заболевания, то данный случай описывали как сомнительный случай НЭК.

За критерии наличия НЭК принимали рентгенологическую симптоматику (расширение кишечных петель, снижение газонаполнения и асимметричное расположение кишечных петель, пневматоз кишечной стенки, газ в портальной системе, пневмоперитонеум, жидкость в брюшной полости); изменения, полученные при ультразвуковом обследовании брюшной полости (симптом «мишени», газ в портальной системе, жидкость в брюшной полости, пневматоз кишечной стенки, снижение кровотока и перистальтики); признаки системной воспалительной реакции в клинических (лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофилез или нейтропения, сдвиг формулы влево, тромбоцитопения) и биохимических анализах крови у детей, которые отвечали рентгенологическим и ультразвуковым критериям диагноза.

Проводили оценку наличия признаков системной воспалительной реакции по изменению состава периферической крови [11].

В диагностике синдрома полиорганной недостаточности учитывали некоторые клинические и лабораторные критерии органной недостаточности при сепсисе новорожденных [11].

Результаты исследования и их обсуждение

За данный период времени НЭК ретроспективно по клиническим данным был заподозрен у 41 ребенка из 272 пролеченных. Диагноз НЭК подтвержден с учетом лабораторно-инструментальных методов исследования у 23 (8,4%) детей. Из них 9 детей (7% всех доношенных) — доношенные со средним сроком гестации 40 нед и 14 (10% всех недоношенных) — недоношенные со средним сроком гестации 31 нед. В историях болезней диагноз НЭК выставлен 17 детям.

По тяжести клинических проявлений все дети с НЭК были дополнительно разделены на группы в соответствии со стадиями заболевания. Для определения стадии некротизирующего энтероколита мы использовали данные классификации M.Walsh и R.Kleigman (1986) [10]. Среди всех детей с подозрением на НЭК у 21 ребенка по тяжести клинических проявлений выделена IA стадия заболевания, у 20 детей — IB и тяжелее. Частота НЭК у детей различного срока гестации представлена в таблице.

У двух детей с НЭК состояние потребовало перевода в хирургическое отделение. Обоим детям проведена резекция кишечника на 5-е и 20-е сутки жизни соответственно. Обращает на себя внимание более раннее начало манифестации заболевания в первом случае (1-е сутки от рождения) по сравнению со вторым (на 6-е сутки жизни) при стадиях заболевания IIIB и IIIA соответственно.

У 23 детей с диагнозом НЭК проведен более подробный анализ. Новорожденные поступали в клинику чаще всего на 4–5-е сутки жизни. Средний срок манифестации заболевания составил 7-е сутки от рождения. У 6 детей на фоне полного парентерального питания манифестация заболевания возникала в среднем на 4-е сутки жизни, у 17 детей на фоне энтерального питания (ЭП) — в среднем на 9-е сутки жизни.

Таблица. Частота НЭК у детей различного срока гестации

Стадия НЭК	Общее количество детей по сроку гестации			
	28 нед и менее	28,5–32 нед	32,5–36,5 нед	37 нед и более
	19	51	65	137
	из них с подозрением на НЭК и с подтвержденным НЭК			
	6	13	10	12
IA	4	5	3	5
IB	2	2	7	2
IIA	0	3	0	3
IIB	0	1	0	2
IIIA	0	1	0	0
IIIB	0	1	0	0
Оперировано/ умерли	0	2/1	0	0

Длительность отмены ЭП после постановки диагноза была в среднем 6 дней, с разницей от 1 до 16 дней. Повторная отмена ЭП требовалась 7 детям с максимальной продолжительностью до 17 дней. В 15 случаях в качестве стартового питания после периода полного парентерального питания пациенты получали смеси высокой степени гидролиза белка и в 7 случаях — смеси для недоношенных новорожденных; пастеризованное грудное молоко дети получали в 3 случаях, смешанное вскармливание — в 5 (пастеризованное грудное молоко и смесь с высоким содержанием гидролизата белка — в двух случаях, пастеризованное грудное молоко и смесь для недоношенных — в двух случаях, пастеризованное грудное молоко и антирефлюксная смесь — в одном случае).

Наиболее частыми информативными клиническими проявлениями (у 100% детей) с первых дней заболевания был абдоминальный синдром (вздутие, напряжение и болезненность живота) и вялая перистальтика или ее отсутствие.

Рентгенологическая симптоматика НЭК была выявлена в 13 случаях, пневматоз кишечной стенки — в двух случаях (IIA и IIIA стадии), свободный газ в портальной системе — в одном случае (IIIA стадия). С помощью УЗИ были получены дополнительные данные — газ в портальной системе определили у 5 детей, жидкость в брюшной полости — у 8 детей.

Признаки системной воспалительной реакции отмечены у 19 (82%) детей. У 39% детей с НЭК в периферической крови выявили лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом вплоть до миелоцитов. Увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ наблюдали у одного ребенка из детей 1–2 суток жизни, более $20 \times 10^9/\text{л}$ — у 6 детей старше 3 суток жизни. Лейкоцитоз на момент манифестации в среднем составил $23,53 \times 10^9/\text{л}$ (от $9,6 \times 10^9/\text{л}$ до $47,8 \times 10^9/\text{л}$). Тромбоцитопения со значениями до $50-70 \times 10^9/\text{л}$ и менее выявлена у 3 (14%) детей с НЭК. Помимо клинических проявлений, системный воспалительный ответ оценивали по дополнительным лабораторным диагностическим признакам — повышение концентрации прокальцитонина и С-реактивного белка (белка острой фазы воспаления). Уровень прокальцитонина превышал должностные значения у всех детей. С-реактивный белок повышался у 13 (56%) детей, максимально высокие показатели (от 7,8 до 196,8) отмечены за 1–4 дня до и 1–2 дня после клинической манифестации, с последующим снижением.

Посевы крови были положительными у 18 (78%) детей с НЭК. Высеивали такие микроорганизмы, как *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter aerogenes*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*. В 67% случаев высевалась грамположительная, в 33% — грамотрицательная флора, полирезистентная к антибактериальным препаратам. Чаще всего (5 случаев) в посевах обнаруживали *Staphylococcus haemolyticus*. В 13 случаях (56%) из крови высевалась грибковая флора *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*.

У большинства детей, 16 (70%), наблюдали признаки полиорганной недостаточности. Нарушения терморегуляции, в том числе повышение температуры тела более 38°C , в данной группе не выявлено. Повышение мочевины более 12 ммоль/л наблюдали у 12 детей. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по данным ЧСС, колебания составили от 108 до 184 в ми-

нута у всех детей. Выраженная гиперкапния отмечена у 15 детей. Ацидоз наблюдали у 70% детей с начала манифестации НЭК, нарастание метаболического ацидоза — у 8 детей. Однако связать выраженность метаболического ацидоза со степенью НЭК нельзя, в связи с наличием у детей других очагов инфекции. Средняя продолжительность ИВЛ совместно с СРАР-терапией составила 20 дней. Недостаточность гепатобилиарной системы оценивали по наличию синдрома холестаза, цитолиза. У 13 (56%) детей с НЭК общий билирубин составил более 103 мкмоль/л, у 5 (21%) детей с НЭК прямой билирубин составил более 25 мкмоль/л. У большинства детей было повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз по сравнению с нормой. Нарушения обмена веществ также были характерны для большинства детей: гипергликемия — у 11 (52%) больных, гипогликемия — у 5 (23%), повышение мочевины — у 16 (76%) детей.

Дети получали антибактериальную терапию в 100% случаев, в том числе антибиотики резерва по результатам чувствительности. Наиболее часто использовали антибиотики — оксазолидиноны, цефалоспорины III поколения, гликопептиды. Смену производили при отсутствии клинического улучшения, ухудшении лабораторных показателей и рентгенологической картины. Минимальная суммарная длительность антибиотикотерапии составила 15 дней, максимальная — 133 дня (в среднем — 35 дней для одного ребенка). Наличие инфекционной симптоматики, по данным посевов крови и кала, увеличивало длительность пребывания в стационаре.

Заключение

По результатам анализа 272 историй болезней были получены следующие данные. Общее количество доношенных детей — 137, общее количество недоношенных — 135. Некротизирующий энтероколит подтвержден у 9 (7%) доношенных со средним сроком гестации 40 нед и у 14 (10%) недоношенных со средним сроком гестации 31 нед. Средний срок манифестации НЭК составил 7-е сутки от рождения.

Положительные посевы крови у 18 (78% детей с диагнозом НЭК) пациентов, возможно, могут быть связаны с внутриутробным инфицированием, что служит фактором риска в возникновении НЭК у этой группы больных детей [12].

Частота манифестации за 2009 г. в стационаре ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова составила 8,4%, из них 4% (11 случаев) — IIA стадия и тяжелее. Наши данные соответствуют результатам наиболее крупного встречаемого в литературе исследования, проведенного J.Meinzen-Derr (2009, США). По данным этого исследования, частота случаев НЭК составила 7,1 и 7,7% (в двух центрах). Важно также отметить, что в когорту исследования входили новорожденные с очень низкой массой тела (от 401 до 1 500 г).

Количество операционных вмешательств по поводу НЭК (резекция кишечника) составило два случая, умер один ребенок.

Частота выявления системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности у детей с НЭК была очень высока — 82 и 70% случаев соответственно. Эти данные нашего исследования приблизительно

совпадают с работами других авторов. В исследовании А.И.Чубаровой и соавт. (2009) системная воспалительная реакция у новорожденных с НЭК развивалась в 84% случаев, полиорганная недостаточность — в 74%. В исследовании J.Sonntag и соавт. (1998) признаки полиорганной недостаточности отмечены в 84% случаев.

Учитывая мировой опыт, возможно дальнейшее снижение частоты некротического энтероколита в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Ранняя диагностика некротизирующего энтероколита способна снизить частоту случаев оперативных вмешательств, связанных с высокой летальностью. Наиболее перспективным направлением работы является разработка методов профилактики некротизирующего энтероколита.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение врожденных и перинатальных заболеваний у детей» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Смирнов А.Н. Рабочий протокол нутритивной поддержки новорожденных детей с хирургическими заболеваниями кишечника // *Вопр. практ. педиатр.* 2007. Т.2. №3. С.33–45.
2. Crissinger K.D., Berney D.L., Valesquez O.R., Gonzalez E. An animal model of necrotizing enterocolitis induced by infant formula and ischemia in developing piglets // *Gastroenterology.* 1994. V.106. P.1215–1222.
3. Crissinger K.D. Regulation of hemodynamics and oxygenation in developing intestine: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis // *Acta Paediatr.* 2008. V.83. P.8–10.
4. Ballance W.A., Dahms B.B., Shenker N., Kliegman R.M. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience // *J. Pediatr.* 1990. V.117. P.6–13.
5. Henry M.C.W., Moss R.L. Necrotizing enterocolitis // *Annu. Rev. Med.* 2009. V.60. P.111–124.
6. Nowicki P.T. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how // *Semin. Pediatr. Surg.* 2005. V.14. P.152–158.
7. Kling P.J., Hutter J.J. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis: 25 years later // *J Perinatol.* 2003. V.23. №7. P.523–530.
8. Sonntag J., Wagner M. et al. Multisystem Organ Failure and Capillary Leak Syndrom in Severe Necrotizing Enterocolitis of Very Low Birth Weight Infants // *J. Pediatr. Surg.* 1998. V.33. №3. P.481–484.
9. Edelson M.B., Bagwell C.E., Rozicki H.J. Circulating pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis // *Pediatrics.* 1999. V.103. №4. Pt.1. P.766–771.
10. Walsh M., Kliegman R. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria // *Pediatr. Clin. North Am.* 1986. V.33. P.179–201.
11. Володин Н.Н., Мухина Ю.Г., Чубарова А.И. Неонатология // *Детские болезни.* 2011. Т.1. С.233–234, С.237.
12. Noerr B. Beyond the Basics: Advanced Physiology and Care Concept, P.1. Current Controversies in the Understanding of Necrotizing Enterocolitis // *Adv Neonatal Care.* 2003. V.3. №3. P.107–120.

Информация об авторах:

Хаматвалеева Гульнара Рустамовна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии №1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 254-6168

E-mail: g.khamat@gmail.com

Эверстова Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф.Филатова

Адрес: 103001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

Телефон: (495) 254-7379