

Карпова И.Ю., Паршиков В.В.

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ НЕКРОТИЧЕСКОМ ЭНТЕРОКОЛИТЕ

Кафедра детской хирургии Нижегородской государственной медицинской академии

Karpova I.Y., Parshikov V.V.

LABORATORY DIAGNOSIS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS

Резюме

В статье приведен анализ особенностей некоторых показателей крови у новорожденных с некротическим энтероколитом на основе лабораторных данных 80 больных, пролеченных в детской городской больнице № 1 с 2007 по 2010 г.

Исследование показателей крови осуществляли с помощью стандартных методик, разработанных для практического здравоохранения.

Данные лабораторной диагностики отражали картину воспалительного процесса, но не были специфичными для некротического энтероколита. Консервативная терапия была эффективна в 58 (72,5%) случаях, прооперировано 22 (27,5%) больных. В послеоперационном периоде летальность составила 50%.

Ключевые слова: новорожденный, некротический энтероколит, лабораторные показатели крови.

Abstract

The analysis of clinico-laboratory data of 80 newborns with necrotizing enterocolitis treated in our institution is presented in this article. The indexes of the routine blood tests were evaluated in the course of the patient management. Conservative therapy was carried out effectively in 58 cases (72.5%) and surgical treatment was conducted in 22 patients (27.5%) with the overall postoperative mortality comprising 50%.

The result showed that the certain blood tests indexes reflected manifestations of the enterocolitis, but were non-specific.

Key words: newborn, necrotizing enterocolitis, blood tests indexes.

Прошло более 40 лет с момента появления первых работ, посвященных некротическому энтерокоlitу (НЭК), однако исследования в этой области продолжаются.

Среди всех детей, поступающих в неонатологические отделения интенсивной терапии, НЭК встречается с частотой от 2,1 до 4% [2, 7]. Летальность при этой патологии достигает 70%, а при обширных некрозах кишечника может достигать до 100% [8–10].

С клинко-рентгенологической точки зрения данное заболевание представляет собой широкий спектр вариантов течения – от легких случаев до тяжелых форм, осложняющихся некрозом кишечника, перфорацией, перитонитом, сепсисом и приводящих к смерти [1, 6, 8, 11].

Органы кроветворения чутко реагируют на токсические, инфекционные и другие воздействия изменением количественного и качественного состава периферической крови [2], поэтому подсчет

числа эритроцитов и определение содержания гемоглобина имеют важное диагностическое значение в оценке общего состояния, тяжести и течения заболевания. Гнойно-воспалительные процессы в брюшной полости, как правило, сопровождаются лейкоцитозом с нейтрофильным сдвигом формулы влево [3, 4]. Однако у пациентов с НЭК количество лейкоцитов может быть уменьшено или соответствовать норме, а устойчивая взаимосвязь между внезапным падением количества тромбоцитов и ухудшением состояния в течение 6-часового периода приводит к развитию гангрены кишечника [8].

На современном этапе лабораторная диагностика показателей крови представляет важную информацию не только для понимания патологии системы кроветворения, но и органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), являясь базовым критерием диагностики и лечения заболеваний.

Цель исследования – изучить особенности некоторых показателей крови у новорожденных с НЭК.

Материалы и методы исследования

В клинике Нижегородской государственной медицинской академии на базе Детской городской больницы № 1 с 2007 по 2010 г. наблюдались 80 больных НЭК (46 (57,5%) мальчиков, 34 (42,5%) девочки). Большинство детей (92%) поступали из роддомов Нижнего Новгорода, доношенными родились 64 (80%) ребенка. Возраст пациентов варьировал от 1 до 12 дней, пик заболевания приходился на 3-и сутки жизни. С учетом лечебной тактики все пациенты были разделены на две группы: 1-я – неоперированные ($n=58$), 2-я – оперированные ($n=22$).

Состояние новорожденных расценивалось как тяжелое, соответствующее НЭК II–III степени, поэтому всем детям в первые дни поступления в хирургический стационар выполняли клинико-лабораторный контроль с последующим сравнительным анализом на разных сроках лечения.

Анализ форменных элементов крови и биохимических показателей осуществляли с помощью стандартных методик, разработанных для практического здравоохранения. Исследование показателей гемостаза проводили унифицированными скрининговыми тестами с помощью автоматического анализатора.

Для изучения клеточного звена иммунитета использовали метод розеткообразования по Bach (1973) и Gupta и соавт. (1978) [4]. Розетки подсчитывались в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе.

Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови исследовали методом простой радикальной иммунодиффузии в агаровом геле по Mancini и соавт. (1964). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по Davies (1971) [4].

В иммунологической лаборатории применяли микроскоп «Биолам Р-11» на основе масляной иммерсии. Окуляр К – $\times 7$, объективы – $90\times 1,25$ и $90\times 1,30$. Осветитель – ОИ-35.

Результаты исследования были подвергнуты вариационно-статистической обработке по методике, описанной в руководстве [5] с определением средних значений (M), средних квадратических отклонений (σ) и ошибки средних (m) параметров.

Результаты исследования и их обсуждение

В стационаре на высоте клинических проявлений НЭК всем больным проводили развернутый анализ показателей крови. С учетом тяжести состо-

яния у большинства детей отмечалась незначительная склонность к анемии. Снижение гематокрита до 36% во 2-й группе диагностировано только в первые дни после операции. Повышение ретикулоцитов в 1-й группе до 6,2%, а во 2-й группе до 8% после операции служило показателем усиленной работы красного костного мозга.

Количество миелоцитов в 1-й группе до 1,9%, а во 2-й группе от 2,3 (до операции) и 3,1 (после операции) расценивалось не только как особенность первого физиологического перекреста, но и как манифестное течение инфекционного процесса.

У новорожденных 2-й группы отмечали сдвиг лейкоцитарной формулы влево, при котором количество палочкоядерных нейтрофилов было увеличено до 12,2%.

В ряде случаев среди оперированных детей диагностировали увеличение скорости оседания эритроцитов, которое указывало на активно протекающий воспалительный процесс.

Степень тяжести заболевания вычисляли по соотношению лейкоцитов (сегментированные к несегментированным) в организме. Данный показатель считается индексом сдвига, который в норме составляет 0,5–0,8.

ИС в 1-й группе составил 2, что подтверждало тяжелое состояние пациентов. Среди оперированных больных отмечался рост ИС до 2,5 (до операции), а после хирургического вмешательства эта величина составила 3,1, полностью подтверждая характер патологического процесса и очень тяжелое состояние новорожденных.

Для оценки степени интоксикации использовали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Ф. Кальф-Калифу (1941), который в норме равен 1.

В группе оперированных больных ЛИИ составил 0,49, среди консервативно пролеченных детей данный показатель был равен 0,18. Снижение ЛИИ в обеих группах могло быть причиной присутствия внутриутробных инфекций, диагностированных в 40% наблюдений.

Отмечались определенные нарушения электролитного обмена, что своевременно подтверждало клиническую картину с высоты процессов, протекающих на клеточном уровне.

В послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы содержание калия стойко находилось на нижней границе нормы, что свидетельствовало о парезе ЖКТ. Количество натрия было незначитель-

Таблица 1. Показатели электролитного обмена в период клинических проявлений некротического энтероколита

Группы больных	Группа I* (n=58)	Группа II* (n=22)		Контрольная группа* (n=20)
		до операции	после операции	
Калий	4,3± 1,2 (p < 0,05)	4,2± 0,7 (p < 0,05)	3,6± 0,7 (p < 0,05)	4,1± 0,3 ммоль/л (p < 0,05)
Натрий	137,0± 2,9 (p < 0,05)	136,0± 3,6 (p < 0,05)	133,0± 3,6 (p < 0,05)	147± 1,6 ммоль/л (p < 0,05)
Кальций	1,08± 0,7 (p < 0,05)	0,63± 0,4 (p < 0,05)	0,56± 0,4 (p < 0,05)	2,6± 0,5 ммоль/л (p < 0,05)

Различия достоверны по сравнению с контрольной группой * (группа I* – больные с НЭК пролеченные консервативно, группа II* – прооперированные больные с НЭК, контрольная группа* – практически здоровые дети)

Таблица 2. Показатели белков крови в период клинических проявлений некротического энтероколита

Показатели	Группа I (n=58)	Группа I (n=22)		Контрольная группа (n=20)
		До операции	После операции	
Общий белок	58,1± 0,4 (p < 0,05)	51,5± 0,2 (p < 0,05)	52,0± 0,1 (p < 0,05)	46,0± 0,3 мккатал/л (p < 0,05)
Альбумин	43,1± 0,1 (p < 0,05)	26,0± 0,8 (p < 0,05)	24,5± 0,5 (p < 0,05)	37,0± 0,4 мккатал/л (p < 0,05)
Тимоловая проба	1,92± 0,3 (p < 0,05)	1,5± 0,9 (p < 0,05)	2,93± 0,4 (p < 0,05)	1,5± 2,4 мкмоль/л (p < 0,05)
С-реактивный белок	4,3± 0,2 (p < 0,05)	21,0± 0,3 (p < 0,05)	17,2± 0,1 (p < 0,05)	3,0± 0,8 мкмоль/л (p < 0,05)

Различия достоверны по сравнению с контрольной группой

но снижено из-за потерь жидкости через ЖКТ. В обеих группах пациентов отмечено снижения концентрации кальция, особенно у новорожденных 2-й группы (до 0,63 ммоль/л). Как правило, пониженное количество кальция – косвенный признак воспаления в дистальном отделе подвздошной кишки (табл. 1).

У всех больных колебания креатинина не выходили за рамки нормальных показателей. Среди оперированных детей уровень мочевины незначительно превышал референсные данные (<7 ммоль/л), а количество азота мочевины было высоким в обеих группах (до 13,0±0,2 ммоль/л, p<0,05).

Выраженное повышение остаточного азота (до 173,0±2,0 ммоль/л, p<0,05) у пациентов 2-й группы свидетельствовало об увеличенном образовании азотистых шлаков и объясняло выраженную лихорадку у новорожденных.

Общий белок сыворотки крови соответствовал норме. Процентное количество альбумина у детей 2-й группы до и после операции было снижено. С-реактивный белок среди консервативно пролеченных новорожденных находился в пределах 6 мг/л, а во 2-й группе этот показатель был в несколько раз повышен (до 21 мг/л), особенно до оперативного вмешательства, что подтверждало тяжесть воспалительно-некротического процесса (табл. 2).

Данные ферментативной активности в обеих группах соответствовали нормальным параметрам независимо от стадии процесса. Значительное повышение показателей пигментного обмена сыворотки крови свидетельствовали о проявлениях физиологической желтухи новорожденных (табл. 3). К концу 2-й недели жизни количество билирубина снижалось до нормы. У 6 детей кефалогематомы стали одной из причин нарастания желтухи.

Таблица 3. Показатели ферментативной активности и пигментного обмена сыворотки крови на пике воспалительного процесса

Показатели	Группа I (n=58)	Группа II (n = 22)		Контрольная группа (n=20)
		до перации	после операции	
Аланинаминотрансфераза (АлАТ)	0,74± 0,3 (<i>p</i> < 0,05)	0,66± 0,1 (<i>p</i> < 0,05)	0,48± 0,14 (<i>p</i> < 0,05)	0,40±0,3 мккатал/л (<i>p</i> < 0,05)
Аспаргатаминотрансфераза (АсАТ)	0,48± 0,5 (<i>p</i> < 0,05)	1,1± 0,4 (<i>p</i> < 0,05)	1,2± 0,19 (<i>p</i> < 0,05)	0,85± 0,4 мккатал/л (<i>p</i> < 0,05)
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	355,8± 0,7 (<i>p</i> < 0,05)	—	13,0± 0,4 (<i>p</i> < 0,05)	980± 0,5 Е/л (<i>p</i> < 0,05)
γ – глутамилтрансфераза (γ - ГГТ)	12,4± 0,1 (<i>p</i> < 0,05)	6,33± 0,8 (<i>p</i> < 0,05)	7,0± 0,6 (<i>p</i> < 0,05)	97,3± 0,4 Е/л (<i>p</i> < 0,05)
Билирубин общий	77,2± 0,3 (<i>p</i> < 0,05)	116± 0,4 (<i>p</i> < 0,05)	71,0± 3,6 (<i>p</i> < 0,05)	15,6± 2,4 мкмоль/л (<i>p</i> < 0,05)
Билирубин прямой	15,7± 2,2 (<i>p</i> < 0,05)	34,0± 0,4 (<i>p</i> < 0,05)	49,0± 1,7 (<i>p</i> < 0,05)	3,4± 0,8 мкмоль/л (<i>p</i> < 0,05)

Различия достоверны по сравнению с контрольной группой

Оценивая весьма широкий диапазон показателей иммунного статуса у пациентов с НЭК, отмечено, что количество Т-лимфоцитов в обеих группах было незначительно снижено, а В-лимфоцитов соответствовало норме. Количество Т-хелперов в 1-й группе находилось на верхней границе нормы, и в группе оперированных детей этот показатель также не был превышен. Резкое снижение Т-супрессоров (Тс) во 2-й группе до 4–6% свидетельствовало об острой фазе воспалительного процесса, что соответствовало клинической картине заболевания. На начальных этапах лечения в 1-й группе увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – комплексов «антиген–антитело» до 108±4,7 ед./мл (*p*<0,05) – характеризовало острую стадию процесса и адекватный ответ организма на воспаление. При анализе практически всех иммунограмм переход сниженного процента лимфоцитов крови к повышенному показателю указывал на репаративную фазу заболевания, а увеличение процента лимфоцитов было предвестником клинического выздоровления.

На первых стадиях развития НЭК у пациентов обеих групп содержание IgM не превышало норму, тогда как отмечалось стойкое повышение IgA среди оперированных детей и увеличение IgG в группе

пациентов, пролеченных без хирургического вмешательства. Однако повышенный иммунорегуляторный индекс (ИРИ) в 1-й группе четко демонстрировал явления активации клеточного звена иммунитета в период воспалительной фазы заболевания, что было благоприятным прогностическим признаком (табл. 4).

В обеих группах пациентов отмечали повышение активированного времени рекальцификации (АВР), причем во 2-й группе данный показатель был увеличен в 2 раза (160±0,1 с, *p*<0,05), что соответствовало состоянию гипокоагуляции. Изменения АВР, с одной стороны, обуславливалось состоянием тромбоцитарного звена гемостаза, с другой – зависело от изменения активности ряда плазменных факторов и содержания антикоагулянтов.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в группе I повышалось до 62,5±0,1с (*p* < 0,05), среди оперированных пациентов данный показатель превысил норму и составил – 70,3±0,5 с (*p* < 0,05). Увеличение АЧТВ более чем на 5 с, подтверждало нарушение процесса свертывания с преобладанием гипокоагуляции.

Тромбиновое время было увеличено у всех пациентов (в группе I до 16,4±0,3, в группе II до 34,6±0,8 с (*p* < 0,05)), что указывало на поражение

Таблица 4. Показатели гуморального звена иммунитета у новорожденных с язвенно-некротическим энтероколитом

Показатели	Группа I (n=28)	Группа II (n=12)	Контрольная группа (n=30)
Ig A	1,09 ± 0,1 (p < 0,05)	0,61 ± 0,32 (p < 0,05)	0,58 ± 0,2 г/л (p < 0,05)
Ig M	0,43 ± 0,02 (p < 0,05)	0,55 ± 0,03 (p < 0,05)	0,43 ± 0,5 г/л (p < 0,05)
Ig G	10,0 ± 0,3 (p < 0,05)	6,2 ± 0,4 (p < 0,05)	7,0 ± 1,3 г/л (p < 0,05)

Различия достоверны по сравнению с контрольной группой

гепатобилиарной системы. Однако содержание фибриногена соответствовало норме.

Повышенный уровень растворимых комплексов фибрин – мономера (до 10,3±1,1 мг/мл (p < 0,05)) не являлся специфичным, так как у новорожденных он часто превышал норму из-за физиологического увеличения уровня фибриногена во время беременности матери.

При подозрении на НЭК пациентам назначали стартовую посиндромную терапию (полное парентеральное питание, инфузионную программу, цефалоспорины III поколения в сочетании с аминогликозидами) в течение 24–48 ч. В процессе наблюдения и лечения проводимая консервативная терапия в 58 (72,5%) случаях привела к благоприятному исходу заболевания. Отсутствие эффекта от назначенного лечения в течение 48 часов и ухудшение состояния отмечено у 22 (27,5%) новорожденных, которым в экстренном порядке выполняли операцию. В 11 (50%) случаях отмечен летальный

исход, причиной которого явилось позднее поступление детей с НЭК в хирургический стационар.

Выводы

1. Показатели крови при некротическом энтероколите в полной мере отражают картину воспалительного процесса, но не являются специфичными для него.

2. Индекс сдвига лейкоцитарной формулы доказывает тяжесть состояния пациентов обеих групп. ЛИИ отражает доминирование внутриутробной инфекции в патологическом процессе.

3. Изменения в системе коагуляционного гемостаза и увеличенное содержание продуктов фибринолиза характеризуют преобладание процессов гипокоагуляции в свертывающей системе крови.

4. Адекватная коррекция метаболических и биохимических нарушений позволяет избежать периода декомпенсации на клеточном и органном уровнях и стабилизировать работу организма в целом.

Список литературы

1. Караваева С.А. Хирургическое лечение некротического энтероколита: Автореф. дис. ...д-ра мед.наук. – СПб., 2002. – 41 с.
2. Козинец Г.И. Интерпретация анализов крови и мочи. – М., 1995. – С. 2.
3. Кондрашова Е.А., Островский А.Ю. Инвитро-диагностика. М., 2009. – С. 47–65.
4. Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей. – СПб., 1995. – С. 5–16.
5. Плохинский Н.А. Алгоритмы биометрии. – М.: МГУ, 1980. – 150 с.
6. Подкаменев В.В., Новожилов В.А., Тимофеев Д.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска перфораций желудка – кишечного тракта у новорожденных. // Детская хирургия. 2007. № 1. С. 20–23.
7. Подкаменев А.В. Патогенез и лечение язвенно-некротического энтероколита и перфораций желудочно-кишечного тракта у новорожденных: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – Иркутск, 2008. – 42 с.
8. Аикрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. – СПб., 1997. – Т. 2. – С. 9 – 28.
9. Gastrointestinal tract perforation in neonates/R.T. Kuremy et all// East Afr. Med.J. 2003. Vol. 80, № 9. P. 452–455.
10. Henry C.W. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis/C.W.Henry// Seminars in Pediatric Surgery. 2005. Vol. 14. № 3. P. 181–190.
11. Necrotizing enterocolitis in full-term infants/ D.J.Ostlie et all// J. Pediatr.Surg. 2003. Vol. 38. № 7. P. 1039–1042.