

© Коллектив авторов, 2013

УДК 616.34-007.251

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2013.08007>

ISSN – 2073-8137

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПОДХОДА У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

С. В. Минаев¹, Е. А. Товкань², А. В. Качанов¹, А. В. Исаева¹¹ Ставропольский государственный медицинский университет² Краевая детская клиническая больница, Ставрополь

В последние годы отмечается увеличение количества новорожденных с низкой массой тела, а также недоношенных детей, имеющих хроническую внутриутробную гипоксию и другие неблагоприятные анте- и интранатальные факторы, которые приводят к увеличению числа тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта [7, 9, 10]. Наиболее сложной и наименее изученной проблемой в неонатологии является некротизирующий энтероколит (НЭК). По данным литературы, НЭК встречается с частотой 2–10 на 1000 недоношенных новорожденных, у которых имеются различные неотложные состояния – гипоксия в родах, синдром дыхательных расстройств, врожденные пороки сердца, родовая спинальная травма и др. [2, 13, 15].

Несмотря на то что имеется достаточно большое количество исследований, посвященных НЭК, механизмы патологического процесса при данной патологии остаются неясными из-за отсутствия общепринятых взглядов на патогенез и подходов к лечебно-диагностической тактике [3, 8, 11]. Определение основных точек приложения в лечении НЭК может способствовать не только улучшению результатов лечения и профилактики данного заболевания, но и дальнейшему развитию неонатологии и хирургии новорожденных.

Цель исследования: улучшение результатов лечения НЭК путем разработки и внедрения

алгоритма ведения новорожденных, основанного на ранней диагностике развития заболевания.

Материал и методы. В 2008–2012 гг. в инфекционном отделении новорожденных и недоношенных детей и в отделении реанимации и интенсивной терапии Краевой детской клинической больницы находилось 106 новорожденных с НЭК (максимальная масса тела 4200 г, минимальная – 620 г). Детей с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) было 16 (15,1 %), с очень низкой массой тела (1000–1500 г) – 53 (50,0 %), с низкой массой тела (1500–2500 г) – 27 (25,5 %). Мальчиков было 67, девочек – 39 (табл.).

Таблица

Клиническая характеристика новорожденных детей с НЭК

Показатель	Группа 1 n=85	Группа 2 n=21	Всего
Количество детей	85 (81,2 %)	21 (19,8 %)	106 (100 %)
Пол: – мальчики – девочки	53 (62,4 %)* 32 (37,6 %)	14 (66,7 %) 7 (33,3 %)	67 (63,2 %) 39 (36,8 %)
Гестационный возраст (недель)	31,2±0,6 (24–40)	32,8±0,7 (25–40)	31,4±0,5 (25–40)
Масса при рождении (г)	1481,5±61,6 (620–4200)	1570,3±83,5 (870–3395)	1497,7±69,3 (620–4200)
Экстремально низкая масса тела (<1000 г)	11 (12,9 %)	5 (23,8 %)	16 (15,1 %)
Очень низкая масса тела (1000–1500 г)	44 (51,8 %)	9 (42,9 %)	53 (50,0 %)
Низкая масса тела (1500–2500 г)	23 (27,1 %)	4 (19,1 %)	27 (25,5 %)
Нормальная масса тела	7 (8,2 %)	3 (14,2 %)	10 (9,4 %)

* – $p < 0,05$ – достоверность отличий между мальчиками и девочками (критерий хи-квадрат).

Минаев Сергей Викторович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
детской хирургии с курсом ПДО
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89624507653; e-mail: sminaev@yandex.ru

Товкань Елена Анатольевна,
кандидат медицинских наук, заведующая инфекционным
отделением новорожденных и недоношенных детей
Краевой детской клинической больницы, Ставрополь;
e-mail: ilya.footbal@yandex.ru

Качанов Александр Васильевич,
очный аспирант кафедры детской хирургии с курсом ПДО
Ставропольского государственного медицинского университета;
e-mail: 89283174974@mail.ru

Исаева Алеся Васильевна,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской
хирургии с курсом ПДО
Ставропольского государственного медицинского университета;
e-mail: isaeva_alesya@mail.ru

Стадия заболевания определялась по клиническим проявлениям согласно классификации Walsh и Kliegman. Дети были разделены на 2 группы: группа 1 – 85 (80,2 %) новорожденных с НЭК 1А, Б и 2А степеней (не имевшие осложнений) и группа 2 – 21 (19,8 %) новорожденный с НЭК 2Б и 3А, Б степеней (с прогрессирующим течением, общими и местными осложнениями).

Наряду с общеклиническим обследованием проводили трансабдоминальное УЗИ брюшной

полости с доплерометрией. По показаниям осуществляли рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, в том числе рентгеноконтрастную рентгенографию. Всем детям выполняли комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования, в соответствии с общепринятыми стандартами в зависимости от вида возбудителя и локализации инфекционно-воспалительного процесса забирали: венозную кровь, слюну, мочу, аспират трахеобронхиального дерева, спинномозговую жидкость (по показаниям). Бактериологическое исследование проводили в динамике всем новорожденным: слизи из зева, носа, пупочной ранки, уха, ануса на флору и чувствительность к антибиотикам. Производили определение концентрации эндогенного антимикробного пептида кателицидина (LL-37) в мониторинге прогрессирования заболевания и развития воспалительных осложнений у новорожденных с НЭК методом ИФА набором Hbt human LL-37 ELISA на автоматическом анализаторе с использованием стандартного набора реактивов фирмы «BCM Diagnostics» (Нидерланды).

Новорожденные с НЭК, которым проводилось оперативное лечение, составили группу 2 – 21 ребенок. Основным подходом в данной группе пациентов являлась оценка клинических и дополнительных методов обследования, позволяющая как можно раньше диагностировать заболевание и выполнить оперативное вмешательство больным до развития перфорации кишечной стенки.

Лечебно-диагностические мероприятия проводились в соответствии с разработанным алгоритмом ведения новорожденных (рис. 1). Предложенный алгоритм ведения недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела включал мониторинг уровня кателицидина в сочетании с неинвазивной методикой ультразвукового исследования, доплерографией портальной вены, что позволило своевременно усилить консервативную терапию или, в случае выявления продвинутых стадий НЭК, проводить оперативное лечение в стадии предперфорации.

Анализ достоверности различий в группах проводился методами вариационной статистики в лицензионной компьютерной программе «Statistica 6.0» (StatSoft, USA) русифицированная. Для сравнения средних значений выборок использовались: t-тест для независимых выборок (тест Стьюдента), t-тест для зависимых выборок. Использовали непараметрические критерии различия двух выборок (χ^2 , критерий Фишера). Вероятность ошибки $p < 0,05$ расценивалась как значимая, $p < 0,01$ – очень значимая.

Результаты и обсуждение. Было установлено, что изменение уровня LL-37 в сыворотке

крови у новорожденных с НЭК являлось чувствительным маркером в прогнозировании развития местных и системных осложнений. У детей как с неосложненным, так и осложненным течением НЭК уровень LL-37 значительно превосходил контрольные значения ($p < 0,01$) на протяжении всего острого периода заболевания, что позволило использовать данный маркер в качестве высокочувствительного и раннего биохимического признака для определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

При уровне кателицидина 10,8–20,95 ng/ml придерживались консервативной тактики, включающей комбинированную антибактериальную терапию (цефалоспорины III + аминогликозиды) и уменьшение энтеральной нагрузки на 50 %. При уровне LL-37 в интервале 31,6–52,1 ng/ml проводили усиление консервативной терапии за счет расширения спектра антибактериальных средств (цефалоспорины III + аминогликозиды + метронидазол), отмену энтерального питания до 3 суток и респираторную поддержку. Уровень кателицидина выше 43,4 ng/ml рассматривали как прогрессирующий НЭК (хирургическая стадия), что определяло необходимость в проведении оперативного лечения. При этом в лечебную программу включали антибиотики резерва (меропенем, тиенам, ванкомицин), производили удлинение энтеральной паузы до 6 суток, полное парентеральное питание с коррекцией белков, жиров, углеводов и электролитов.

Начальная доза аминокислот составляла 1 г/кг/сут, ежесуточная прибавка – 0,25–0,5 г/кг под контролем кислотно-основного состояния, показателей гемодинамики и диуреза до достижения поддерживающей дозы – 3,5–4 г/кг/сут. Для лучшего усвоения белка использовали комбинацию глюкозы и жировых эмульсий в соотношении 1:1. На каждый грамм аминокислот вводили 25–35 небелковых ккал/г в виде углеводов. Абсолютными противопоказаниями для начала и продолжения инфузии аминокислот были шок, ацидоз (pH менее 7,2) и гиперкапния (pCO_2 более 80 мм рт. ст.).

У новорожденных со стадией 2Б и выше НЭК доза жировых эмульсий в виде пролонгированной инфузии 20 % раствора (липовеноза) составляла в первые 3 суток 0,5–1 г/кг/сут с постепенным ее увеличением до нормы (3 г/кг/сут). Коррекцию осуществляли под контролем липидограммы и показателей печеночных проб.

Энтеральное питание возобновляли через 3–5 суток после нормализации эвакуаторной функции желудка, улучшения ультразвуковой/рентгенологической картины и купирования клинических симптомов дисфункции ЖКТ, что соответствовало 10–12 суткам от начала заболевания.

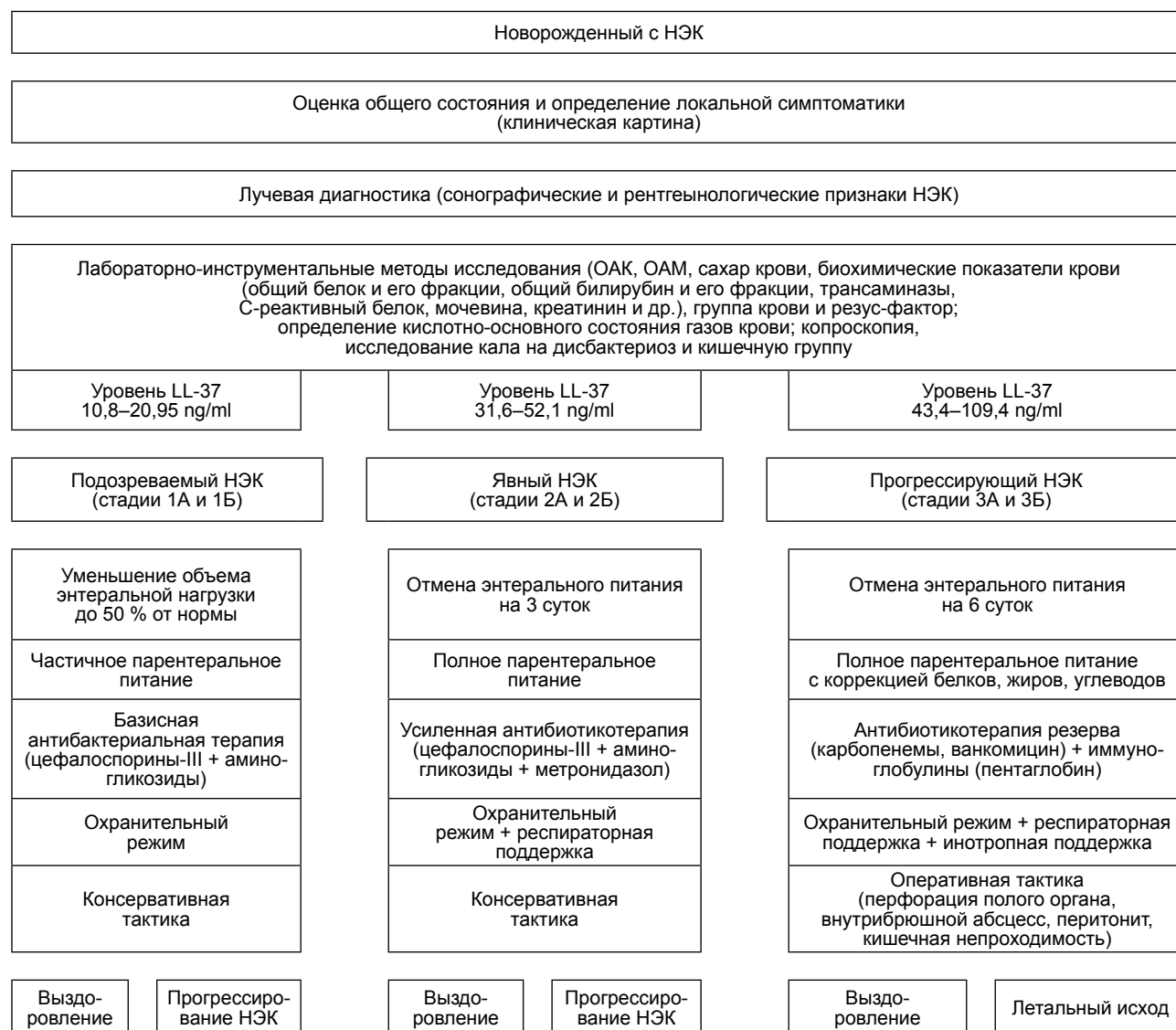


Рис. 1. Алгоритм ведения новорожденных в зависимости от стадии НЭК

Наилучшим субстратом для энтерального питания являлось нативное материнское молоко, поскольку происходила более быстрая эвакуация его из желудка, лучше всасывались жиры, снижался риск возникновения септических осложнений. При отсутствии материнского молока использовали специализированные гидролизные смеси для недоношенных новорожденных – Альфаре, Пре Нан (Нестле, Швейцария), Прегестемил (США/Голландия).

Энтеральное кормление начинали с выпаивания дистиллированной воды или 5 % раствором глюкозы, постепенно переходя на гидролизированные смеси/грудное молоко, разведенные 1:4. При достижении 50 % объема энтерально вводимой смеси от общего объема жидкости концентрацию смеси увеличивали до разведения 1:2, при достижении полного объема – до 3:4. Для детей с низкой и экстремально низкой массой тела использовали принцип раннего «минимального» энтерального питания, назначаемого в объеме, не превышающем 5–25 мл/кг/сут.

Среди новорожденных с НЭК из группы 2 у 17 (80,9 %) пациентов отмечались единичные перфорации кишечной трубки, у 4 (19,1 %) детей имелись две и более перфораций. Локализация перфораций: 12-перстная кишка (n=1; 4,7 %), тощая кишка (n=6; 28,6 %), подвздошная кишка (n=9; 42,9 %), толстая кишка (n=3; 14,3 %) и тотальное поражение кишечника (n=2; 9,5 %). У 2 (9,5 %) новорожденных имелся тотальный пневматоз стенки кишечника без перфорации.

К выбору объема оперативного вмешательства подходили индивидуально с учетом характера причинного патологического процесса, его уровня и морфологических изменений кишечной трубки. Вмешательство заключалось в резекции некротически измененного участка с формированием илеостомы – 13 (61,9 %) или колостомы – 3 (14,3 %). Производилась санация брюшной полости физиологическим раствором, в том числе с антибактериальными препаратами. У 2 (9,5 %) новорожденных с пневматозом

кишечника без перфорации и без осложнения перитонитом для снижения давления в кишечнике была сформирована энтеростома, либо производилось зондирование просвета кишечника. Завершающим этапом вмешательства являлись назогастральная интубация и дренирование брюшной полости.

Определение критериев для начала хирургического лечения при НЭК является достаточно непростым вопросом [12]. Практически все хирурги единодушны в том, что перфорация или некроз кишки служат показанием к операции. Однако при НЭК оперативное вмешательство необходимо выполнить до развития некроза кишечной стенки и перфорации. В то же время диагностика НЭК до развития перфорации все еще остается проблемой нерешенной [14].

Несмотря на то что о существовании антимикробных пептидов и белков известно давно, только в последнее время интерес к этим молекулам перешел из плоскости фундаментальных исследований в клиническую область [6]. Эндогенные антимикробные пептиды и белки представляют собой небольшие молекулы, построенные из аминокислот, являются важной составляющей врожденной иммунной системы, которая обеспечивает защиту ребенка против широкого спектра бактерий, грибов и вирусов. Дефекты в экспрессии или функционировании антимикробных пептидов могут объяснить ряд аспектов патогенеза разнообразных заболеваний, в том числе некротизирующего энтероколита [4]. Одним из антимикробных пептидов является кателицидин, наличие которого определено не только в нейтрофилах, но и в лимфоцитах и моноцитах, в сквамозном эпителии (рта, языка, пищевода), эпителии легочной ткани, кератиноцитах при воспалительных заболеваниях. Было установлено, что антибактериальный С-концевой фрагмент hCAP18 – LL-37 (37 аминокислот) проявляет антимикробную активность как против грам (–), так и против грам (+) бактерий, грибов, некоторых вирусов и простейших [1]. Кателицидин оказывает синергический антибактериальный эффект с дифензинами – катионными пептидами, которые воздействуют на микроорганизмы путем нарушения проницаемости мембран, а также является важным фактором реэпителизации ран [5].

Использование предлагаемого алгоритма поэтапного лечения новорожденных с НЭК позволило исключить необоснованную полипрагмазию, уменьшить агрессивное действие антимикробных и противовирусных препаратов на систему организма недоношенного, в первую

очередь ЖКТ, сократить продолжительность применения антибактериальных средств. Кроме того, уменьшились сроки пребывания на койке, снизилось количество лапаротомий с послеоперационными осложнениями (спаечная болезнь, синдром короткой кишки, несостоятельность анастомоза), приводящими к инвализации.

Общая летальность среди 106 новорожденных с НЭК составила 7,6 % (8 пациентов). В ходе консервативного лечения в группе 1 из 85 новорожденных у 1 (1,2 %) недоношенного ребенка отмечался летальный исход на фоне прогрессирования НЭК и генерализованной внутриутробной инфекции (рис. 2). В группе 2 из 21 новорожденного имело место 7 (33,3 %) летальных случаев. Все дети относились к группе с высокой степенью риска развития НЭК.

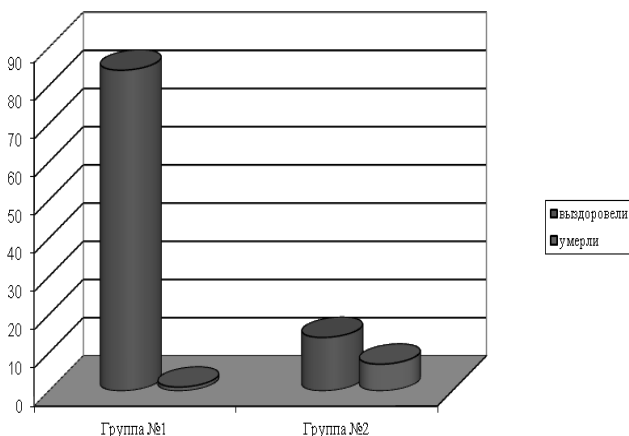


Рис. 2. Результат лечения НЭК у новорожденных в исследуемых группах

Заключение. Таким образом, для определения тактики ведения детей с НЭК, наряду с клинико-лабораторной оценкой состояния новорожденных следует ориентироваться на концентрацию эндогенного антимикробного пептида кателицидина (LL-37), который служит предиктором изменения лечебной тактики в данной нозологической группе. Использование предлагаемого алгоритма поэтапного лечения новорожденных с НЭК позволяет исключить необоснованную полипрагмазию, улучшает результаты лечения, благодаря снижению частоты перехода «терапевтической» стадии некротизирующего энтероколита в «хирургическую» стадию.

Источник финансирования: грант Президента Российской Федерации МК-6589.2013.7

Литература

1. Абатуров, А. Е. Витамин d-зависимая продукция антимикробных пептидов / А. Е. Абатуров, Н. Ю. Завгородняя // Здоровье ребенка. – 2012. – № 1. – С. 105–111.
2. Адеева, О. А. Некротический энтероколит у глубоко-недоношенных / О. А. Адеева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – № 1. – С. 147.

3. Ахрамович, Р. В. Результаты хирургического лечения язвенно-некротического энтероколита / Р. В. Ахрамович // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – № 1. – С. 147–148.
4. Болотов, Ю. Н. Место эндогенных антимикробных полипептидов в воспалительном процессе у детей / Ю. Н. Болотов, С. В. Минаев, А. Н. Обедин и др. //

- Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – № 3. – 81–83.
5. Будихина, А. С. Применение проточной цитометрии для оценки противомикробной активности кателицидина LL-37 / А. С. Будихина, Е. А. Макаров, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2011. – № 1. – С. 35–37.
 6. Минаев, С. В. Прогностическая значимость кателицидина у новорожденных / С. В. Минаев, А. Н. Обедин, Ю. Н. Болотов, Е. А. Товкань [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 65–67.
 7. Минаев, С. В. Мониторинг развития воспалительных осложнений у новорожденных с врожденной патологией желудочно-кишечного тракта / С. В. Минаев, И. В. Киргизов, А. Н. Обедин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 30–33.
 8. Обедин, А. Н. Интенсивная терапия новорожденных с пороками развития желудочно-кишечного тракта и высоким риском развития гнойно-септических осложнений / А. Н. Обедин, А. Е. Александров, И. В. Киргизов и др. // Детская хирургия. – 2013. – № 1. – С. 19–21.
 9. Обедин, А. Н. Превентивная диагностика воспалительных осложнений после хирургического вмешательства у новорожденных с врожденными пороками развития / А. Н. Обедин, С. В. Минаев, А. А. Муравьева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 3. – С. 11–13.
 10. Чепурной, М. Г. Новые технологии антирефлюкс-
 - ной защиты трансплантата при пластике пищевода у детей / М. Г. Чепурной, Г. И. Чепурной, В. Б. Кацупеев и др. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 1. – С. 30–33.
 11. Evennett, N. A systematic view of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. / N. Evennett, N. Alexander, M. Petrov [et al.] // J. Pediatr Surg. – 2009. – V. 44, № 11. – P. 2192–2201.
 12. Thyoka, M. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality / M. Thyoka, P. de Coppi, S. Eaton et al. // European Journal of Pediatric Surgery. – 2012. – V. 22, № 1. – P. 8–12.
 13. Thyoka, M. Advanced necrotizing enterocolitis part 2: recurrence of necrotizing enterocolitis / M. Thyoka, S. Eaton, N. J. Hall et al. // European Journal of Pediatric Surgery. – 2012. – V. 22, № 1. – P. 13–16.
 14. Amer, M. D. Platelet-activating factor concentration in the stool of human newborns: effects of enteral feeding and neonatal necrotizing / M. D. Amer, E. Elud, S. Roketer, M. S. Caplan // Biol. Neonate. – 2004. – V. 85, № 3. – P. 159–166.
 15. Halpern, M. D. Apical sodium-dependent bile acid transporter upregulation is associated with necrotizing enterocolitis / M. D. Halpern, J. H. Weitkamp, B. Dvorak // American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology. – 2010. – V. 299, № 3. – P. 623–631.

References

1. Abaturov A.E., Zavgorodnyaya N.Yu. *Zdorovye rebenka*. 2012;1:105–111.
2. Adeyeva O.A. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2009;1:147.
3. Akhramovich R.V. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2009;1:147–148.
4. Bolotov Yu.N., Minaev S.V., Obedin A.N., Isaeva A.V., Timofeev S.V., Doronin F.V. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2010;3:81–83.
5. Budikhin A.S., Makarov Ye.A., Pinegin B.V. *Immunologiya*. 2011;1:35–37.
6. Minaev S.V., Obedin A.N., Bolotov Yu.N., Tovkan Ye.A. *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric Pharmacology*. 2012;9(3): 65–67.
7. Minaev S.V., Kirgizov I.V., Obedin A.N., Isaeva A.V., Bolotov Yu.N. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2013;8(2):30–33.
8. Obedin A.N., Aleksandrov A.E., Kirgizov I.V., Minaev S.V. *Pediatric surgery (Russia)*. 2013;1:19–21.
9. Obedin A. N., Minaev S.V., Murav'eva A.A. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2011;3:11–13.
10. Chepurnoy M.G., Chepurnoy G.I., Katsupееv I.I., Babich V.B., Rozin B.G. *Rossysky vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. – The Russian bulletin of children's surgery, anesthesiology and resuscitation*. 2011;1:30–33.
11. Evennett N.A., Alexander N., Petrov M. *J Pediatr Surg*. 2009;44(11):2192–2201.
12. Thyoka M., Coppi P., Eaton S., Khoo K., Hall N.J. et al. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2012;22(1)8–12.
13. Thyoka M., Eaton S., Hall N.J., Drake D., Kiely E. et al. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2012;22(1):13–16.
14. Amer M.D., Elud E., Roketer S., Caplan M.S. *Biol. Neonate*. 2004;85(3):159–166.
15. Halpern M.D., Weitkamp J.H., Dvorak B. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2010;299(3):623–631.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПОДХОДА У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

С. В. МИНАЕВ, Е. А. ТОВКАНЬ, А. В. КАЧАНОВ, А. В. ИСАЕВА

Обследовано 106 новорожденных с НЭК, массой тела 620–4200 г. Лечебно-диагностические мероприятия включали мониторинг уровня кателицидина LL-37 в сочетании с лабораторно-лучевыми методами исследования. Тактика ведения новорожденных в соответствии с предлагаемым алгоритмом позволила снизить количество перехода «терапевтической» стадии некротизирующего энтероколита в «хирургическую» стадию до 19,8 %.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, новорожденные, кателицидин, алгоритм, лечение

AN IMPROVEMENT OF TREATMENT NEWBORNS OPTIMIZATION OF MANAGEMENT OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS

MINAEV S. V., TOVKAN E. A., KACHANOV A. V., ISAEVA A. V.

Objects were 106 newborns (body weight 620–4200 g) with necrotizing enterocolitis. Diagnostic algorithm was standard for newborns with low and extremely low body weight and also included monitoring of katelidicin LL-37 blood content. Treatment approach suggested by the authors depended on the detected level of katelidicin and allowed to reduce number surgery of cases to 19,8 %.

Key words: necrotizing enterocolitis, newborns, cathelidicin, algorithm, treatment