

ПРЕВЕНТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

А. Н. Обедин, С. В. Минаев, А. А. Муравьева
Ставропольская государственная медицинская академия

Большое количество осложнений у новорожденных с врожденной хирургической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) увеличивает общую летальность в данной группе больных. Отсутствие единых подходов к ведению новорожденных в раннем послеоперационном периоде требует оптимизации интенсивной терапии и поиска новых решений проблемы. [2,3] Не существует единого мнения и о способах ранней диагностики и профилактики осложнений после хирургического вмешательства. Ряд авторов [1, 3] считает, что в большинстве случаев причиной этого является генерализация инфекционного процесса, чему способствуют возрастные особенности – недостаточная зрелость иммунных систем и барьерных функций организма новорожденного.

На сегодняшний день отсутствуют надежные маркеры, позволяющие прогнозировать развитие осложнений послеоперационного периода на ранних стадиях [4,5]. В последние годы увеличился интерес к нейропептидам и, в особенности, к зонулину (ZON) – протеину – аналогу токсина холерного вибриона, участвующего в сохранении барьерной функции кишечника, а также влияющего на хемотаксис нейтрофилов [2,4,5].

Цель исследования – определение прогностической значимости нейропептида зонулина в качестве раннего маркера развития воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у новорожденных с пороками развития ЖКТ.

Материал и методы. В проспективное нерандомизированное контролируемое исследование были включены 73 новорожденных, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии детской краевой клинической больницы г. Ставрополя в 2010 году.

Критерии включения: 1) наличие у ребенка врожденного порока развития, диагностированного пренатально или после рождения; 2) проведение хирургического вмешательства в первые сутки после установления диагноза хирургического заболевания. Контрольными точками в исследовании были выбраны: количество гнойно-септических осложнений и продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Критериями исключения являлись: а) множественные пороки раз-

вития, несовместимые с жизнью (2 случая); б) смерть в первые сутки после оперативного лечения (1 случай); в) врожденная диафрагмальная грыжа (6 случаев). Итого случаев, оставшихся после исключения, – 64.

Все дети относились к группе с высокой степенью риска развития послеоперационных гнойно-септических осложнений, так как присутствовал хотя бы один из следующих факторов: 1) позднее поступление новорожденного на этап оказания специализированной помощи; 2) попытка кормления больных с атрезией пищевода; 3) транспортировка с несоблюдением стандартов специализированным транспортом; 4) длительная (более 15 мин.) гипотермия, при которой температура тела была от 36,2° до 35,9°С; 5) наличие генерализованной внутриутробной TORCH-инфекции, подтвержденной методом ПЦР на 1-3 сутки после начала интенсивной терапии.

Дети были разделены на 2 группы: основная (n=34) – новорожденные с инфекционными осложнениями после проведения оперативного вмешательства; контрольная – 30 детей, не имевших осложнений после оперативного вмешательства. Группу сравнения составили 20 здоровых новорожденных после нормальных физиологических родов.

В структуре заболеваемости пациентов основной и контрольной групп преобладала низкая и высокая кишечная непроходимость, а также атрезия пищевода. Всем детям выполнена хирургическая коррекция порока на первые и вторые сутки после установления диагноза. Нозологическая характеристика больных по группам представлена в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика хирургической патологии у новорожденных

Диагноз	Основная группа (n=34)		Контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Атрезия пищевода	8	23,5	7	23,3
Высокая кишечная непроходимость	13	38,2	12	40
Низкая кишечная непроходимость	10	29,5	9	30
Атрезия ануса и прямой кишки	3	8,8	2	6,7
ИТОГО:	34	100	30	100

У всех детей определяли уровень в плазме крови ZON при рождении. У пациентов основной и контрольной групп величина нейропептида определялась также на 1, 3, и 7 сутки после оперативного вмешательства.

Определение ZON в сыворотке крови проводилось методом ИФА на автоматическом анализаторе с использованием стандартного набора реактивов («BCM Diagnostics»).

Пациентам обеих групп на всех этапах оказания медицинской помощи проводилось комплексная интенсивная терапия с соблюдением общепринятых принципов лечения в неонатологии, детской хирургии и анестезиологии-реаниматологии. Проводился мониторинг витальных функций: ЭКГ, мониторинг

Обедин Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий курсом анестезиологии и реаниматологии кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Ставропольской государственной медицинской академии, тел.: (8652) 358475, 89034169771; e-mail: volander@mail.ru.

Минаев Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Ставропольской государственной медицинской академии, тел.: (8652) 357870, 89624507653; e-mail: sminaev@yandex.ru.

Муравьева Алла Анатольевна, ассистент курса анестезиологии и реаниматологии кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Ставропольской государственной медицинской академии, тел.: (8652) 357870; 89624405116.

систолического, диастолического и среднего артериального давления неинвазивным методом, насыщения тканей кислородом (SaO_2). До и после введения растворов контролировался гематокрит. Определялись следующие показатели крови: общий белок, электролиты (Na, Ca, K), сахар, креатинин, мочевины, печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, ЩФ).

Анализ достоверности различий в группах проводился методами вариационной статистики в лицензионной компьютерной программе "Statistica 6.0". При анализе результатов исследования определяли средние величины (M), ошибку средней (m). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Полученные данные изучены с целью выбора адекватного метода статистического анализа по критерию Шапиро-Уилка; результат ($p=0,36$) свидетельствует о необходимости применения методов непараметрической статистики. Для анализа статистической достоверности между группами применялся критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. При анализе данных были обнаружены достоверные различия по сравниваемым группам в разные сроки после хирургической операции.

В основной группе показатели ZON достоверно отличались от значений в группах контроля и сравнения во все сроки наблюдения. Интересен тот факт, что в основной группе уровень ZON сразу после рождения значительно превышал аналогичные показатели в группе сравнения ($2,08 \pm 0,27$ нг/мл, $p=0,005$).

Подобная картина прослеживалась и в более поздние сроки. Так, на 3 сутки после операции концентрация ZON в крови у новорожденных основной группы значительно увеличилась, превысив уровень нейрорепептида в крови пациентов группы сравнения ($p=0,005$).

На 7 сутки после операции в группе новорожденных с развившимися гнойно-септическими осложнениями уровень ZON продолжал повышаться и достоверно превысил данные группы сравнения в аналогичные сроки наблюдения ($p=0,005$). Подробные статистические данные по группам наблюдения в различные сроки представлены в таблице 2.

Таблица 2

Уровень зонулина в сыворотке крови новорожденных с врожденными пороками развития ЖКТ в различные сроки после хирургического вмешательства (нг / мл)

Сроки исследования	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=34)
До операции	$2,8 \pm 0,38$ $p=0,75$	$49,39 \pm 14,8$ $p=0,005$
Через 3 суток	$1,3 \pm 0,22$ $p=0,059$	$57,9 \pm 10,1$ $p=0,005$
Через 7 суток	$1,4 \pm 0,36$ $p=0,75$	$127,31 \pm 18,48$ $p=0,005$

p – при анализе показателей с группой сравнения (критерий Вилкоксона)

Интересен тот факт, что у всех новорожденных основной группы, у которых заболевание закончилось летальным исходом на 9-14 сутки после проведения хирургического лечения ($n=6$), уровень ZON при поступлении превышал 50 нг/мл. На третьи сутки после проведения оперативной коррекции врожденного порока развития ЖКТ данный показатель в сыворотке крови у всех умерших новорожденных превышал 90 нг/мл, а к 7 суткам после проведения хирургического вмешательства данный показатель был выше 150 нг/мл (табл. 3).

При контроле биохимических показателей в сравниваемых группах не было отмечено достоверных различий в уровне аминотрансфераз, других печеночных ферментов, мочевины, креатинина.

Таблица 3

Уровень зонулина в сыворотке крови умерших новорожденных в различные сроки после хирургического вмешательства

Случаи смерти (n=6)	Уровень зонулина (нг / мл)		
	при поступлении	через 3 сут	через 7 сут
1	50,79	92,11	170,7
2	53,89	92,23	195,3
3	51,76	91,1	235,8
4	52,12	93,01	315,1
5	51,9	90,9	199,7
6	50,91	91,3	296,1

Наиболее частой причиной развития гнойно-септических осложнений при хирургическом вмешательстве у новорожденных является неадекватная терапия на раннем этапе подготовки к операции; развитие шока, как правило, вследствие кровопотери или недостаточного объема инфузии. Не менее значимыми для развития критического состояния являются само оперативное вмешательство, неадекватный выбор анестезиологического пособия, интраоперационное охлаждение и неадекватная ручная вентиляция во время внутрибольничной транспортировки.

Вместе с тем, согласно мнению П. Фассано (2009), в генезе увеличения проницаемости стенки кишечника у человека основную роль играет повышенное содержание зонулина. Проводимые в течение нескольких лет всесторонние исследования доказали (степень доказательности А) несомненную связь повышенного содержания ZON с наличием у больных таких аутоиммунных заболеваний, как целиакия, сахарный диабет, болезнь Крона [5,12]. Позже были сделаны попытки улучшить исходы этих заболеваний путем ингибирования нейрорепептида и получены обнадеживающие результаты, например, при лечении сахарного диабета.

Особенности течения раннего послеоперационного периода у новорожденных и анатомо-физиологические особенности возраста способствуют быстрой транслокации кишечной флоры за пределы кишечного тракта и развитию септических осложнений после хирургического вмешательства.

Гипопротеинемия и сопутствующий ей отечный синдром развиваются вследствие потери белка в операционную рану [4]. В сочетании с задержкой энтерального питания, а также из-за больших объемов инфузии в послеоперационном периоде это может увеличить выход жидкости в интерстициальное пространство и спровоцировать отек легких и головного мозга [5]. Парез кишечника, сопутствующий практически каждой тяжелой операции в раннем послеоперационном периоде, способствует транслокации кишечной флоры и развитию септических состояний [5,6].

Учитывая сложный механизм развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у новорожденных с врожденными пороками развития, трудно найти ранний прогностический маркер, свидетельствующий о запущенном механизме развития СПОН.

Зонулин с его способностью влиять на повышение межклеточной проницаемости может потенциально провоцировать интестинальную недостаточность при хирургическом вмешательстве у новорожденных с последующим развитием септических осложнений.

Взаимодействуя с особыми рецепторами на поверхности кишечного эпителия с последующей активацией каскадного комплекса внутриклеточных событий, зонулин регулирует проницаемость плотных соединений, имитируя эффект функционально и иммунологически связанных модуляторов, разрушая плотные соединения кишечного эпителия.

Таким образом, зонулин, вероятно, играет ключевую роль в жестком регулировании соединения кле-

точных структур во время развития физиологических и патологических процессов, в том числе в морфогенезе тканей, движении жидкости, макромолекул и лейкоцитов между кишечным просветом и интерстициальным пространством с дальнейшим развитием аутоиммунных и воспалительных процессов.

Выводы.

1. У новорожденных с развитием гнойно-септических осложнений при хирургическом лечении после рождения уровень ZON в крови значительно превышает показатели здоровых новорожденных и детей без осложнений в послеоперационном периоде.
2. Нарастание в динамике уровня ZON после оперативного вмешательства свидетельствует о прогрессировании гнойно-септических осложнений у детей.
3. Начальный уровень ZON, превышающий 50 нг/мл, и его последующее увеличение могут служить ранним прогностическим признаком неблагоприятного исхода у новорожденных с врожденными пороками развития ЖКТ.

Литература

1. Ахмадеева, Э. Н. Инфузионная терапия и парентеральное питание в неонатологии. Пособие для врачей / Э. Н. Ахмадеева, А. И. Фатыхова – Уфа : Издательство «VerteX», 2005. – С. 1–34.
2. Пулин, А. М. Шок у новорожденных детей. Учебное пособие / А. М. Пулин. – СПбГПМА, 2005. – С. 21–33.
3. Фундаментальные проблемы реаниматологии / Сборник трудов ГУЗ НИИ общей реаниматологии РАМН / Под ред. В. В. Мороза – М., 2003 г. – С. 117–119.
4. Alderson, P. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients / P. Alderson, G. Schierhout,

I. Roberts, F. Bunn // Cochrane Database of Systematic Reviews (2). – 2000. – С. 56–58.

5. Andrés, A. M. Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction and Berdon syndrome: still a diagnostic and therapeutic challenge for the pediatric surgeon / A. M. Andrés, M. Miguel, C. De la Torre [et al.] // Cir. Pediatr. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 215–221.
6. Berman, L. Necrotizing enterocolitis: An update / L. Berman, R. L. Moss // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 20. – P. 1164–1168.
7. Foley, E. F. Albumin supplementation in the critically ill. A prospective, randomized trial / E. F. Foley, B. C. Borlase, W. H. Dziki [et al.] // Arch. Surg. – 1990. – Vol. 125. – P. 739–742.
8. Goldstein, S. L. Advances in pediatric renal replacement therapy for acute kidney injury / S. L. Goldstein // Semin. Dial. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 187–191.
9. Goodwin, C. W. Randomised trial of efficacy of crystalloid and colloid resuscitation on hemodynamic response and lung water following thermal injury / C. W. Goodwin, J. Dorethy, V. Lam, B. A. Pruitt Jr. // Ann. Surg. – 1983. – Vol. 197. – P. 520–531.
10. Li, X. Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome / X. Li, S. Morokuma, K. Fukushima [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2011. – Vol. 22. – P. 11–32.
11. Mohiuddin, M. W. Two-day control of pulmonary blood flow with an adjustable systemic-pulmonary artery shunt / M. W. Mohiuddin, P. P. Resig, K. W. Sexton, W. I. Douglas // ASAIO J. – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 225–230.
12. Shah, D. M. Cardiac output and pulmonary wedge pressure. Use for evaluation of fluid replacement in trauma patients / D. M. Shah, B. D. Browner, R. E. Dutton [et al.] // Arch. Surg. – 1977. – Vol. 112. – P. 1161–1168.
13. Watanabe, T. Neonatal intestinal volvulus and preduodenal portal vein associated with situs ambiguous. Report of a case / T. Watanabe, M. Nakano, K. Yamazawa, K. Maeyama, M. Endo // Surg. Today. – 2011. – Vol. 41, № 5. – P. 726–729.

ПРЕВЕНТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

А. Н. ОБЕДИН, С. В. МИНАЕВ, А. А. МУРАВЬЕВА

Целью исследования было определение влияния нейрпептида зонулина (ZON) на развитие осложнений после хирургических вмешательств у новорожденных.

Уровень нейрпептида в крови определяли методом ИФА у 64 новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта (кишечная непроходимость, атрезия пищевода) до операции и через 1, 3, 7 суток после оперативного лечения в 2 группах: основной (дети с развитием воспалительных осложнений после операции) и контрольной (без осложнений). Группу сравнения составили 20 здоровых новорожденных.

Уровень ZON в основной группе во все сроки наблюдения был значительно выше аналогичных показателей группы сравнения (49,39±14,8 нг/мл и 2,8±0,38 нг/мл соответственно, $p<0,05$). Эти значения в дальнейшем повышались к третьему дню после операции (57,9±10,1 нг/мл), достоверно отличаясь от данных группы сравнения ($p=0,005$). У новорожденных с неблагоприятным исходом начальный уровень ZON превышал 50 нг/мл, продолжая нарастать в динамике.

Таким образом, у новорожденных с развитием гнойно-септических осложнений при хирургическом лечении после рождения уровень ZON в крови значительно превышает показатели здоровых новорожденных. Нарастание в динамике уровня ZON свидетельствует о прогрессировании гнойно-септических осложнений у детей. Повышение уровня ZON более 50 нг/мл и последующее его нарастание могут служить плохим прогностическим признаком.

Ключевые слова: новорожденные, воспаление, зонулин

PREVENTIVE DIAGNOSTICS OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS AFTER SURGICAL INTERVENTION AT NEWBORNS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS

OBEDIN A. N., MINAYEV S. V., MURAVYOVA A. A.

The aim of this study was to investigate the influence of intestinal tract peptide (Zonuline – ZON) on complication development after abdominal surgery in infants.

We have investigated the intestinal hormone levels in the blood before and after surgery (1, 3, 7 postoperative days) in 64 infants aged 0–14 days with congenital intestinal obstruction anomaly and atresia. All children were divided in 2 groups: the main group (who had inflammatory complications after the surgery) and the control group (without ones). Twenty infants without operative treatment had made up the comparison group. The level of ZON was determined by Peptide Enzyme Immunoassay.

The level of ZON in the main group during all periods of observation was significantly higher than similar values in the control and comparison groups. ZON was significantly higher in the main group than in comparison group data, even on the first day after surgery (49,39±14,8 ng/ml and 2,8±0,38 ng/ml ($p<0,05$), respectively). This figure was later increased by the 3d postoperative day (57,9±10,1 ng/ml, $p<0,01$), compared with the control group (1,3±0,22 ng/ml).

Thus, the data showed that values of ZON in the group of patients who had inflammatory complications, were substantially and significantly ($p<0,01$) higher than similar values in control and comparison groups. In addition, ZON level in the main group of patients was not only higher at admission, but had steadfast and clear tendency to increase in the early postoperative period (from first to seventh days after surgery). Thus, the increase in ZON and its further increase in blood serum after surgery may serve as bad prognostic sign.

Key words: newborns, inflammation, zonulin