

cal development, physiological constants in 16 (78 girls) and 17-year-old schoolgirls (70 girls) depending on health groups.

Keywords: physical development, mental health, somatic health, schoolgirls, health groups.

УДК 577.112:616-053.21.5

ЗОНУЛИН – ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР РАЗВИТИЯ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ВМЕШАТЕЛЬСТВА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ
ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.Н. ОБЕДИН, С.В. МИНАЕВ*

Статья посвящена исследованию влияния пептидов кишечного тракта на развитие осложнений после абдоминальной хирургии у младенцев.

Ключевые слова: новорожденные, воспаление, зонулин.

Большое количество осложнений у новорожденных с врожденной хирургической патологией *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) увеличивает летальность в данной группе больных. Отсутствие единых подходов к ведению новорожденных в ранний послеоперационный период требует оптимизации интенсивной терапии и поиска новых решений данной проблемы [2,3]. Не существует единого мнения и о способах ранней диагностики и профилактики осложнений после проведенного 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. Вместе с этим, на сегодняшний день отсутствуют надежные маркеры, позволяющие прогнозировать развитие осложнений послеоперационного периода на ранних стадиях [4,5]. В последние годы усилился интерес к нейропептидам и в особенности к *зонулину* (ZON) – протеину- аналогу токсина холерного вибриона, участвующему в сохранении барьерной функции кишечника, а также влияющим 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.

Материалы и методы исследования. 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 г.

Критерии включения: 1) наличие у ребенка врожденного порока развития ЖКТ, 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 ИВЛ.

Критериями исключения являлись: 1) множественные пороки развития, несовместимые с жизнью (2 случая); 2) смерть ребенка в первые сутки после оперативного лечения (1 случай); 3) наличие у ребенка врожденной диафрагмальной грыжи (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 новорожденных на этап оказания специализированной помощи; 2) попытка кормления у больных с атрезией пищевода; 3) транспортировка с несоблюдением стандартов неспециализированным транспортом; 4) длительная (более 15 мин) гипотермия, при которой температура тела была от 36,2 до 35,9 градусов Цельсия; 5) наличие генерализованной внутриутробной TORCH-инфекции, подтвержденной методом ПЦР на 1-3 сутки после начала интенсивной терапии.

Дети были разделены на 2 группы: основная группа (n=34) – новорожденные с инфекционными осложнениями после проведения оперативного вмешательства; и контрольная группа (n=30) – дети, не имевшие осложнений после оперативного вмешательства.

Группу сравнения составили здоровые новорожденные (n=20) 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 табл. 1.

Таблица 1

Нозологическая характеристика хирургической патологии у новорожденных, вошедших в исследование

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. Кроме этого, у пациентов основной и контрольной группы величина нейропептида определялась на 1, 3, и 7 сутки после оперативного вмешательства.

Определение ZON проводилось методом ИФА на автоматическом анализаторе с использованием стандартного набора реактивов для определения уровня нейропептида зонулина в сыворотке крови фирмы «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.

Всем новорожденным проводился мониторинг контроля витальных функций: ЭКГ, мониторинг систолического, диастолического и среднего артериального давления неинвазивным методом, насыщения тканей кислородом (SaO₂). 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. Произведено изучение полученных данных с целью выбора адекватного метода статистического анализа по критерию Шапиро-Уилка. Полученный результат (p=0,36) говорит о необходимости применения методов непараметрической статистики. Для анализа статистической достоверности между группами нами применялся критерий Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение. При анализе полученных данных были обнаружены достоверные различия по сравниваемым группам в различные сроки от момента хирургической операции. Так, несмотря на незначительные колебания уровень ZON (M±m) в контрольной группе сразу после рождения, через 1, 3 и 7 сутки после проведенного хирургического вмешательства достоверно не отличался от аналогичных показателей группы сравнения, находясь тем не менее, на несколько меньшем уровне.

Одновременно сравниваемые показатели ZON в основной группе существенно и достоверно отличались от показателей групп контроля и сравнения во все сроки наблюдения. Крайне интересен тот факт, что уровень ZON (M±m) в основной группе сразу после рождения значительно превышал аналогичные показатели в группе сравнения (n=20) (2,08±0,27), и контрольной группе составляя 49,4±14,8 нг/мл (p=0,005).

Подобная картина прослеживалась и в более поздние сроки наблюдения. Так, уже на 3 сутки после проведения операции концентрация ZON (M±m) в крови у новорожденных данной группы значительно увеличилась, составляя 57,9±10,1 нг/мл, что достоверно превышало уровень данного нейропептида в крови пациентов групп сравнения и контроля (p=0,005).

На 7 сутки после операции в группе новорожденных с развившимися гнойно-септическими осложнениями после хирургии

* ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

ческой коррекции врожденных пороков развития ЖКТ уровень ZON (M+m) продолжал неуклонно повышаться и составил $127,3 \pm 18,5$ нг/мл, достоверно превышая данные контрольной группы ($p=0,005$) и группы сравнения ($p=0,005$) в аналогичные сроки наблюдения. Подробные статистические данные по группам наблюдения в различные сроки представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика уровня нейротепида зонулин (M+m) в сыворотке крови новорожденных с врожденными пороками развития ЖКТ в различные сроки после проведения хирургического вмешательства, нг/мл

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

Примечание: * – критический уровень значимости по критерию Вилкоксона в сравнении с данными контрольной группы; ** – критический уровень значимости по критерию Вилкоксона в сравнении с данными группы сравнения

Не менее 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. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Динамика уровня нейротепида зонулин в сыворотке крови умерших новорожденных в различные сроки после проведения хирургического вмешательства, нг/мл

Случаи наблюдения умерших больных (n=6)	При поступлении	Через 3 сут	Через 7 сут
N1	50,79	92,11	170,7
N2	53,89	92,23	195,3
N3	51,76	91,1	235,8
N4	52,12	93,01	315,1
N5	51,9	90,9	199,7
N6	50,91	91,3	296,1

При контроле биохимических показателей не было отмечено достоверных различий по группам в уровне трансаминаз, печеночных ферментов, мочевины и креатинина.

Наиболее частой причиной развития гнойно-септических осложнений при хирургическом вмешательстве у новорожденных является неадекватная терапия на раннем этапе подготовки ребенка к операции; развитие шока, как правило, вследствие кровопотери или недостаточного объема инфузии. Не менее значимыми для развития критического состояния является оперативное вмешательство, неадекватный выбор анестезиологического пособия, интраоперационное охлаждение и неадекватная ручная вентиляция во время внутрибольничной транспортировки. Общепринятая терапия шока у новорожденных предусматривает дозовую массивную волемическую нагрузку кристаллоидными препаратами и препаратами гидроксипропилированного крахмала (ГЭК). В тяжелых случаях дополнительно вводится натрия гидрокарбонат с целью коррекции метаболического ацидоза. Однако метод не является безопасным. Ранними осложнениями такого лечения становится развитие сердечной недостаточности, гипотензии, парез кишечника вследствие метаболических расстройств [1,5,7].

Развитию указанных осложнений способствует и анатомо-физиологические особенности периода новорожденности. В первые 2-4 сутки жизни у новорожденного ребенка имеется относительный избыток объема внеклеточной жидкости, одновременно с низкой выделительной способностью почек. В результате этого гипергидратация новорожденного с шоком является основным ранним осложнением послеоперационного периода и самым неблагоприятным фактором, влияющим на летальность. Применение гипертонических растворов при выведении новорожден-

ного из шока снижает риск гипергидратации и, на наш взгляд, является патогенетически обоснованным.

Гипотензии и сопутствующий ей общий отечный синдром развиваются вследствие обширной потери белка в операционную рану [4]. В сочетании с задержкой энтерального питания, а также частичного парентерального питания (глюкоза, растворы аминокислот) из-за больших объемов инфузии для стабилизации артериального давления 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 у новорожденных с врожденными пороками развития трудно найти уникальный ранний прогностический маркер, свидетельствующий о запущенном механизме апоптоза у новорожденных с врожденной хирургической патологией ЖКТ.

Выводы:

1. У новорожденных с развитием гнойно-септических осложнений при проведении хирургического лечения после рождения уровень ZON в крови значительно превышает показатели здоровых новорожденных и детей без осложнений в послеоперационном периоде.

2.Стойкое и прогрессивное нарастание ZON после проведения оперативного вмешательства свидетельствует о прогрессировании гнойно-септических осложнений у детей.

3.Только комплексный подход к решению проблемы раннего послеоперационного периода у новорожденных позволит добиться существенного снижения осложнений и повышения эффективности интенсивной терапии.

4. Представляется вероятным, что начальный уровень ZON выше 50 нг/мл с последующим его прогрессивным нарастанием может служить ранним прогностическим маркером неблагоприятного исхода у новорожденных с врожденными пороками развития ЖКТ после проведения хирургической коррекции основного заболевания.

Литература

1. Инфузионная терапия и парентеральное питание в неонатологии. Пособие для врачей. /Сост. Э.Н. Ахмадеева, А.И. Фатыхова с соавт. – Уфа: Издательство «ВертеX», 2005. – с. 1-34.
2. Пулин, А.М. Шок у новорожденных детей. / А.М. Пулин // Учебное пособие.– Издание СПбГПМА, 2005.– С. 21–33.
3. Фундаментальные проблемы реаниматологии. /Сборник трудов ГУЗ НИИ Общей реаниматологии РАМН. / Под ред. В.В. Мороза – М., 2003. – 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.– CD000567
5. Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction and Berdon syndrome: still a diagnostic and therapeutic challenge for the pediatric surgeon. / Andrés AM [et al] // Cir. Pediatr.– 2010.– Vol.23.– N4.– P. 215–221
6. Berman, L. Necrotizing enterocolitis: An update / Berman L, Moss RL. // Semin Fetal Neonatal Med.– 2011. Vol.20.– P. 1164–1168
7. Shah, DM. Cardiac output and pulmonary wedge pressure. Use for evaluation of fluid replacement in trauma patients / Shah DM, Browner BD, Dutton RE, Newell JC, Powers Jr SR // Arch Surg – 1977.– Vol.112.– P.1161–1168

ZONULIN AS A FORECASTING MARKER OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS AFTER SURGERY AT NEWBORNS WITH CONGENITAL INTESTINAL TRACT DEVELOPMENT MALFORMATIONS

A.N. OBEDIN, S.V. MINAEV

Stavropol State Medical Academy

The article highlights studying the effect of intestinal tract peptide on complication development after abdominal surgery in infants

Key words: newborns, inflammation, zonulin.