

Прогностические критерии развития некротизирующего энтероколита у глубоконедоношенных новорожденных

А.Ш. Фазылова¹, Д.И. Ахмедова², А.Т. Камилова², С.С. Хасанова¹

¹Республиканский перинатальный центр Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан;

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Prognostic criteria for the development of necrotizing enterocolitis in deeply premature newborns

A.Sh. Fazylova¹, D.I. Akhmedova², A.T. Kamilova², S.S. Khasanova¹

¹Republican Perinatal Center, Tashkent, Uzbekistan;

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan

С целью разработки прогностических критериев развития некротизирующего энтероколита исследованы клинико-биохимические данные 108 недоношенных новорожденных, родившихся и выживавших в отделениях Республиканского перинатального центра. За основу разработки прогностической шкалы взята модификация вероятностного метода Байеса — метода нормированных интенсивных показателей с вычислением прогностических, весовых индексов, нормированных интенсивных и интегрированных показателей. Индивидуальное прогнозирование развития некротизирующего энтероколита позволяет разрабатывать лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия.

Ключевые слова: новорожденные, некротический энтероколит, прогноз, недоношенность.

Для цитирования: Фазылова А.Ш., Ахмедова Д.И., Камилова А.Т., Хасанова С.С. Прогностические критерии развития некротизирующего энтероколита у глубоконедоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 58–62. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-58-62

In order to develop prognostic criteria for the development of necrotizing enterocolitis, the authors studied clinical and biochemical data of 108 premature infants born and nursed in the departments of the Republican Perinatal Center. The prognostic scale is based on the modification of the probabilistic Bayes method — the method of normalized intensive indicators with the calculation of prognostic, weight indices, normalized intensive and integrated indicators. Individual forecast of the development of necrotizing enterocolitis allows the development of treatment, prevention and rehabilitation measures.

Key words: newborns, necrotizing enterocolitis, prognosis, prematurity.

For citation: Fazylova A.Sh., Akhmedova D.I., Kamilova A.T., Khasanova S.S. Prognostic criteria for the development of necrotizing enterocolitis in deeply premature newborns. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 58–62 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-58-62

Наиболее сложной и наименее изученной проблемой в неонатологии ризнается некротизирующий энтероколит, который в большинстве случаев встречается у недоношенных с массой тела менее 1500 г. Так, по данным литературы, некротизирующий энтероколит встречается с частотой 2–10 на 1000 недоношенных новорожденных, имеющих различные неотложные состояния: гипоксия в родах, синдром дыхательных расстройств, врожденные пороки сердца, родовая спинальная травма и др. [1, 2]. Некротизирующий энтероколит представляет

собой полиэтиологическое заболевание. Факторы риска включают недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение кишечника, колонизацию кишечника патогенными микроорганизмами, искусственное вскармливание. Смертность при некротизирующем энтероколите колеблется от 10 до 45% (в I стадии — 20%, в III стадии — 67%) [3].

Большие проблемы возникают в связи с ранней диагностикой развивающегося заболевания. Перспективным представляется использование маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка, лейкоцитарного индекса интоксикации и фекального кальпротектина. Отсутствие патогномичных симптомов в начале болезни затрудняет своевременное его выявление. Разработка интегральных оценок клинических и лабораторных данных с включением изучения маркеров воспаления является неинвазивным и информативным методом, который позволит прогнозировать развитие некротизирующего энтероколита безболезненно для недоношенного ребенка.

Вопросы прогнозирования и дальнейшего течения некротизирующего энтероколита в специальной литературе затрагиваются недостаточно, несмотря на сохра-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Фазылова Азиза Шухрат кизи — врач-неонатолог отделения новорожденных Республиканского перинатального центра Минздрава Республики Узбекистан,

Ахмедова Дилором Ильхамовна — д.м.н., проф., дир. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Минздрава Республики Узбекистан,

Камилова Олтиной Турсуновна — д.м.н., проф., рук. отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Минздрава Республики Узбекистан,

Хасанова Саида Сабировна — д.м.н., врач-неонатолог высшей категории, зам. дир. Республиканского перинатального центра Минздрава Республики Узбекистан

няющуюся актуальность. В связи с изложенным цель данной работы заключалась в разработке прогностических критериев развития некротизирующего энтероколита с учетом клинико-биохимических данных.

Характеристика детей и методы исследования

В проспективное исследование, проведенное в отделениях Республиканского перинатального центра, включены 108 недоношенных новорожденных, которые были разделены на 2 группы по гестационному возрасту: средний гестационный возраст детей 1-й группы ($n=32$) составил $25,9 \pm 0,4$ (22,4–28) нед, возраст 2-й группы ($n=76$) – $29,9 \pm 0,1$ (28,2–32) нед.

При наблюдении в динамике некротизирующий энтероколит развился у 18 (16,7%) недоношенных новорожденных (в 1-й группе – у 6, во 2-й группе – у 12), причем наибольшая его частота отмечалась в гестационном возрасте 22–27 нед (18,7%).

Значения маркеров воспаления, в зависимости от наличия некротизирующего энтероколита, представлены в табл. 1.

Для достижения поставленной цели анализировали данные клинико-лабораторных исследований с включением оценки факторов биологического анамнеза (состояние здоровья матери, течение беременности и родов, оценка общего состояния новорожденных, складывающаяся из синдромов и комплекса, отражающего функции органов и систем организма), а также изучали маркеры воспаления (С-реактивный белок, лейкоцитарный индекс интоксикации и фекальный кальпротектин), определенные на 3-й день рождения.

За основу разработки прогностической шкалы взята модификация вероятностного метода Байеса – метода нормированных интенсивных показателей с вычислением прогностических, весовых индексов, нормированных интенсивных и интегрированных показателей [4]. Для составления прогностической матрицы были получены сопоставимые показатели

прогнозируемого явления по градациям наиболее важных факторов. Значимость факторов и их градаций определяли с применением относительного риска (relative risk – RR). После того как установлены непосредственные факторы риска, необходимо определить значимость или «вес» каждого из них, для чего применяется простой весовой коэффициент, который называют показателем относительного риска (R). Данный показатель представляет собой отношение максимального по уровню интенсивности показателя (с) к минимальному (d) в пределах каждого отдельного фактора ($R = c/d$). Если фактор не оказывает влияния, то он равен единице. Чем выше R, тем больше значимость фактора для развития некротизирующего колита у недоношенных.

Суть метода заключается в том, что вместо обычных интенсивных показателей используют нормированный интенсивный показатель, который можно рассчитать по формуле: $N = r/M$, где: N – нормированный интенсивный показатель, r – интенсивный показатель развития осложнений на обследовании 108 недоношенных новорожденных, M – «нормирующий показатель». В качестве нормирующей величины в данном случае принимается средняя частота осложнений по данным всего исследования (на 108 обследованных).

Как известно, факторы имеют различную силу влияния на развитие некротизирующего энтероколита, поэтому мы учли и значение показателя относительного риска (R) возникновения заболевания и нормированный интенсивный показатель (N), можно определить силу влияния на возникновение послеоперационных осложнений каждого отдельно взятого фактора, т.е. прогностический коэффициент (X). Эта величина определяется по формуле: $X = R \cdot N$, где X – интегрированный показатель риска от силы влияния отдельного фактора (прогностиче-

Таблица 1. Значения маркеров воспаления у новорожденных в зависимости от наличия некротического энтероколита
Table 1. Values of markers of inflammation in newborns depending on the presence of necrotizing enterocolitis

Параметр	Без НЭК	С НЭК	p
1-я группа (n=32)			
Число новорожденных	n=26	n=6	
С-реактивный белок, мг/мл	12,00±2,27	36,00±12,00	<0,05
Лейкоцитарный индекс интоксикации	0,08±0,01	0,06±0,01	>0,05
Фекальный кальпротектин, мкг/г	85,50±35,67	214,75±38,25	<0,05
2-я группа (n=76)			
Число новорожденных	n=64	n=12	
С-реактивный белок, мг/мл	14,74±1,66	14,00±2,00	>0,05
Лейкоцитарный индекс интоксикации	0,06±0,00	0,06±0,01	>0,05
Фекальный кальпротектин мкг/г	95,70±5,41	100,86±17,90	>0,05

Примечание. p – для различий при сравнении детей с некротизирующим энтероколитом (НЭК) и без него внутри групп.

ский коэффициент); N – нормированный интенсивный показатель осложнений; R – показатель относительного риска.

В дальнейшем для определения самостоятельных предикторов развития некротизирующего энтероколита был проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором, куда включены следующие параметры: патологическое течение беременности (фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия), срок гестации, осложнения родового акта (отслойка плаценты, эклампсия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др.), асфиксия в родах, синдром дыхательных расстройств, гемолитическая болезнь, частота назначения антибактериальных препаратов, искусственное вскармливание.

Результаты

Согласно прогностической матрице, представленной в табл. 2, наиболее весомым признаком для оценки риска развития некротизирующего энтеро-

роколита была асфиксия в родах (интегрированный показатель 4,65; RR=3,72), далее следовали высокий уровень С-реактивного белка (X=3,25; RR=1,14), искусственное вскармливание (X=2,36; RR=2,02), применение антибиотиков более 5 дней (X=2,04; RR=1,53), значения лейкоцитарного индекса интоксикации (X=5,14; RR=4,17).

Кроме прогностической таблицы, мы определили возможный диапазон значений риска по комплексу взятых факторов. Возможный диапазон риска проводилось определяли следующим образом. В прогностической таблице находим минимальные значения прогностического коэффициента (X) по каждому фактору и суммируем их. Эта величина – начальное значение риска развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных. Так, в табл. 2 для интегрированной оценки риска развития некротизирующего энтероколита минимальные значения прогностических индексов (X) по всем факторам оказались следующими: 1,06+1,13+1,12+1,25+1,29+1,12+1,34+1,17+1,08+1,09+1,10+1,23=13,98.

Таблица 2. Прогностическая матрица для комплексной оценки риска развития некротизирующего энтероколита
Table 2. Predictive matrix for a comprehensive assessment of the risk of developing necrotizing enterocolitis

Факторы риска	Градация факторов	(г) интенсивный показатель осложнений	M, нормирующий показатель на 108 больных	НИП	RR	X, интегрированный показатель
Гестационный возраст, нед	22,4–27	15,8	11,1	0,741	1,42	1,50
	27,4–32	18,8	5,6	1,055		1,055
Патологическое течение беременности	есть	88,9	78,8	1,1	2,16	2,44
	нет	11,1	21,3	0,5		1,13
Осложнения родового акта	есть	81,5	72,5	1,1	1,67	1,88
	нет	18,5	27,5	0,7		1,12
Асфиксия в родах	есть	90,7	72,5	1,3	3,72	4,65
	нет	9,3	27,5	0,3		1,25
Синдром дыхательных расстройств	есть	63,0	48,8	1,3	1,79	2,31
	нет	37,0	51,3	0,7		1,29
Гемолитическая болезнь	есть	63,0	56,3	1,1	1,32	1,48
	нет	37,0	43,8	0,8		1,12
Применение антибактериальных препаратов более 5 дней	есть	64,8	73,8	0,9	1,53	2,04
	нет	35,2	26,3	1,3		1,34
Искусственное вскармливание	есть	83,3	71,3	1,2	2,02	2,36
	нет	16,7	28,8	0,6		1,17
Фекальная эластаза, мг/г	<200	88,9	82,5	1,1	1,70	1,83
	>200	11,1	17,5	0,6		1,08
Фекальный кальпротектин, мкг/г	>56	87,0	80,0	1,1	1,68	1,83
	44–56	13,0	20,0	0,6		1,09
С-реактивный белок, мг/мл	>10	31,5	28,8	1,1	1,14	3,25
	<10	68,5	71,3	1,0		1,10
Лейкоцитарный индекс интоксикации	>0,05	79,6	81,3	1,0	4,17	5,14
	0,05	20,4	18,8	1,1		1,23

В данном случае минимальное начальное значение риска составило $\approx 14,0$. Затем аналогичным образом находим сумму максимальных значений прогностических индексов по каждому фактору: $1,50+2,44+1,88+4,65+2,31+1,48+2,04+2,36+1,83+1,83+3,25+5,14=30,7$. В данном случае диапазон риска находится в пределах $14,0-30,7$.

Практически целесообразнее весь диапазон риска разделить на 3 интервала: слабая ($14,0-18,2$), средняя ($18,3-22,4$) и высокая ($26,6-30,7$) вероятность риска развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей. Таким образом, определились пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов и группы риска возникновения некротизирующего энтероколита (табл. 3).

Индивидуальное прогнозирование развития некротизирующего энтероколита позволяет разрабатывать лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия. Согласно полученным данным диагностическая специфичность модели составила 90%, чувствительность – 87,5%, а диагностическая эффективность – 87,5%. Таким образом, одной из значимых составляющих эффективной стратегии прогнозирования риска развития некротизирующего энтероколита должен стать алгоритм комплексного выявления клинических и лабораторных признаков.

В ходе динамического наблюдения нами установлено, что ведение недоношенных новорожденных с включением прогностической таблицы способствуют сокращению пребывания детей в отделениях выхаживания недоношенных (основная группа). Так, дети из данной группы пребывали в стационаре в среднем $44,9 \pm 0,1$ дня. При ретроспективном анализе 58 историй болезни недоношенных новорожденных (группа сравнения) длительность пребывания в стационаре в среднем составляет $53,7 \pm 0,1$ дня. Таким образом, длительность пребывания в стационаре в основной группе достоверно сокращается на $8,8 \pm 0,01$ дня. Кроме того, предложенные прогностические таблицы позволяют сократить развитие некротизирующего энтероколита в 2,3 раза. Так, в основной группе некротизирующий энтероколит развился у 18 (16,7%) недоношенных новорожденных, а в группе сравнения – у 22 (37,9%).

Обсуждение

В литературе имеются исследования, посвященные прогнозу различных состояний в неонатологии Так, И.Н. Хворостов и соавт. [5] предлагают способ прогнозирования течения язвенно-некротического энтероколита у новорожденных по лейкоцитарной формуле, наличию или отсутствию признаков поражения дыхательной системы, сывороточному уровню матричной металлопротеиназы 2-го типа, концентрации кальпротектина в кале, сывороточному уровню ингибитора матричных металлопротеиназ 9-го типа и балльной оценки по шкале тяжести полиорганных нарушений SOFA [5]. Прогнозируют течение язвенно-некротического энтероколита у новорожденного по формуле: $d = -7,148 + X1 \cdot (0,915) + X2 \cdot -0,292 + X3 \cdot 0,005 + X4 \cdot 0,002 + X5 \cdot 0,001 + X6 \cdot 0,201$, где X – числовые значения параметров пациента; при d от 0 до $-1,258$ – прогноз благоприятный, а при d от 0 до $2,124$ – высокая вероятность летального исхода.

Л.А. Ситко и соавт. [6] предлагают способ оценки тяжести и прогноза язвенно-некротического энтероколита у новорожденных, включающий определение уровня токсичных фракций средних молекул в сыворотке крови и желудочном содержимом, а также содержания мочевой кислоты в сыворотке крови. Однако использование указанных критериев возможно при диагностике различных гнойно-септических состояний у новорожденных и не позволяет достоверно определять специфические клинико-лабораторные и морфологические признаки язвенно-некротического энтероколита у новорожденных.

В литературе также описан способ диагностики некротизирующего энтероколита у новорожденных и детей раннего грудного возраста, включающий проведение гистологических исследований, в том числе гистологическое исследование всех интраоперационных и аутопсийных препаратов тонкой кишки [7]. Проведенный анализ позволяет выделить 3 варианта течения некротизирующего энтероколита: гемодинамический, смешанный, инфекционно-воспалительный с дальнейшим обоснованием тактики лечения. Этот способ включает кластерный анализ сочетаний факторов риска в ante-, intra- и раннем неонатальном периодах с клинической картиной некротизирующего энтероколита и лабораторными изменениями

Таблица 3. Значения поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска развития некротизирующего энтероколита у глубоконедоношенных новорожденных детей

Table 3. Values of sub-ranges and groups of individual prognoses of the risk of developing necrotizing enterocolitis in deeply premature newborns

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Группа риска
Слабая вероятность	14,0–18,2	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	18,3–22,4	Внимание
Высокая вероятность	26,6–30,7	Неблагоприятный прогноз

в дебюте заболевания. Однако объективных признаков, которые бы позволяли прогнозировать течение и исход послеоперационного периода, с учетом ведущего варианта течения некротизирующего энтероколита в указанном способе не определено.

В метаанализе, проведенном K.W. Reisinger и соавт. [8], проанализированы 10 статей (всего 572 ребенка: 262 с некротизирующим энтероколитом и 310 здоровых из контрольных групп). Интерстициальный белок, связывающий жирные кислоты, проявил достоверно положительную связь с некротизирующим энтероколитом новорожденных: стандартизированное среднее отличие – 2,88 (95% доверительный интервал 2,09–3,67). При этом экспрессия интерстициального белка, связывающего жирные кислоты, была выше у пациентов с развитой стадией некротизирующего энтероколита (III стадия или II стадия + III), чем у пациентов с ранней стадией (I стадия): стандартизированное среднее отличие составило –0,48 (95% доверительный интервал от –0,87 до 0,09; $p=0,015$). Выборочный анализ подгрупп показал, что экспрессия интерстициального белка, связывающего жирные кислоты, достоверно положительно коррелировала с неонатальным некро-

тизирующим энтероколитом при определении показателя как в моче, так и в крови.

В отличие от указанных методов прогноза предлагаемый нами метод индивидуализирован, направлен на выявление детей групп риска развития некротического энтероколита по доступным клинико-лабораторным критериям с применением математической формулы.

Выводы

1. Предлагаемая методика прогнозирования позволяет неонатологу несложным способом выделить группу недоношенных детей с различной степенью риска развития некротизирующего энтероколита.

2. На итоговый прогностический показатель развития некротизирующего энтероколита у глубоко недоношенных новорожденных детей определяющее влияние оказывает какой-либо один или несколько весовых коэффициентов. Исходя из этого будут осуществляться конкретные лечебно-профилактические мероприятия.

3. В соответствии со степенью риска неонатолог организует мероприятия, направленные на устранение или ослабление влияния неблагоприятных факторов. Это практические рекомендации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Хасанова С.С., Камилова А.Т. Прогностическое значение фекального кальпротектина у недоношенных с гестационным сроком при рождении менее 32 недель. Современная педиатрия. Украина. 2019; 1(97): 26–29. [Khasanova S.S., Kamilova A.T. Predictive value of fecal calprotectin in premature infants with gestational age at birth less than 32 weeks. *Sovremennaya pediatriya*. Ukraine 2019; 1(97): 26–29. (in Russ.)]
2. Хасанова С.С., Камилова А.Т. Динамика значений фекального зонулина у недоношенных детей первых двух недель жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64(2): 52–56. [Khasanova S.S., Kamilova A.T. Dynamics of fecal zonulin values in premature infants during the first two weeks of life. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (2): 52–56. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-52-56
3. Свицкий А.А., Севковский И.А., Аверин В.И., Мараховский К.Ю., Махлин А.М., Валец Л.В. и др. Некротизирующий энтероколит у новорожденных. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2016; 3: 19–20. [Svirsky A.A., Sevkovsky I.A., Averin V.I., Marakhovskiy K.Yu., Makhlin A.M., Valek L.V. et al. Necrotizing enterocolitis in newborns. *Rossiyskiy vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatsii* 2016; 3: 19–20. (in Russ.)]
4. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. М.: Медицина, 1986; 207. [Shigan E.N. Forecasting and modeling methods in social and hygienic research. М.: Meditsina, 1986; 207. (in Russ.)]
5. Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шрамко В.Н., Синицин А.Г. и др. Прогнозирование исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных детей. Вестник ВолГМУ 2013; 3(47): 106–109. [Khvorostov I.N., Damirov O.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Shramko V.N., Sinitin A.G. et al. Prediction of the outcomes of necrotizing enterocolitis in newborns. *Vestnik VolGМУ* 2013; 3(47): 106–109. (in Russ.)]
6. Сутко Л.А., Чернышева А.К., Торопченко В.Н., Мандрик Т.М., Шлякина И.Ф. Критерии тяжести и прогноза некротизирующего энтероколита у новорожденных. Детская хирургия 2003; 6: 46–48
7. [Sitko L.A., Chernysheva A.K., Toropchenko V.N., Mandrik T.M., Shljakina I.F. Criteria for the severity and prognosis of necrotizing enterocolitis in newborns. *Detskaya khirurgiya* 2003; 6: 46–48. (in Russ.)]
8. Ионушени С.В. Хирургические осложнения некротического энтероколита у новорожденных детей. Детская хирургия 2004; 2: 15–19. [Ionushene S.V. Surgical complications of necrotizing enterocolitis in newborns. *Detskaya khirurgiya* 2004; 2: 15–19 (in Russ.)]
9. Reisinger K.W., Van der Zee D.C., Brouwers H.A., Kramer B.W., van Heurn L.W., Buurman W.A. et al. Noninvasive measurement of fecal calprotectin and serum amyloid A combined with intestinal fatty acid-binding protein in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2012; 47(9): 1640–1645. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.02.027

Поступила: 20.03.21

Received on: 2021.03.20

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.