DOI: 10.17117/na.2016.03.03.333

<http://ucom.ru/doc/na.2016.03.03.333.pdf>

Поступила (Received): 01.03.2016

Насирова С.Р., Мехтиева С.А., Гусейнова Н.Г. Клинико-иммунологические особенности некротического энтероколита у новорожденных

Nasirova S.R., Mehdiyeva S.A., Huseynova N.G.
Clinic-immunological features
of necrotizing enterocolitis in newborns

Целью исследования является изучение клинико-иммунологических особенностей некротического энтероколита у новорожденных. Проведенные нами исследования показали, что развитие клиническо-эхографической картины некротического энтероколита у новорожденных сопровождается значительным дисбалансом клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового статуса

Ключевые слова: новорожденные, некротический энтероколит, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокиновый статус

The main goal of the research is to study of clinic-immunological features in newborns with necrotizing enterocolitis [NEK]. Research revealed, that course of NEK in newborns clinical-exographic picture is associated with greater disbalance of cellular, humoral immunities and pro-inflammatory cytokine state

Key words: newborns, necrotizing enterocolitis, cellular and humoral immunities, cytokine profile

Насирова Севиндж Рамиз кызы

Доктор философии по медицине, ученый секретарь
Научно-исследовательский институт педиатрии
им. К.Я. Фараджевой
Азербайджан, г. Баку, ул. Б. Багировой, 15

Nasirova Sevinj Ramiz

PhD in Medicine, Scientific Secretary
Scientific research institute of pediatrics named
K.Ya. Faradzhevoy
Azerbaijan, Baku, B. Bagirova st., 15

Мехтиева Севиндж Амиль кызы

Младший научный сотрудник
Научно-исследовательский институт педиатрии
им. К.Я. Фараджевой
Азербайджан, г. Баку, ул. Б. Багировой, 15

Mehdiyeva Sevinj Amil

Junior Scientist
Scientific research institute of pediatrics named
K.Ya. Faradzhevoy
Azerbaijan, Baku, B. Bagirova st., 15

Гусейнова Нурана Гахраман

Ассистент
Азербайджанский медицинский университет
Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

Huseynova Nurana Qahraman

Assistant
Azerbaijan medical university
Azerbaijan, Baku, Bakikhanov st., 23

Некротический энтероколит (НЭК) – одно из наиболее тяжелых заболеваний у новорожденных, при котором органом-мишенью является кишечник. По данным зарубежных авторов, НЭК встречается с частотой 2,4 на 1000 новорожденных, что составляет 2,1% среди всех детей, поступающих в неонатологические отделения интенсивной терапии, по сообщениям отечественных авторов –

с частотой 4%. Как правило, болезнь развивается в первые две недели жизни, однако у 16% пациентов возникает сразу после рождения. На практике детские хирурги чаще встречаются с энтероколитом уже на стадии перитонита, когда прогноз для жизни больных ухудшается и летальность достигает 70%, а при обширных некрозах кишечника – 100%. До последнего времени считалось, что НЭК – удел «выживших недоношенных», однако на сегодня этот процесс часто диагностируется у доношенных детей. [1-5]. Этиология этого заболевания мультифакториальна, определенную роль играют ишемия и реперфузионное поражение, инфекция, транслокация кишечной флоры через незрелые слизистые барьеры. В США ежегодно фиксируется около 7000 случаев и умирает от 1500 до 2000 новорожденных. Недоношенность в сочетании с незрелостью иммунного ответа и гастроинтестинальных функций, а также перинатальные инфекции являются главным фактором риска такого тяжелого заболевания как некротический энтероколит [4,6,7]. В патогенезе развития инфекционного процесса у новорожденных оценка уровня концентрации клеточного, гуморального иммунитета и цитокинов имеют диагностическую значимость и могут быть использованы для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания в динамике развития патологии [5,6].

Целью исследования является изучение клинико-иммунологического статуса у новорожденных с некротическим энтероколитом.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 100 новорожденных с НЭК, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Научно-Исследовательского Института Педиатрии в возрасте от 1 до 60 дней. Стадия заболевания определялась по клиническим проявлениям согласно классификации Walsh и Kliegman.

Всем детям проводился комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с общепринятыми стандартами: общие анализы крови и мочи, биохимические показатели крови, определение кислотно-основного состояния газов крови, посев крови и кала. В работе были также использованы клинические, инструментальные, иммунологические, молекулярно-биологические методы исследования. На основании клинико-рентгенологических признаков I стадия НЭК отмечалась у 26 ($26 \pm 4,4\%$), II стадия у 44 ($44 \pm 5,0\%$), а III стадия у 30 ($30 \pm 4,6\%$) новорожденных. Уровень цитокинов был определен у 30 новорожденных. Контрольную группу составили 30 здоровых новорожденных, без признаков инфекции. Гестационный возраст у 16 ($16 \pm 3,7\%$) недоношенных 29-31 недели, у 48 ($48 \pm 5,0\%$) 32-37 недели, у 33 ($33 \pm 4,7\%$) новорожденных 38-40 недели жизни.

Всем детям выполняли комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования. По показаниям осуществляли рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, в том числе рентгеноконтрастное обследование. Для рентгенологического обследования использовали стационарную рентгеноустановку Ecoray HF 525 plus и передвижной рентгеноаппарат. Наряду с общеклиническим обследованием проводили трансабдоминальное УЗИ брюшной

полости с доплерометрией на аппарате Aloka prosound SSD 3500 SV с мультиточечным линейным датчиком 7,5 Гц, конвексным датчиком 5 Гц. Для оценки состояния органов брюшной полости и определения стадийности НЭК у новорожденных использовали следующие эхографические показатели: 1) наличие свободной жидкости в брюшной полости; 2) характер перистальтики; 3) диаметр толстой кишки; 4) толщина кишечной стенки; 5) наличие свободного газа в кишечной стенке.

Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови исследовали методом простой радикальной иммуно – диффузии в агаровом геле по Mancini (1964). Для изучения клеточного звена иммунитета использовали метод розеткообразования по Bach (1973) и по Gupta (1978). Розетки подсчитывались в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Определение ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО - α выполняли стандартным методом твердофазового («сэндвич»- вариант) иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем. Образцы сыворотки крови (0,5 – 1,0 мл) исследуемых новорожденных, взятые на 3-5 сутки жизни хранили до определения цитокинов при -20 $^{\circ}$ C. Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Вычисления проводились на компьютере с помощью электронной таблицы EXCEL.

Результаты исследований

Для установления факторов риска возникновения НЭК у наблюдавшихся новорожденных был проведен ретроспективный анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза 100 матерей. У матерей всех младенцев отмечали отягощенный акушерский анамнез (хроническая плацентарная недостаточность, угроза выкидыша на ранних сроках, соматические и гинекологические болезни матери, гестоз в третьем триместре, осложнения во время родов).

Анализ особенности вскармливания детей до установления диагноза НЭК показал, что большая часть младенцев (45%) находилась на искусственном, 30% на грудном, а 4% на смешанном вскармливании.

У новорожденных с НЭК отмечалось неустойчивая температура тела (75%), вялость (87,5%), вздутие и гиперестезия живота (87,5%), аспираты желудка (остатки пищи), рвота (желчь, кровь), непроходимость кишечника (ослабление или исчезновение кишечных шумов), эритема или отек брюшной стенки, постоянная локализованная масса в животе, асцит, кровянистый стул. Патогномичными симптомами НЭК являются: утолщение кишечной, стенки, нарушение перистальтики кишечника, пневматоз и наличие свободной жидкости в брюшной полости.

Некротический энтероколит имеет стадийное течение. При I стадии клиническая картина энтероколита и лучевое обследование специфических симптомов не выявляет. При нейросонографии у обследованных новорожденных чаще отмечается отек мозга, перивентрикулярные кровоизлияния. У новорожденных с перинатальными инфекциями выявлялись кисты сосудистых сплетений, минерализационная васкулопатия. При эхографии сердца у новорожденных обнаружены минимальные аномалии сердца, которые проявлялись в виде

открытого овального окна, дополнительной хордой в левом желудочке. При УЗИ брюшной полости определялись симптомы гиперэхогенности пирамид почек, повышение эхогенности паренхимы почек, метеоризм, замедленная перистальтика.

При стадии II-III со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характерны симптомы дистонии и дискинезии: вялое сосание, срыгивание с желчью, потеря массы тела, болезненности и вздутие живота, венозная сеть на передней брюшной стенке, кал зеленый со слизью, иногда с кровью («кофейная гуща»). Рентгенологически выявляется увеличение толщины кишечной стенки за счет отека и воспаления, феномен «статичной петли», наличие разнокалиберных уровней. Эхографически выявляется выраженное утолщение кишечной стенки и жидкость в брюшной полости. Дилатация петель кишечника являлась диагностически значимым УЗИ-симптомом. У новорожденных с НЭК на фоне гипоксии диаметр толстой кишки $11,1 \pm 0,5$ мм практически не отличался от нормальной кишки здорового. У новорожденных с перинатальными инфекциями диаметр толстой кишки достигал максимальных размеров $19,3 \pm 0,3$ мм. Максимальные показатели толщины кишечной стенки регистрировались при НЭК II-III стадии у новорожденных на фоне инфекции.

Рентгенологическая картина у этих больных характеризуется признаками непроходимости и распространенного пневматоза кишечной стенки, затемнение брюшной полости за счет значительного количества жидкости, определяются признаки пневмоперитонеума при перфорации кишки. Эхографически выявляется выраженное утолщение кишечной стенки, вялая перистальтика или её отсутствие, наличие свободной жидкости в брюшной полости, чаще в латеральных каналах.

Оценивая весьма широкий диапазон показателей иммунного статуса у пациентов с НЭК, отметили, что количество Т- и В- лимфоцитов в обеих группах было снижено соответственно в 1,3 и 1,7 раза. Резкое снижение Т-супрессоров отмечалось во всех группах, что, безусловно, отражало клиническую картину заболевания. Повышенный иммунорегуляторный индекс (ИРИ) в группах демонстрировал явления активации клеточного звена иммунитета в период воспалительной фазы заболевания, что являлось благоприятным прогностическим признаком.

В результате проведения сравнительного анализа уровней цитокина у новорожденных с НЭК было установлено, что в I группе у новорожденных с уровнем ИЛ-1 β в 3 раза ($1,94 \pm 0,15$), у II группе 3,4 раза ($2,12 \pm 0,07$), а у III группе 3,1 раза ($2,05 \pm 0,17$) выше уровня цитокинов новорожденных контрольной группы. У новорожденных с НЭК ИЛ-6 в 6,9 раз в I группе, в 7,8 раз в II группе, в 7,1 раз в III группе выше уровня цитокинов новорожденных контрольной группы. При взгляде на TNF- α , ситуация была несколько иная. TNF- α увеличился в группах I и III. В I группе 31,4 раза, у 29,1 раза во II группе и у III группы было 30,3 в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Уровни TNF- α в группах было $50,2 \pm 0,8$, $46,6 \pm 1,0$ и $48,5 \pm 0,8$ соответственно (рис. 1).

Рис. 1. Цитокиновый статус у новорожденных при НЭК

Проведенные нами исследования показали, что развитие клиническо-эхографической картины некротического энтероколита сопровождается значительным дисбалансом. Таким образом, клинические особенности и выявленная направленность изменений иммуноглобулинового и цитокинового профиля в периоде новорожденности указывают на формирование НЭК и генерализацию системной воспалительной реакции у новорожденных, а также использовать эти данные для прогноза заболевания и эффективности проводимой терапии.

Список используемых источников:

1. Карпова И.Ю. Некротический энтероколит у новорожденных: клиника, диагностика и лечение, СТМ. 2012. 2. S. 138-142.
2. Afrazi A., Sodhi C.P., Richardson W et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond // *Pediatr. Res.* 2011. 69. P. 183-188.
3. Gfroerer S.I., Fiegel H., Schloesser R.L., Rolle U. Primary Laparotomy is Effective and Safe in the Treatment of Necrotizing Enterocolitis // *World J Surg.* 2014. 1. P. 766-771.
4. Josef Neu M.D., W. Allan Walker, M.D. Necrotizing Enterocolitis *Eng J Me* 2011; 364:255-64.
5. Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR. Cytokines in necrotizing enterocolitis. *Shock* 2006; 25:329-37.
6. Bergholz R1, Zschiegner M, Eschenburg G, Wenke K, Tiemann B, Roth B, Appl B, Reinshagen K, Sommerfeldt D, Ridderbusch I. Mucosal loss with increased expression of IL-6, IL-8, and COX-2 in a formula-feeding only neonatal rat model of necrotizing enterocolitis // *J Pediatr Surg.* 2013 Nov;48(11):2301-7.
7. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA et al Mortality and Management of Surgical Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates: A Prospective Cohort Study. // *J Am Coll Surg.* 2013 Nov 27. pie: S1072-7515(13)01218-0.