

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ким Леонид Владимирович

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Желев Виктор Александрович

Томск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиология и актуальность проблемы некротизирующего энтероколита у детей	13
1.2 Факторы риска развития некротизирующего энтероколита у детей.....	16
1.3 Вопросы патогенеза и патофизиологии некротизирующего энтероколита ..	18
1.4 Биомаркеры некротизирующего энтероколита и их роль в диагностике	23
1.5 Инструментальные методы диагностики	29
1.6 Методы лечения и коррекции некротизирующего энтероколита.....	33
1.6 Осложнения некротизирующего энтероколита	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Описание групп исследования.....	37
2.2 Методы исследования.....	41
2.2.1 Анамнез и клиническое обследование детей	42
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	43
2.2.3 Методы статистической обработки данных.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
3.1 Клинико-анамнестические и лабораторные особенности течения некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей (ретроспективное исследование).....	48
3.2 Характеристика клинико-метаболических изменений у недоношенных новорожденных детей (проспективное исследование)	66
3.3 Роль белка, связывающего жирные кислоты в диагностике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей	80
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	87

ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Некротизирующий энтероколит (НЭК) является одной из основных причин заболеваемости и смертности у недоношенных детей с летальностью 15–30% [94], приводящей к необратимому повреждению толстой и тонкой кишки и, впоследствии, к инвалидизации на фоне стриктур кишки и синдрома короткой кишки.

Впервые сообщение о данном заболевании опубликовано в 1953 г. [161], а первая работа, описывающая клинические и рентгенологические данные НЭК была написана в 1960-х годах [114].

В настоящее время показатели заболеваемости снижаются благодаря специализированной профилактике [113]. Однако, показатели смертности остаются на одном уровне в течение последних тридцати лет. Оптимальное лечение и своевременная диагностика НЭК остаются сложной задачей и требуют междисциплинарного подхода. С клинической точки зрения НЭК отличается широким спектром вариантов течения заболевания: от легких случаев до тяжелых форм, осложняющихся некрозом кишки, перфорацией, перитонитом и сепсисом. Как правило, болезнь развивается в первые две недели жизни, однако у 16% пациентов возникает сразу после рождения [38]. На практике детские хирурги и неонатологи чаще встречаются с некротизирующим энтероколитом уже на стадии перитонита, когда прогноз для жизни больных ухудшается, и летальность достигает 70%, а при обширном некрозе кишечника — 100% [113].

Деление НЭК по стадиям развития положено в основу его классификации (3 стадии процесса). Впервые такую классификацию предложил M.J. Bell [118]. В практическом здравоохранении широко используется трехстадийная клинико-рентгенологическая классификация M. Walsh и R. Kleigman [42]. Стоит отметить,

что предложенные классификации основываются, в большей степени, на клинической картине. Быстрое начало и неспецифические ранние признаки, типичные для НЭК, часто ошибочно диагностируют как сепсис у новорожденных [113]. Существует лишь несколько специфических признаков, таких как *pneumatisis intestinalis* (пневматоз кишки) на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости или газ в воротной вене при УЗИ, но данные признаки появляются на поздних стадиях болезни, что не позволяет начать правильную терапию на раннем этапе заболевания [28]. НЭК характеризуется разрушением слизистого слоя и трансмуральным некрозом кишечной стенки, поэтому необходимо исследовать и внедрить в практику тест, который отразит это разрушение на доклинической стадии.

В случае проведения ранней диагностики, неосложненные формы НЭК у новорожденных излечиваются консервативным методом, а в случае развития осложнений (некроза, перфорации стенки кишки и перитонита), процесс генерализуется и приводит к развитию летального исхода, либо к инвалидизации пациента.

Таким образом, существует острая необходимость в выявлении новых биомаркеров, подходящих для ранней диагностики НЭК, что дало бы возможность выбора верной лечебной тактики в начале заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Тема клинико-метаболической характеристики недоношенных новорожденных имеет достаточно высокую степень разработанности. Исследования в этой области проводятся уже на протяжении длительного времени и не теряют своей актуальности на сегодняшний день, накоплен значительный объем данных [1; 8; 14; 17; 18]. Медицинское научное сообщество активно изучает клинические и метаболические особенности недоношенных новорожденных с целью более точного определения диагноза, прогноза заболевания и выбора наиболее эффективных методов лечения [7; 18]. Множество

исследований были проведены по этой теме, включая клинические наблюдения, ретроспективные и проспективные исследования, а также мета-анализы [33; 36; 113]. Однако, данные работы посвящены, в основном, изучению НЭК в активной (поздней) стадии заболевания.

Тем не менее, все еще требуется дальнейшая работа в этой области для более глубокого понимания клинико-метаболической характеристики недоношенных новорожденных. До сих пор в литературе нет исследований, широко описывающих клинические и метаболические изменения при НЭК на ранней стадии заболевания, а также нет ранних биомаркеров НЭК.

Исследование и обнаружение ранних биомаркеров обладают огромным потенциалом, так как позволят не только улучшить диагностику и, как следствие, лечение НЭК, но и помогут в поиске ответов на вопросы патогенеза и патофизиологии заболевания. Выявление чувствительного и специфического биомаркера, с помощью которого можно будет установить НЭК на доклинической стадии повреждения кишечника, будет настоящим прорывом и проложит путь к существенному снижению смертности и заболеваемости, связанных с НЭК.

Цель исследования

Установить особенности клинико-метаболических изменений у недоношенных новорожденных очень низкой массой тела с некротизирующим энтероколитом на различных стадиях заболевания и определить дополнительные факторы риска развития некротизирующего энтероколита.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с НЭК в неонатальный период.

2. Выявить особенности метаболических изменений и их взаимосвязь с клинической характеристикой заболевания и его исходом.
3. Установить динамику уровня белка, связывающего жирные кислоты в неонатальный период и изучить его взаимосвязь с клиническим течением заболевания.
4. На основании полученных данных сформировать группы риска раннего развития некротизирующего энтероколита.

Научная новизна

Впервые установлены различия в начальных клинических проявлениях раннего и позднего НЭК. Апноэ, гипер- либо гипотермия чаще встречались в группе с ранним началом ($p<0,05$), а нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, застойное содержимое в желудке и рвота) – в группе с поздним началом ($p<0,05$).

В текущем исследовании впервые определены независимые факторы риска раннего (<14 дней жизни) развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела (энтеральная непереносимость, ранний сепсис, тяжелая анемия, открытый артериальный проток).

Впервые обнаружено, что тяжелая анемия в совокупности с тромбоцитопенией при рождении являются фактором риска раннего развития НЭК у недоношенных новорожденных детей ($p<0,05$).

Впервые проведена оценка уровня белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) и его динамика у недоношенных новорожденных в зависимости от наличия НЭК. Уровень БСЖК в течение первых 24 часов после рождения в основной группе (НЭК) составил 12,53 нг/мл, что было в 4 раза выше, чем в контрольной группе – 3,12 нг/мл. Обнаружено, что концентрация БСЖК значимо увеличивается в соответствии со стадией НЭК: чем выше стадия, тем выше уровень концентрации белка в сыворотке ($p<0,001$). Отмечено, что уровень белка

выраженно снижается ($p < 0,001$) через 1 неделю после установления диагноза и начале лечения НЭК на I и II стадиях заболевания, однако, остается практически на том же уровне на III стадии НЭК. Кроме того, продемонстрировано, что уровни БСЖК в сыворотке через 1 неделю после установки диагноза выше у детей с III стадией по сравнению с I и II стадиями ($p < 0,001$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены факторы риска развития раннего НЭК у недоношенных новорожденных детей на основании клиничко-метаболических данных первых суток жизни, что позволит формировать группы риска недоношенных детей уже при рождении.

Подтверждены имеющиеся литературные данные в отношении лабораторных изменений как при рождении, так и на момент клинической манифестации НЭК, а также выявлены новые взаимосвязи патологических состояний при рождении, такие как анемия и тромбоцитопения с последующим развитием НЭК.

В качестве раннего биомаркера НЭК изучен уровень белка, связывающего жирные кислоты, определена его связь со степенью НЭК, определен его критический уровень при рождении, который с высокой вероятностью может свидетельствовать о будущем развитии некротизирующего энтероколита.

Методология и методы исследования

Все этапы исследования были выполнены с учетом принципов доказательной медицины. Проведено исследование, которое состояло из двух этапов: ретроспективное (1 этап) и проспективное (2 этап) когортные исследования. При сравнении полученных данных использовались параметрические и непараметрические методы. Работа основана на проспективном и ретроспективном анализе клиничко-anamнестических, лабораторных и инструментальных данных недоношенных новорожденных детей.

При выполнении ретроспективного когортного исследования пациенты были разделены на три группы: группа с ранним развитием НЭК (группа I, n = 22), поздним развитием НЭК (группа II, n = 25) и группа сравнения, без НЭК (группа III, n = 50). Во время выполнения проспективного когортного исследования было сформировано две группы: дети с НЭК (группа I, n = 23) и дети без НЭК (группа II, n = 50). Все этапы исследования одобрены локальным этическим комитетом СибГМУ (№7974 от 11.11.2019 года).

Основные положения, выносимые на защиту

1. При раннем развитии НЭК (<14 дней) ведущими клиническим признакам являются апноэ, нарушение терморегуляции (гипо- и гипертермия), в свою очередь, нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, срыгивания) является ведущим клиническим признаком позднего (>14 дней) НЭК. Одновременное снижение уровня гемоглобина и уровня количества тромбоцитов при рождении и в динамике связаны с развитием НЭК. Независимыми факторами риска развития раннего НЭК у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении являются нарушение толерантности к энтеральному питанию, ранний сепсис, тяжелая анемия и гемодинамически значимый ОАП являются ($p < 0,001$).

2. Белок, связывающий жирные кислоты является ранним биомаркером развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей. Последовательное измерение уровня БЖСК в сыворотке крови является маркером для ранней диагностики и обладает высокой диагностической ценностью при НЭК. Динамика уровня БЖСК взаимосвязана с тяжестью течения и стадией НЭК.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии и кафедры детских хирургических болезней ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в лечебно-диагностическую деятельность отделения

реанимации новорожденных ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко», г. Томска.

Степень достоверности результатов

Диссертационное исследование выполнено в период 2019-2022 гг. при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), проект №20-315-90040 «Ранняя диагностика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей».

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации.

Апробация исследовательской работы

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов и тезисов на Всероссийской итоговой 80-й научной конференции им. Н.И. Пирогова, секция молодых ученых (г. Томск, 2021 год), конкурсе молодых ученых XIX Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2022 год), 81-й Всероссийской с международным участием научной конференции им. Н.И. Пирогова, секция молодых ученых (г. Томск, 2022 год).

По теме работы опубликовано 6 печатных работ, 6 из которых входят в перечень ВАК и 3 из них – в международную базу цитирования Scopus.

1. Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Девальд Э.В., Голикова Е.В., Солнышко А.Л., Ермоленко С.П., Рейм А.С. Некоторые аспекты этиопатогенеза и диагностики некротизирующего энтероколита у детей. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021; №3(86): 21-26.

2. Ким Л.В., Желев В.А., Романова А.А. Опыт лечения некротизирующего энтероколита в Томской области. Российский медицинский журнал. 2022; 3(1): 144.
3. Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Люлька Т.С. Ранняя диагностика некротизирующего энтероколита. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(2): 138–142.
4. Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В. Диагностическое значение белка, связывающего жирные кислоты, при некротизирующем энтероколите новорожденных. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(4): 13–16.
5. Лошкова Е.В., Прудникова В.К., Рафикова Ю.С., Ким Л.В., Люлька Т.С., Желев В.А., Саприна Т.В., Боженко Е.А., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Янкина Г.Н., Хавкин А.И. Некротизирующий энтероколит у недоношенных детей: состояние кишечного барьера, особенности метаболизма витамина d и их генетическая регуляция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 202(6): 61-75.
6. Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Девальд Э.В. Клинико-анамнестические особенности течения некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(3): 23–31.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки), изучающих здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского и подросткового возраста, а также разрабатывающих методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней (п/п 1, 2, 3, 4, 9 области исследования).

Декларация личного участия автора

Обзор зарубежной и отечественной научной литературы по теме исследования, оформление заявки на финансовую поддержку в РФФИ,

проведение клинического обследования недоношенных новорожденных детей, ретроспективный и проспективный анализ данных историй болезни, набор биологического материала, анализ полученных результатов, выполнение статистической обработки данных, подготовка публикаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 160 источников. Научная работа изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами, 14 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и актуальность проблемы некротизирующего энтероколита у детей

Несмотря на то, что о некротизирующем энтероколите (НЭК) известно вот уже около двух веков, а интенсивное изучение заболевания продолжается в течение последних 50 лет, НЭК остается нерешенной проблемой. В связи с появлением новых возможностей и технологий выхаживания недоношенных детей, интерес к исследованиям возрос, число публикаций по НЭК увеличивалось с 1–2 в год в начале 70-х годов прошлого столетия до более 400 в 2022 году. Многие исследователи посвятили всю свою карьеру вопросам понимания, профилактики и лечения НЭК. Однако, уровень летальности остается практически неизменным последние три десятилетия. Настоящий обзор представляет собой описание известных на сегодняшний день факторов риска, аспектов диагностики и патогенеза заболевания.

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — тяжелое заболевание новорожденных детей, при котором возникает трансмуральный некроз кишечной стенки. Впервые заболевание упоминает Billard в начале 19 века, затем, описание «гангренозного некроза» кишки описывается Bednar, 30 лет спустя [122].

Общая заболеваемость НЭК составляет около 1 на 1000 живорожденных детей, однако, прежде всего, это болезнь недоношенных новорожденных. НЭК поражает около 10% детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении, и заболеваемость обратно пропорциональна весу при рождении [41; 110]. Уровень заболеваемости оценивается в 3-15%, однако, 7-20% всех случаев НЭК приходится на доношенных детей [119].

Летальность в группе детей, у которых выявлен НЭК, достигает 30-40%. Низкая масса тела и меньший гестационный возраст коррелируют с более высоким риском неблагоприятного исхода [109; 110]. Около 20-40% новорожденных с НЭК в последующем подвергаются оперативному вмешательству [48]. В 20–40% всех случаев оперативное вмешательство является следствием отсутствия клинического улучшения на фоне консервативной терапии [78]. В случаях пневмоперитонеума, либо других признаков перфорации кишки, хирургическое вмешательство обычно показано и, таким образом, рекомендуется как *ultima ratio* [105]. Смертность в группе «хирургического» НЭК значительно выше (60%), чем в группе детей, которым не потребовалось оперативное лечение [78].

По данным литературы, НЭК может манифестировать в период от первых дней жизни до 8 недель после рождения, однако, в большинстве случаев, болезнь развивается в первые две недели жизни, у 16% пациентов возникает сразу после рождения [41; 109; 110].

Деление НЭК по стадиям развития положено в основу его классификации (3 стадии процесса). Впервые в 1978 года такую классификацию предложил М. Bell [118]. В практическом здравоохранении широко используется модифицированная в 1986 году трехстадийная клинко-рентгенологическая классификация М. Walsh и R. Kleigman [42] (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии для определения стадий НЭК по классификации Bell в модификации Walsh и Kliegman

Стадия	Системные симптомы	Симптомы со стороны ЖКТ	Рентгенологическая картина	Лечение
IA (предполагаемый НЭК)	Нестабильность температуры, апноэ, брадикардия, вялость	Незначительное вздутие живота, рвота, скрытая кровь в кале	Норма или некоторое вздутие петель кишечника	Голод, АБ широкого спектра
IB (предполагаемый НЭК)	То же, что и выше	То же, что и выше + примесь ярко-красной крови в кале	То же, что и выше	То же, что и выше

Стадия	Системные симптомы	Симптомы со стороны ЖКТ	Рентгенологическая картина	Лечение
ПА (определенный НЭК, легкая форма, обратимая стадия)	То же, что и выше	То же, что и выше + парез кишечника +/- болезненность при пальпации живота	Расширение петель кишечника, множественные уровни жидкости, пневматоз кишечной стенки	Голод, АБ 7-10 дней
ПБ (определенный НЭК, среднетяжелая форма, необратимая стадия)	То же, что и выше + метаболический ацидоз и тромбоцитопения	То же, что и выше + выраженное вздутие и напряжение живота, с (или без) отеком передней брюшной стенки	То же, что и выше с газом в v.porta +/- асцит	Голод, АБ 14 дней, NaHCO ₃ , если ацидоз
ША (прогрессирующий НЭК, тяжелая форма)	ПБ + смешанный ацидоз, артериальная гипотензия, брадикардия, повторные апноэ, нейтропения, ДВС-синдром	То же, что и выше + симптомы перитонита, гиперемия передней брюшной стенки, резкое вздутие живота	То же, что и выше + выраженный асцит	То же, что и выше + 200 мл/кг раствора, инотропная поддержка, респираторная поддержка, парацетез
ПБ (прогрессирующий НЭК, перфорация кишки)	То же, что и выше	То же, что и выше	То же, что и выше + пневмоперитонеум	То же, что и выше + оперативное вмешательство

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НЭК – некротизирующий энтероколит; АБ – антибиотик.

Система стадирования Bell была создана 40 лет назад и использовалась для определения тяжести и направления лечения НЭК. Эта классификация основана на клинических и рентгенологических данных. Через восемь лет после внедрения этой системы стадирования были введены модифицированные критерии Walsh и Kliegman, которые увеличили число стадий с 3 до 6 для дальнейшего выбора лечения. Хотя во многих исследованиях и когортах приняты данные критерии стадирования, эта система имеет множество ограничений. Данный инструмент был разработан для определения тяжести НЭК, однако, он стал ненадлежащим

образом использоваться в качестве диагностического инструмента. Часто это приводит к гипердиагностике НЭК, поскольку симптомы, возникающие на первой стадии крайне неспецифичны и могут наблюдаться у нормальных детей с очень низкой массой тела при рождении. Кроме того, спонтанная перфорация кишки (СПК) может быть классифицирована как третья стадия заболевания по критериям Bell, поскольку на рентгенограмме брюшной полости имеется пневмоперитонеум. Однако, СПК отличается от НЭК совершенно другим эпидемиологическим профилем (более ранним началом и минимально связано с энтеральным питанием). Учитывая данные ограничения, возникает необходимость поиска новых клинико-метаболических, а также лабораторно-инструментальных критериев диагностики НЭК. Продолжаются попытки разработать более конкретные диагностические критерии для исключения факторов, которые могут исказить результаты исследований, основанных на классификации Bell [21].

1.2 Факторы риска развития некротизирующего энтероколита у детей

Выделяют несколько групп факторов риска развития НЭК: со стороны новорожденного, со стороны матери, прочие [37].

К факторам риска со стороны новорожденного относят:

- недоношенность: преждевременно рожденные дети имеют более незрелую и более восприимчивую к инфекциям систему желудочно-кишечного тракта. Им также может не хватать защитных факторов, таких как секреторные иммуноглобулины, которые обычно присутствуют в кишке [16];
- очень низкая и экстремально низкая масса тела (ОНМТ и ЭНМТ) [4];
- низкая оценка по Апгар к 5 минуте [4];

- искусственное вскармливание: исследования показывают, что использование смесей для вскармливания вместо грудного молока может повысить риск развития НЭК. Грудное молоко содержит антитела и бактериальные компоненты, которые могут помочь защитить кишечник от инфекции, однако данные в этом вопросе разнятся [26];
- врожденные пороки развития (врожденные пороки сердца, открытый артериальный проток, гастрошизис, болезнь Гиршпрунга) [10].

со стороны матери [4]:

- ВИЧ-инфекция;
- злоупотребление наркотическими веществами;
- хориоамнионит;
- естественные роды.

прочие:

- фармакологические препараты (индометацин, антагонисты H₂-рецепторов) [63];
- анемия [146];
- генетические синдромы [32]: некоторые генетические состояния и нарушения, такие как трисомия 21 хромосомы (синдром Дауна), аномалия Гарднера-Сингера или низкая активность нейроэндокринной системы могут быть связаны с повышенным риском развития НЭК.

Важно отметить, что данные факторы риска не всегда гарантируют развитие некротизирующего энтероколита. Однако, если у пациента есть несколько факторов риска, это может значительно увеличить вероятность возникновения заболевания [20]. Ранняя диагностика и лечение НЭК являются ключевыми для снижения осложнений и улучшения прогноза для пациентов.

1.3 Вопросы патогенеза и патофизиологии некротизирующего энтероколита

Известно, что кровообращение в кишке новорожденных характеризуется низким сосудистым сопротивлением в состоянии покоя [139] и контролируется вегетативной нервной системой. Внутренняя регуляция осуществляется двумя сосудистыми эффекторными механизмами: сосудосуживающим и сосудорасширяющим [120]. Эндотелин-1 (ЕТ-1) является основным вазоконстрикторным стимулом в кишке новорожденного и вырабатывается эндотелием, также может стимулироваться пониженным кровотоком, гипоксией, и различными воспалительными цитокинами [79; 91]. Оксид азота (NO) является первичным вазодилататорным стимулом [140]. У новорожденных баланс ЕТ-1 и NO способствует расширению сосудов, вызывая характерное низкое сопротивление сосудов. При патологических состояниях эндотелиальная дисфункция приводит к сужению сосудов, опосредованному ЕТ-1, вызывая нарушение кровотока, кишечную ишемию и повреждение стенки кишки [99]. Повышенная экспрессия ЕТ-1 была обнаружена в гистологических послеоперационных препаратах кишки детей с НЭК [121]. При этом ЕТ-1 был пропорционален степени гистологического повреждения в этом исследовании. Одной из наиболее частых причин непереносимости энтерального питания у детей с ОНМТ в первые дни жизни является открытый артериальный проток (ОАП) [12; 63]. Некротизирующий энтероколит, зависящий от ОАП, обычно развивается в течение первых 5 суток после рождения [89; 130; 141]. ОАП, в свою очередь, играет значительную роль в патогенезе НЭК, так как при данной патологии происходит снижение мезентериального кровотока за счет лево-правого шунтирования крови [107]. Исследования разных лет доказывают, что ОАП является фактором риска формирования НЭК, независящим от гестационного возраста и веса [63; 101; 141].

Концепция роли кишечного дисбиоза в развитии НЭК была впервые широко описана и детализирована в 2001 году [62]. Активация нейтрофилов в

ответ на бактерии приводит к высвобождению воспалительных цитокинов, сужению сосудов и нарушению кишечного барьера. Если обобщить упрощенно, концепция «микробиома» возникла после разработки некультуральных методов идентификации микроорганизмов, таких как геномика и метаболомика. Возможность быстро и точно выделять и секвенировать РНК и ДНК позволила накопить огромные объемы данных, которые можно статистически проанализировать, что дает более широкую картину всех организмов, идентифицированных в образцах кала [60; 154]. Исследования с использованием молекулярных методов выявили специфические изменения в микробном паттерне у детей с НЭЖ [73; 133]. Кроме того, характеристика микробиома и метаболической среды может позволить определить, у какого новорожденного, вероятно, разовьется НЭЖ [50; 74; 84]. Клинически несколько факторов, влияющих на развитие НЭЖ, имеют прямое воздействие на микробиом, которое может опосредовать их влияние на патофизиологию. Воздействие антибиотиков оказывает значительное влияние на микробиом и оказывает зависящее от продолжительности влияние на риск развития НЭЖ [50; 126; 133; 151].

Вопрос влияния энтерального кормления на развитие НЭЖ рассматривается с начала 70-х годов прошлого столетия, когда доктор Барлоу и его коллеги из Нью-Йорка разработали модель НЭЖ на новорожденных крысах, которая включала кормление молочной смесью, прерывистую асфиксию и бактериальную колонизацию [53]. Первоначальные исследования показали, что кормление молоком полностью снижает риск развития НЭЖ в сравнении с искусственным вскармливанием. Предполагалось, что кормление грудным молоком повышает местный иммунитет, усиливает нормальное восстановление и регенерацию эпителиальных клеток слизистой оболочки [106]. Наиболее значимое исследование о пользе грудного молока было опубликовано Лукасом и Коулом в 1980 году, и оно продемонстрировало, что грудное молоко снижает риск НЭЖ по сравнению с кормлением молочной смесью [106]. В мета-анализе 2007 года было

показано, что донорское молоко также снижает риск развития НЭК в сравнении с кормлением смесью [56].

Суть основной на сегодняшний день теории патогенеза заключается в том, что на незрелую кишку воздействуют агрессивные факторы, вызывающие ишемию под воздействием чрезмерного иммунного ответа в условиях отсутствия защитных механизмов. Агрессивными факторами могут выступать микробный дисбактериоз, нарушение метаболизма, генетическая предрасположенность или другие. Вышеперечисленные факторы приводят к стрессу, который изменяет микробный состав кишки и высвобождает цитокины. Современные данные свидетельствуют о том, что существенный элемент в развитии НЭК – это не только нарушение проницаемости гематоинтестинального барьера, но также неадекватный иммунный ответ. Физические барьеры, защищающие желудочно-кишечный тракт, включают: секрецию соляной кислоты, перистальтику кишки, эпителиальный барьер и антимикробные пептиды [125]. Немеханические факторы включают: врожденную и адаптивную иммунологическую защиту, клеточный гомеостаз и регенерацию. Низкий уровень рН в желудке является первичной защитой от патогенов. Процесс секреции соляной кислоты формируется примерно на 24 неделе беременности [57]. Отсутствие кислой среды, прием Н-2 блокаторов у недоношенных новорожденных были связаны с увеличением частоты НЭК и позднего сепсиса [51; 138]. Перистальтика кишки у плода развивается в третьем триместре беременности, однако, может отсутствовать вплоть до 8 месяца беременности [145]. У недоношенных новорожденных отсутствие перистальтики приводит к увеличению патологического воздействия потенциально вредных веществ и нарушению эвакуации содержимого, что, в свою очередь, приводит к чрезмерному росту бактериальной флоры. Кроме того, незрелость кишки ведет к ухудшению переваривания и всасывания питательных веществ, что может привести к прямому повреждению эпителия. Иммуноглобулин G (IgG), проникающий через плаценту, является одним из первых факторов пассивного иммунитета новорожденных. Новорожденные, рожденные на 22 неделе, имеют

<10% материнского уровня IgG, тогда как рожденные в срок имеют до 130% [92]. Грудное молоко содержит ряд факторов, которые защищают кишку от инфекций и воспаления. Грудное молоко содержит биоактивные белки, такие как лактоферрин и лизоцим, которые участвуют в ряде антимикробных процессов [157]. Кроме того, молоко содержит интерлейкин (IL)-10 и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), важные противовоспалительные цитокины, которые способствуют гомеостазу кишки, предотвращают энтероколит и индуцируют выработку кишкой IgA [143; 150]. Наконец, грудное молоко содержит факторы роста, такие как эпидермальный (EGF) и инсулиноподобные факторы роста (IGF-1, IGF-2). Семейство IGF уменьшает апоптоз эпителиальных клеток, способствует их пролиферации и приводит к снижению НЭК в моделях на животных [49]. Важную роль во врожденном иммунитете играют интраэпителиальные лимфоциты, которые располагаются между эпителиальными клетками кишки. В частности, Т-клетки, идентифицированные рецепторами $\gamma\delta$, относятся к числу первых иммунных клеток, присутствующих в развивающейся кишке [87]. В исследовании было обнаружено меньшее количество этих клеток в образцах подвздошной кишки у младенцев с НЭК по сравнению с группой контроля [148]. Эти клетки также секретируют эпителиальный фактор роста и другие сигнальные молекулы, которые поддерживают эпителиальный барьер и способствуют регенерации [136]. Новые данные свидетельствуют о том, что клетки-естественные киллеры (NK) участвуют в формировании кишечного барьера и подавлении воспаления. Результаты экспериментального отсутствия NK-клеток показали более высокий уровень воспалительных цитокинов [111]. Низкий уровень NK-клеток был отмечен при НЭК [21]. Нейтропения ассоциируется с повышенной тяжестью НЭК [76]. Патологические проявления НЭК возникают не только из-за изменений целостности кишечного барьера, но также из-за нарушения способности к регенерации [93].

Немаловажная роль в патогенезе НЭК отводится оксиду азота (NO). Низкий уровень NO способствует целостности сосудов и слизистых оболочек, высокие

концентрации, образующиеся при воспалении, вызывают разрушение кишечного барьера. Два фермента в первую очередь опосредуют производство NO из аргинина. Метаболизм через эндотелиальную NO-синтазу (eNOS) связан с низкими уровнями NO, тогда как индуцируемая NO-синтаза (iNOS) активируется во время воспаления [102]. В нормальных концентрациях, продуцируемых eNOS, NO оказывает множество положительных эффектов, включая регулирование тонуса гладких мышц сосудов, поддержание капилляров слизистой оболочки и удаление свободных радикалов, что защищает от окислительного стресса. Индуцируемая NOS производит концентрации NO в миллион раз выше. Эти уровни производят высокотоксичный пероксинитрит, который вызывает апоптоз энтероцитов и ингибирует пролиферацию энтероцитов. Связанное с NO повреждение кишечного барьера ассоциировано с бактериальной транслокацией [144]. Эти эффекты могут усугубляться в присутствии высоких уровней липополисахаридов, что приводит к увеличению iNOS. Путь, который приводит к активации iNOS у детей с НЭК, до конца не изучен. Дальнейшее понимание взаимодействия микробиома и кишечного иммунитета может привести к лучшему пониманию этого пути и в конечном итоге позволить терапевтическое вмешательство.

Фактор активации тромбоцитов (PAF) является мощным фосфолипидным медиатором воспаления, который продуцируется большинством клеток и тканей. Цитотоксические эффекты PAF обусловлены инициацией воспалительного каскада. PAF-индуцированное повреждение кишечника связано с производством свободных радикалов, миграцией и активацией лейкоцитов и разрушением капилляров, что приводит к апоптозу в пораженных энтероцитах [59]. Различные исследования показали важность PAF в патогенезе НЭК. Более высокие концентрации PAF были обнаружены у пациентов с НЭК по сравнению с контрольной группой. Было показано, что активность PAF-деградирующего фермента ацетилгидролазы PAF (PAF-АН) недостаточна у больных младенцев с НЭК, и введение PAF-АН или антагонист рецептора PAF в моделях НЭК на

животных снижает степень повреждения кишечника [129]. РАФ-АН присутствует в материнском грудном молоке, что может способствовать его защитному эффекту.

Эпидермальный фактор роста (EGF), пептид, секретируемый в просвет кишки, который играет ключевую роль, как в развитии, так и в созревании кишечной ткани, а также в восстановлении и адаптации кишки. Это важный элемент механизма, который поддерживает функцию кишечного барьера, предотвращая бактериальную транслокацию. Помимо поддержки барьера, он также может снижать уровень воспалительных цитокинов [66; 88]. Снижение уровней EGF было продемонстрировано в слюне и сыворотке недоношенных детей с НЭК. Кроме того, у недоношенных детей низкие уровни EGF в слюне в первые 2 недели жизни связаны с последующим возникновением НЭК. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование (8 младенцев) показало повышенную скорость восстановления кишки на ранней стадии в группе, получавшей рекомбинантный EGF. Другой член семейства EGF, гепарин-связывающий EGF (НВ-EGF), обнаруженный в околоплодных водах и грудном молоке, защищает от развития НЭК. Животные со сверхэкспрессией НВ-EGF имеют пониженную чувствительность к НЭК, в то время как животные с делецией гена НВ-EGF имеют повышенную чувствительность. На моделях НЭК было показано, что введение НВ-EGF снижает частоту повреждения кишки наполовину и увеличивает выживаемость почти вдвое [66].

1.4 Биомаркеры некротизирующего энтероколита и их роль в диагностике

НЭК развивается достаточно быстро, и сложность диагностики на начальном этапе состоит в отсутствии специфических клинико-лабораторных показателей. Такие признаки, как пневматоз кишки (*pneumatosis intestinalis*) при обзорной рентгенографии органов брюшной полости, либо газ в воротной вене,

выявленный в ходе ультразвукового исследования, возникают на поздних стадиях заболевания, поэтому их отсутствие необходимо воспринимать с осторожностью. Вышесказанное показывает необходимость поиска новых ранних биомаркеров НЭК, что дало бы возможность выбора верной лечебной тактики в начале заболевания.

Первоочередной задачей в клинической практике является ранняя и точная идентификация НЭК. Однако, на сегодняшний день, отсутствуют высокочувствительные и доступные методики верификации НЭК [77].

Отмечено несколько закономерных изменений в лабораторных анализах у детей, страдающих НЭК. К ним относятся: пониженное количество лейкоцитов, тромбоцитопения, метаболический ацидоз, нестабильный уровень глюкозы, повышение уровня С-реактивного белка и кальпротектина [46].

НЭК – это тяжелое заболевание, которое продолжает возникать и приводит к смерти почти трети недоношенных новорожденных [124]. Несмотря на многочисленные исследования, которые продолжают определять патофизиологические механизмы заболевания, уровень летальности остается неизменно высоким [86]. Одной из основных проблем, которой следует уделить особое внимание исследователей, остается наша неспособность поставить точный диагноз НЭК на начальном этапе развития заболевания. Для решения этого вопроса необходимо понять, какие пациенты наиболее подвержены развитию НЭК. Современные исследования должны быть направлены на поиск ранних диагностических биомаркеров НЭК. При этом, диагностические методы должны быть не- либо малоинвазивными, ввиду крайне тяжелого состояния недоношенных новорожденных. Обнаружение данных биомаркеров, несомненно, приведет к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни детей.

Основная и первостепенная задача клинициста – ранняя и точная диагностика НЭК. Существует проблема в отсутствии высокочувствительных, доступных и быстрых тестах для обнаружения признаков данного заболевания на

ранних стадиях и выявления групп детей, предрасположенных НЭК. Основными задачами применения биомаркеров являются дифференциальная диагностика при подозрении на НЭК; прогнозирование течения НЭК; раннее выявление НЭК и определение вероятности развития болезни у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 граммов [9; 82].

В клинических анализах крови при НЭК можно обнаружить закономерные изменения, такие как: лейкопения, лейкоцитоз, снижение уровня тромбоцитов, метаболический ацидоз, нестабильный уровень глюкозы крови, повышение уровня С-реактивного белка [77]. Однако, вышеуказанные отклонения имеют низкую чувствительность и специфичность. В частности, было изучено, действительно ли количество тромбоцитов и лейкоцитов влияют на прогноз НЭК. Ragazzi et al. в своем исследовании провели ROC-анализ, результатом которого явилось то, что снижение уровня тромбоцитов и нейтрофилов не может быть использовано в качестве предиктора неблагоприятного исхода у новорожденных с НЭК, так как нет четкой корреляции со степенью и тяжестью НЭК [29].

Yang et al. исследовали диагностическую ценность преальбумина у детей с тяжелым НЭК, продемонстрировав, что данный биомаркер может быть важным при диагностике второй и третьей стадии НЭК с высокой степенью чувствительности и специфичности [23].

Большое количество исследований посвящено прицельному изучению микробиоты у недоношенных новорожденных и выявлению закономерностей при тех или иных изменениях [6; 19]. В частности, микробиота у детей с НЭК характеризуется уменьшением бактериального разнообразия. Считается, что дисбактериоз кишки играет одну из ведущих ролей в патогенезе НЭК. Moggow et al. при анализе микробиоты недоношенных детей с НЭК обнаружили, что могут разработать модели, которые идентифицируют НЭК со 100% специфичностью (высокая численность Firmicutes) или со 100% чувствительностью (повышение Propionibacterium, Firmicutes и Proteobacteria) [74]. Авторы систематического обзора, в который было включено 14 исследований, выявили, что дисбиоз

микробиоты кишечника, предшествующий НЭК, характеризуется повышенным относительным содержанием Proteobacteria и пониженным относительным содержанием Firmicutes и Bacteroidetes [95].

Исследования протеома [156] и пептидов [45] мочи показали, что их изменения могут быть связаны с неблагоприятным исходом и тяжелым течением заболевания, однако, рутинное исследование данных показателей и внедрение диагностического оборудования в повседневную практику вызывает ряд трудностей.

Клаудины, белки плотных контактов, являются потенциальными биомаркерами воспаления кишечника у взрослых пациентов. Отмечен высокий уровень клаудина-2 при повреждении кишечной стенки на модели НЭК у мышей и у детей с НЭК в сравнении с контрольной группой [2; 155].

В ряде исследований было показано, что острая ишемия кишечника, реперфузия и бактериальная колонизация вызывали повышенную проницаемость кишечной стенки, позволяя D-лактату, образующемуся при разрушении клеток кишечника, проникать в портальную систему кровообращения, что вызывало повышение его уровня в крови [71]. Lei et al. обнаружили повышение уровня D-лактата у недоношенных новорожденных детей с НЭК на ранних стадиях; уровень D-лактата увеличивался прямо пропорционально степени поражения кишечника, без указания чувствительности и специфичности [128].

Одним из основных анализов, который используется практически во всех отечественных и зарубежных отделениях интенсивной терапии при подозрении на НЭК является анализ кала на скрытую кровь. Abramo et al. провели проспективное слепое исследование у 95 пациентов с массой тела <1800 гр. при рождении. У 58% детей был отмечен положительный результат анализа кала на скрытую кровь во время первых 6 недель жизни. Парадоксально, но частота НЭК была выше у детей с отрицательным результатом анализа (9,8%), чем у детей с положительным анализом на скрытую кровь в кале (3,7%). Таким образом,

исследователи пришли к выводу, что исследование кала на скрытую кровь имеет низкую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность при НЭК [123]. Позже, Pickering et al. изучили результат теста на скрытую кровь у недоношенных детей с очень низкой массой тела и НЭК, и в результате оценили данный анализ как низкочувствительный и низкоспецифичный, что не дает никаких преимуществ на начальном этапе диагностики НЭК [127].

Фекальный кальпротектин является маркером воспаления желудочно-кишечных заболеваний, следовательно, он может успешно использоваться в диагностике НЭК. Данный биомаркер – продукт нейтрофильных гранулоцитов, главный кальций и цинк-связывающий белок, его появление в кале свидетельствует о притоке нейтрофилов в просвет кишки, наличии воспаления. Разлагаясь протеазами микроорганизмов, этот белок доступен для исследования его концентрации. Однако, как показывают результаты исследований, фекальный кальпротектин не играет роли в раннем выявлении некротизирующего язвенного энтероколита [52]. В проспективном исследовании концентрации кальпротектина в кале иммуноферментным анализом результаты у новорожденных с НЭК и без него значимо не отличались [83]. Из этого следует, что уровень данного биомаркера не представляет особого значения при НЭК, хотя первоначальное его использование отражено в литературных источниках. На ранней стадии заболевания фекальный кальпротектин не имеет внутрииндивидуального повышения до появления клинических симптомов [69]. Также в отечественной литературе описан способ ранней диагностики НЭК на основании фекального трансферрина и гемоглобина, данный способ обладает высокой эффективностью, однако, ограничением является то, что при НЭК, в большинстве случаев, собрать образец кала для анализа представляется затруднительным [13].

С-реактивный белок (СРБ) вырабатывается в печени и увеличивается в сыворотке в ответ на воспаление. При остром воспалении СРБ может повышаться в течение 4-6 часов, удваиваться каждые 8 часов и достигать своего пика через 36-50 часов после травмы или воспаления. Его период полувыведения составляет

около 19 часов [103]. Отсроченное и относительно медленное повышение уровня СРБ делает его непрактичным, поскольку во многих случаях НЭК прогрессирует быстрее, чем время, за которое увеличивается уровень СРБ [115]. В исследовании Rougsgaard и коллег нормальный уровень СРБ наблюдался у 1 из 66 пациентов с НЭК, что указывает на его высокую чувствительность. Однако, повышенный уровень СРБ наблюдался у детей с рядом других заболеваний, включая инфекцию мочевыводящих путей, пневмонию, менингит, бактериемию, сепсис, синдром аспирации мекония, что говорит о низкой специфичности данного анализа в диагностике НЭК [68].

Эпидермальный фактор роста играет важную роль в развитии желудочно-кишечного тракта, он отвечает за стимуляцию роста клеток и их дифференцировку. В исследовании Shin обнаружено, что уровень эпидермального фактора роста был значительно ниже в слюне и сыворотке у пациентов с НЭК по сравнению с пациентами контрольной группы, тогда как уровень в моче существенно не отличался [70].

Белки, связывающие жирные кислоты (БСЖК, FABPs) – это класс цитоплазматических белков, связывающих длинноцепочечные жирные кислоты [96]. FABPs – это малые (приблизительно 13-14 кДа) внутриклеточные белки, обладающие высокой тканевой специфичностью. Они повсеместно присутствуют в различных типах клеток и играют важную роль во внутриклеточной утилизации жирных кислот, транспорте и метаболизме полярных липидов. Существуют, по крайней мере, 9 разных типов FABPs, каждый из которых быстро выходит из ишемически поврежденных некротизированных клеток, что приводит к росту уровня белка в циркулирующей крови [100]. Ишемически поврежденные ткани характеризуются гистологически отсутствием (или низкой концентрацией) FABP, что облегчает распознавание таких областей. Интестинальный FABP (I-FABP) специфически локализован в эпителиальных клетках тонкого кишечника, он экспрессируется геном FABP2. В норме IFABP в сыворотке не определяется [61]. Многие наблюдения подтверждают, что I-FABP является значимым

биохимическим маркером повреждения интестинальных клеток *in vivo* и *in vitro* при различных заболеваниях, таких, как воспалительные заболевания кишечника [15; 97] и колоректальный рак [90]. Исследования данного биомаркера продолжаются и обладают высоким диагностическим потенциалом [96; 98; 100; 160].

Индивидуальные биомаркеры воспаления обычно неспецифичны, отражают общую воспалительную реакцию, а не конкретно НЭК и выявляются на более поздних стадиях. Использование некоторых биомаркеров, к которым относятся различные анализы кала и микробиоты, не всегда возможно при далеко зашедшем НЭК. Другими трудностями при поиске прогностически значимых биомаркеров НЭК может быть то, что корреляция между биомаркерами и заболеванием не является линейной, что еще раз подтверждает многофакторность НЭК.

1.5 Инструментальные методы диагностики

Инструментальные методы диагностики, используемые при активной фазе НЭК, включают обзорную рентгенографию брюшной полости и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Ведущая роль в диагностике НЭК принадлежит рентгенографической визуализации [118]. Именно рентгенологические признаки легли в основу первой классификации НЭК по Bell в 1978 году, данная классификация просуществовала в течение нескольких лет, после была модифицирована Walsh и Kliegman [42], были добавлены дополнительные критерии, позволившие разделить каждую стадию на две подкатегории.

В 1951 году, радиолог Артур Штейнен наблюдал на рентгенограмме признак, характерный для НЭК – «*pneumatosis intestinalis*» (пневматоз кишечника). Это открытие стало радиологическим признаком НЭК, который актуален до сих пор [85].

Согласно классификации НЭК, стадия I (подозрение на НЭК) связана с неспецифическими клиническими и рентгенологическими признаками, такими как: нестабильность температуры тела, апноэ, брадикардия, вялость, умеренное вздутие живота, скрытая кровь в кале, расширение петель кишки. Стадия II (доказанный НЭК) характеризуется кровью в кале, умеренным метаболическим ацидозом и тромбоцитопенией в сочетании с рентгенологическими признаками асцита (вследствие воспалительной реакции брюшины на бактериальную инвазию) и пневматозом кишки. Как правило, наблюдается линейная полоска газа в толще стенки ограниченного участка кишки. В редких случаях может поражаться как тонкая, так и толстая кишка. Наконец, стадия III (распространенный НЭК) характеризуется гипотонией, ДВС-синдромом и часто признаками генерализованного перитонита. Может присутствовать респираторный ацидоз, связанный с рентгенологическими признаками перфорации кишки.

Важными рентгенологическими критериями являются вышеупомянутый пневматоз кишечной стенки, наличие газа в воротной вене и свободный газ в брюшной полости, что говорит о запущенной стадии НЭК [112]. Обзорная рентгенография брюшной полости остается основным инструментом в диагностике и наблюдении пациентов с НЭК [3], однако, главным недостатком метода является ионизирующее излучение, что ограничивает частоту его использования.

Альтернативой рентгенографии выступает ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости [22]. УЗИ – идеальный метод исследования кишки, поскольку он является неинвазивным, не требует использования ионизирующего излучения и может выполняться в неограниченном количестве. Во многих исследованиях подчеркиваются многочисленные преимущества использования УЗИ в сравнении с рентгенографией. При УЗИ оцениваются толщина стенки кишки, эхогенность, наличие газа в стенке кишки и брюшной полости, скорость перфузии, наличие и природа жидкости в брюшной полости. Наиболее важным

преимуществом является то, что при УЗИ можно оценить состояние кишки в динамике, как во времени, так и в текущий момент. Однако, данный метод визуализации достаточно труден в исполнении, является оператор-зависимым, требует использования аппаратов экспертного класса [25; 72]. УЗИ в последние годы играет все более важную роль в оценке ранних стадий заболевания. Основной предпосылкой для понимания роли визуализации является знание патофизиологического «каскада», который приводит к НЭК. Снижение перфузии стенки кишки приводит к локальной ишемии с повреждением слизистого барьера, что приводит к проникновению воздуха (пневматоз) и микроорганизмов.

УЗИ имеет определенные преимущества по сравнению с обычным рентгенологическим исследованием [25; 104; 116; 132], так как оно (1) дает возможность оценить изображение структур брюшной полости в режиме реального времени, что позволяет выявить наличие/отсутствие перистальтики петель кишечника; (2) позволяет выявить наличие даже минимального количества жидкости в брюшной полости, не выявляемой при стандартной рентгенографии; (3) позволяет точно определить толщину стенки кишки и оценить наличие, отсутствие или снижение перфузии стенки [25; 55; 112; 116].

На ранних стадиях НЭК, когда рентген может показать только неспецифическое растяжение петли кишки, УЗИ показывает следующие прямые и более специфические признаки:

1. Утолщение стенки: обычно патологической считается толщина стенки более 2,6 мм [104; 112];
2. Аномальная эхогенная картина стенки кишки: уменьшение нормальной слоистости стенки приводит к прогрессивному увеличению эхогенности париетальной зоны [64; 112];
3. Перфузия стенки: наблюдается увеличение васкуляризации стенки и мезентериальных перивисцеральных тканей [104; 116; 149];
4. Начальные признаки пневматоза кишки: наличие микропузырьков воздуха в толще стенки проявляется в виде гиперэхогенных пятен, обычно без

признаков задней реверберации [149]. Эта находка свидетельствует о выходе воздуха из просвета кишки в результате повреждения слизистого барьера. Следует подчеркнуть, что на этой стадии небольшое количество воздуха, выявляемое при УЗИ, не заметно при рентгенологическом исследовании [104].

В промежуточной (II) стадии НЭК, когда при рентгенологическом исследовании выявляются признаки пневматоза кишки, при УЗИ можно выявить следующее:

1. Обширное проникновение воздуха в стенку: присутствие воздуха проявляется в виде множественных гиперэхогенных пятен, ограниченных некоторыми непрерывными участками стенки или с циркулярным узором и затрагивает одну или несколько петель кишки [72; 112; 132];
2. Портальный пневматоз: воздух в воротной вене и в периферических внутрипеченочных портальных ветвях. В последнем случае пневматоз проявляется рядом гиперэхогенных пятен, неравномерно расположенных в паренхиме печени, часто подвижных при осмотре [108; 116; 147; 149];
3. Внекишечный газ: наличие мелких гиперэхогенных пятен, выраженность мелких пузырьков воздуха между передней поверхностью печени и брюшной стенкой или между петлями кишки (начальный признак перфорации кишки). Также в этом случае УЗИ более чувствительно, чем рентгенологическое исследование. Небольшое количество внекишечного воздуха, обнаруживаемое при УЗИ, не определяется при прямой рентгенографии [104; 116].

При далеко зашедшем НЭК (стадия III), когда при рентгенологическом исследовании выявляются признаки пневмоперитонеума, УЗИ показывает:

1. Признаки ишемии стенки кишки: истончение стенки. Реальное уменьшение толщины стенки кишки следует отличать от кажущегося истончения из-за «растяжения» петли, вызванного скоплением жидкости в просвете у

пациентов с НЭК и без него [116; 132]; значительное уменьшение васкуляризации стенки вплоть до ее полного исчезновения [112; 116];

2. Значительное количество свободной жидкости в брюшной полости: у новорожденных может присутствовать небольшое количество свободной жидкости между петлями [104]. Количество и эхоструктурный вид жидкости могут свидетельствовать о заболевании. Фактически, при НЭК, наличие обильного количества неоднородной по эхоструктуре жидкости с внутренними эхо-сигналами и перегородками, свидетельствует о перфорации кишки [65].

Поскольку клинические признаки НЭК, как ранние, так и поздние, часто неспецифичны [116], визуализация играет важную роль в определении времени постановки диагноза. В то время как обзорная рентгенограмма брюшной полости остается основным и наиболее часто используемым методом оценки и мониторинга НЭК, наиболее специфическим признаком, определяющим диагноз, является наличие интрамурального газа в кишке [116; 134; 135; 149; 153]. К сожалению, этот рентгенологический признак присутствует на поздних стадиях заболевания, когда повреждение стенки консолидировано. УЗИ предлагает ряд преимуществ, которые потенциально могут способствовать более ранней диагностике или, по крайней мере, давать более своевременную информацию о стадии поражения кишечной стенки. Таким образом, все вышеперечисленное говорит о том, что УЗИ обладает высокой диагностической и прогностической ценностью.

1.6 Методы лечения и коррекции некротизирующего энтероколита

Текущие методы лечения включают в себя эмпирическое введение антибиотиков широкого спектра действия, энтеральный голод, декомпрессию желудочно-кишечного тракта (назогастральный зонд), парентеральное питание,

введение инотропов по показаниям [5; 27]. Решение о соответствующем эмпирическом режиме антибиотикотерапии/строгом энтеральном покое с декомпрессией желудка в дополнение к срокам операции обсуждаются в каждом случае индивидуально [11; 30]. Хирургическое лечение требуется в 50% случаев НЭК и заключается в резекции измененных участков кишки, стомировании и/или первичном межкишечном анастомозе [75; 105; 117].

Лапаротомия является стандартным подходом, а хирургическое вмешательство является настолько консервативным, насколько это возможно, с удалением только несомненно некротизированных или перфорированных участков, в попытке сохранить как можно больше кишки [80]. Особые усилия прилагаются для сохранения илеоцекального клапана. Согласно данным исследователей, из применяемых методов хирургического лечения используют резекцию некротизированного кишечника с формированием стомы, анастомоз кишечника «конец-в-конец», формирование стомы из перфорационного дефекта, ушивание дефекта, лапаротомия с дренированием брюшной полости. Первичный анастомоз обычно противопоказан из-за риска ишемии анастомоза [75]. Лапаротомия может быть противопоказана детям с экстремально низкой массой тела, находящимся в тяжелом состоянии, поскольку они могут быть недостаточно стабильными, чтобы перенести операцию [67]. У данной категории пациентов, при возникновении перфорации, можно рассмотреть альтернативное лечение в виде установки перитонеального дренажа. Это можно сделать под местной анестезией в палате интенсивной терапии. В настоящее время изучаются новые методы лечения, включая пробиотики, средства, блокирующие выработку закиси азота (NO) и даже возможность применения низких доз угарного газа (экспериментально) [58; 131; 152; 158; 159].

После операции по поводу некротизирующего энтероколита пациенты должны получать внутривенные антибиотики и полное парентеральное питание в течение как минимум 2 недель. В течение этого времени также следует

продолжать посиндромную симптоматическую терапию, включая мониторинг и коррекцию электролитных нарушений или анемии.

Учитывая обилие методик, встает вопрос о создании алгоритмов лечения НЭК при той или иной клинической, лабораторной и инструментальной картине.

1.6 Осложнения некротизирующего энтероколита

Прогноз при некротизирующем энтероколите зависит от тяжести состояния на момент его выявления и начала лечения. Общая смертность колеблется от 10% до 50%. Однако, у детей раннего возраста с далеко зашедшим некротизирующим энтероколитом, включающим полнослойное разрушение кишечной стенки, приводящее к перфорации и перитониту, смертность приближается к 100% [141].

Осложнения могут возникнуть при длительной госпитализации и лечении. Пациентам может потребоваться длительное полное парентеральное питание, что может привести к печеночной недостаточности. Послеоперационные спайки и рубцы могут привести к стриктурам и обструкции. Другие осложнения включают: синдром короткой кишки, кишечную недостаточность, дефицит питательных веществ и связанные с ними дефекты роста и развития [54].

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее диссертационное исследование было выполнено в период с 2019 по 2022 гг. при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), проект №20-315-90040 «Ранняя диагностика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей» на кафедре госпитальной педиатрии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор В.А. Желев) Сибирского государственного медицинского университета (ректор – д.м.н., профессор Е.С. Куликов) на базе ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» (главный врач – к.м.н. И.А. Степанов), отделения реанимации и интенсивной терапии (заведующий – Э.В. Девальд) и отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (заведующий – А.В. Дмитриева). Лабораторные исследования проводились в клинко-диагностической лаборатории ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко».

Проведено исследование, которое состояло из двух этапов: ретроспективное (1 этап) и проспективное (2 этап) когортные исследования. Все этапы исследования были выполнены с учетом принципов доказательной медицины. В ходе исследования изучались клинко-anamнестические и лабораторные данные недоношенных новорожденных детей.

В качестве объекта исследования были выбраны недоношенные новорожденные дети с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), <1500 и <1000 гр. соответственно, так как именно в данных группах детей наблюдается наибольшая заболеваемость (до 20%) и летальность (до 60%) среди детей, страдающих НЭК [81]. Наиболее подверженной НЭК с высокими показателями смертности (20–80%) считается группа недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и сроком гестации менее 28 недель. Эти пациенты имеют высокую вероятность возникновения

сепсиса с тяжелыми последствиями, высокую степень нарушений психомоторного развития, проблемы питания и развития [54].

2.1 Описание групп исследования

При проведении ретроспективного когортного исследования (рисунок 1) был выполнен анализ данных историй болезни НЭК у недоношенных детей с ОНМТ/ЭНМТ, находившихся на лечении в Областном перинатальном центре им. И.Д. Евтушенко с января 2018 г. по декабрь 2022 г.

Критерии включения:

1. масса тела при рождении <1500 граммов;
2. возраст при поступлении 0-28 дней;
3. гестационный возраст <32 недель;
4. НЭК II стадии или выше.

Критерии исключения:

1. врожденные заболевания (такие как аномалии пищеварительного тракта, тяжелые врожденные пороки сердца, хромосомные аномалии, генетические заболевания обмена веществ);
2. неполные перинатальные и госпитальные данные;

В исследование было включено 47 детей с НЭК и 50 недоношенных новорожденных без НЭК. Пациенты с НЭК были разделены на 2 группы, в группу I (n=22) вошли дети с ранним началом НЭК (возраст возникновения НЭК <14 дней жизни), в группу II (n=25) – дети с поздним началом (возраст возникновения НЭК \geq 14 дней жизни). Разделение на раннее и позднее начало было выполнено на основании исследования Yee et al., в котором была построена гистограмма времени возникновения НЭК с пороговым значением 14 дней [94].

В качестве группы сравнения были проанализированы данные историй болезни 50 недоношенных детей без НЭК.

Критерии включения:

1. недоношенные дети с массой тела при рождении <1500 граммов;
2. гестационный возраст <32 недель;
3. отсутствие признаков НЭК.

Критерии исключения такие же, как и в группах I и II.



Рисунок 1 – Этапы ретроспективного когортного исследования

При проведении проспективного когортного исследования пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия некротизирующего энтероколита (рисунок 2). Протокол исследования был разработан в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, всеми требованиями о конфиденциальности персональной информации пациента и этическими принципами, описанными в Хельсинской Декларации. Письменное информированное согласие получено от законного представителя каждого пациента до начала участия в исследовании. Информированное согласие подписывалось в двух экземплярах, один из которых выдавался на руки законному представителю пациента. Все этапы исследования были одобрены

локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (№7974 от 11.11.2019 года).

Любому пациенту, который подписал информированное согласие, присваивался уникальный скрининговый номер пациента. Этот уникальный номер пациента использовался для идентификации отдельного пациента во время исследования.

Исследуемые группы:

- Группа I: 23 недоношенных новорожденных с НЭК.
- Группа II: 50 недоношенных новорожденных без НЭК.

Критерии включения детей в исследуемые группы:

Для группы I:

- новорожденные со сроком гестации 32 недель и менее, массой тела <1500 грамм и менее с признаками НЭК;
- течение беременности матери без обострения хронических очагов инфекции
- отсутствие данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса (сифилис, ЦМВИ, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес);
- отсутствие у новорожденных: генетической патологии, других врожденных пороков развития, ВПС

Для группы II:

- новорожденные со сроком гестации 32 недель и менее, массой тела <1500 грамм без признаков НЭК;
- течение беременности матери без обострения хронических очагов инфекции
- отсутствие данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса (сифилис, ЦМВИ, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес);
- отсутствие у новорожденных: генетической патологии, других врожденных пороков развития, ВПС

Критерии исключения детей из исследуемых групп:

- врожденные заболевания (такие как: аномалии пищеварительного тракта, тяжелые врожденные пороки сердца, хромосомные аномалии, генетические заболевания обмена веществ);

- отказ от подписания информированного согласия.

В исследовании было предусмотрено наблюдение за группами недоношенных новорожденных, в том числе детей с НЭК, на протяжении всех стадий заболевания. В ходе исследования осуществлялся сбор биологического, гинекологического и акушерского анамнезов, данных течения беременности и родов, клиническая оценка общего состояния новорожденного, отбор новорожденных с НЭК. Далее – регистрация динамики симптомов заболевания, проведение лабораторных методов исследования, обработка полученных при исследовании данных с помощью статистической программы.

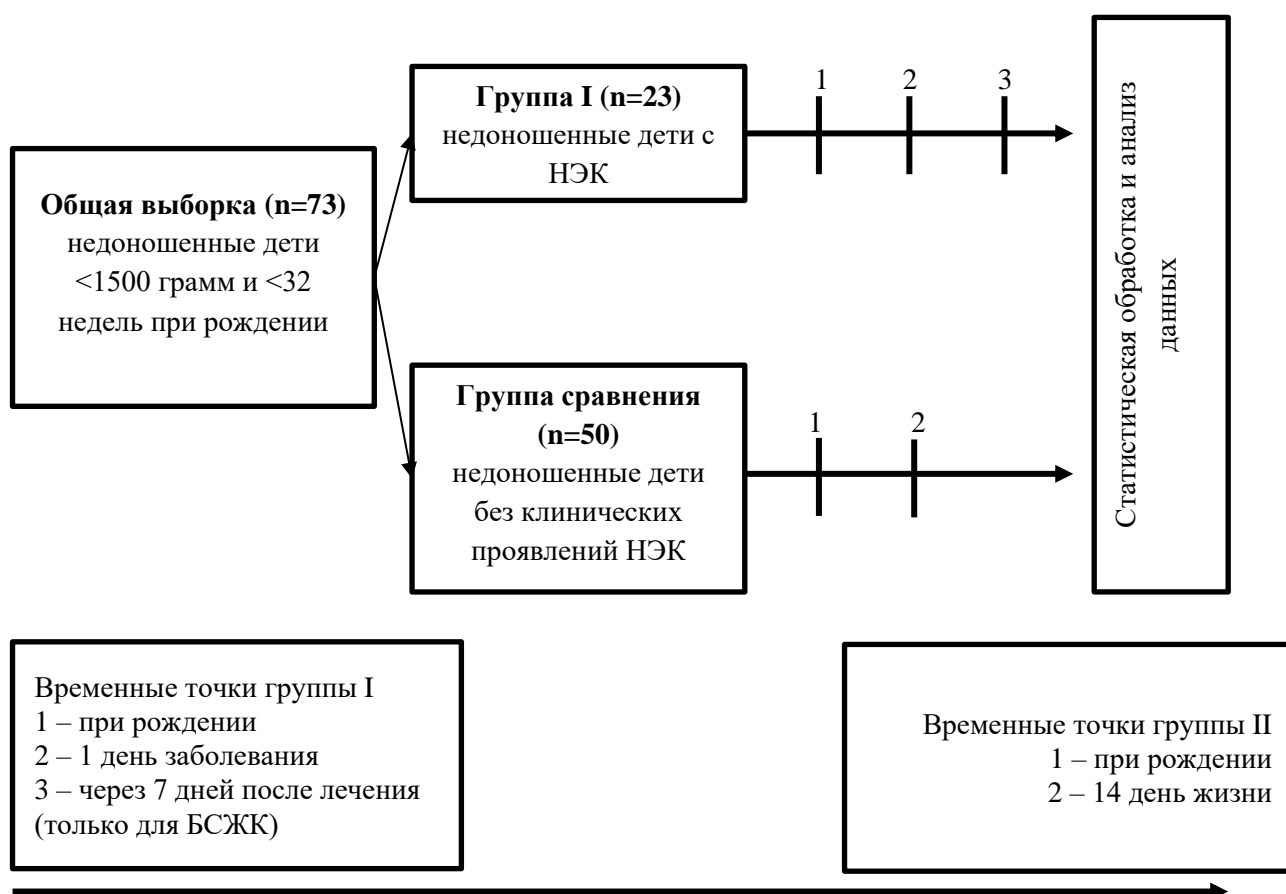


Рисунок 2 – Этапы проспективного когортного исследования

2.2 Методы исследования

На начальном этапе ретроспективного когортного исследования была выполнена оценка соответствия критериям включения/исключения, далее были собраны клинико-anamnestические данные субъектов исследования, в том числе:

- статус при рождении: масса тела при рождении, гестационный возраст, была ли асфиксия при рождении, способ родов, пол, была ли гипотрофия при рождении;
- перинатальное состояние беременной: наличие гестационной гипертензии, гестационного диабета, преждевременное излитие околоплодных вод, применение глюкокортикоидов в антенатальном периоде;
- сопутствующая патология ребенка при рождении: респираторный дистресс-синдром, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, сепсис с ранним началом, тяжелая анемия, необходимость проведения эндотрахеальной интубации, использование антибиотиков, тяжелая анемия, гемотрансфузия, инфузия вазоактивных препаратов, хирургическое вмешательство;
- пищевой статус до начала НЭК: наличие снижения толерантности к энтеральному питанию, время введения энтерального питания, вид энтерального питания, скорость кормления;
- возникшая сопутствующая патология: бронхолегочная дисплазия (БЛД), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) ретинопатия недоношенных (РН), внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК).

Проспективное когортное исследование. Исследование проводилось в три этапа.

На первом (клинико-anamnestическом) этапе проведены следующие процедуры:

1. Оценка соответствия критериям включения/исключения;
2. Подписание информированного согласия;

3. Сбор анамнеза;
4. Физикальный (клинический) осмотр.

Во время второго (лабораторного) этапа были проведены следующие процедуры:

1. Сбор лабораторных образцов для последующей оценки уровня белка, связывающего жирные кислоты;
2. Лабораторные исследования (таблица 2);

Третий (аналитический) этап – статистическая обработка данных.

Гестационный возраст рассчитывался на основе акушерской оценки, основанной на раннем пренатальном ультразвуковом исследовании, акушерском обследовании и акушерском анамнезе, если постнатальная педиатрическая оценка беременности отличалась от акушерской оценки на более 2 недель использовалась педиатрическая оценка. НЭК определялся в соответствии с модифицированными критериями Bell [42] (таблица 1, глава 1).

2.2.1 Анамнез и клиническое обследование детей

Выполнен сбор биологического, гинекологического, акушерского анамнеза, данных течения беременности и родов. При сборе анамнеза проанализированы: пол, гестационный срок и масса тела детей при рождении, баллы по шкале Апгар, длительности нахождения в отделениях реанимации, характера лечения, времени старта и методик наращивания энтерального питания.

Клиническое обследование новорожденных включало измерение антропометрических данных (масса тела и рост, окружность грудной клетки, окружности головы, окружности живота), комплексный осмотр по системам с фиксацией патологических симптомов заболевания: нарушение толерантности к энтеральному питанию (застойное содержимое в желудке, срыгивание, наличие патологического отделяемого по зонду); наличие крови в кале; увеличение

окружности живота и его напряжение/гиперемия; наличие/отсутствие перистальтики при аускультации.

Диагностические критерии для неонатальных заболеваний, таких как БЛД, ретинопатия недоношенных, внутрижелудочковое кровоизлияние, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, сепсис выставлялись в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по соответствующим нозологиям.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Все лабораторные исследования пациентов проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко».

Для определения показателей крови забор материала выполняли в различные временные периоды с последующим сравнительным анализом на сроках наблюдения. Анализ форменных элементов крови и биохимических показателей осуществляли с помощью унифицированных методик, разработанных для практического здравоохранения.

Уровень белка, связывающего жирные кислоты (БЖСК) был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа при помощи набора для иммуноферментного анализа Human I-FABP (регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 15 августа 2012 года № ФСЗ 2012/12703), производства фирмы «Hycult biotechnology», Нидерланды, минимальная измеряемая концентрация 0,047 нг/мл, измеряемый диапазон 0,047 – 1000 нг/мл.

Для анализа уровня БСЖК было определено 3 временных периода исследования уровня БСЖК у группы I:

1. первые 24 часа после рождения;
2. клинические проявления НЭК;
3. через неделю после начала клинических проявлений.

Для группы II:

1. первые 24 часа после рождения;
2. через 2 недели после рождения.

Таблица 2 – Характеристика анализируемых лабораторных тестов и их временные этапы в зависимости от группы исследования

Манипуляции	Группа I (НЭК)			Группа II (без НЭК)	
	1 сутки	Клинические проявления	Через неделю после начала клинических проявлений	1 сутки	14 сутки
ОАК	+	+		+	+
ОАМ	+	+		+	+
БАК	+	+		+	+
КЩС	+	+		+	+
БСЖК	+	+	+	+	+

Примечание: ОАК – общий анализ крови; ОАМ – общий анализ мочи; БАК – биохимический анализ крови; КЩС – кислотно-щелочное состояние; БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты.

На всех временных периодах в асептических условиях была получена венозная кровь в объеме 5 мл для выполнения вышеуказанных анализов (таблица 3), для исследования только лишь уровня БСЖК объем забора венозной крови составлял 2 мл.

Диагноз анемии у недоношенных новорожденных детей основывается на концентрации гемоглобина (Hb), гематокрите и количестве эритроцитов в постнатальном периоде, характеризующейся снижением концентрации гемоглобина и/или гематокрита более чем на 2 стандартных отклонения (SD) от средних значений концентрации гемоглобина и/или гематокрита для данного

постнатального возраста (ранняя анемия недоношенных (клинические рекомендации). Показания к гемотрансфузии выставлялись в соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Ранняя анемия недоношенных».

Под респираторной поддержкой подразумевается потребность в кислородной концентрации более 25% или потребность в механическом повышении давления в дыхательных путях.

Переливание эритроцитарной массы осуществляли на основании строгих клинико-лабораторных показаний, в первую очередь детям с тяжелой или умеренной анемией с выраженными клиническими проявлениями. Кровь хранили в холодильнике при 4°C, а максимальный срок хранения составлял 35 дней. Во время переливания, которое в среднем длилось 4 часа, энтеральное питание детям не вводилось.

Методика определения уровня БЖСК

Использовались простые полипропиленовые пробирки объемом три миллилитра без антикоагулянта. После забора крови и образования сгустка в пробирке образцы центрифугировали (при 1500 об/мин в течение пятнадцати минут). Отделенную сыворотку переносили в эппендорфы с идентификационным номером в объеме 1 мл и использовали для оценки уровня БЖСК на различных временных этапах исследования. Для этого полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре -28°C в холодильнике (согласно инструкции, образцы должны храниться при температуре ниже -20°C), находящемся в клинико-диагностической лаборатории областного перинатального центра. Непосредственно перед проведением анализа полученные образцы извлекались из холодильника и достигали комнатной температуры (18-25°C), далее тщательно перемешивались. Для определения уровня БЖСК в сыворотке крови использовался иммуноферментный анализ.

2.2.3 Методы статистической обработки данных

Расчет объема выборки для данного исследования проводился на основании предполагаемых различий в основном показателе между исследуемыми группами.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и IBM SPSS Statistics v. 20.0.0 (разработчик – IBM, США).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные выражали в виде количества случаев и процента (%), а для сравнения между группами использовали критерий χ^2 .

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Для качественных данных анамнеза производился расчет показателя отношения шансов (ОШ или OR от «odds ratio»), позволяющего описать в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определенного исхода связано с присутствием или отсутствием определенного фактора в конкретной статистической группе. Дополнительно рассчитывалась статистическая значимость отношения шансов, исходя из значений 95% доверительного интервала.

Факторы риска НЭК с ранним началом были проанализированы с помощью модели многомерной логистической регрессии.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-анамнестические и лабораторные особенности течения некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей (ретроспективное когортное исследование)

Для исследования анамнестических и клинических особенностей течения некротизирующего энтероколита было отобрано 47 недоношенных новорожденных с НЭК. Был проведен ретроспективный анализ истории заболевания и клинических данных, включая особенности беременности и родовых процессов, продолжительность пребывания в отделении реанимации, характер и методы лечения, лабораторные данные, а также первоначальные проявления и симптомы некротизирующего энтероколита на всех стадиях специализированной помощи.

Дети были разделены на 2 группы, в группу I вошли дети с ранним началом НЭК (возраст возникновения НЭК <14 дней жизни), в группу II – дети с поздним началом (возраст возникновения НЭК \geq 14 дней жизни). Разделение НЭК на ранний и поздний основано на исследовании Yee et al., в котором была построена гистограмма времени возникновения НЭК с пороговым значением 14 дней [94]. В качестве группы сравнения были проанализированы данные историй болезни 50 недоношенных детей без НЭК.

При анализе течения беременности и родов выявлено, что среди беременных женщин лица, имевшие многоплодную беременность, составили 6%. У 57,7% женщин исследуемой группы при выявленных признаках хронической фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода беременность протекала с угрозой прерывания на разных сроках. У 38% женщин была отмечена отслойка плаценты. У 52% пациенток родоразрешение было

выполнено путем кесарева сечения, 75% из них в экстренном порядке. Однако, различий в исследуемых группах получено не было (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение частоты патологических состояний в анте- и интранатальном периодах у беременных женщин среди групп недоношенных новорожденных в зависимости от наличия НЭК

Состояние матери	Недоношенные новорожденные с НЭК (n = 47)	Недоношенные новорожденные без НЭК (n = 50)
Многоплодная беременность, %	6,4	6
ХФПН, %	57	58
Отслойка плаценты, %	38,3	38
Кесарево сечение, %	51	54
Экстренное кесарево сечение, %	38,3	40
Хориоамнионит, %	14,8	18

Примечание: ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность; во всех случаях не было обнаружено значимых различий ($p > 0,05$)

Среди недоношенных новорожденных с НЭК преобладали мальчики (57%). По антропометрическим данным и гестационному возрасту различий при рождении среди групп не обнаружено (см. таблицу 6).

Таблица 6 – Сравнение групп детей с ранним и поздним началом НЭК с группой сравнения

Признак	Позднее начало НЭК (n=25)	Раннее начало НЭК (n=22)	Группа сравнения (n=50)	p
Общие характеристики				
ГВ, недели	28,5	28,3	28,1	0,569
Масса тела при	1087	1191	1118	0,117

Признак	Позднее начало НЭК (n=25)	Раннее начало НЭК (n=22)	Группа сравнения (n=50)	p
рождении, гр.				
Мальчики, n (%)	14 (56)	14 (63,6)	34 (68)	0,377
Апгар<3 баллов через 1 минуту после рождения, n (%)	2 (8)	4 (18)	3 (6)	0,024
Клинические проявления НЭК, (M (P ₂₅ ,P ₇₅), дни)	25 (21,31)	8 (7,10)	-	<0,001
Вид вскармливания, n (%)				
Искусственное вскармливание	3 (12)	3 (13,6)	7 (14)	0,638
Естественное вскармливание	9 (36)	9 (40,9)	21 (42)	0,669
Смешанное вскармливание	13 (52)	10 (45,4)	22 (44)	0,475
Пренатальные факторы, n (%)				
Возраст матери, лет	25,2	26,4	25,7	0,330
Естественные роды	12 (48)	11 (50)	23 (46)	0,423
Применение кортикостероидов пренатальное	11 (44)	9 (40,9)	21 (42)	0,707
Гестационная гипертензия	5 (20)	4 (18,2)	8 (16)	0,635
Гестационный диабет	3 (12)	3 (13,6)	6 (12)	0,638

Признак	Позднее начало НЭК (n=25)	Раннее начало НЭК (n=22)	Группа сравнения (n=50)	p
Длительный безводный период > 18 часов	5 (20)	5 (22,7)	12 (24)	0,335

Примечание: ГВ – гестационный возраст.

При анализе вида вскармливания, во всех группах преобладали естественное и смешанное виды вскармливания, однако, достоверных различий между группами обнаружено не было.

Общая медиана возраста начала заболевания среди детей с НЭК составила 20 (8,26) дней, количество детей с оценкой по шкале Апгар ≤ 3 баллов через 1 минуту после рождения в группе с ранним началом была достоверно выше, чем в группе с поздним началом и группе сравнения ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о том, что одним из звеньев патогенеза некротизирующего энтероколита является хроническая и острая гипоксия.

В половине случаев (48,9%) родоразрешение проходило естественным путем. Среди пренатальных факторов риска НЭК рассматривались: длительный безводный период (≥ 18 часов) в 10 случаях (21,2%), 9 случаев гестационной гипертензии (19%), 6 случаев гестационного диабета (10,6%) и 20 случаев пренатального применения глюкокортикоидов (42,5%), однако, в частоте исследуемых признаков статистически значимых отличий не получено. Это говорит нам о том, что в нашем исследовании не выявлено предрасполагающих факторов риска развития НЭК у преждевременно рожденных детей со стороны матери, которые могли бы помочь в прогнозировании НЭК в антенатальном периоде.

Была проанализирована структура сопутствующей патологии у недоношенных новорожденных детей (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение сопутствующей патологии и клинических исходов между детьми с НЭК и группой сравнения

Признак	Дети с НЭК (n=47)	Группа сравнения (n=50)	p
Ретинопатия \geq III, n (%)	14 (29,8)	16 (32)	0,244
БЛД, n (%)	22 (46,8)	25 (50)	0,459
Перивентрикулярная лейкомаляция, n (%)	12 (25,5)	11 (22)	0,477
ВЖК \geq 3, n (%)	20 (42,5)	20 (40)	0,568
ОАП, n (%)	19 (40,4)	9 (18)	0,001
Сепсис, n (%)	9 (19,2)	2 (4)	0,001
РДС, n (%)	45 (95,7)	48 (96)	0,638
Тяжелая анемия, n (%)	16 (34)	12 (24)	0,042
Летальный исход, n (%)	10 (21,2)	6 (12)	0,024

Примечание: БЛД – бронхолегочная дисплазия; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ОАП – открытый артериальный проток; РДС – респираторный дистресс-синдром.

На основании полученных данных отмечено, что в группе недоношенных детей без НЭК реже встречался сепсис ($p < 0,001$), открытый артериальный проток ($p < 0,001$), тяжелая анемия ($p < 0,05$) и летальность в данной группе была ниже практически на 10% ($p < 0,05$), что обусловлено, в первую очередь, течением самого НЭК. Таким образом, наши результаты показывают, что у недоношенных новорожденных детей с некротизирующим энтероколитом не увеличивается частота РДС, ретинопатии недоношенных, БЛД, перивентрикулярной лейкомаляции и ВЖК по сравнению с группой без НЭК.

В исследовании также было проанализировано влияние времени начала развития НЭК на частоту сопутствующей патологии и уровень летальности у недоношенных новорожденных детей (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение сопутствующей патологии и клинических исходов между группой с ранним началом и группой с поздним началом НЭЖ

Признак	Позднее начало (n=25)	Раннее начало (n=22)	p
Ретинопатия \geq III, n (%)	7 (28)	7 (31,8)	0,244
БЛД, n (%)	12 (48)	10 (45,4)	0,459
Перивентрикулярная лейкомаляция, n (%)	6 (24)	6 (31,8)	0,477
ВЖК \geq 3, n (%)	8 (32)	12 (54,5)	0,006
ОАП, n (%)	10 (40)	9 (40,9)	0,568
Сепсис, n (%)	5 (20)	4 (18,2)	0,446
Летальный исход, n (%)	5 (20)	5 (22,7)	0,638

Примечание: БЛД – бронхолегочная дисплазия; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ОАП – открытый артериальный проток; РДС – респираторный дистресс-синдром.

Среди сопутствующей патологии встречались: 14 случаев (29,7%) ретинопатии недоношенных, 22 случая (46,8%) бронхолегочной дисплазии (БЛД), 12 случаев (25,5%) перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) и 20 случаев (42,5%) внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) \geq 3 стадии. 10 (21,3%) больных умерли во время госпитализации. Доля детей с ВЖК \geq 3 степени в группе с ранним началом была выше, чем в группе с поздним началом ($p < 0,05$).

Не было достоверной разницы в доле детей с ретинопатией недоношенных, сепсисом, БЛД, ПВЛ, ОАП и по уровню смертности между двумя группами.

В ходе выполнения работы были определены наиболее значимые факторы, влияющие на исход лечения НЭЖ у недоношенных пациентов с учетом массы тела при рождении и гестационного возраста, а также выделены группы риска среди различных категорий недоношенных новорожденных (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение клинических признаков между группами

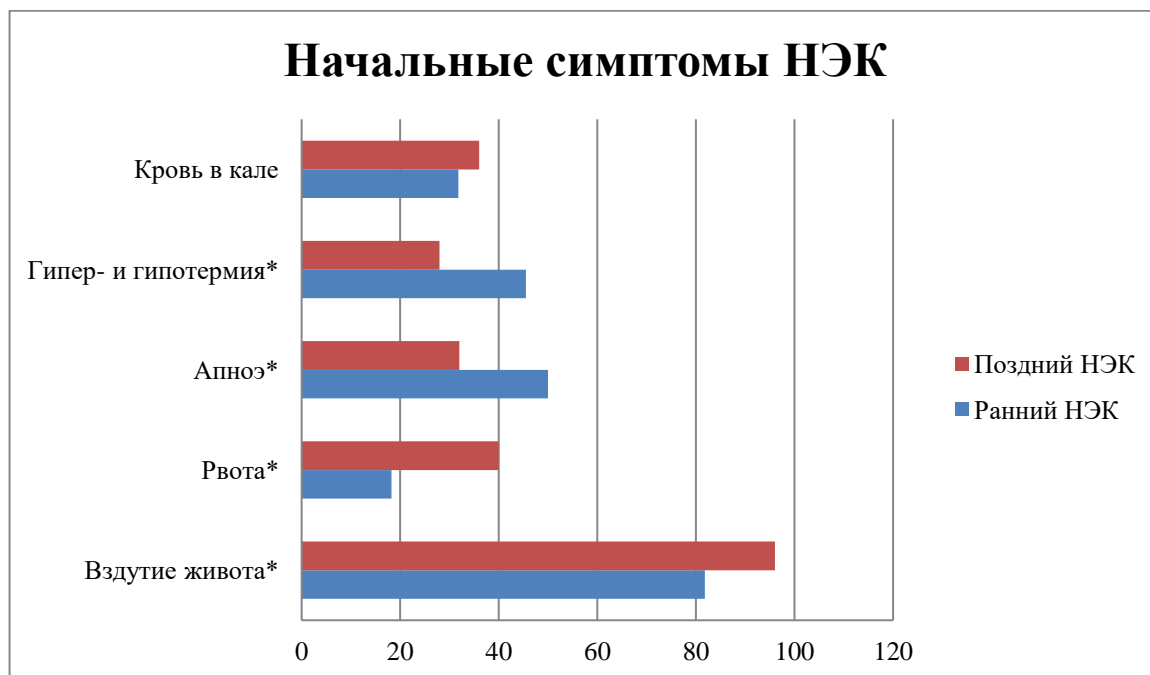
Признак	Позднее начало (n=25)	Раннее начало (n=22)	p
НЭК III ст., n (%)	8 (32)	12 (54,5)	0,003
Хирургическое лечение, n (%)	6 (24)	10 (45,4)	0,010
Время госпитализации, (M(P ₂₅ ,P ₇₅), дни)	63(65,70)	64(52,71)	0,146
ИВЛ, n (%)	13 (52)	14 (63,6)	0,096
Начальные симптомы НЭК, n (%)			
Вздутие живота	24 (96)	18 (81,8)	0,013
Рвота	10 (40)	4 (18,2)	0,002
Кровь в кале	9 (36)	7 (31,8)	0,316
Апноэ	8 (32)	11 (50)	0,031
Гипер- и гипотермия	7 (28)	10 (45,5)	0,013

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Хирургическое лечение в группах с НЭК было выполнено в 16 случаях (34%). Медиана времени госпитализации среди НЭК составила 63 (58,70) дня. Частота НЭК III стадии и частота хирургических вмешательств в группе с ранним началом были выше, чем в группе с поздним началом, и различия были статистически значимыми ($p < 0,05$), что свидетельствует о том, что у пациентов с ранним развитием НЭК заболевание протекает гораздо тяжелее.

Апноэ, гипер- либо гипотермия чаще встречались в группе с ранним началом ($p < 0,05$), а нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, застойное содержимое в желудке и рвота) – в группе с поздним началом ($p < 0,05$) (рисунок 3). Полученные данные могут помочь в прогнозировании

времени развития НЭК в совокупности с лабораторно-инструментальными данными.



* – различия между группами статистически значимы $p < 0,05$

Рисунок 3 - Сравнение клинических признаков НЭК между группами

Особое место в диагностике некротизирующего энтероколита занимает лабораторная диагностика. В таблице 10 представлены анализируемые показатели в первые 72 часа жизни (T_1) пациентов исследуемых групп.

Таблица 10 – Сравнение результатов лабораторных исследований между группами в первые 72 часа жизни (T_1)

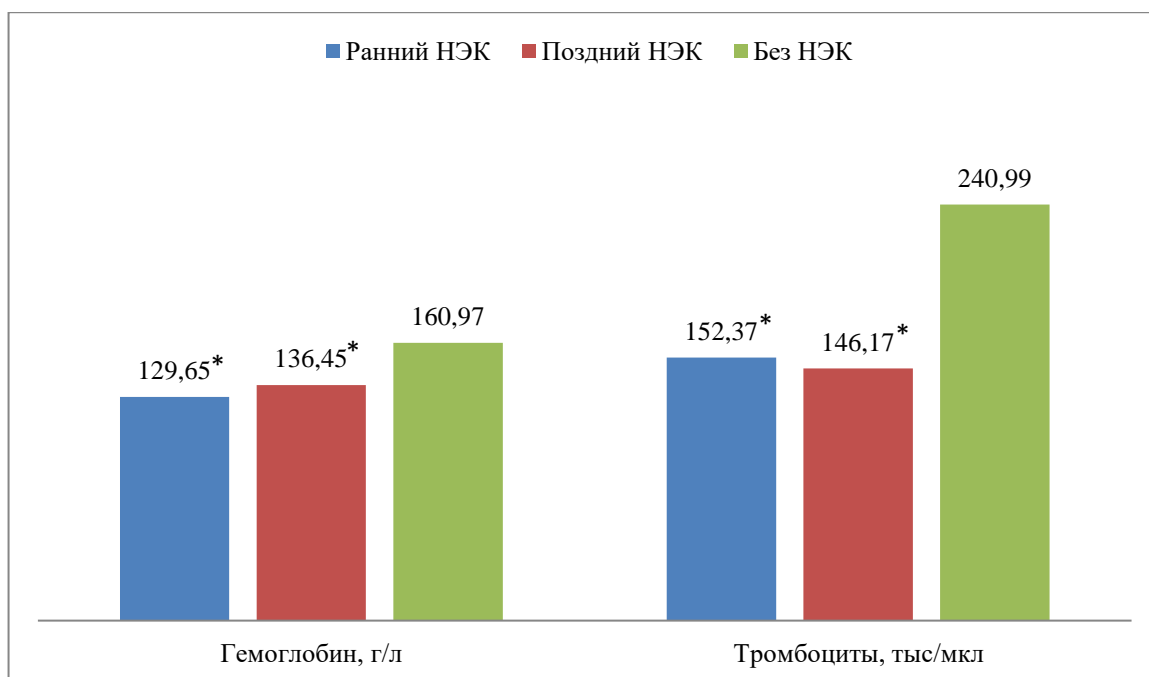
Показатель	Дети с НЭК (n=47)	Дети без НЭК (n=50)
Общий анализ мочи		
Цвет	желтая	желтая
Прозрачность	прозрачная	прозрачная
Плотность	1019	1011
pH	6,34	6,19
Белок, г/сутки	0,26	0,26

Показатель	Дети с НЭК (n=47)	Дети без НЭК (n=50)
Глюкоза, г/сутки	отр.	отр.
Эритроциты	отр.	отр.
Лейкоциты	отр.	отр.
Бактерии	отр.	отр.
Кислотно-щелочное состояние		
pH	7,35	7,39
НСО ₃ , ммоль/л	26,49	28,41
pCO ₂ , мм.рт.ст.	40,8	41,74
pO ₂ , мм.рт.ст.	50,7	45,64
BE, ммоль/л	-5,98	-6,02
Общий анализ крови		
Эритроциты, *10 ⁶ /мкл	3,05	3,77
Гемоглобин, г/л	133,05*	160,97
Тромбоциты, *10 ³ /мкл	149,27*	240,99
Лейкоциты, *10 ³ /мкл	11,77	11,54
Моноциты, %	12,52	11,18
Эозинофилы, %	3,2	4,93
СОЭ, мм/ч	5,6	4,75
Биохимический анализ крови		
Глюкоза, ммоль/л	5,3	5,51
Билирубин общий, мкмоль/л	46,64	53,37
Билирубин прямой, мкмоль/л	6,63	9,57
Билирубин	40,01	42,72

Показатель	Дети с НЭК (n=47)	Дети без НЭК (n=50)
непрямой, мкмоль/л		
АЛТ, ед/л	39,33	40,25
АСТ, ед/л	12,32	10,69
Креатинин, мкмоль/л	75,32	71,04
Мочевина, ммоль/л	6,99	7,47
Общий белок, г/л	41,2	40,11
СРБ, мг/л	1,99	2,96
Лактат, ммоль/л	1,42	1,49
Калий, ммоль/л	4,33	4,38
Натрий, ммоль/л	138,3	140,05
Хлор, ммоль/л	110,23	103,12
Кальций, ммоль/л	1,22	1,37

Примечание: * – различия с группой сравнения статистически значимы $p < 0,05$

На момент рождения достоверные различия отмечены только лишь в общем анализе крови, а именно в уровне гемоглобина и тромбоцитов. В группе детей с НЭК по сравнению с детьми без НЭК наблюдается сниженное количество тромбоцитов и более низкий уровень гемоглобина при рождении ($p < 0,05$), что может быть одним из маркеров развития НЭК у недоношенных новорожденных детей. При этом, между группой I (ранний НЭК) и группой II (поздний НЭК) таких различий не наблюдается (рисунок 4).



* – различия с группой сравнения (дети без НЭК) статистически значимы $p < 0,05$

Рисунок 4 – Различия в уровнях гемоглобина и количестве тромбоцитов между группами

В остальных лабораторных исследованиях среди групп недоношенных новорожденных детей с/без НЭК различий не выявлено, что подчеркивает тот факт, что существует проблема ранней (доклинической) диагностики и необходим поиск ранних лабораторных биомаркеров данного заболевания. Часто лабораторные исследования при НЭК неспецифичными [43].

В таблице 11 представлены анализируемые показатели на момент клинических проявлений НЭК и 14-16 сутки жизни у детей без НЭК (T_2) пациентов исследуемых групп.

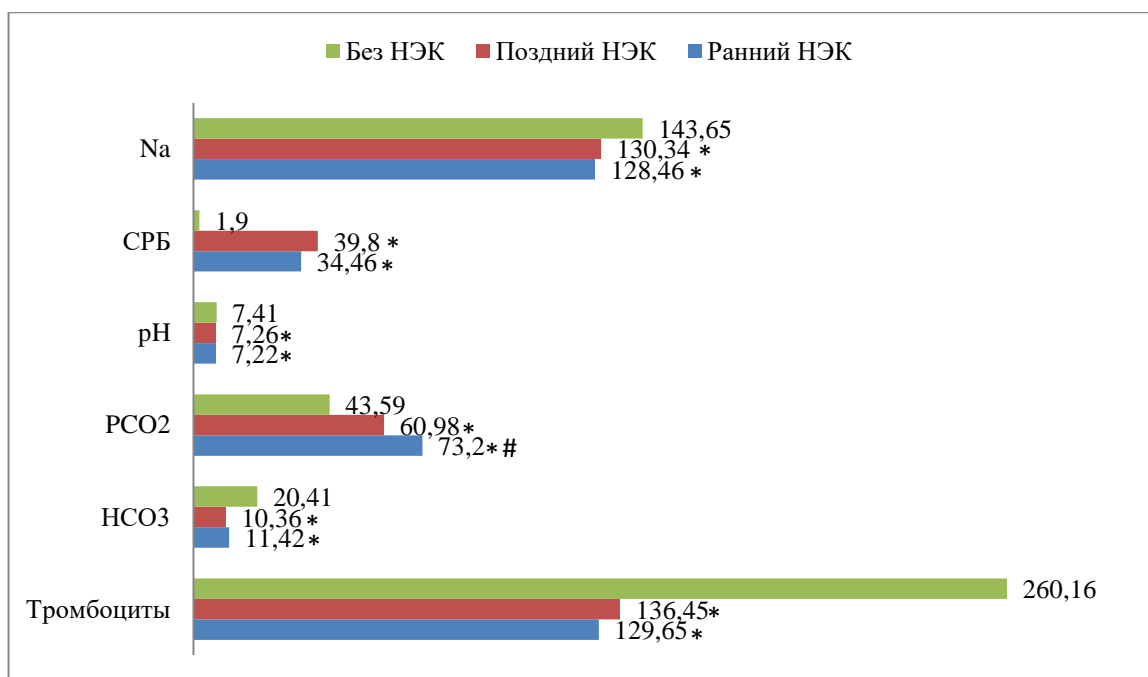
Таблица 11 – Сравнение результатов лабораторных исследований в момент клинических проявлений НЭК и на 14-16 сутки в группе сравнения (Т₂)

Показатель	Дети с НЭК (n=47)	Дети без НЭК (n=50)
Кислотно-щелочное состояние		
pH	7,24*	7,42
НСО ₃ , ммоль/л	11,43*	20,22
pCO ₂ , мм.рт.ст.	69,14*	36,35
pO ₂ , мм.рт.ст.	58,16	59,45
Общий анализ крови		
Эритроциты, *10 ⁶ /мкл	3,05	3,77
Гемоглобин, г/л	155,05	161,41
Тромбоциты, *10 ³ /мкл	149,27*	260,23
Лейкоциты, *10 ³ /мкл	11,77	11,54
Моноциты, %	10,3	12,3
Эозинофилы, %	4,59	3,02
СОЭ, мм/ч	4,99	3,78
Биохимический анализ крови		
Глюкоза, ммоль/л	4,32	4,44
Билирубин общий, мкмоль/л	126,64	148,9
Билирубин прямой, мкмоль/л	6,23	4,75
Билирубин непрямой, мкмоль/л	120,1	144,72
АЛТ, ед/л	34,9	40,25

Показатель	Дети с НЭК (n=47)	Дети без НЭК (n=50)
АСТ, ед/л	11,36	10,69
Креатинин, мкмоль/л	69,45	71,04
Мочевина, ммоль/л	7,63	7,47
Общий белок, г/л	37,2	40,11
СРБ, мг/л	37,13*	2,96
Лактат, ммоль/л	2,01	1,49
Калий, ммоль/л	4,46	4,38
Натрий, ммоль/л	129,4*	140,05
Хлор, ммоль/л	110,1	103,12
Кальций, ммоль/л	1,19	1,37

Примечание: * – различия с группой сравнения статистически значимы $p < 0,05$

При сравнении показателей лабораторных анализов на момент клинических проявлений НЭК и 14-16 сутки жизни у детей без НЭК (T_1) пациентов исследуемых групп установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) в кислотно-щелочном состоянии, в группе детей с НЭК отмечены признаки метаболического ацидоза – снижение уровня бикарбоната (HCO_3), компенсаторное повышение парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$), снижение уровня рН. В биохимическом анализе крови отмечен рост уровня С-реактивного белка и гипонатриемия; а в общем анализе крови сохраняется тромбоцитопения, однако, уже без значимого снижения гемоглобина. В остальных показателях значимых различий не обнаружено. Стоит отметить, что были выявлены различия в уровне парциального давления углекислого газа между группами с ранним и поздним началом НЭК (рисунок 5).



* – различия с группой сравнения (дети без НЭК) статистически значимы $p < 0,05$; # - различия между I и II группами статистически значимы $p < 0,05$

Рисунок 5 – Статистически значимые различия между группами в момент клинических проявлений НЭК и на 14-16 сутки в группе сравнения (T_2)

Следующим шагом во время проведения исследования была поставлена задача определить клинико-метаболические факторы риска развития НЭК у недоношенных новорожденных при рождении и в ранний неонатальный период.

С этой целью был проведен анализ факторов риска развития раннего НЭК (таблица 12).

Таблица 12 – Однофакторный анализ факторов риска раннего развития НЭК

Признак	Группа сравнения (n=50)	Раннее начало (n=22)	p
ГВ, недели	28,1	28,3	0,179
Масса, граммы	1194	1132	0,182
Мужской пол, %	68	63,6	0,453
Многоплодие, %	6	5	0,697

Признак	Группа сравнения (n=50)	Раннее начало (n=22)	p
Гипотрофия, %	20	18,2	0,488
1 мин Апгар \leq 3, %	6	18,2	0,040
5 мин Апгар \leq 3, %	2	5	0,171
ОАП, %	18	40,9	0,009
Естественные роды, %	46	50	0,472
Аntenатальные кортикостероиды, %	48	40,9	0,366
Хориоамнионит, %	18	13,6	0,455
Безводный период \geq 18 ч, %	20	27,3	0,390
Ранний сепсис, %	4	18,2	0,008
РДС, %	96	90,9	0,144
Интубация при рождении, %	60	54,5	0,366
ИВЛ, %	62	63,6	0,189
Время ИВЛ, дни	6(5,7)	7(5,8)	0,480
Применение АБ до начала заболевания, %	90	95,5	0,184
Время использования АБ, дни	5(3,6)	6(4,8)	0,182
Вскармливание, %			
Естественное	52	40,9	0,072
Искусственное	14	13,6	0,817
Смешанное	40	45,4	0,412
Другие факторы риска, %			
Снижение толерантности к	64	81,8	0,014

Признак	Группа сравнения (n=50)	Раннее начало (n=22)	p
энтеральному питанию			
Инфузия вазоактивных препаратов	12	31,8	0,014
Гемотрансфузия	22	40,9	0,021
Тяжелая анемия	12	36,4	0,002

Примечание: ГВ – гестационный возраст; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АБ – антибиотики; РДС – респираторный дистресс-синдром; ОАП – открытый артериальный проток.

При выполнении анализа обнаружено, что факторами риска развития НЭК в течение первых 14 дней жизни (ранний НЭК) являются:

- ≤ 3 баллов через 1 мин после рождения по шкале Апгар;
- гемодинамически значимый ОАП;
- ранний сепсис (первые 14 дней);
- нарушение толерантности к энтеральному питанию;
- инфузия вазоактивных препаратов;
- гемотрансфузия;
- тяжелая анемия.

Эти факторы риска для некротизирующего энтероколита являются взаимосвязанными и могут суммироваться, увеличивая вероятность развития заболевания у недоношенных новорожденных детей. Раннее определение и эффективное управление вышеуказанными факторами риска имеют важное значение для снижения риска развития НЭК и повышения выживаемости и благополучия новорожденных.

Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов риска развития раннего НЭЖ

Приняв в качестве зависимой переменной частоту возникновения НЭЖ с ранним началом и используя вышеперечисленные показатели со статистической значимостью в однофакторном анализе в качестве независимых переменных, был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого показали, что нарушение толерантности к энтеральному питанию, ранний сепсис, тяжелая анемия и гемодинамически значимый ОАП были независимыми факторами риска развития раннего НЭЖ у недоношенных детей с экстремальной и очень низкой массой тела при рождении ($p < 0,05$), см. таблицу 13.

Таблица 13 – Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов риска НЭЖ с ранним началом

Переменная	B	SE	Wald	Sig.	OR	95%ДИ
Энтеральная непереносимость	1,416	0,519	7,457	0,006	4,121	1,491-11,387
Ранний сепсис	2,223	0,929	5,720	0,017	9,232	1,494-57,058
Тяжелая анемия	2,288	0,925	6,120	0,013	9,850	1,608-60,322
ОАП	1,088	0,488	4,976	0,026	2,968	1,141-7,721
Constant	-2,068	0,518	15,956	<0,001	0,126	

Таким образом, при наличии одновременно таких неспецифических признаков, симптомов и сопутствующих состояний, как: нарушение толерантности к энтеральному питанию, ранний сепсис, тяжелая анемия и гемодинамически значимый ОАП можно с высокой долей вероятности предполагать, что у пациент разовьется некротизирующий энтероколит в первые 14 дней жизни.

В текущем исследовании впервые определены факторы риска раннего развития (<14 дней жизни) некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Оценка клинических симптомов и лабораторных анализов при наблюдении за недоношенными новорожденными детьми играет важную роль для раннего выявления и эффективного лечения некротизирующего энтероколита, а так же может способствовать снижению заболеваемости и смертности от данного заболевания.

3.2 Характеристика клинико-метаболических изменений у недоношенных новорожденных детей (проспективное исследование)

С целью оценки динамики клинико-метаболических изменений выполнен проспективный этап исследования, в котором анализировались клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные данные недоношенных новорожденных детей с НЭК и без него.

Включено 73 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель и массой тела менее 1500 грамм, которые находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Сформировано 2 группы: в первую группу вошли 23 недоношенных новорожденных с симптомами и признаками НЭК. Вторая группа состояла из 50 недоношенных новорожденных в качестве группы сравнения.

Диагноз НЭК был выставлен на основании клинических данных (нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, застойное содержимое в желудке и срыгивания), снижение/отсутствие перистальтики кишки, положительный тест на скрытую кровь в кале или примесь крови в кале, которая определялась визуально, болезненность, отек и гиперемия передней брюшной стенки с расширенными пальпируемыми петлями кишки) и рентгенологических признаков (расширение петель кишки, признаки кишечной непроходимости, пневматоз кишки и газ в воротной вене). Для стадирования заболевания была использована классификация по Bell, модификация Walsh и Kliegman (таблица 1, глава 1).

Среди детей, страдающих НЭК, стадия I была выставлена в 10 (43,5%) случаев; стадия II – 10 (43,5%) и у 3 (13%) детей развилась III стадия заболевания (рисунок 6).

Стадия НЭК

■ Стадия I ■ Стадия II ■ Стадия III

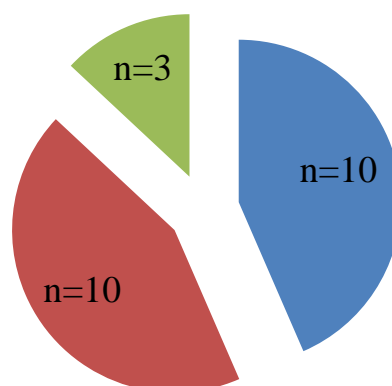


Рисунок 6 – Деление НЭК по стадиям в группе I

Всем недоношенным новорожденным проводилось клиническое обследование, рентгенография брюшной полости (в группе детей с НЭК), лабораторные исследования и измерение уровня БСЖК в сыворотке крови на разных временных этапах исследования.

Сравнение исследуемых групп по гестационному возрасту и антропометрическим данным не выявило достоверных различий (таблица 14), соотношение мальчиков и девочек составило 1:1 в обеих группах.

Таблица 14 – Сравнение исследуемых групп относительно гестационного возраста (ГВ) и антропометрических показателей

Показатель	Группа I (n = 23)		Группа II (n = 50)		p
	М	±σ	М	±σ	
ГВ, недели	27,2	1,69	27,6	1,89	0,42
Вес, гр.	1169,7	284,55	1197,2	262,78	0,53
Длина, см.	39,5	0,86	39,4	0,92	0,94

Таблица 15 – Сравнение анамнестических данных у исследуемых групп

Признак	Дети с НЭК (n=23)	Группа сравнения (n=50)	p
Общие характеристики			
Апгар<3 баллов через 1 минуту после рождения, n (%)	6 (26)	4 (8)	<0,001
Клинические проявления НЭК, (M (P ₂₅ ,P ₇₅), дни)	16 (8, 22)	-	-
Вскармливание, %			
Искусственное	13	14	0,738
Естественное	34,7	40	0,484
Смешанное	52,3	46	0,554
Пренатальные факторы, %			
Возраст матери, лет	24,7±3,2	26,2±4,3	0,345
Естественные роды	40,9	44	0,449
Применение кортикостероидов пренатальное	39,1	44	0,449
Гестационная гипертензия	17,3	18	0,723
Гестационный диабет	17,3	18	0,098
Длительный безводный период>18 часов	26	24	0,267

Примечание: ГВ – гестационный возраст.

Доля детей с оценкой по шкале Апгар ≤ 3 баллов через 1 минуту после рождения в группе с НЭК была выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены при ретроспективном анализе (глава 3 раздел 2), что подтверждает тот факт, что низкая оценка (≤ 3 баллов) в первую минут жизни по шкале Апгар является фактором риска развития НЭК. Возраст начала клинических проявлений НЭК составил 16 (8, 22) дней. В структуре вскармливания преобладал смешанный вид, больше половины детей в обеих группах были рождены методом кесарева сечения, различия между группами незначимы ($p > 0,05$).

Среди пренатальных факторов риска НЭК рассматривались: длительный безводный период (≥ 18 часов) в 6 случаях (26%), 4 случая гестационной гипертензии (17,3%), 4 случая гестационного диабета (17,3%) и 9 случаев пренатального применения глюкокортикоидов (39,1%), однако, в частоте исследуемых признаков статистически значимых отличий не получено.

Была проанализирована структура сопутствующей патологии у недоношенных новорожденных детей (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение сопутствующей патологии между группами

Признак	Дети с НЭК (n=23)	Группа сравнения (n=50)
Ретинопатия \geq III, n (%)	6 (27,3)	12 (24)
БЛД, n (%)	12 (52,2)	25 (50)
Перивентрикулярная лейкомаляция, n (%)	7 (30)	11 (22)
ВЖК ≥ 3 , n (%)	10 (43,5)	20 (40)
ОАП, n (%)	10 (43,5)*	12 (24)
Сепсис, n (%)	6 (26)*	2 (4)
РДС, n (%)	22 (95,6)	48 (96)
Тяжелая анемия, n (%)	8 (34,8)*	10 (20)

Примечание: * – $p < 0,001$; БЛД – бронхолегочная дисплазия; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ОАП – открытый артериальный проток; РДС – респираторный дистресс-синдром.

В группе НЭК достоверно чаще встречались следующие сопутствующие заболевания: сепсис ($p < 0,001$), открытый артериальный проток ($p < 0,001$), тяжелая анемия ($p < 0,05$). Частота РДС, ретинопатии недоношенных, БЛД, перивентрикулярной лейкомаляции и ВЖК в группе сравнения не отличается от таковой в группе детей, страдающих НЭК.

При клиническом обследовании детей с НЭК ведущим клиническим симптомом в 22 (95,6%) случаях было выявлено нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, застойное содержимое в желудке и рвота), таблица 17.

Таблица 17 – Сравнение клинических признаков между группами

Признак	Дети с НЭК (n=23)	Дети без НЭК (n=50)	p
Клинические признаки, %			
Вздутие живота, застойное содержимое в желудке	95,6	20	0,003
Рвота	40	4	0,002
Кровь в стуле	45	12	0,016
Апноэ	50	24	0,031
Гипер- и гипотермия	45,5	24	0,013

В проспективном когортном исследовании еще раз доказано, что клиническое обследование ребенка, в частности выявление абдоминальных симптомов, апноэ и лабильность температуры существенно облегчают постановку

диагноза НЭК в совокупности с лабораторно-инструментальными данными и часто являются первичными проявлениями заболевания.

По результатам рентгенологического исследования обнаружено: расширение петель кишки у 13 (56,5%) новорожденных, пневматоз кишки – 13 (56,5%), фиксированная петля у 8 (34,7%), пневмоперитонеум у 3 (13%) (рисунок 7). У группы сравнения данные признаки не встречались.

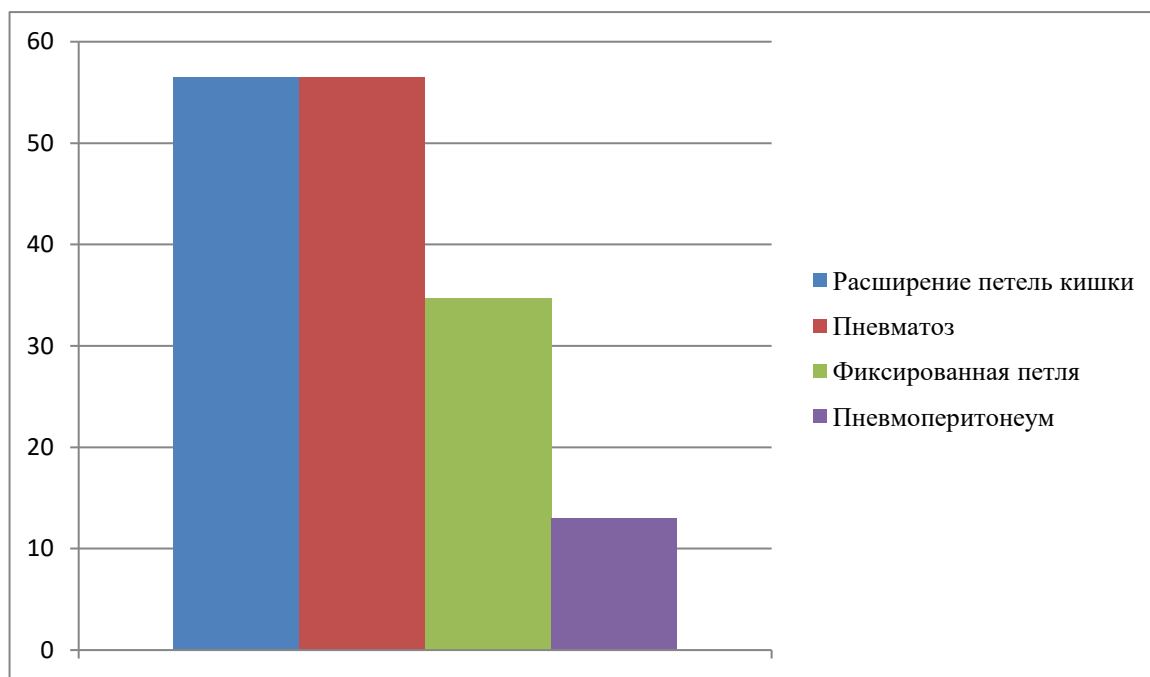


Рисунок 7 – Рентгенологические признаки некротизирующего энтероколита в исследуемой группе, %

По данным ультразвукового исследования сердца отмечена разница в частоте наличия гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП) ($p < 0,05$). В каждой из исследуемых групп ОАП встречался в 10 случаях – 43,4% (группа с НЭК) против 20% (группа сравнения), рисунок 8. Данное наблюдение еще раз подчеркивает факт того, что гемодинамически значимый ОАП играет существенную роль в патогенезе некротизирующего энтероколита.

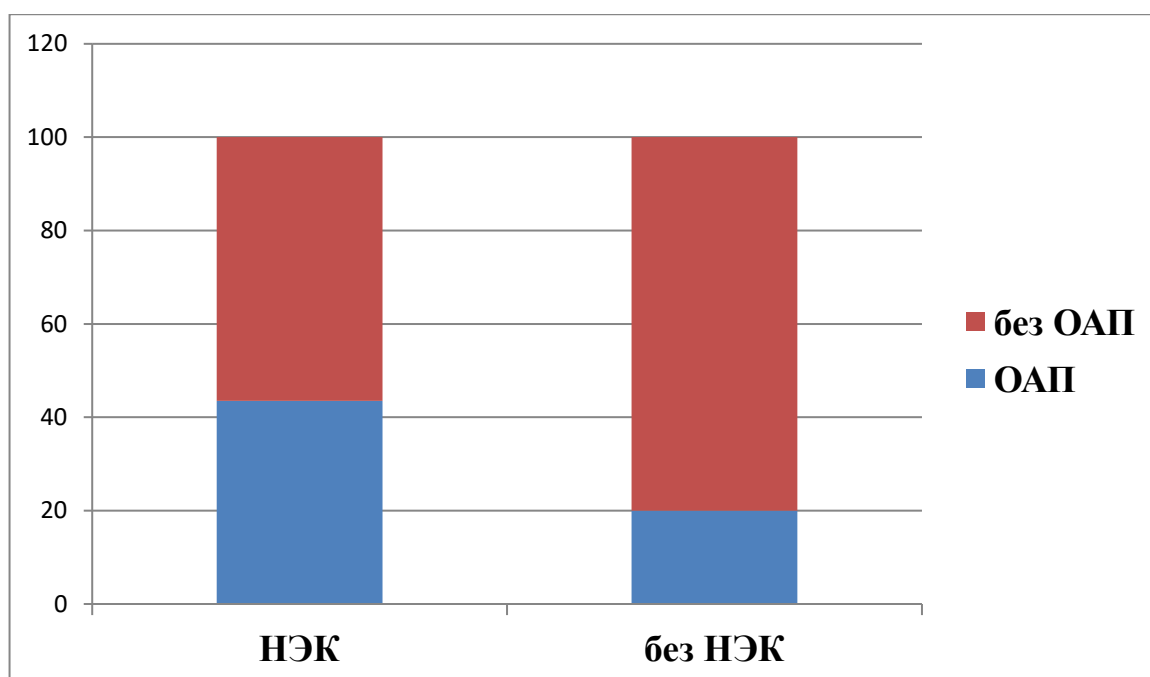


Рисунок 8 – Частота открытого артериального протока (ОАП) в зависимости от НЭК

Первоначальное лечение детей с НЭК состояло из голода, декомпрессии желудочно-кишечного тракта (назогастральный зонд) и внутривенного введения антибиотиков широкого спектра действия. Показанием к операции было клиническое ухудшение, несмотря на оптимальную консервативную терапию, такое как: выраженное вздутие живота, эритема брюшной стенки с болезненностью и пальпируемыми расширенными петлями, продолжающийся метаболический ацидоз и тромбоцитопения, фиксированное расширение петель кишки, распространенный пневматоз и свободный газ на рентгенограммах. Необходимость оперативного вмешательства определялась детским хирургом совместно с неонатологом. При наличии показаний, операция проводилась в экстренном порядке, послеоперационный уход и наблюдение также осуществлялись неонатологом и детским хирургом в отделении реанимации и интенсивной терапии. Хирургический доступ всегда осуществлялся методом лапаротомии.

В хирургической группе (III стадия НЭК) всем детям (3 пациента) была выполнена лапаротомия с резекцией кишки и формированием стомы. Во время

операции у всех детей была обнаружена перфорация кишки (100%). Два пациента вернулись к полному энтеральному питанию после выписки, 1 пациент умер на фоне прогрессирующего некротизирующего энтероколита, сепсиса и ДВС-синдрома с развитием полиорганной недостаточности через 4 суток после операции. Среди детей с НЭК рецидива заболевания не наблюдалось. В группу, пролеченную консервативно, вошли 20 пациентов, положительно ответивших на консервативное лечение (голод, декомпрессия желудочно-кишечного тракта и антибиотики широкого спектра действия в течение 14 дней).

У всех новорожденных были проанализированы данные общего анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови (БАК), кислотно-щелочное состояние (КЩС) (таблица 18).

Таблица 18 – Анализируемые лабораторные показатели

ОАК	RBC, Hb, WBC, MON, PLT, EOS, СОЭ
БАК	Глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, общий белок, СРБ, лактат, калий, натрий хлор, кальций
КЩС	BE, pH, pCO ₂ , pO ₂ , HCO ₃

Примечание: ОАК – общий анализ крови; ОАМ – общий анализ мочи; БАК – биохимический анализ крови; КЩС – кислотно-щелочное состояние; RBC – эритроциты; Hb – гемоглобин; WBC – лейкоциты; MON – моноциты; PLT – тромбоциты; EOS – эозинофилы; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; pH – водородный показатель (кислотность); АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; BE – избыток оснований; pCO₂ – парциальное давление углекислого газа в крови; pO₂ – парциальное давление кислорода в крови; HCO₃ – концентрация бикарбоната.

В группе недоношенных новорожденных с НЭК (группа I) вышеуказанные показатели были проанализированы в двух временных интервалах:

- 1) первые 24 часа после рождения;
- 2) клинические проявления НЭК;

В группе детей без НЭК (группа II):

- 1) первые 24 часа после рождения;
- 2) через 2 недели после рождения.

В первые 24 часа после рождения (T_1) в обеих группах значения определялись как OAK_1 , BAK_1 и $KЩC_1$. В момент начала клинических проявлений в группе I и через 2 недели после рождения в группе II (T_2), были собраны OAK_2 , BAK_2 и $KЩC_2$. Каждый показатель внутри диагностического теста маркировался соответствующими временному интервалу арабскими цифрами. Медиана возраста клинических проявлений (постановка диагноза НЭК) в группе детей с заболеванием составила 16 (8-22) дней.

Результаты сравнения лабораторных показателей при рождении (T_1)

Таблица 19 – Сравнение лабораторных показателей между группами при рождении (T_1)

Признак	Дети с НЭК (n=23)	Дети без НЭК (n=50)
Кислотно-щелочное состояние		
pH	7,39	7,34
НСО ₃ , ммоль/л	21,33	24,24
pCO ₂ , мм.рт.ст.	43,97	41,24
pO ₂ , мм.рт.ст.	49,26	45,64
BE, ммоль/л	-6,03	-6,02
Общий анализ крови		
Эритроциты, *10 ⁶ /мкл	2,65	3,12
Гемоглобин, г/л	103,5*	122
Тромбоциты, *10 ³ /мкл	97,83*	227,8
Лейкоциты, *10 ³ /мкл	14,97	12,47
Моноциты, %	8,99	9,36
Эозинофилы, %	4,03	2,95

Признак	Дети с НЭК (n=23)	Дети без НЭК (n=50)
СОЭ, мм/ч	6,94	5,1
Биохимический анализ крови		
Глюкоза, ммоль/л	5,3	5,51
Билирубин общий, мкмоль/л	46,64	133,37
Билирубин прямой, мкмоль/л	6,63	9,57
Билирубин непрямой, мкмоль/л	40,01	121,72
АЛТ, ед/л	39,33	40,25
АСТ, ед/л	12,32	10,69
Креатинин, мкмоль/л	75,32	71,04
Мочевина, ммоль/л	6,99	7,47
Общий белок, г/л	41,2	40,11
СРБ, мг/л	1,99	1,14 ()
Лактат, ммоль/л	1,42	2,1 ()
Калий, ммоль/л	4,33	4,38
Натрий, ммоль/л	138,3	140,05
Хлор, ммоль/л	110,23	103,12
Кальций, ммоль/л	1,22	1,37

Примечание: * – различия с группой сравнения статистически значимы $p < 0,05$; pH – показатель кислотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ВЕ – избыток оснований; $p\text{CO}_2$ – парциальное давление углекислого газа в крови; $p\text{O}_2$ – парциальное давление кислорода в крови; HCO_3^- – концентрация бикарбоната

При рождении, в общем анализе крови, статистически значимая разница отмечена в уровне гемоглобина ($103,5 \pm 12,8$ против $122,1 \pm 14,4$ г/л, $p=0,006$) и

количестве тромбоцитов ($97,83 \pm 45,47$ против $227,80 \pm 49,44 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$). В остальном, среди исследуемых показателей, различий в двух группах выявлено не было.

Результаты сравнения лабораторных показателей во второй временной период (Т₂)

В Т₂ различия в снижении количества тромбоцитов и уровня гемоглобина сохраняется. В биохимическом анализе крови присутствует достоверная разница, более, чем в 80 раз, в уровне С-реактивного белка (СРБ). Уровень парциального давления углекислого газа (рСО₂) значимо увеличивается на момент постановки диагноза НЭК (таблица 20). На данные показатели в совокупности с клинико-инструментальной картиной можно ориентироваться при постановке диагноза некротизирующий энтероколит.

Таблица 20 – Сравнение лабораторных показателей между группами в момент начала клинических проявлений НЭК (для группы I) и на 14 сутки жизни (для группы II) (Т₂)

Признак	Дети с НЭК (n=23)	Дети без НЭК (n=50)
Кислотно-щелочное состояние		
рН	7,26*	7,33
НСО ₃ , ммоль/л	10,32*	23,43
рСО ₂ , мм.рт.ст.	78,97*	41,24
рО ₂ , мм.рт.ст.	57,11	49,34
ВЕ, ммоль/л	-5,65	-6,02
Общий анализ крови		
Эритроциты, *10 ⁶ /мкл	3,05	3,77
Гемоглобин, г/л	94,47*	128
Тромбоциты, *10 ³ /мкл	93,12*	241,7
Лейкоциты, *10 ³ /мкл	11,63	9,33
Моноциты, %	10,2	12,3

Признак	Дети с НЭК (n=23)	Дети без НЭК (n=50)
Эозинофилы, %	3,15	3,62
СОЭ, мм/ч	9,25	11,75
Биохимический анализ крови		
Глюкоза, ммоль/л	4,32	5,51
Билирубин общий, мкмоль/л	126,64	133,37
Билирубин прямой, мкмоль/л	6,23	9,57
Билирубин непрямой, мкмоль/л	120,1	121,72
АЛТ, ед/л	34,9	40,25
АСТ, ед/л	11,36	10,69
Креатинин, мкмоль/л	69,45	71,04
Мочевина, ммоль/л	7,63	7,47
Общий белок, г/л	37,2	40,11
СРБ, мг/л	112,5*	1,34
Лактат, ммоль/л	2,3	1,62
Калий, ммоль/л	4,46	4,38
Натрий, ммоль/л	129,4*	140,05
Хлор, ммоль/л	110,1	103,12
Кальций, ммоль/л	1,19	1,37

Примечание: рН – показатель кислотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ВЕ – избыток оснований; $p\text{CO}_2$ – парциальное давление углекислого газа в крови; $p\text{O}_2$ – парциальное давление кислорода в крови; HCO_3 – концентрация бикарбоната

При сравнении показателей лабораторных анализов на момент клинических проявлений НЭК и 14 сутки жизни у детей без НЭК (T_2) пациентов исследуемых

групп установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) в кислотно-щелочном состоянии, в группе детей с НЭК отмечены признаки метаболического ацидоза – снижение уровня бикарбоната (HCO_3), компенсаторное повышение парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$), снижение уровня pH. В биохимическом анализе крови отмечен рост уровня С-реактивного белка и гипонатриемия. В остальных показателях значимых различий не обнаружено. Стоит отметить, что были выявлены различия в уровне парциального давления углекислого газа между группами с ранним и поздним началом НЭК

Также отмечено, что при сравнении лабораторных данных двух временных периодов (T_1 и T_2), обращает на себя внимание прогрессирование анемии ($103,5 \pm 12,8$ против $94,7 \pm 9,8$ г/л, $p < 0,05$) среди недоношенных новорожденных с НЭК. Анемия, тромбоцитопения и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) часто наблюдаются при НЭК, особенно в тяжелых случаях. После появления НЭК многие врачи предпочитают тщательно контролировать уровень гемоглобина, количество тромбоцитов и уровень СРБ, чтобы оценить тяжесть заболевания. Эти биомаркеры чувствительны, клинически доступны, недороги и малоинвазивны, что очень важно для ослабленных маловесных недоношенных новорожденных детей, однако, обладают низкой специфичностью.

Регрессионный анализ

Основываясь на полученных выше результатах был выполнен регрессионный анализ. Hb_1 , PLT_1 (уровень гемоглобина и тромбоцитов при рождении) были включены в бинарную логистическую регрессию, и результат показал, что Hb_1 (OR 0,813, $p < 0,001$) и PLT_1 (OR 0,992, $p = 0,001$) являются независимыми факторами риска для прогнозирования развития НЭК (таблица 21).

Уравнение регрессии можно выразить как:

$$\ln(P/(1 - P)) = 2,801 - 0,207 \text{Hb}_1 - 0,008 \text{PLT}_1$$

Таблица 21 – Бинарная логистическая регрессия для влияния уровня гемоглобина и тромбоцитов при рождении на прогнозирование развития НЭК

Переменная	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Hb ₁	-0,207	0,050	16,964	1	<0,001	0,813
PLT ₁	-0,008	0,002	10,834	1	<0,001	0,992
Constant	2,801	0,619	20,444	1	<0,001	16,455

3.3 Роль белка, связывающего жирные кислоты в диагностике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей

Поскольку НЭК характеризуется нарушением проницаемости стенки кишки, кишечный белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), является одним из наиболее перспективных биомаркеров. Этот небольшой цитоплазматический белок, расположенный в энтероцитах, проникает в системный кровоток после разрушения клетки, где может быть успешно определён.

В нескольких исследованиях изучалась диагностическая сила БСЖК при НЭК в начале заболевания, однако, ни в одном из исследований не оценивалась динамика изменения уровня БСЖК во время развития заболевания. Поскольку НЭК часто является прогрессирующим заболеванием, последовательные измерения могут дать более подробную информацию о течении заболевания, чем одно измерение при первых симптомах НЭК. Задачей авторов было определить диагностическую значимость сывороточного БСЖК в ранней диагностике и прогнозе тяжести некротизирующего энтероколита.

Уровень БСЖК в текущем исследовании определялся у недоношенных новорожденных детей проспективной части исследования (группа I – 23 пациента с НЭК и группа II – 30 пациентов без НЭК). Было определено 3 временных периода исследования уровня БСЖК у группы I:

1. первые 24 часа после рождения;
2. клинические проявления НЭК;
3. через неделю после начала клинических проявлений.

Для группы II:

1. первые 24 часа после рождения;
2. через 2 недели после рождения.

Уровень БСЖК оказался значимо выше в группе пациентов с НЭК как при рождении, так и на момент постановки диагноза ($p < 0,001$) (таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение уровня БСЖК (нг/мл) в исследуемых группах при рождении и на момент клинических проявлений НЭК (на 14 сутки в группе II)

Показатель	Группа I (n = 23)	Группа II (n = 30)	p
	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)	
БЖСК при рождении	12,53 (11,8; 25,4)	3,12 (2,1;4,9)	<0,001
БЖСК при диагностике НЭК (в группе II – на 14 день жизни)	238,34 (84,5; 532,8)	3,16 (2,3; 4,9)	<0,001

Уровень БСЖК в течение первых 24 часов после рождения (рис.4) в основной группе составил 12,53 нг/мл, что было значимо выше, чем в контрольной группе – 3,12 нг/мл. Полученные результаты может указывать на то, что поражение кишки при наркотизирующем энтероколите – это длительный хронический процесс, который начинается еще внутриутробно, необходимы дальнейшие исследования в данной области.

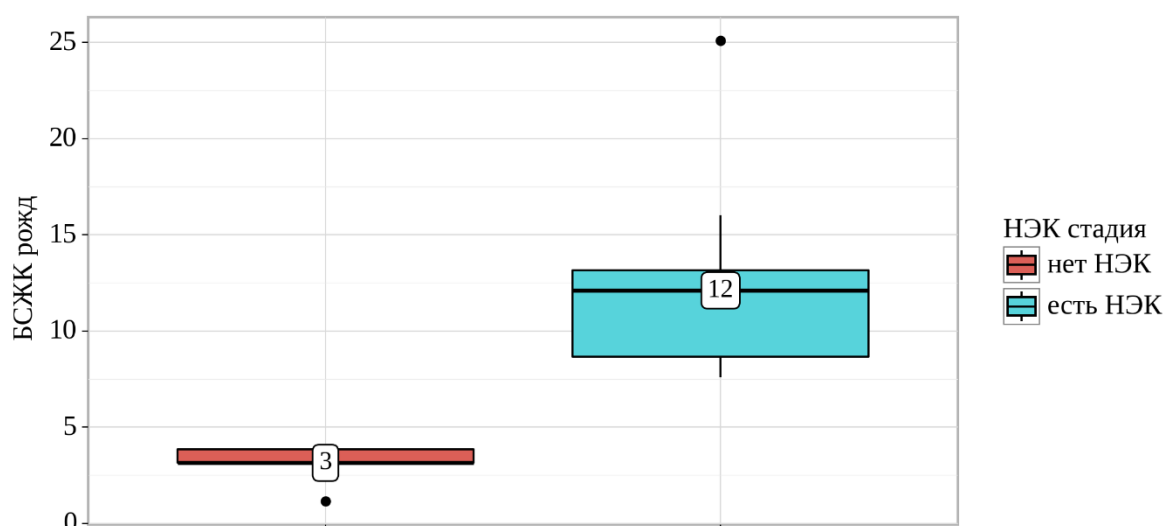


Рисунок 9 – Сравнения уровня БСЖК при рождении между группами

Обнаружено, что концентрация БСЖК значительно увеличивается в соответствии со стадией НЭЖ: чем выше стадия, тем выше уровень концентрации белка в сыворотке (таблица 23).

Таблица 23 – Уровень БЖСК (нг/мл) в зависимости от стадии НЭЖ

	n	БЖСК при постановке НЭЖ	ККВ	p
		Me (25%; 75%)		
Стадия I	10	118,84 (77,8-184,4)	12,9	0,001
Стадия II	10	285,15 (129,1-337,2)		
Стадия III	3	632,45 (619,3-647,5)		
		БЖСК через 1 неделю после постановки диагноза		
Стадия I	10	21,13 (12,4-24,3)	12,8	0,001
Стадия II	10	36,84 (25,7-55,7)		
Стадия III	3	566,35 (545,6-601,3)		

Примечание: ККВ – критерий Краскела-Уоллиса

Отмечено, что уровень белка выражено снижается ($p < 0,001$) через 1 неделю после установления диагноза начале лечения НЭЖ на I и II стадиях заболевания, однако, остается практически на том же уровне на III стадии НЭЖ.

Кроме того, продемонстрировано, что высокие значения БСЖК через 1 неделю после установки диагноза НЭЖ связаны с тяжестью НЭЖ. Более высокие уровни БСЖК в сыворотке через 1 неделю после установки диагноза НЭЖ были обнаружены у детей с III стадией по сравнению с I и II стадиями. Уровень БСЖК в сыворотке постепенно снижался в течение недели после установки диагноза и начале лечения на I и II стадии и оставался практически неизменным на стадии III (рис. 10).

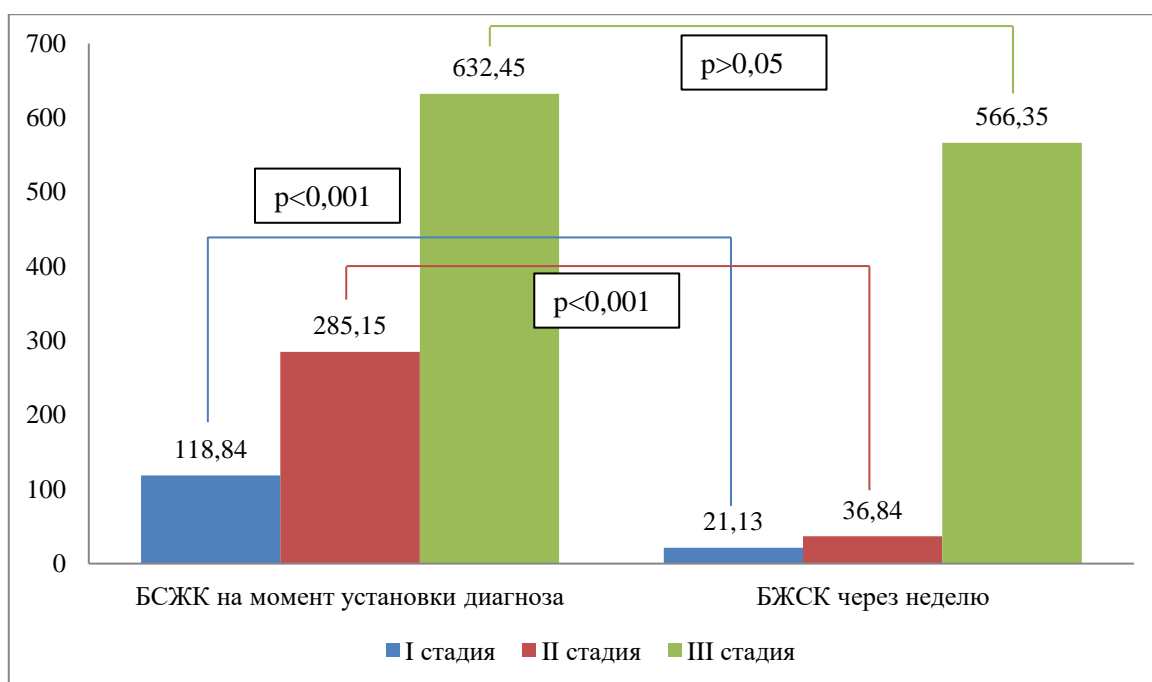


Рисунок 10 – Динамика уровня БСЖК при НЭК в зависимости от стадии

При втором контрольном измерении уровня БСЖК в сыворотке (клинико-инструментальные проявления НЭК), отмечено, что средняя концентрация БСЖК в сыворотке контрольной группы составила 3,16 нг/мл, а в основной группе – 238,34 нг/мл, что значительно выше по сравнению с БСЖК при рождении ($p < 0,001$).

Средняя концентрация БСЖК в сыворотке спустя неделю после установления диагноза НЭК в исследуемой группе составила 115,31 нг/мл, что стало ниже по сравнению с БСЖК на момент постановки диагноза ($p < 0,001$).

Что касается уровня сывороточного БСЖК в соответствии со стадией по Bell на момент постановки диагноза НЭК, обнаружено, что БСЖК на стадии I составил 118,84 нг/мл, на II стадии – 285,15, а уровень БСЖК на III стадии составил 632,45 нг/мл (рисунок 11).

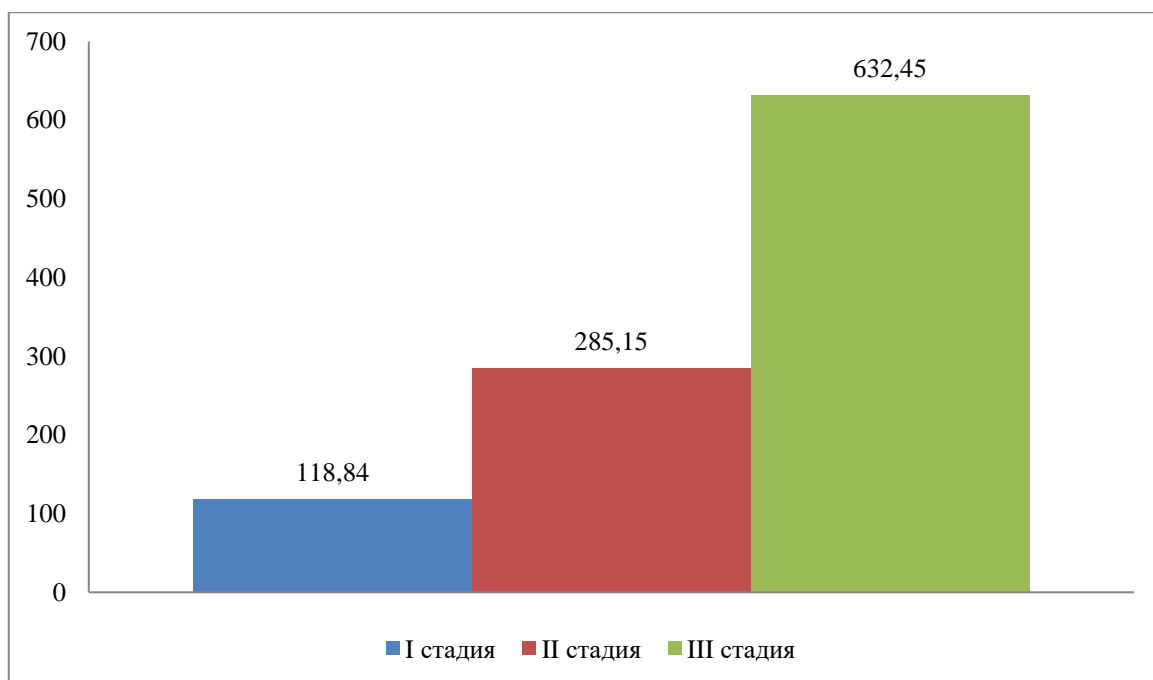


Рисунок 11 – Уровень БСЖК на момент установки диагноза НЭК

В исследовании обнаружены более высокие уровни БСЖК в сыворотке у детей со II и III стадиями по сравнению с I стадией с чувствительностью 90% и специфичностью 100%.

Была построена ROC-кривая для уровня сывороточного БСЖК в качестве маркера для прогнозирования НЭК с чувствительностью 94,4% и специфичностью 100%. Кроме того, отмечено, что сывороточный БСЖК имеет 100% чувствительность и 100% специфичность в качестве маркера для диагностики НЭК (рис 12, 13).

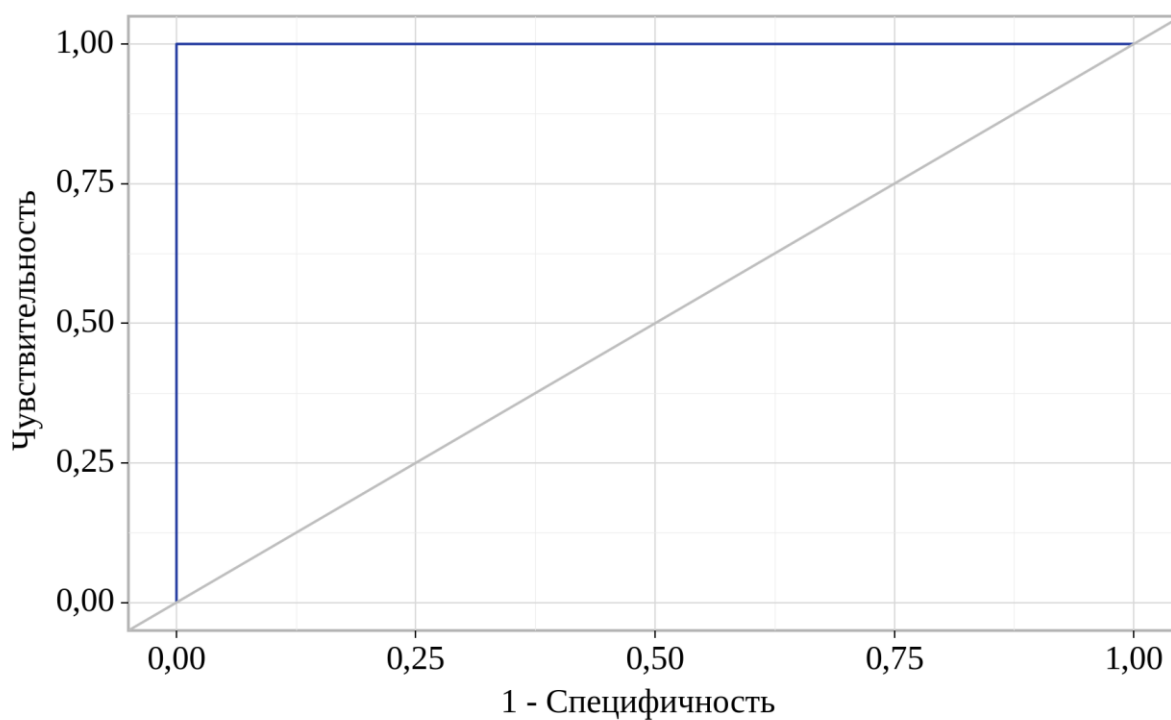


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития НЭК от уровня БСЖК

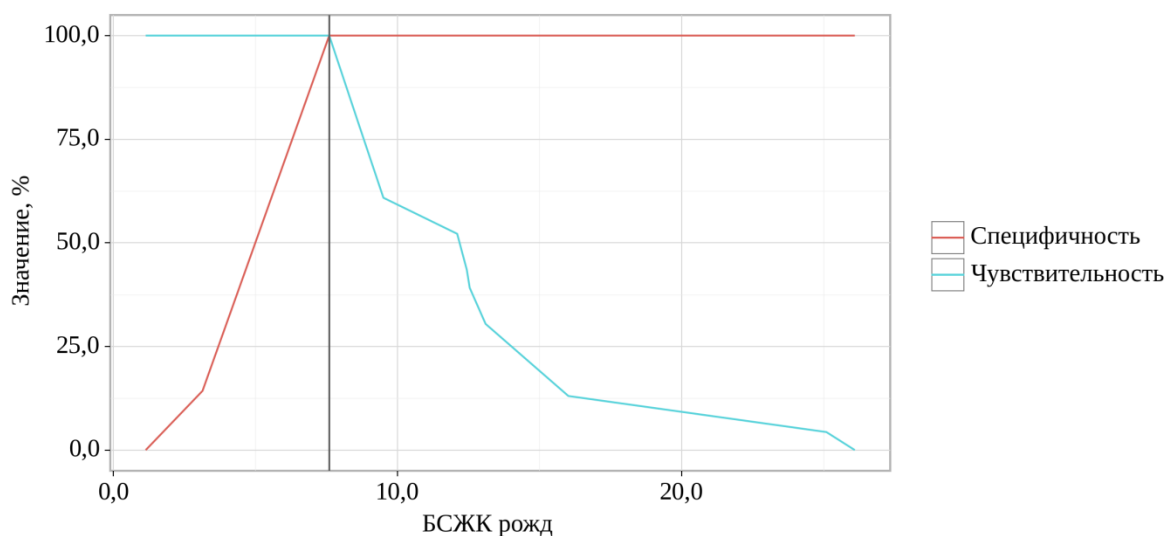


Рисунок 13 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя БСЖК при рождении

Площадь под ROC-кривой составила 0,99, 95%. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение показателя БСЖК при рождении в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 7,6 нг/мл. Чувствительность и специфичность модели составили 94,4% и 100,0%, соответственно.

Наши результаты показывают, что БСЖК обладает диагностическими и прогностическими свойствами. БСЖК является потенциально полезным биомаркером в диагностике НЭК.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

Приоритетом национальной политики в области здравоохранения является сохранение жизни и высокого уровня качества жизни каждого недоношенного. В клиническом фокусе находятся дети, рожденные с ОНМТ и ЭНМТ. Среди этой категории детей НЭК вносит основной вклад в структуру младенческой смертности [141].

Целью исследования было установить динамику клинико-метаболических изменений у недоношенных новорожденных очень низкой и экстремально низкой массой тела с некротизирующим энтероколитом на различных стадиях заболевания и определить дополнительные факторы риска для некротизирующего энтероколита.

Для реализации поставленной цели были изучены и проанализированы особенности клинико-метаболических изменений некротизирующего энтероколита, а также исследована диагностическая значимость белка, связывающего жирные кислоты в качестве предиктора некротизирующего энтероколита.

Это исследование показало, что средний возраст раннего начала НЭК составляет 8 дней, а средний возраст начала НЭК с поздним началом составляет 25 дней. Yee и соавторы [94] проанализировали данные 16 669 недоношенных детей с гестационным возрастом <33 недель в 25 канадских центрах интенсивной терапии новорожденных и обнаружили, что средний возраст раннего начала НЭК составляет 7 дней, средний возраст начала позднего НЭК составляет 32 дня, на НЭК с ранним началом приходится 40% случаев, с ним в основном согласуются результаты данного исследования. Заболеваемость НЭК у недоношенных детей с ОНМТ/ЭНМТ меньше в первые 2 недели после рождения, что связывают с меньшей энтеральной нагрузкой (небольшие объемы и низкая скорость введения питания) [37].

Клиническая картина НЭК весьма разнообразна. У детей могут наблюдаться легкие, неспецифические симптомы или молниеносное заболевание, приводящее к сепсису и полиорганной недостаточности. Как правило, первые признаки НЭК часто появляются после начала введения энтерального питания у относительно стабильного ребенка [32]. Общие кишечные признаки НЭК включают вздутие живота и нарушение толерантности к энтеральному питанию, вторичные по отношению к кишечной непроходимости, которые могут прогрессировать до изменения цвета брюшной стенки. Изменение цвета брюшной стенки, наблюдаемое при НЭК, может варьироваться от блестящего эритематозного до фиолетового цвета, если произошла перфорация кишки. У пациентов мужского пола дополнительно может развиваться изменение цвета мошонки, если после перфорации кишечника перитонеальная жидкость выделяется через влагалищные отростки [39]. Дополнительные результаты физикального обследования брюшной полости могут включать болезненность живота и пальпацию расширенных петель кишечника. У детей, которых развивается НЭК, могут также развиваться неспецифические системные симптомы. К ним относятся: температурная нестабильность, апноэ, брадикардия, тахикардия, гипотония, гипергликемия, гипогликемия и пастозность кожных покровов. В нашем исследовании были обнаружены различия в начальных симптомах у двух групп детей. Апноэ, гиперлибо гипотермия чаще встречались в группе с ранним началом ($p < 0,05$), а нарушение толерантности к энтеральному питанию (вздутие живота, застойное содержимое в желудке и рвота) – в группе с поздним началом ($p < 0,05$). Полученные данные могут помочь в прогнозировании времени развития НЭК в совокупности с лабораторно-инструментальными данными. Эпизоды апноэ чаще встречались в группе с ранним началом, что может быть связано с малым сроком гестации на момент дебюта НЭК с ранним началом, недоразвитием дыхательного центра и наличием угнетения дыхания. Учитывая, что апноэ приводит к снижению сатурации и нарушению трофики внутренних органов, авторы предполагают, что частота и продолжительность апноэ может способствовать возникновению и усугублять течение НЭК, необходимы дальнейшие

исследования в данной области. Снижение толерантности к энтеральному питанию у недоношенных детей является одним из основных и ранних клинических проявлений НЭК. В текущем исследовании выявлено, что доля пищевой непереносимости в группе с ранним началом НЭК была значительно выше, чем в группе сравнения, что было независимым фактором риска развития НЭК (OR=4,121, p=0,006).

Низкие показатели по шкале Апгар на первой минуте жизни могут указывать на нарушения в адаптации к жизни вне матки и на общее недоразвитие органов и систем, это может повысить риск развития НЭК, так как в условиях гипоксии происходит централизация кровообращения, что влечет за собой перераспределение кровотока и нарушение функции тонкой и толстой кишки. Количество детей с оценкой по шкале Апгар ≤ 3 баллов через 1 минуту после рождения в группе с ранним началом было достоверно выше, чем в группе с поздним началом и группе сравнения (p<0,05), что может свидетельствовать о том, что одним из звеньев патогенеза некротизирующего энтероколита является хроническая и острая гипоксия.

Все чаще признается связь между некротизирующим энтероколитом (НЭК) и неблагоприятным исходом развития нервной системы. Этому может способствовать прогрессирование ранее существовавшего внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) или возникновение ВЖК во время эпизода НЭК. Доля детей с ВЖК ≥ 3 степени в группе с ранним началом была выше, чем в группе с поздним началом. ВЖК является еще одним из тяжелых состояний у недоношенных детей, патофизиологическим механизмом которого является, главным образом гемодинамическая нестабильность. ВЖК обычно возникает в течение 10 дней после рождения у недоношенных детей, поэтому гемодинамическая нестабильность, приводящая к ВЖК, также может играть роль в развитии преждевременного НЭК. В исследовании показано отсутствие статистически значимой разницы в уровне смертности между детьми с НЭК с

ранним началом и детьми с НЭК с поздним началом, что также отражено в результатах крупного исследования Yee et al. [94].

Согласно исследованиям, у недоношенных детей с ОНМТ частота открытого артериального протока (ОАП) составляет 30%, и только 30% ОАП закрываются спонтанно в течение 10 дней после рождения, в то время как закрытие гемодинамически значимого ОАП самостоятельно не происходит и требует медикаментозного либо хирургического вмешательства. В текущем исследовании отражено, что гемодинамически значимый ОАП был фактором риска развития раннего НЭК (OR=2,968, p=0,026). ОАП, в основном, вызывает гемодинамическую нестабильность из-за большого сброса крови слева направо, что может вызвать отек легких и недостаточность кровоснабжения кишки, что приводит к возникновению серьезных осложнений, таких как НЭК и БЛД у недоношенных детей. Кроме того, ОАП может вызывать значительное уменьшение объема крови в системном кровотоке, снижение перфузии крови в желудочно-кишечном тракте и повышение содержания медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли. Эти факторы способствуют воспалению и образуют порочный круг. Kordasz et al. [141] обнаружили, что ОАП является независимым фактором риска НЭК III стадии у недоношенных детей. В этом исследовании доля детей с НЭК III стадии в группе с ранним началом НЭК достигала 56,5%. В этом исследовании доля НЭК III стадии и хирургического лечения в группе НЭК с ранним началом была выше, чем в группе с поздним началом, что позволяет предположить, что НЭК с ранним началом протекает тяжелее и прогрессирует быстрее. Одновременно может наблюдаться гемодинамическая и дыхательная недостаточность. Некроз кишки и септический шок быстро прогрессируют, что требует повышенного клинического внимания. Ключевым моментом в лечении НЭК является своевременное раннее лечение и контроль клинического состояния пациента. Исследования показали, что чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении, тем выше риск хирургического лечения при возникновении НЭК [31].

Недоношенные новорожденные находятся в группе высокого риска развития анемии в раннем неонатальном периоде [137]. Более половины детей с ОНМТ требуют одного или нескольких переливаний эритроцитов во время госпитализации. Как тяжелая анемия, так и переливание эритроцитов, по-видимому, повышают риск НЭК у детей с ОНМТ. В отделениях интенсивной терапии рекомендуется ранняя профилактика и лечение анемии, строгая оценка показаний к переливанию крови и усиленный мониторинг после переливания крови [40]. В исследовании показано, что тяжелая анемия оказывает наибольшее влияние на частоту НЭК с ранним началом (OR=9,850, p=0,013). Одно из проспективных когортных исследований также подтвердило тот факт, что анемия связана с поражением кишки [146]. Анемия увеличивает риск НЭК за счет изменения функции макрофагов, снижения экспрессии белка плотных контактов ZO-1, повышения проницаемости кишечного барьера, что приводит к воспалению и повреждению кишки [44; 47]. Таким образом, недоношенные дети с ОНМТ/ЭНМТ и НЭК с ранним началом имеют более плохой прогноз, чем дети с НЭК с более поздним началом. Ранний сепсис, гемодинамически значимый ОАП, нарушение толерантности к энтеральному питанию и тяжелая анемия были независимыми факторами риска развития НЭК с ранним началом у недоношенных детей с ОНМТ/ЭНМТ. Аналогичные исследования подтверждают, что сепсис является независимым фактором риска НЭК у недоношенных детей [24].

Многофакторный анализ в текущем исследовании показал, что сепсис с ранним началом является фактором риска НЭК с ранним началом (OR=9,232, p=0,017). Гемодинамическая нестабильность является важным фактором патогенеза раннего НЭК у недоношенных детей с ОНМТ/ЭНМТ [30]. Сепсис в сочетании с анемией является независимым фактором риска НЭК [142]. В этом исследовании тяжесть анемии и доля детей, нуждающихся в гемотрансфузии, были выше в группе с ранним началом НЭК, чем в контрольной группе.

Для оценки повреждения на уровне энтероцита авторами выбрана кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК). Поскольку НЭК характеризуется потерей целостности стенки кишки, кишечный белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), является одним из наиболее перспективных биомаркеров. Этот небольшой цитозольный белок, расположенный в основном в энтероцитах тонкой кишки, выделяется в кровоток после разрушения клеток [35]. В нескольких исследованиях изучалась дискриминационная сила БСЖК для НЭК в начале заболевания, однако, ни в одном исследовании не оценивались изменения уровней БСЖК во время его развития. Поскольку НЭК часто является прогрессирующим заболеванием, последовательные измерения могут дать более подробную информацию о течении заболевания, чем одно измерение при первых симптомах. Нашей задачей было определить полезность сывороточного белка, связывающего жирные (БСЖК), в ранней диагностике и прогнозе тяжести некротического энтероколита (НЭК). Уровень БСЖК в течение первых 24 часов после рождения в основной группе составил 12,53 нг/мл, что было в 4 раза выше, чем в контрольной группе – 3,12 нг/мл. Это согласуется с предыдущим исследованием Schurink et al. [34], в котором описано, что средняя концентрация БСЖК в сыворотке через 24 ч после рождения составила 8,6 нг/мл у детей с НЭК. Уровень БСЖК был значительно выше в группе пациентов с НЭК как при рождении, так и на момент постановки диагноза 238,34 нг/мл против 3,16 нг/мл ($p < 0,001$), в группе сравнения уровень белка оставался неизменным в течение 14 дней. Обнаружено, что концентрация БСЖК значимо увеличивается в соответствии со стадией НЭК: чем выше стадия, тем выше уровень концентрации белка в сыворотке. При этом отмечено, что уровень белка выражено снижается через 1 неделю после установления диагноза НЭК и начале лечения на I и II стадиях заболевания, однако, остается практически на том же уровне на III стадии НЭК. Исследование клеточных маркеров, характеризующих различную глубину повреждения энтероцитов позволяет: оценить вероятность развития НЭК у младенцев с ЭНМТ; провести раннюю

диагностику НЭК; исключить НЭК у новорожденных со сходными симптомами; прогнозировать течение НЭК.

Отсутствие единых параметров оценки отдаленных результатов, связанных с различной интерпретацией стадий и тяжести заболевания, типов хирургического вмешательства, сроков наблюдения, стандартов интенсивной терапии создает необходимость объединить эти данные с целью обобщения результатов лечения. Важным является прогнозирование возникновения, развития и клинического исхода НЭК, разработка профилактических мероприятий. Основой для этого служит ранняя клиническая и лабораторная диагностика, поиск потенциальных биомаркеров.



Рисунок 14 – Концепция проведенного исследования

ВЫВОДЫ

1. У недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при раннем некротизирующем энтероколите достоверно чаще регистрировались гипо- и гипертермия и апноэ ($p < 0,05$), при позднем развитии заболевания достоверно чаще наблюдается нарушение к толерантности к пище (вздутие живота, застойное содержимое в желудке, рвота) ($p < 0,05$).
2. Анемия тяжелой степени с сочетанием с тромбоцитопенией являются фактором риска развития раннего НЭК. Изменения метаболического статуса в обеих группах в острую фазу заболевания характеризовались признаками метаболического ацидоза (снижение уровня бикарбонатов, повышение парциального давления углекислого газа, снижение рН). При этом степень выраженности метаболических поражений не коррелировала с тяжестью заболевания.
3. У недоношенных новорожденных без признаков НЭК уровень БСЖК на протяжении неонатального периода не имел тенденции к увеличению и его уровень не зависел от характера вскармливания, использования гормональной терапии перед родами.
4. У недоношенных новорожденных с НЭК уровень БСЖК был достоверно выше по сравнению с детьми группы контроля и составлял в первые сутки жизни 12,53 нг/мл и 3,12 нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Повышение уровня БЖКК зависело от степени тяжести НЭК. К 7 суткам от начала заболевания отмечалось достоверное снижение показателей БСЖК в группах недоношенных новорожденных с НЭК I и II ст. При III ст НЭК наблюдалась лишь тенденция к снижению, статистически незначимая.
5. Гипо- и гипертермия, апноэ, ранняя тяжелая анемия, развитие НЭК в первые 2 недели жизни, в сочетании с неспецифическими факторами (сепсис, нарушение толерантности к пище) являются прогностически неблагоприятными факторами для развития тяжелого течения НЭК).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты исследования могут быть использованы практическими врачами-неонатологами для выделения групп высокого риска по развитию некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела для своевременной профилактики и лечения заболевания.
2. В комплекс обследования всем детям из группы риска рекомендовать в первые сутки жизни определение БСЖК. При наличии изменений проводить контроль за динамикой данного показателя.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- НЭК** – некротизирующий энтероколит
- БСЖК** – белок, связывающий жирные кислоты
- ОНМТ** – очень низкая масса тела
- ЭНМТ** – экстремально низкая масса тела
- ОАП** – открытый артериальный проток
- РН** – ретинопатия недоношенных
- БЛД** – бронхолегочная дисплазия
- ПВЛ** – перивентрикулярная лейкомаляция
- ВЖК** – внутрижелудочковое кровоизлияние
- РДС** – респираторный дистресс-синдром
- ГВ** – гестационный возраст
- АБ** - антибиотики
- ОАК** – общий анализ крови
- ОАМ** – общий анализ мочи
- БАК** – биохимический анализ крови
- КЩС** – кислотно-щелочное состояние
- RBC** – эритроциты
- Hb** – гемоглобин
- WBC** – лейкоциты
- MON** – моноциты
- PLT** – тромбоциты
- EOS** – эозинофилы
- СОЭ** – скорость оседания эритроцитов
- pH** – водородный показатель (кислотность)
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АСТ** – аспартатаминотрансфераза
- СРБ** – С-реактивный белок

BE – избыток оснований

pCO₂ – парциальное давление углекислого газа в крови

pO₂ – парциальное давление кислорода в крови

HCO₃ – концентрация бикарбоната.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксельров, М. А. Некротизирующий энтероколит: эскалация хирургических решений / М. А. Аксельров, Л. Д. Белоцерковцева, И. Н. Присуха // Медицинский альманах. – 2019. – Т. 61. – № 5-6. – С. 30-35.
2. Бердников, А. А. Значение клаудина-2 в диагностике некротизирующего энтероколита у детей (краткий обзор) / А. А. Бердников, И. А. Бавыкина // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29. – № 4. – С. 65-68.
3. Дударев, В. А. Оптимизация методов рентген диагностики больных некротическим энтероколитом / В. А. Дударев, М. Ю. Галактионова, Э. В. Портнягина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – Т. 78. – № 3. – С. 23-26.
4. Евсюкова, И. И. Недоношенные дети: актуальные проблемы выхаживания и профилактики неблагоприятных последствий / И. И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. – № 3. – С. 93-102.
5. Клинический опыт диагностики хирургической стадии и лечебной тактики при некротическом энтероколите у новорожденных / И. Ю. Шейкин, В. А. Саввина, А. Р. Варфоломеев, В. Н. Николаев // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 60-68.
6. Микробиота новорожденных с осложненным течением некротизирующего энтероколита и ее влияние на исход заболевания / И. Ю. Карпова, Д. В. Карпеева, Л. Ю. Послова, В. В. Паршиков // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11. – № 5. – С. 64.
7. Множественные кишечные анастомозы у новорождённых и младенцев / Ю. А. Козлов, М. Н. Мочалов, К. А. Ковальков [и др.] // Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова. – 2021. – Т. 25. – № 3. – С. 153-157.
8. Мусаев, А. А. Особенности инструментальной диагностики новорожденных с некротическим энтероколитом / А. А. Мусаев, Н. Д. Рагимова, С. Р. Насирова // Deutsche internationale zeitschrift für zeitgenössische wissenschaft. – 2021. – № 14. – С. 32-36.

9. Некротизирующий энтероколит: современные представления об этиопатогенезе с акцентом на микробиом и метаболом / Н. А. Петрова, А. В. Каплина, А. И. Хавкин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 98-105.
10. Некротизирующий энтероколит у новорожденных с врожденными пороками сердца: частота и факторы риска / А. В. Каплина, Н. А. Петрова, В. Г. Никифоров [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – № 6. – С. 62-73.
11. Особенности диагностики и лечения некротического энтероколита у детей / В. А. Юрчук, П. А. Ресницкий, А. П. Колесниченко [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 3. – С. 58-60.
12. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Д. С. Крючко, Е. Н. Байбарина, А. Г. Антонов, А. А. Рудакова // Вопросы практической педиатрии. – Т. 5. – № 2. – С. 57-65.
13. Пискаков, А. В. Количественное определение фекального трансферрина и гемоглобина для ранней диагностики некротизирующего энтероколита у новорожденных / А. В. Пискаков, Д. А. Федоров, Долгих Т.И. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 1. – С. 72-75.
14. Пискаков, А. В. Опыт лечения новорожденных с некротизирующим энтероколитом с учетом показателей внутрибрюшного давления / А. В. Пискаков, Д. А. Федоров, Б. М. Новиков // Детская хирургия. – 2012. – № 2. – С. 27-29.
15. Связывающий жирные кислоты белок (i-fabp) — диагностический маркер повреждения кишечника / И. А. Ли, К. К. Носкова, Г. Г. Варванина, Е. В. Ткаченко // Лабораторная служба. – 2015. – Т. 4. – № 1. – С. 26-29.
16. Современные подходы к профилактике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных / Е. А. Саркисян, П. В. Шумилов, К. В. Никогосян [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Т. 20. – № 3. – С. 20-29.

17. Соловьев, А. Е. Лечение некротического энтероколита у новорождённых / А. Е. Соловьев, И. А. Аникин, А. П. Пахольчук // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2019. – Т. 175. – № 1. – С. 71-73.
18. Стратификация факторов риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных / И. Ю. Карпова, В. В. Паршиков, Е. Г. Невопольцева [и др.] // Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова. – 2019. – Т. 23. – № 2. – С. 64-67.
19. Тягушева, Е. Н. Некротизирующий энтероколит и кишечная микробиота у недоношенных детей / Е. Н. Тягушева, Е. И. Науменко // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25. – № 4. – С. 286.
20. Факторы пренатального риска неонатального некротизирующего энтероколита / Ю. В. Черненко, Л. Г. Бочкова, О. С. Панина, В. Н. Нечаев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 202. – № 6. – С. 56-60.
21. Sampah, M. E. S. Prenatal Immunity and Influences on Necrotizing Enterocolitis and Associated Neonatal Disorders / M. E. S. Sampah, D. J. Hackam // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Т. 12. – P. 650709.
22. Ultrasound examination in diagnosis and monitoring of necrotizing enterocolitis in a group of newborns with birth weight below 2000 g – a preliminary report / D. Gwizdała, M. Wilczyńska, T. Biegański [et al.]. – Текст: электронный // *Polish Gynaecology*. – 2013. – Т. 84. – № 10. – URL: <http://www.journalssystem.com/gp/Ultrasonografia-w-ocenie-martwiczego-zapalenia-jelit-u-noworodkow-z-urozeniowa-masa-ciala-ponizej-2000-g-doniesienie-wstepne,1653,0,2.html> (дата обращения: 22.09.2021).
23. Diagnostic value of prealbumin for severe necrotizing enterocolitis] / Y. Yang, J.-J. Pan, X.-Y. Zhou [et al.] // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2016. – Т. 18. – № 2. – P. 105-107.
24. Establishment of a nomogram model for predicting necrotizing enterocolitis in very preterm infants / X. Liu, L.-J. Liu, H.-Y. Jiang [et al.] // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2022. – Т. 24. – № 7. – P. 778-785.

25. Abdominal ultrasonography in preterm necrotizing enterocolitis. Is it superior to plain radiography? / N. H. Shebrya, S. K. Amin, M. A. El-Shinnawy, S. S. Imam // *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2012. – Vol. 43. – № 3. – P. 457-463.
26. Binchy, Á. Feeding Intervals in Premature Infants ≤ 1750 g: An Integrative Review / Á. Binchy, Z. Moore, D. Patton // *Advances in Neonatal Care*. – 2018. – Vol. 18. – Feeding Intervals in Premature Infants ≤ 1750 g. – № 3. – P. 168-178.
27. Current Status of Necrotizing Enterocolitis / J. Knell, S. M. Han, T. Jaksic, B. P. Modi // *Current Problems in Surgery*. – 2019. – Vol. 56. – № 1. – P. 11-38.
28. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review / F. Esposito, R. Mamone, M. Di Serafino [et al.] // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2017. – Vol. 7. – Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis. – № 3. – P. 336-344.
29. Early full blood count and severity of disease in neonates with necrotizing enterocolitis / S. Ragazzi, A. Pierro, M. Peters [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2003. – Vol. 19. – № 5. – P. 376-379.
30. Early versus late-onset necrotizing enterocolitis in very low birth infants in the neonatal intensive care unit / S. Yoffe Deri, R. Melamed, K. Marks [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2022. – Vol. 38. – № 2. – P. 235-240.
31. Gan, X. Clinical features and outcomes of neonatal necrotizing enterocolitis / X. Gan, J. Mao, J. Li // *Chinese Journal Of Contemporary Pediatrics*. – 2019. – Vol. 21. – № 10. – P. 1028-1032.
32. Hackam, D. J. Bench to bedside — new insights into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / D. J. Hackam, C. P. Sodhi // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2022. – Vol. 19. – № 7. – P. 468-479.
33. Hakan, O. Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period / O. Hakan. – Text: electronic // *Archivos Argentinos de Pediatría*. – 2020. – Vol. 118. – Developing necrotizing enterocolitis. – URL:

<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n6a09e.pdf> (date accessed: 16.09.2021).

34. Intestinal Fatty Acid-Binding Protein in Neonates with Imminent Necrotizing Enterocolitis / M. Schurink, I. G. H. Scholten, E. M. W. Kooi [et al.] // *Neonatology*. – 2014. – Vol. 106. – № 1. – P. 49-54.
35. Intestinal-FABP and Liver-FABP: Novel Markers for Severe Abdominal Injury: I-FABP and L-FABP in abdominal injury / B. Relja, M. Szermutzky, D. Henrich [et al.] // *Academic Emergency Medicine*. – 2010. – Vol. 17. – Intestinal-FABP and Liver-FABP. – № 7. – P. 729-735.
36. Neonatal necrotizing enterocolitis: a case series examining clinical diagnosis with discrepant versus concordant autopsy results / S. L. Lawrence, D. Grynspan, M. Chan [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2020. – Vol. 40. – Neonatal necrotizing enterocolitis. – № 6. – P. 928-934.
37. Niño, D. F. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms / D. F. Niño, C. P. Sodhi, D. J. Hackam // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2016. – Vol. 13. – Necrotizing enterocolitis. – № 10. – P. 590-600.
38. Overman, R. E. Necrotizing enterocolitis in term neonates: A different disease process? / R. E. Overman, C. N. Criss, S. K. Gadepalli // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2019. – Vol. 54. – Necrotizing enterocolitis in term neonates. – № 6. – P. 1143-1146.
39. Rich, B. S. Necrotizing Enterocolitis / B. S. Rich, S. E. Dolgin // *Pediatrics In Review*. – 2017. – Vol. 38. – № 12. – P. 552-559.
40. The association of severe anemia, red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in neonates / J. Song, H. Dong, F. Xu [et al.] // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – № 7. – P. e0254810.
41. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012 / B. J. Stoll, N. I. Hansen, E. F. Bell [et al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314. – № 10. – P. 1039.

42. Walsh, M. C. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria / M. C. Walsh, R. M. Kliegman // *Pediatric Clinics of North America*. – 1986. – Vol. 33. – Necrotizing Enterocolitis. – № 1. – P. 179-201.
43. Wertheimer, F. Necrotizing Enterocolitis: Enhancing Awareness for the General Practitioner / F. Wertheimer, R. Arcinue, V. Niklas // *Pediatrics In Review*. – 2019. – Vol. 40. – Necrotizing Enterocolitis. – № 10. – P. 517-527.
44. A murine neonatal model of necrotizing enterocolitis caused by anemia and red blood cell transfusions / K. MohanKumar, K. Namachivayam, T. Song [et al.] // *Nature Communications*. – 2019. – T. 10. – № 1. – P. 3494.
45. A novel urine peptide biomarker-based algorithm for the prognosis of necrotising enterocolitis in human infants / K. G. Sylvester, X. B. Ling, G. Y. Liu [et al.] // *Gut*. – 2014. – T. 63. – № 8. – P. 1284-1292.
46. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis / N. Evennett, N. Alexander, M. Petrov [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2009. – T. 44. – № 11. – P. 2192-2201.
47. Anemia induces gut inflammation and injury in an animal model of preterm infants / C. M. Arthur, D. Nalbant, H. A. Feldman [et al.] // *Transfusion*. – 2019. – T. 59. – № 4. – P. 1233-1245.
48. Antibiotics in the medical and surgical treatment of necrotizing enterocolitis. A systematic review / E. M. Gill, K. Jung, N. Qvist, M. B. Ellebæk // *BMC pediatrics*. – 2022. – T. 22. – № 1. – P. 66.
49. Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns / D. E. W. Chatterton, D. N. Nguyen, S. B. Bering, P. T. Sangild // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2013. – T. 45. – № 8. – P. 1730-1747.
50. Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study / T. H. Dierikx, N. Deianova, J. Groen [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2022. – T. 181. – Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants. – № 10. – P. 3715-3724.

51. Association of inhibitors of gastric acid secretion and higher incidence of necrotizing enterocolitis in preterm very low-birth-weight infants / K. More, G. Athalye-Jape, S. Rao, S. Patole // *American Journal of Perinatology*. – 2013. – T. 30. – № 10. – P. 849-856.
52. Ayling, R. M. Fecal Calprotectin / R. M. Ayling, K. Kok // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2018. – T. 87. – P. 161-190.
53. Barlow, B. Importance of multiple episodes of hypoxia or cold stress on the development of enterocolitis in an animal model / B. Barlow, T. V. Santulli // *Surgery*. – 1975. – T. 77. – № 5. – P. 687-690.
54. Bazacliu, C. Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications / C. Bazacliu, J. Neu // *Current Pediatric Reviews*. – 2019. – T. 15. – Necrotizing Enterocolitis. – № 2. – P. 115-124.
55. Bohnhorst, B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis / B. Bohnhorst // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. – 2013. – T. 98. – № 5. – P. F445-450.
56. Boyd, C. A. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis / C. A. Boyd, M. A. Quigley, P. Brocklehurst // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. – 2007. – T. 92. – Donor breast milk versus infant formula for preterm infants. – № 3. – P. F169-175.
57. Boyle, J. T. Acid secretion from birth to adulthood / J. T. Boyle // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2003. – T. 37 Suppl 1. – C. S12-16.
58. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? / P. A. Bron, M. Kleerebezem, R.-J. Brummer [et al.] // *The British Journal of Nutrition*. – 2017. – T. 117. – № 1. – P. 93-107.
59. Caplan, M. S. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis / M. S. Caplan, D. Simon, T. Jilling // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2005. – T. 14. – № 3. – P. 145-151.
60. Carlisle, E. M. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis / E. M. Carlisle, M. J. Morowitz // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2013. – T. 25. – № 3. – P. 382-387.

61. Citrulline and intestinal fatty acid-binding protein as biomarkers for gastrointestinal dysfunction in the critically ill / A. Blaser, M. Padar, J. Tang [et al.] // *Anesthesiology Intensive Therapy*. – 2019. – T. 51. – № 3. – P. 230-239.
62. Claud, E. C. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis / E. C. Claud, W. A. Walker // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. – 2001. – T. 15. – Hypothesis. – № 8. – P. 1398-1403.
63. Clinical Characteristics of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Patients With and Without Persistent Ductus Arteriosus and in Patients With Congenital Heart Disease / S. Diez, L. Tievesch, C. Weiss [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2020. – T. 8. – P. 257.
64. Complementary Value of Sonography in Early Evaluation of Necrotizing Enterocolitis / K. Kamali, S. R. Hosseini, S. M. R. N. Ardakani, M. R. Farnoodi // *Polish Journal of Radiology*. – 2015. – T. 80. – P. 317-323.
65. Complex Fluid Collection on Abdominal Ultrasound Indicates Need for Surgery in Neonates with Necrotizing Enterocolitis / E. Palleri, S. Kaiser, T. Wester [et al.] // *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*. – 2017. – T. 27. – № 2. – P. 161-165.
66. Coursodon, C. F. Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis / C. F. Coursodon, B. Dvorak // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2012. – T. 24. – № 2. – P. 160-164.
67. Craven, D. P. Management of a neonate with necrotizing entero-colitis and eight prolapsed stomas in a dehiscd wound / D. P. Craven, J. S. Fowler, M. E. Foster // *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing: Official Publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. – 1999. – T. 26. – № 4. – P. 214-220.
68. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis / M. Pourcyrous, S. B. Korones, W. Yang [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – T. 116. – № 5. – P. 1064-1069.

69. Diagnostic value of fecal calprotectin in necrotizing enterocolitis: A meta-analysis / Y. Qu, W. Xu, J. Han [et al.] // *Early Human Development*. – 2020. – T. 151. – Diagnostic value of fecal calprotectin in necrotizing enterocolitis. – P. 105170.
70. Diminished epidermal growth factor levels in infants with necrotizing enterocolitis / C. E. Shin, R. A. Falcone, L. Stuart [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2000. – T. 35. – № 2. – P. 173-176; discussion 177.
71. D-lactate as a marker of venous-induced intestinal ischemia: an experimental study in pigs / C. Nielsen, J. S. Lindholt, E. J. Erlandsen, F. V. Mortensen // *International Journal of Surgery (London, England)*. – 2011. – T. 9. – d-lactate as a marker of venous-induced intestinal ischemia. – № 5. – P. 428-432.
72. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates? / D. Dilli, S. Suna Oğuz, R. Erol [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2011. – T. 27. – № 3. – P. 321-327.
73. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter* / C. Greenwood, A. L. Morrow, A. J. Lagomarcino [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2014. – T. 165. – № 1. – P. 23-29.
74. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants / A. L. Morrow, A. J. Lagomarcino, K. R. Schibler [et al.] // *Microbiome*. – 2013. – T. 1. – № 1. – P. 13.
75. Early postoperative outcomes of surgery for intestinal perforation in NEC based on intestinal location of disease / Q. Geng, Y. Wang, L. Li, C. Guo // *Medicine*. – 2018. – T. 97. – № 39. – P. e12234.
76. Early-Onset Neutropenia in Small-for-Gestational-Age Infants / R. D. Christensen, B. A. Yoder, V. L. Baer [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – T. 136. – № 5. – P. e1259-1267.
77. Eaton, S. Current research in necrotizing enterocolitis / S. Eaton, C. M. Rees, N. J. Hall // *Early Human Development*. – 2016. – T. 97. – P. 33-39.

78. Effect of time of diagnosis to surgery on outcome, including long-term neurodevelopmental outcome, in necrotizing enterocolitis / B. Duric, C. Gray, A. Alexander [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2022. – Т. 39. – № 1. – P. 2.
79. Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells: evidence for intracellular endothelin-converting enzyme / M. Woods, J. A. Mitchell, E. G. Wood [et al.] // *Molecular Pharmacology*. – 1999. – Т. 55. – Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells. – № 5. – P. 902-909.
80. Fagenholz, P. J. Acute inflammatory surgical disease / P. J. Fagenholz, M. A. de Moya // *The Surgical Clinics of North America*. – 2014. – Т. 94. – № 1. – P. 1-30.
81. Ginglen, J. G. Necrotizing Enterocolitis / J. G. Ginglen, N. Butki. – Текст : электронный // *StatPearls*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513357/> (дата обращения: 16.06.2021).
82. Goldstein, G. P. Biomarker Discovery and Utility in Necrotizing Enterocolitis / G. P. Goldstein, K. G. Sylvester // *Clinics in Perinatology*. – 2019. – Т. 46. – № 1. – P. 1-17.
83. Goold, E. Can fecal calprotectin serve as a screen for necrotizing enterocolitis in infants? / E. Goold, L. Pearson, L. M. Johnson // *Clinical Biochemistry*. – 2020. – Т. 84. – P. 51-54.
84. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study / B. B. Warner, E. Deych, Y. Zhou [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2016. – Т. 387. – Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants. – № 10031. – P. 1928-1936.
85. Hackam, D. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context / D. Hackam, M. Caplan // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2018. – Т. 27. – Necrotizing enterocolitis. – № 1. – P. 11-18.
86. Hackam, D. J. Toll-Like Receptor-Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis / D. J. Hackam, C. P. Sodhi // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Т. 6. – № 2. – P. 229-238.e1.

87. Hayday, A. Immunoregulation in the tissues by gammadelta T cells / A. Hayday, R. Tigelaar // *Nature Reviews. Immunology*. – 2003. – T. 3. – № 3. – С. 233-242.
88. Heparin-binding EGF-like growth factor protects intestinal stem cells from injury in a rat model of necrotizing enterocolitis / C.-L. Chen, X. Yu, I. O.-A. James [et al.] // *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. – 2012. – T. 92. – № 3. – P. 331-344.
89. Hermes-DeSantis, E. R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management / E. R. Hermes-DeSantis, R. I. Clyman // *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*. – 2006. – T. 26 Suppl 1. – Patent ductus arteriosus. – P. 14-18; discussion 22-23.
90. High expression of FABP4 in colorectal cancer and its clinical significance / Y. Zhang, W. Zhang, M. Xia [et al.] // *Journal of Zhejiang University. Science. B*. – 2021. – T. 22. – № 2. – P. 136-145.
91. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium / S. Kourembanas, P. A. Marsden, L. P. McQuillan, D. V. Faller // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1991. – T. 88. – № 3. – P. 1054-1057.
92. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies / P. Palmeira, C. Quinello, A. L. Silveira-Lessa [et al.] // *Clinical & Developmental Immunology*. – 2012. – T. 2012. – P. 985646.
93. Impaired Wnt/ β -catenin pathway leads to dysfunction of intestinal regeneration during necrotizing enterocolitis / B. Li, C. Lee, M. Cadete [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2019. – T. 10. – № 10. – P. 743.
94. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants / W. H. Yee, A. S. Soraisham, V. S. Shah [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – T. 129. – № 2. – P. e298-304.
95. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis / M. Pammi, J. Cope, P. I. Tarr [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – T. 5. – Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis. – № 1. – P. 31.

96. Intestinal fatty acid binding protein: A rising therapeutic target in lipid metabolism / X. Huang, Y. Zhou, Y. Sun, Q. Wang // *Progress in Lipid Research*. – 2022. – T. 87. – Intestinal fatty acid binding protein. – P. 101178.
97. Intestinal fatty acid binding protein is a disease biomarker in paediatric coeliac disease and Crohn's disease / M. Logan, M. MacKinder, C. M. Clark [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2022. – T. 22. – № 1. – P. 260.
98. Intestinal fatty acid-binding protein and osteoprotegerin in anthracycline-induced rabbit models of dilated cardiomyopathy / M. Isaka, R. Araki, H. Ueno, M. Okamoto // *Research in Veterinary Science*. – 2021. – T. 140. – P. 185-189.
99. Intestinal microcirculatory dysfunction during the development of experimental necrotizing enterocolitis / Y. Ito, S. M. Doelle, J. A. Clark [et al.] // *Pediatric Research*. – 2007. – T. 61. – № 2. – P. 180-184.
100. Intestinal peroxisome proliferator-activated receptor α -fatty acid-binding protein 1 axis modulates nonalcoholic steatohepatitis / T. Yan, Y. Luo, N. Yan [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2023. – T. 77. – № 1. – P. 239-255.
101. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management / J. M. Brooks, J. N. Travadi, S. K. Patole [et al.] // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. – 2005. – T. 90. – Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? – № 3. – P. F235-239.
102. Levy, R. M. Nitric oxide: a clinical primer / R. M. Levy, J. M. Prince, T. R. Billiar // *Critical Care Medicine*. – 2005. – T. 33. – Nitric oxide. – № 12 Suppl. – P. S492-495.
103. Litao, M. K. S. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice / M. K. S. Litao, D. Kamat // *Pediatric Annals*. – 2014. – T. 43. – Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. – № 10. – P. 417-420.
104. Lobo, M. L. Gastrointestinal ultrasound in neonates, infants and children / M. L. Lobo, M. Roque // *European Journal of Radiology*. – 2014. – T. 83. – № 9. – P. 1592-1600.

105. Long-term outcomes of severe surgical necrotizing enterocolitis / S. M. Han, J. Knell, O. Henry [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2020. – T. 55. – № 5. – P. 848-851.
106. Lucas, A. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis / A. Lucas, T. J. Cole // *Lancet (London, England)*. – 1990. – T. 336. – № 8730. – P. 1519-1523.
107. McCurnin, D. Effects of a patent ductus arteriosus on postprandial mesenteric perfusion in premature baboons / D. McCurnin, R. I. Clyman // *Pediatrics*. – 2008. – T. 122. – № 6. – P. e1262-1267.
108. Merritt, C. R. Sonographic detection of portal venous gas in infants with necrotizing enterocolitis / C. R. Merritt, J. P. Goldsmith, M. J. Sharp // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1984. – T. 143. – № 5. – P. 1059-1062.
109. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study / M. A. Hull, J. G. Fisher, I. M. Gutierrez [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2014. – T. 218. – Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. – № 6. – C. 1148-1155.
110. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories / S. C. Fitzgibbons, Y. Ching, D. Yu [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2009. – T. 44. – № 6. – P. 1072-1075; discussion 1075-1076.
111. Natural killer cells protect mice from DSS-induced colitis by regulating neutrophil function via the NKG2A receptor / L. J. Hall, C. T. Murphy, A. Quinlan [et al.] // *Mucosal Immunology*. – 2013. – T. 6. – № 5. – P. 1016-1026.
112. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US / R. Faingold, A. Daneman, G. Tomlinson [et al.] // *Radiology*. – 2005. – T. 235. – Necrotizing enterocolitis. – № 2. – P. 587-594.
113. Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis / J. W. Duess, M. E. Sampah, C. M. Lopez [et al.] // *Gut Microbes*. – 2023. – T. 15. – № 1. – P. 2221470.
114. Necrotizing enterocolitis in the premature infant / W. E. Berdon, H. Grossman, D. H. Baker [et al.] // *Radiology*. – 1964. – T. 83. – P. 879-887.

115. Necrotizing enterocolitis (NEC) and the risk of intestinal stricture: the value of C-reactive protein / A. Gaudin, C. Farnoux, A. Bonnard [et al.] // *PloS One*. – 2013. – T. 8. – Necrotizing enterocolitis (NEC) and the risk of intestinal stricture. – № 10. – P. e76858.
116. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation / M. Epelman, A. Daneman, O. M. Navarro [et al.] // *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* – 2007. – T. 27. – Necrotizing enterocolitis. – № 2. – P. 285-305.
117. NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotizing enterocolitis / S. M. Gephart, C. Hanson, C. M. Wetzel [et al.] // *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. – 2017. – T. 3. – P. 23.
118. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging / M. J. Bell, J. L. Ternberg, R. D. Feigin [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1978. – T. 187. – № 1. – P. 1-7.
119. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B. J. Stoll, N. I. Hansen, E. F. Bell [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – T. 126. – № 3. – P. 443-456.
120. Nowicki, P. Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis / P. Nowicki // *The Journal of Pediatrics*. – 1990. – T. 117. – № 1 Pt 2. – P. S14-19.
121. Nowicki, P. T. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how / P. T. Nowicki // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2005. – T. 14. – Ischemia and necrotizing enterocolitis. – № 3. – P. 152-158.
122. Obladen, M. Necrotizing enterocolitis--150 years of fruitless search for the cause / M. Obladen // *Neonatology*. – 2009. – T. 96. – № 4. – P. 203-210.
123. Occult blood in stools and necrotizing enterocolitis. Is there a relationship? / T. J. Abramo, J. S. Evans, F. W. Kokomoor, A. D. Kantak // *American Journal of Diseases of Children (1960)*. – 1988. – T. 142. – № 4. – P. 451-452.
124. Oxidative Stress-Mediated Damage in Newborns with Necrotizing Enterocolitis: A Possible Role of Melatonin / L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti [et al.] // *American*

Journal of Perinatology. – 2015. – T. 32. – Oxidative Stress-Mediated Damage in Newborns with Necrotizing Enterocolitis. – № 10. – P. 905-909.

125. Pathogenesis of NEC: Role of the innate and adaptive immune response / T. L. Denning, A. M. Bhatia, A. F. Kane [et al.] // *Seminars in Perinatology*. – 2017. – T. 41. – Pathogenesis of NEC. – № 1. – P. 15-28.

126. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut / P. S. La Rosa, B. B. Warner, Y. Zhou [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2014. – T. 111. – № 34. – P. 12522-12527.

127. Pickering, A. Routine fecal occult blood testing does not predict necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates / A. Pickering, R. White, N. L. Davis // *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. – 2016. – T. 9. – № 2. – P. 171-178.

128. Plasma D-lactate Levels in Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants / G. Lei, J. Zhang, X. Wang, M. Chen // *Iranian Journal of Pediatrics*. – 2016. – T. 26. – № 2. – P. e4403.

129. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis / S. S. Rabinowitz, P. Dzakpasu, S. Piecuch [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2001. – T. 138. – № 1. – P. 81-86.

130. Prediction of High Bell Stages of Necrotizing Enterocolitis Using a Mathematic Formula for Risk Determination / S. Diez, L. E. Bell, J. Moosmann [et al.] // *Children (Basel, Switzerland)*. – 2022. – T. 9. – № 5. – P. 604.

131. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders / K. Dylag, M. Hubalewska-Mazgaj, M. Surmiak [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2014. – T. 20. – № 7. – P. 1149-1155.

132. Prognostic value of abdominal sonography in necrotizing enterocolitis of premature infants born before 33 weeks gestational age / A. Garbi-Goutel, V. Brévaut-Malaty, M. Panuel [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2014. – T. 49. – № 4. – P. 508-513.

133. Raba, A. A. Pathogenesis of necrotising enterocolitis: The impact of the altered gut microbiota and antibiotic exposure in preterm infants / A. A. Raba, A. O'Sullivan, J.

Miletin // *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). – 2021. – T. 110. – Pathogenesis of necrotising enterocolitis. – № 2. – P. 433-440.

134. Radiographic predictors of disease severity in neonates and infants with necrotizing enterocolitis / C. A. Coursey, C. L. Hollingsworth, C. Wriston [et al.] // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2009. – T. 193. – № 5. – P. 1408-1413.

135. Radiologists' agreement when using a 10-point scale to report abdominal radiographic findings of necrotizing enterocolitis in neonates and infants / C. A. Coursey, C. L. Hollingsworth, A. M. Gaca [et al.] // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2008. – T. 191. – № 1. – P. 190-197.

136. Ramirez, K. All hands on DE(T)C: Epithelial-resident $\gamma\delta$ T cells respond to tissue injury / K. Ramirez, D. A. Witherden, W. L. Havran // *Cellular Immunology*. – 2015. – T. 296. – All hands on DE(T)C. – № 1. – P. 57-61.

137. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants / E. F. Bell, R. G. Strauss, J. A. Widness [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – T. 115. – № 6. – P. 1685-1691.

138. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns / G. Terrin, A. Passariello, M. De Curtis [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – T. 129. – № 1. – P. e40-45.

139. Reber, K. M. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology / K. M. Reber, C. A. Nankervis, P. T. Nowicki // *Clinics in Perinatology*. – 2002. – T. 29. – № 1. – P. 23-39.

140. Relationship between flow rate and NO production in postnatal mesenteric arteries / K. M. Reber, G. M. Mager, C. E. Miller, P. T. Nowicki // *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2001. – T. 280. – № 1. – P. 43-50.

141. Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis: a retrospective multicenter analysis / M. Kordasz, M. Racine, P. Szavay [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2022. – T. 181. – Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis. – № 3. – P. 933-939.

142. Risk factors of necrotizing enterocolitis in neonates with sepsis: A retrospective case-control study / Z.-L. Wang, Y. An, Y. He [et al.] // *International Journal of*

Immunopathology and Pharmacology. – 2020. – T. 34. – Risk factors of necrotizing enterocolitis in neonates with sepsis. – P. 2058738420963818.

143. Role of interleukin-10 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / C. N. Emami, N. Chokshi, J. Wang [et al.] // American Journal of Surgery. – 2012. – T. 203. – № 4. – P. 428-435.

144. Roles of nitric oxide and intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / A. Grishin, J. Bowling, B. Bell [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2016. – T. 51. – № 1. – P. 13-17.

145. Sanderson, I. R. The physicochemical environment of the neonatal intestine / I. R. Sanderson // The American Journal of Clinical Nutrition. – 1999. – T. 69. – № 5. – P. 1028S-1034S.

146. Severe Anemia Is Associated with Intestinal Injury in Preterm Neonates / B. Ozcan, O. Aydemir, D. U. Isik [et al.] // American Journal of Perinatology. – 2020. – T. 37. – № 6. – P. 603-606.

147. Sharma, R. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future / R. Sharma, M. L. Hudak // Clinics in Perinatology. – 2013. – T. 40. – A clinical perspective of necrotizing enterocolitis. – № 1. – P. 27-51.

148. Small intestinal intraepithelial TCR $\gamma\delta$ ⁺ T lymphocytes are present in the premature intestine but selectively reduced in surgical necrotizing enterocolitis / J.-H. Weitkamp, M. J. Rosen, Z. Zhao [et al.] // PloS One. – 2014. – T. 9. – № 6. – C. e99042.

149. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes / K. Muchantef, M. Epelman, K. Darge [et al.] // Pediatric Radiology. – 2013. – T. 43. – Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis. – № 11. – P. 1444-1452.

150. TGF- β 2 suppresses macrophage cytokine production and mucosal inflammatory responses in the developing intestine / A. Maheshwari, D. R. Kelly, T. Nicola [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – T. 140. – № 1. – P. 242-253.

151. The Impact of Maternal Antibiotics on Neonatal Disease / B. D. Reed, K. R. Schibler, H. Deshmukh [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2018. – T. 197. – P. 97-103.e3.
152. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts / S. Cruchet, R. Furnes, A. Maruy [et al.] // *Paediatric Drugs*. – 2015. – T. 17. – The use of probiotics in pediatric gastroenterology. – № 3. – P. 199-216.
153. Ultrasonography and radiography findings predicted the need for surgery in patients with necrotising enterocolitis without pneumoperitoneum / Y. He, Y. Zhong, J. Yu [et al.] // *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. – 2016. – T. 105. – № 4. – P. e151-155.
154. Unraveling the Microbiome of Necrotizing Enterocolitis: Insights in Novel Microbial and Metabolomic Biomarkers / C. Tarracchini, C. Milani, G. Longhi [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2021. – T. 9. – Unraveling the Microbiome of Necrotizing Enterocolitis. – № 2. – P. e0117621.
155. Urinary Claudin-2 Measurements as a Predictor of Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study / B. P Blackwood M D, D. R Wood B S, C. Y Yuan B S [et al.] // *Journal of Neonatal Surgery*. – 2015. – T. 4. – Urinary Claudin-2 Measurements as a Predictor of Necrotizing Enterocolitis. – № 4. – P. 43.
156. Urine protein biomarkers for the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis in infants / K. G. Sylvester, X. B. Ling, G. Y.-G. Liu [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2014. – T. 164. – № 3. – P. 607-612.e1-7.
157. Valenti, P. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack / P. Valenti, G. Antonini // *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. – 2005. – T. 62. – Lactoferrin. – № 22. – P. 2576-2587.
158. Versalovic, J. The human microbiome and probiotics: implications for pediatrics / J. Versalovic // *Annals of Nutrition & Metabolism*. – 2013. – T. 63 Suppl 2. – The human microbiome and probiotics. – P. 42-52.

159. Wilkins, T. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence / T. Wilkins, J. Sequoia // American Family Physician. – 2017. – T. 96. – Probiotics for Gastrointestinal Conditions. – № 3. – P. 170-178.
160. Intestinal fatty acid binding protein: marker of enterocyte damage in acute and chronic gastroenterological diseases / D. Kocsis, M. Papp, T. Tornai [et al.] // Orvosi Hetilap. – 2016. – T. 157. – Intestinal fatty acid binding protein. – № 2. – P. 59-64.
161. Schmid, K. O. A specially severe form of enteritis in newborn, enterocolitis ulcerosa necroticans. I. Pathological anatomy / K. O. Schmid // Osterreichische Zeitschrift Fur Kinderheilkunde Und Kinderfursorge. – 1952. – T. 8. – № 2. – P. 114-135.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Критерии для определения стадий НЭК по классификации Bell в модификации Walsh и Kliegman

Таблица 2 – Характеристика анализируемых лабораторных тестов и их временные этапы в зависимости от группы исследования

Таблица 3 – Уровни гемоглобина, гематокрита и эритроцитов у новорожденных

Таблица 4 – Концентрации гемоглобина, при которых рекомендована трансфузия эритроцитсодержащего компонента крови у недоношенных детей, в зависимости от их респираторного статуса и постнатального возраста (по R. Whyte, N. Kirpalani, 2011)

Таблица 5 – Сравнение частоты патологических состояний в анте- и интранатальном периодах у беременных женщин среди групп недоношенных новорожденных в зависимости от наличия НЭК

Таблица 6 – Сравнение групп детей с ранним и поздним началом НЭК с группой сравнения

Таблица 7 – Сравнение сопутствующей патологии и клинических исходов между детьми с НЭК и группой сравнения

Таблица 8 – Сравнение сопутствующей патологии и клинических исходов между группой с ранним началом и группой с поздним началом НЭК

Таблица 9 – Сравнение клинических признаков между группами

Таблица 10 – Сравнение результатов лабораторных исследований между группами в первые 72 часа жизни (T₁)

Таблица 11 – Сравнение результатов лабораторных исследований в момент клинических проявлений НЭК и на 14-16 сутки в группе сравнения (T₂)

Таблица 12 – Однофакторный анализ факторов риска раннего развития НЭК

Таблица 13 – Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов риска НЭК с ранним началом

Таблица 14 – Сравнение исследуемых групп относительно гестационного возраста (ГВ) и антропометрических показателей

Таблица 15 – Сравнение анамнестических данных у исследуемых групп

Таблица 16 – Сравнение сопутствующей патологии между группами

Таблица 17 – Сравнение клинических признаков между группами

Таблица 18 – Анализируемые лабораторные показатели

Таблица 19 – Сравнение лабораторных показателей между группами при рождении (Т₁)

Таблица 20 – Сравнение лабораторных показателей между группами в момент начала клинических проявлений НЭК (для группы I) и на 14 сутки жизни (для группы II) (Т₂)

Таблица 21 – Бинарная логистическая регрессия для влияния уровня гемоглобина и тромбоцитов при рождении на прогнозирование развития НЭК

Таблица 22 – Сравнение уровня БЖК (нг/мл) в исследуемых группах при рождении и на момент клинических проявлений НЭК (на 14 сутки в группе II)

Таблица 23 – Уровень БЖСК (нг/мл) в зависимости от стадии НЭК

Рисунок 1 – Этапы ретроспективного когортного исследования

Рисунок 2 – Этапы проспективного когортного исследования

Рисунок 3 – Сравнение клинических признаков НЭК между группами

Рисунок 4 – Различия в уровнях гемоглобина и количестве тромбоцитов между группами

Рисунок 5 – Статистически значимые различия между группами в момент клинических проявлений НЭК и на 14-16 сутки в группе сравнения (Т₂)

Рисунок 6 – Деление НЭК по стадиям в группе I

Рисунок 7 – Рентгенологические признаки некротизирующего энтероколита в исследуемой группе, %

Рисунок 8 – Частота открытого артериального протока (ОАП) в зависимости от НЭК

Рисунок 9 – Сравнение уровня БЖК при рождении между группами

Рисунок 10 – Динамика уровня БЖК при НЭК в зависимости от стадии

Рисунок 11 – Уровень БСЖК на момент установки диагноза НЭК

Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития НЭК от уровня БСЖК

Рисунок 13 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя БСЖК при рождении

Рисунок 14 – Концепция проведенного исследования