УДК 616.348-002-053.32

ФАКТОРЫ РИСКА НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Маммадова Т.А.

Научно-исследовательский институт имени К.Я. Фараджевой, Баку, e-mail: tukaz.mammadova@gmail.com

В статье рассматриваются результаты исследования факторов риска развития некротического энтероколита (НЭК) у доношенных новорожденных и особенности их комбинаций, влияющих на клиническое течение и исход этого заболевания. Факторы риска, способствующие проявлению НЭК среди доношенной популяции, следующие: гипоксия и/или асфиксия, внутриутробная инфекция, врожденные пороки сердца, пневмония, анемия, врожденные аномалии желудочно-кишечного тракта, гемолитическая болезнь новорожденных, задержка внутриутробного развития. Выявленные факторы риска НЭК у новорожденных, госпитализированных нами, можно разделить на три группы – гипоксически-ишемические, инфекционные и органические. В нашем исследовании гипоксически-ишемический фактор как основной составляет 63 %, инфекционный – 25 %, 12 % – аномалии желудочно-кишечного тракта. Для выявления этиологического значения антенатальных и интранатальных предрасполагающих причин, участвующих в формировании НЭК, был проведен анализ анамнестических данных матерей новорожденных. Исследование проводилось с января 2017 г. по май 2019 г. Обследованы 100 доношенных новорожденных с гестационным возрастом 37–42 недели. Эти дети прошли всестороннее клиническое и лабораторное обследование, а также в их плазме крови были определены уровни оксида азота (NO), эритропоэтина (EPO) и ионов кальция (Ca^{+2}). Мы выяснили достоверность диагностической значимости показателей этих биомаркеров, а также установили корреляционные изменения их уровней в зависимости от стадии некротического энтероколита.

Ключевые слова: НЭК, факторы риска, доношенные новорожденные, гипоксия, оксид азота, эритропоэтин

RISK FACTORS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN FULL-TERM NEWBORNS

Mammadova T.A.

Scientific Research Institute of Pediatrics, Baku, e-mail: tukaz.mammadova@gmail.com

The article discusses the results of a study of risk factors for necrotizing enterocolitis (NEC) in full-term newborns and the features of their combinations that affect the clinical course and outcome of this disease. The following risk factors contribute to the manifestation of NEC among the full-term population identified by us: hypoxia and / or asphyxia, intrauterine infection, congenital heart defects, pneumonia, anemia, congenital malformations of the gastrointestinal tract, hemolytic disease of the newborn, sepsis, intrauterine growth retardation. We can divide the risk factors that lead to development of NEK in the neonates that were hospitalised by us, into 3 – hypoxic-ischemic, infectious, and organic e.g. abnormalities in the gastrointestinal tract. In our study, the main factor was the hypoxic-ischemic factor with the share of 63 %, 25 % – infectious, 12 % – abnormalities of the gastrointestinal tract. An analysis of maternal medical history of antenatal and intranatal risk factors having etiological significance in the formation of NEC was carried out. The study was conducted from January 2017 to May 2019. 100 full-term newborns with a gestational age of 37–42 weeks were examined. These children underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, and also in their blood plasma levels of nitric oxide (NO), erythropoietin (EPO) and calcium ions (Ca^{+2}) were determined. We found out the reliability of the diagnostic significance of the indicators of these biomarkers, and also established a change in their levels depending on combinations of risk factors for NEC.

Keywords: NEC, risk factors, full-term newborns, hypoxia, nitric oxide, erythropoietin

Некротический энтероколит является одним из основных угрожающих жизни приобретенных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с многофакторной этиологией неонатального периода. Заболеваемость и смертность, связанные с этой болезнью, остаются высокими. Материалы клинических исследований ученых разных стран показывают, что частота смертности от НЭК колеблется в пределах 15–30 % [1, с. 201; 2, с. 83]. Несмотря на то что НЭК проявляется в основном у недоношенных новорожденных, но и среди доношенных частота встречаемости заболевания составляет 10–12,5 % от общего количества детей, пораженных этой болезнью [3, с. 9; 4, с. 2]. В последние годы наблюдается увеличение частоты встречаемости НЭК среди доношенных новорожденных [5, с. 494]. Тенденция повышения заболеваемости среди вовремя родившихся детей ставит под сомнение роль недоношенности как основного предрасполагающего фактора риска в возникновении болезни [6]. В связи с этим изучение НЭК у доношенных новорожденных становится более актуальным. Рождение детей путем кесарева сечения и улучшение качества неонатальной и реанимационной служб способствуют сохранению детей, перенесших гипоксию внутриутробно и в родах, имеющих тяжелые врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. НЭК у доношенных

новорожденных имеет фундаментальное этиологическое отличие от недоношенной группы гестационным возрастом, а с также локализацией патологического процесса в кишечнике и временем начала болезни [5, с. 494]. Интестинальная ишемическая реперфузия и инфекция являются наиболее важными факторами риска НЭК у доношенных новорожденных [7]. Нарушение кишечной микроциркуляции, характеризирующее патологический процесс при некротическом энтероколите, регулируется и контролируется балансом вазоконстрикции и вазодилатации. Компенсаторная централизация мозгового кровообращения при гипоксии осуществляется за счет повышения продукции эритропоэтина сосудистых эндотелиальных клеток [8, с. 34–40]. Вазоконстрикция, опосредованная ЭПО, способствует уменьшению периферического кровообращения в органах, в том числе и в кишечнике, в то время как вазодилатация реализуется первично оксидом азота. NO – это биохимический медиатор, который вовлечен во многие аспекты кишечного ишемического повреждения [9, с. 40–45]. При вазодилатации повышается риск контаминации кишечника патологическими бактериями и попадания их в кровеносное русло. Повышенная продукция оксида азота наблюдается также при бактериальной инвазии, которая является одним из важных условий формирования воспалительного процесса при НЭК [10, с. 368–75]. Гиперпродукция NO способствует внутриклеточной миграции ионов кальция (цитозольный кальций), чем и объясняется снижение его уровня в плазме. Известно так же, что внутриклеточный ион Ca^{+2} ингибирует производство NO путем стабилизации mRNA – messenger ribonucleic acid в макрофагах, подверженных действию бактериального эндотоксина [11]. При продолжении этого процесса и при отсутствии мер для предотвращения наступает некроз клеток и ткани соответственно. По этой причине мы ожидали повышения уровней ЭПО и NO и понижения уровня ион Ca^{+2} , что нами и наблюдалось [8, 9, 11].

В связи с высокой актуальностью указанной выше проблемы оптимизация ранней диагностики НЭК приобретает первостепенное значение [12]. Так как гипоксия и/или асфиксия являются основными предрасполагающими факторами риска развития заболевания, возникает необходимость выявления предиктивных биомаркеров, участвующих в модификации этого процесса. Эритропоэтин (ЭПО) и оксид азота (NO) служат медиаторами, индуцируемыми гипоксией, изменение уровней которых является одной из причин дисфункции эндотелия мезентериальных сосудов, имеющей место при гипоксическом поражении нервной системы и последующей интестинальной ишемии и реперфузии.

Цели исследования: выявить этиологическую структуру предрасполагающих факторов риска развития НЭК у доношенных новорожденных, изучить особенности их комбинаций, влияющих на клиническое течение и исход данного заболевания.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной проблемы нами были обследованы 100 доношенных новорожденных с диагнозом НЭК и 30 условно здоровых детей, которые составляли контрольную группу. Гестационный возраст у новорожденных контрольной группы варьировал в пределах 37–40 недель, а у основной группы был в пределах 37–42 недель. Масса тела у младенцев основной группы колебалась в пределах 2500–4400 г, а у контрольной – в пределах 2500–3700 г. 36 новорожденных основной группы принадлежали к женскому полу, а 64 – к мужскому. Были проведены антропометрические обследования, кроме веса, такие как измерение роста, окружностей головы и груди. Рост – 48–57см, окружность головы – 33–37 см, окружность груди – 31–36 см.

Для изучения антенатальных и интранатальных предрасполагающих причин был проведен анализ анамнестических данных у матерей новорожденных, таких как: возраст, форма родоразрешения, паритет беременности, паритет родов, осложнения родов, гинекологические заболевания, аборты, выкидыши, смертность в периоде новорожденности, ранний токсикоз, угроза прерывания беременности, анемия, экстрагенитальные заболевания.

Всем детям основной группы были проведены динамическое клиническое наблюдение, инструментальные обследования и лабораторные биохимическое, иммунологическое и бактериологическое исследования крови. У обеих групп новорожденных были определены уровни в плазме крови NO колориметрическим методом (Caymans Nitrate\Nitrite Colorimetric Assay Kit) на приборе ELISYS UNO HUMAN, ЭПО – иммуноферментным анализом Human (EPO) ELISA Kit, а ионы кальция – фотометрическим тестом на аппарате BioScreen MS-2000.

Статистическая обработка полученных цифровых данных проводилась по критериям *хи-квадрат Пирсена*, тест *Стьюдента* и корреляционных анализов по *р Спирмену и Пирсену*, с помощью программы EXCEL-2016.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами были выявлены этиологическая структура антенатальных, интранатальных факторов риска, а также влияние их комбинаций на клиническое течение и исход болезни. Из анализа анамнестических данных матерей выяснилось, что в качестве антенатальных и интранатальных факторов риска, приоритетных в нашем исследовании, можно считать следующие: паритет беременности, паритет родов, осложнения родов, наличие абортов и выкидышей, смертности в периоде новорожденности, ранний токсикоз, анемию и инфекционные заболевания во время беременности. Наличие перечисленных и сочетание этих факторов риска приводят к внутриутробной гипоксии плода. Несомненно, осложненное течение беременности и родов влияет на проявление перинатальных патологий. Следовательно, эти факторы риска создают предпосылки для реализации тяжелых степеней гипоксического поражения нервной системы в периоде новорожденности, тем самым участвуют в формировании НЭК.

Для изучения влияния антенатальных и интранатальных факторов риска со стороны матери на развитие НЭК у новорожденных мы провели анализ анамнестических данных по критерию хи-квадрат Пирсена с 1-й степенью свободы. Были сравнены дети контрольной группы с детьми, больными НЭК.

Из результатов нашего анализа следует, что наиболее важными материнскими антенатальными и интранатальными предрасполагающими факторами риска при НЭК у доношенной популяции являются: паритет беременности, паритет родов, аборты, смерть в периоде новорожденности, ранний токсикоз, анемия, осложнения родов, инфекционные заболевания матери, экстрагенитальные заболевания (болезни, способствующие внутриутробной гипоксии).

Таблица 1

Материнские антенатальные и интранатальные факторы риска у доношенных новорожденных с НЭК

Факторы риска со стороны матери	Контройная группа (n = 30)	НЭК больные (n = 100)	Результаты
Паритет беременности	23 76,7 ± 15,1%	37 68,5 ± 13,2%	$\chi^2 = 11,2$ $p < 0,001$
Паритет родов	29 96,7 ± 6,4%	36 66,7 ± 13,3%	$\chi^2 = 24,4$ $p < 0,001$
Гинекологические заболевания	2 6,7 ± 8,9%	5 9,3 ± 7,7%	$\chi^2 = 0,05$ $p = 0,8206$
Аборты	6 7,4 ± 9,4%	11 20,4 ± 7,0%	$\chi^2 = 3,82$ $p = 0,0505$
Выкидыши	5 16,7 ± 13,3%	8 14,8 ± 8,4%	$\chi^2 = 2,46$ $p = 0,1168$
Смерть в периоде новорожденности	0	8 14,8 ± 7,0%	$\chi^2 = 2311$ $p < 0,001$
Ранний токсикоз	10 33,3 ± 16,8%	47 87,0 ± 13,3%	$\chi^2 = 13,5$ $p < 0,001$
Угроза прерывания беременности	0	1 1,9 ± 3,6%	$\chi^2 = 3614$ $p < 0,001$
Анемия	7 23,3 ± 15,1%	29 53,7 ± 13,2%	$\chi^2 = 4,79$ $p < 0,001$
Осложнения родов	5 16,7 ± 13,3%	26 48,2 ± 13,0%	$\chi^2 = 10,7$ $p = 0,001$
Инфекция	0	21 38,9 ± 12,0%	$\chi^2 = 1593$ $p < 0,001$
Экстагенитальные заболевания	5 16,7 ± 13,3%	16 29,6 ± 10,4%	$\chi^2 = 24,4$ $p < 0,001$

Примечание: в таблице указаны среднее значение μ и 95% (p = 0,05) доверительный интервал (нижняя и верхняя граница).

χ^2 – результаты теста по критерию хи-квадрат Пирсена.

Степень свободы (df) = 1.

Таблица 2

Процентное соотношение факторов риска у доношенных новорожденных с НЭК

Количество больных доношенных новорожденных с НЭК							
Гипоксия и/или асфиксия	Внутриутробная инфекция (ВУИ)	Пневмония	Анемия	Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН)	Врожденный порок сердца	Задержка внутриутробного развития (ЗВУР)	Аномалии желудочно-кишечного тракта
77%	60%	21,6%	15,6%	12%	8,4%	6%	4,8%
И другие: 3 – с геморрагическим синдромом; 2 – с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы; 2 – двойни; 4 – с внутриутробной аномалией развития костной системы, 1 – с тромбоцитопатией, 1 – с муковисцидозом.							

Факторы риска, которые были выявлены среди исследуемых нами доношенных новорожденных, следующие: гипоксия и/или асфиксия, внутриутробная инфекция, врожденные пороки сердца, пневмония, анемия, врожденные пороки желудочно-кишечного тракта, гемолитическая болезнь новорожденных, задержка внутриутробного развития.

Факторы риска, приведшие к формированию некротического энтероколита у доношенных новорожденных, госпитализированных нами, можно разделить на три группы – это гипоксически-ишемические, инфекционные и органические, то есть пороки развития желудочно-кишечного тракта. В нашем исследовании на долю гипоксически-ишемического фактора как основного приходится 63 %, 25 % – на долю инфекционного фактора, 12 % – аномалии развития желудочно-кишечного тракта. К гипоксически-ишемическим факторам, которые были выявлены у этих детей, относятся следующие: гипоксия и/или асфиксия, врожденный порок сердца, анемия, гемолитическая болезнь новорожденных; к инфекционным – внутриутробная инфекция, пневмония. Пороки развития ЖКТ, выявленные у больных в исследуемой основной группе, следующие: атрезия ануса, аномалия ротации и фиксации кишечника, анальный стеноз, врожденная кишечная непроходимость. Несмотря на то что гипоксия остается основным предиктором возникновения НЭК у доношенных новорожденных, рождение детей путем кесарева сечения и кормление молочными смесями в сочетании повышают риск развития заболевания, способствуют более тяжелому клиническому течению и плохому исходу.

Для проведения исследования основная группа новорожденных в зависимости от стадии развития некротического энтероколита была разделена на три подгруппы:

I подгруппа – 54 больных с I стадией НЭК;

II подгруппа – 30 больных с II стадией НЭК;

III подгруппа – 16 больных с III стадией НЭК.

Статистическое тестирование уровней биомаркеров у больных с НЭК с применением критерия Стьюдента выявило повышение значений ЭПО, NO и понижение ионов Ca^{+2} по сравнению с показателями контрольной группы. Уровни маркеров у контрольной группы: ЭПО – 11,6 ± 0,1; NO – 36,3 ± 1,0; Ca^{+2} – 2,29 ± 0,05 (p = 0,05). Исследования показали, что при некротическом энтероколите отмечаются повышение уровней ЭПО, NO и понижение ионов Ca^{+2} в зависимости от стадии заболевания. Значение ЭПО при НЭК I повышается в 1,5 раза (17,3 ± 1,4; p = 0,05), NO – в 1,9 раза (68,0 ± 11,4; p = 0,05), при НЭК II – ЭПО в 1,7 раза (19,5 ± 1,9; p = 0,05), NO – в 2,5 раза (90,1 ± 18,7; p = 0,05), при НЭК III – ЭПО больше чем в 2 раза (23,8 ± 4,4; p = 0,05), NO – в 3 раза (107,2 ± 33,0; p = 0,05). А уровень ионов Ca^{+2} уменьшается при НЭК I в 1,7 раза (1,35 ± 0,25; p = 0,05), при НЭК II – в 2,2 раза (1,05 ± 0,23; p = 0,05), при НЭК III – в 3 раза (0,67 ± 0,29; p = 0,05). Устойчивая корреляция наблюдается между повышением содержания ЭПО и NO, понижением уровня ионов Ca^{+2} в плазме крови у доношенных новорожденных с некротическим энтероколитом и стадией болезни. По мере увеличения тяжести НЭК, то есть при ухудшении состояния больного, происходят все еще большее повышение и понижение их уровней соответственно. Следовательно, корреляционное изменение значений этих трех биомаркеров можно использовать не только для выявления болезни, но и для определения степени ее тяжести. Таким образом, ЭПО, NO и Ca^{+2} являются биомаркерами, идентифицирующими НЭК у доношенных новорожденных, позволяющими обнаружить тяжелые случаи болезни.

Выводы

Гипоксическое поражение нервной системы и инфекционная контаминация ки-

шечника младенца в раннем неонатальном периоде являются основными факторами риска НЭК у доношенных новорожденных. Рождение детей путем кесарева сечения и последующее за этим нарушение заселения кишечника новорожденного нормальной комменсальной микрофлорой, кормление молочными смесями в сочетании могут создать неблагоприятные условия, влияющие на клиническое течение и исход болезни. NO, ЭПО и Ca^{+2} являются достоверными биомаркерами, корреляционные изменения которых могут быть использованы не только для идентификации НЭК, но и для выявления более тяжелых случаев болезни.

Список литературы

1. Gephart S.M.,Wetzel C., Krisman B. Prevention and early recognition of necrotizing enterocolitis, a tale of two tools. Adv Neonatal Care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses. 2014. V. 14 (3). P. 201–210. DOI: 10.1097\ANC.00000000000000063.

2. Watkins D.J., Besner G.E. The Role of the Intestinal Microcirculation in Necrotizing Enterocolitis. Semin Pediatr Surg. 2013. V 22 (2). P. 83–7. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.004.

3. Wang K., Tao G., Sun Z., Sylvester K. G. Recent Potential Noninvasive Biomarkers in Necrotizing Enterocolitis. Gastroenterology Research and Practice. 2019. V. (5). P. 1–9.

4. Abbo O., Harper L., Michel J., Ramful D., Breden A., Sauvat F. Necrotizing Enterocolitis in Full Term Neonates: Is There Always an Underlying Cause? Journal of Neonatal Surgery. 2013. V. 2. P. 2–29.

5. Maayan-Metzger A., Itzchak A., Mazkereth R. and Kuint J. Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: Case Control Study and Review of the Literature. Journal of Perinatology. 2004 V. 24. P. 494–499.

6. Ahle M., Drott P., Elfvin A., Andersson R. E. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study/ journals.plos.org. 2018. DOI: 10.1371\journal.pone.0194352.

7. Stefanutti G. Novel experimental therapies for intestinal ischaemia and reperfusion injury. Doctoral thesis submitted for a PhD in Pediatric Surgery. UCL (University College London). 2011. 315 p.

8. Nowicki P.T., Caniano D.A., Hammond S., Giannone P.J., Besner G.E, Reber K.M., Nankervis C.A. Endothelial nitric oxide synthase in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. J. Pediatr. 2007. V. 150. N 1. P. 40–45.

9. Dzik J.M., Dobrzanska A., Gruszfeld D., Walajtys-Rode E. Nitric oxide metabolitis in the urine of full-term and preterm infants. Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society. 2002. V. 44 (4). P. 368–375.

10. Beleslin-Cokic B., Cokic V.P., Suresh S., Wirt S., Noguch C.T. Nitric oxide and hypoxia stimulate erythropoietin receptor via MAPK kinase in endothelial cells. 2014. V. 92. P. 34–40.

11. Korhonen R. Regulation of Inducible Nitric Oxide Production in Activated Macrophages. Academic Dissertation of Faculty of Medicine of the University of Tampere. Medical School of the University of Tampere. 2002. 90 p.

12. Markel A., Engelstad H., Poindexter B.B. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: how to identify infants for novel therapies. J. Clin. Neonatal. 2014. V. 3 (1). P. 1–9. DOI: 10.4103\2249-4847.128717.