

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА****Ж. О. Атакулов, Л. М. Гарифуллина, М. Фозилжон-зода**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, недоношенность, воспаление, ишемия кишечника.**Tayanch soʻzlar:** nekrotik enterokolit, erta tugʻilish, yalligʻlanish, ichak ishemiyasi.**Key words:** necrotizing enterocolitis, prematurity, inflammation, intestinal ischemia.

Статья посвящена современным методам ранней диагностики и лечения некротизирующего энтероколита (НЭК), который является одним из основных проблем педиатрии и детской хирургии. В статье представлен обзор актуальных и последних исследований о современных методах диагностики и лечения НЭК.

NEKROTİK ENTEROKOLITNI TASHXISLASH VA DAVOLASHNING ZAMONAVIY JIHATLARI**J. O. Atakulov, L. M. Garifullina, M. Foziljon-zoda**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Maqolada pediatriya va bolalar jarrohligining asosiy muammolaridan biri boʻlgan nekrotik enterokolit (NEK) va unga erta tashxis qoʻyish va davolashning zamonaviy usullariga bagʻishlangan. Maqolada NEK diagnostikasi va davolashning zamonaviy usullari boʻyicha dolzarb va soʻnggi tadqiqotlar haqida umumiy maʼlumot berilgan.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS**J. O. Atakulov, L. M. Garifullina, M. Foziljon-zoda**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

The article is devoted to modern methods of early diagnosis and treatment of necrotizing enterocolitis (NEC), which is one of the main problems of pediatrics and pediatric surgery. The article provides an overview of current and recent research on modern methods of diagnosis and treatment of NEC.

В последние годы в связи с развитием медицинской помощи недоношенным младенцам заболеваемость некротизирующим энтероколитом (НЭК) увеличивается. Несмотря на достижения в области интенсивной терапии новорожденных и улучшение исходов при ряде других состояний, поражающих недоношенных детей исходы данного заболевания остаются неудовлетворительными.

Введение. Последние научные статистические данные показывают, что НЭК является причиной 10% смертности в структуре неонатальной патологии, в то время как 61% выживших испытывают значительную задержку в развитии нервной системы [1,2]. НЭК является основной причиной кишечной недостаточности у детей, причем около 10% выживших после НЭК нуждаются в парентеральном питании в возрасте одного года [3,4]. Это оказывает серьезное влияние на благосостояние семьи и создает значительное пожизненное финансовое бремя для системы здравоохранения и социального обеспечения.

Поначалу симптомы НЭК могут проявляться медленно и незаметно, включая непереносимость пищи, вздутие живота, но могут быстро прогрессировать до молниеносного НЭК с такими характерными признаками, как пневматоз кишечника и/или газообразование в воротной вене [6,9,10,13,17]. У новорожденных с НЭК, которым требуется хирургическое вмешательство для удаления перфорированных участков кишечника, уровень смертности оценивается в пределах 20-50%, что является самым высоким показателем смертности среди новорожденных, нуждающихся в хирургическом вмешательстве [18]. По оценкам, в среднем новорожденные, не нуждающиеся в хирургическом вмешательстве, находятся в отделении интенсивной терапии новорожденных (ОРИТ) на 20 дней дольше, в сравнении с новорожденными, нуждающимися в хирургическом вмешательстве [19].

Предикторы некротизирующего энтероколита. Патофизиология НЭК является многофакторной, считается, что общие факторы риска включают: недоношенность, низкий вес при рождении, хориоамнионит, TORCH инфекции у матери, искусственное вскармливание, продолжительная и нерациональная антибиотикотерапия, гипоксия, ИВЛ и многое другое [2,3,15,16,18,22,23]. Исследования патофизиологии НЭК позволили дополнительно выявить такие факторы риска, как генетическая предрасположенность, незрелость кишечника, изменения тонуса микрососудов и аномальная микробная колонизация [9,10,17,24]. Кроме того, большинство исследований показывают, что генетические варианты, приводя-

щие к активизации нижестоящих сигнальных рецепторов Toll-подобного рецептора-4 (TLR-4)- рецептора врожденного иммунитета, могут повышать риск развития НЭК [24]. Исследования показали, что воспалительные цитокины, участвующие в TLR, такие как IL-6 и IL-8, повышены на момент постановки диагноза НЭК, а также могут быть повышены на ранних стадиях заболевания [30-33]. Уровень обоих этих цитокинов повышается в течение первых двух-четырех часов после поражения, а затем постепенно снижается [14,15].

В исследованиях сравнивались микробиота недоношенных новорожденных, у которых развивается НЭК, по сравнению с контрольными новорожденными. Результаты показали, что НЭК приводит к появлению необычных видов кишечной микрофлоры и общему снижению разнообразия микробиоты [16,22-24]. Такое сокращение разнообразия микробиома может сделать новорожденных более восприимчивыми к инфекционным заболеваниям, особенно когда вредные бактерии могут быть занесены через катетеризацию и энтеросолюбильное кормление [5,6].

Также было доказано, что искусственное вскармливание без дополнительного грудного молока увеличивает риск развития НЭК в 6,4 раза [13,17,18]. Кроме того, фармакологические препараты, такие как антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов, индометацин, токолиз индометацина и приём глюкокортикоидов также повышает риск развития у новорожденного НЭК [13,19-21].

Диагностика некротизирующего энтероколита у новорожденных. Кишечные заболевания, такие как септическая кишечная непроходимость кишечника и очаговая перфорация кишечника, имеют схожие клинические признаки, включая вздутие живота и общее клиническое ухудшение. Однако ранняя и дифференциальная диагностика очень важна для эффективного лечения. Для диагностики НЭК и дифференциации его от других заболеваний уже давно разработаны критерии балльных систем, таких как определение Вермонт-Оксфордской сети, критерии Белла, балльная оценка конкретного месяца беременности и другие [11-14]. Совсем недавно машинное обучение стало применяться для того, чтобы отличать младенцев с НЭК от детей с другими заболеваниями. В одном исследовании эти методы использовались для того, чтобы с поразительной точностью отличить НЭК от очаговой перфорации кишечника [15].

В последние годы возрос интерес к метаболомному и протеомному подходу к выявлению биомаркеров для диагностики НЭК. У младенцев с НЭК были исследованы различные образцы, в том числе кал, сыворотка, моча, ткани кишечника и образцы буккального мазка [17].

Еще один метод, хорошо известный в педиатрии, но редко применяемый при НЭК-это вариабельность сердечного ритма. [21]. В исследовании 245 младенцев, из которых 32 имели НЭК, была рассчитана вариабельность сердечного ритма с использованием данных электрокардиограммы (ЭКГ) в сочетании с панелью уровней цитокинов в крови для диагностики НЭК. Снижение вариабельности сердечного ритма было связано с диагнозом НЭК, хотя изучаемые цифры были низкими, а клиническая полезность этого исследования ограничена [12]. Учитывая способность вариабельности сердечного ритма можно улучшить диагностику и прогнозировать исходы неонатального сепсиса, это, безусловно, требует дальнейших исследований [13-14].

Биомаркеры. В последние годы было опубликовано много многообещающих исследований. Во-первых, авторы ретроспективного исследования в Великобритании, в котором приняли участие 191 младенец с неперфорированным НЭК, предположили, что соотношение сывороточного с-реактивного белка (СРБ) к сывороточному альбумину может предсказать хирургическое вмешательство, а также смертность [17]. Соотношение СРБ/альбумин ≥ 3 на 2-й день диагностики НЭК оказалось наиболее эффективным предиктором хирургического вмешательства. Это исследование представляет наибольший интерес для такой группы как пациенты с неперфорированным заболеванием, где принятие решений наиболее затруднено [16], и результаты перспективного использования этого метода весьма многообещающи. В другом недавнем исследовании, основанном на легкодоступных клинических данных, ретроспективно изучался вопрос о том, может ли профиль коагуляции через 12 часов после диагностики заболевания предсказать хирургическое вмешательство [18]. У 114 младенцев с частотой хирургических вмешательств 40 % наличие коагулопатии определя-

лось как количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, активированное частичное тромбопластиновое время более 45,4 секунды или международное стандартизированное протромбиновое отношение более 1,3. Ретроспективно относительно легко определить, в какой момент была диагностирована НЭК, но в реальных условиях это сложнее.

Радиологические методы диагностики. УЗИ брюшной полости была исследована как радиологический метод определения хирургического и медикаментозного НЭК. Практическим ограничением УЗИ является то, что она требует наличия сонографа с опытом использования УЗИ при НЭК и приводит к моментальному снимку абдоминальных признаков на момент исследования. Поскольку это не рутинная практика, ее может быть сложно организовать в реальности [11].

Альтернативным рентгенологическим методом, который впервые был исследован для того, чтобы отличить медикаментозную визуализацию от хирургической, является компьютерная томография (КТ). В ходе исследования, в котором обследовались 34 младенца с клиническими и рентгенологическими признаками НЭК, 21 младенцу была проведена двухэнергетическая компьютерная томография брюшной полости [16]. Средний вес младенцев на момент визуализации составлял чуть более 1,3 кг при стандартном отклонении $\pm 0,53$ кг. Ишемия кишечника была выявлена у 9 младенцев, которым впоследствии была проведена лапаротомия, в ходе которой была обнаружена ишемия кишечника, подтвержденная гистологически. Этот высокоэффективный подход имеет те же ограничения, что и наш, поскольку для интерпретации результатов требуется высококвалифицированный детский рентгенолог, и он позволяет получить снимок внутрибрюшных признаков на момент проведения сканирования. Ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ) также приобрело интерес в последние годы, и многие исследования изучают полезность этого метода в диагностике НЭК. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе были обобщены 6 исследований, в которых приняли участие 462 ребенка, оценивающие использование УЗИ для диагностики НЭК (25). Ряд признаков УЗИ был взят индивидуально, включая портальный венозный газ, свободный воздух, пневматоз кишечника, истончение стенок кишечника и простой асцит.

Все эти новые исследования открывают перспективы для ранней диагностики заболеваний, однако существует ряд ограничений, которые необходимо преодолеть, прежде чем использовать их в клинической практике. Большинство из них связано с внедрением этих методов в современные электронные медицинские карты и системы мониторинга в режиме реального времени. Даже самые точные методы прогнозирования, разработанные на основе передовых методов статистики и машинного обучения, должны быть внедрены в прикроватные системы, чтобы передавать эти ранние диагностические критерии врачам в режиме реального времени. Есть надежда, что раннее лечение, включая назначение антибиотиков, прекращение энтерального питания, расширенный мониторинг и полиорганную поддержку, ограничит прогрессирование заболевания. Это предположение еще предстоит подтвердить.

Медикаментозная терапия НЭК состоит из введения антибиотиков широкого спектра действия, голодания и начала парентерального питания. Продолжительность голодания варьируется в зависимости от клинических, лабораторных и инструментальных показателей [18]. Последние данные свидетельствуют о том, что раннее начало энтерального питания связано с меньшим количеством осложнений, меньшей продолжительностью антибиотикотерапии, более быстрым переходом к соответствующему возрасту питанию и более коротким пребыванием в стационаре [19, 20]. В недавнем обзоре [5] говорится о том, что у пациентов с 1 и 2 стадиями заболевания голодание должно продолжаться в течение 7-14 дней. В противоположность этому, мета-анализ сообщил об отсутствии существенной разницы в осложнениях при энтеральном питании до 5-го дня [19]. Длительное энтеральное голодание может иметь множественные негативные последствия: благоприятствует развитию дефицита витаминов и питательных веществ, определяет атрофию слизистой оболочки кишечника, способствует чрезмерному росту бактерий длительное парентеральное питание, усиливающее его инфекционные и метаболические осложнения.

Клиницисты должны возобновить энтеральное питание, как только наступит улучшение состояния, свидетельствующее о стабильности жизненно важных показателей, абдоминальном физикальном осмотре и нормализации лабораторных показателей и рентгенологи-

ческих признаков. Идентификация биомаркеров (интерлейкины, ПБЖК, кишечная щелочная фосфатаза) [21, 22], способные отражать тяжесть НЭК и восстановление кишечника, могли бы помочь персонализировать момент возобновления энтерального питания, минимизируя последствия длительного голодания. Помимо подходящего времени возобновления энтерального питания, важным фактором является тип используемой молочной смеси. Хотя превосходство грудного молока является неоспоримым, неизвестно, какая смесь - адаптированная или гидролизованная - предпочтительнее, если грудное молоко недоступно.

Парентеральное питание. Новорожденным с НЭК следует начинать раннее парентеральное питание, содержащее соответствующее количество аминокислот (3,5-4 г/кг/сут) для поддержания азотистого баланса, улучшения набора веса и восстановления поврежденных тканей [1,23,24,25]. Парентеральное питание может быть прекращено, когда потребности в питании могут быть адекватно удовлетворены энтеральным питанием. Длительное парентеральное питание связано с повышенным риском инфекций и метаболических нарушений, таких как дислипидемия и заболевания печени. Основными метаболическими осложнениями парентерального питания являются заболевания печени и кишечная недостаточность [26]. Частота этих осложнений может быть улучшена путем сокращения продолжительности парентерального питания, рекомендации циклических инфузий и использования соответствующих липидных смесей.

Хирургическое лечение. Принцип хирургического вмешательства при НКК заключается в уменьшении контаминации и сепсиса путем контроля перфорации кишечника и резекции нежизнеспособной кишки [12-13]. Существует множество хирургических подходов, включая перитонеальное дренирование, лапаротомию с резекцией кишечника или без нее, энтеростомическое образование или первичный анастомоз и временное формирование лапаростомы (19). Одним из вариантов хирургического вмешательства при перфоративном НЭК является установка внутрибрюшинного дренажа, а не проведение лапаротомии. Это менее инвазивно, быстрее и снижает физиологическую нагрузку на младенца. Запланированный анализ подгрупп показал, что у младенцев с предполагаемым диагнозом НЭК смерть или нарушение развития нервной системы наблюдались чаще у детей с начальным перитонеальным дренажем (85%), чем при лапаротомии (69%).

Протоколизация всех областей медицины становится все более популярной. Такой подход обеспечивает стандартизацию и практику, основанную на фактических данных, даже в редко встречающихся условиях, таких как НЭК. В недавнем многоцентровом исследовании, проведенном в Соединенных Штатах, был описан их протокол для определения хирургического подхода при НЭК или фокальной перфорации кишечника и связанные с этим исходы [9]. Авторы сообщают, что перитонеальный дренаж или лапаротомия проводится у пациентов с хирургической НЭК или фокальной перфорацией кишечника в зависимости от веса, возраста и результатов рентгенографии брюшной полости. Пациенты с дренажем находились под тщательным наблюдением с плановым удалением дренажа через 7 дней, но лапаротомия проводилась при ухудшении состояния или отсутствии улучшения. Несмотря на это, после внедрения протокола не наблюдалось никаких улучшений в выживаемости, и ожидаются дальнейшие исследования об этом.

Выводы. На сегодняшний день существует большой интерес к текущим исследованиям всех аспектов НЭК, как подчеркивается в этом обзоре. Многоцентровое сотрудничество имеет важное значение в этой тяжелой патологии, особенно при изучении подгрупп, таких как группы с хирургическим НЭК. Важными областями для дальнейшей работы являются раннее выявление заболевания и улучшение прогнозирования, что включает в себя раннее выявление потребности в лечении, эскалацию и потребность в хирургическом вмешательстве. На эти вопросы будет легче ответить в век здравоохранения, основанного на технологиях, электронных картах пациентов и передовых статистических методов, включая машинное обучение. ИИ, включая методы машинного обучения и нейронные сети, демонстрирует потенциал в раннем выявлении и прогнозировании исходов НЭК. Используя большие объемы клинических данных, ИИ способен выявлять сложные паттерны, недоступные традиционным статистическим методам. Например, Харламова и соавторы (2023) разработали нейросетевые модели для диагностики заболеваний и прогнозирования их исходов у новорожденных, что способствует повышению точности и своевременности медицинских вме-

шательств. Способность исследований решать эти проблемы зависит от качества сбора данных, и сейчас, как никогда, важно обеспечить правильную идентификацию пациентов с НЭК в наборах данных. Благодаря скоординированным усилиям педиатров и детских хирургов, заинтересованных в этом тяжелом состоянии, есть надежда, что нынешние плохие результаты улучшатся для будущих поколений с НЭК.

Резюме. В последние годы активно развиваются методы ранней диагностики и прогнозирования НЭК, включая использование биомаркеров, ультразвука и машинного обучения, что может улучшить исходы лечения. Однако для успешного применения новых технологий необходимы дальнейшие исследования и оптимизация клинических протоколов.

Использованная литература:

1. Агакиду Э., Агакидис С., Гика Х., Сарафидис К. Новые биомаркеры для прогнозирования и ранней диагностики некротизирующего энтероколита в эпоху метабономики и протеомики. *Front Pediatr.* 2020;8:602255. DOI: 10.3389/fped.2020.602255.
2. Белл М.Дж., Тернберг Дж.Л., Фейгин Р.Д., Китинг Дж.П., Маршалл Р., Бартон Л., Бротертон Т. Неонатальный некротизирующий энтероколит. Терапевтические решения на основе клинической стадии. *Ann Surg.* 1978;187(1):1-7. DOI: 10.1097/0000658-197801000-00001. PMID: 413500; PMCID: PMC1396409.
3. Беллодас Санчес Дж., Кадрофске М. Некротизирующий энтероколит. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(3):e13569.
4. Бергхольц Р., Беттчер М., Рейнсахаген К., Венке К. Сложный гастрошизис — это другая сущность по сравнению с простым гастрошизисом, влияющая на заболеваемость и смертность: систематический обзор и мета-анализ. *J Pediatr Surg.* 2014;49(10):1527-1532.
5. Вертхаймер Ф., Арчинью Р., Никлас В. Некротизирующий энтероколит: повышение осведомленности врача общей практики. *Pediatr Rev.* 2019;40(10):517-527.
6. Войковска-Мах Й., Розанска А., Боршевска-Корнацка М. и др. Некротизирующий энтероколит у недоношенных детей: эпидемиология и потребление антибиотиков в отделениях интенсивной терапии новорожденных польской неонатологической сети в 2009 году. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e92865.
7. Ганджи Н., Ли Б., Ли С., Пьеро А. Некротизирующий энтероколит: последние достижения в лечении с трансляционным потенциалом. *Pediatr Surg Int.* 2023;39(1):205. DOI: 10.1007/s00383-023-05476-0.
8. Джиллинг Т., Саймон Д., Лу Дж. и др. Роли бактерий и TLR4 в моделях некротизирующего энтероколита у крыс и мышей. *J Immunol.* 2006;177(5):3273-3282.
9. Кавелл Б. Резервуарная и опорожняющая функция желудка недоношенного младенца. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1982;296:60-61.
10. Ким Дж.Х., Сампатх В., Агитсер Д. Проблемы диагностики некротизирующего энтероколита. *Pediatr Res.* 2020;88(Дополнение 1):16.
11. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Шишкина Т.Н., Михалев И.А., Арса А.В., Чеботаева Л.И. Диагностика и лечение некротического энтероколита у недоношенных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;6:18-25.
12. Лау К., Смит Э.О., Шанлер Р.Дж. Координация сосания-глотания и глотания-дыхания у недоношенных младенцев. *Acta Paediatr.* 2003;92(6):721-727.
13. Лин П.В., Столл Б.Дж. Некротизирующий энтероколит. *Lancet.* 2006;368(9543):1271-1283.
14. Луре А.К., Ду Х., Блэк Э.В., Айронс Р., Лемас Д.Дж., Тейлор Дж.А. и др. Использование анализа машинного обучения для помощи в дифференциации между некротизирующим энтероколитом и спонтанной перфорацией кишечника: новый инструмент прогностического анализа. *J Pediatr Surg.* 2021;56(10):1703-1710. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.11.008.
15. Мшвилдадзе М., Ной Дж., Шустер Дж., Териак Д., Ли Н., Май В. Экология кишечной микрофлоры у недоношенных младенцев, оцененная с помощью некультурных методов. *J Pediatr.* 2010;156(1):20-25.
16. Нг П.С. Биомаркеры некротизирующего энтероколита. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(1):33-38.
17. Нг П.С., Ли К., Вонг Р.П. и др. Провоспалительные и противовоспалительные цитокиновые реакции у недоношенных младенцев с системными инфекциями. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(3):F209-213.
18. Пател Р.М., Андервуд М.А. Пробиотики и некротизирующий энтероколит. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(1):39-46. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.008.
19. Петриду Э., Ричардсон Д.К., Десиприс Н. и др. Оценка исходов в греческих отделениях интенсивной терапии новорожденных с использованием шкалы SNAP. *Pediatrics.* 1998;101(6):1037-1044.
20. Ричардсон Д.К., Грей Дж.Е., МакКормик М.С., Воркман К., Голдманн Д.А. Шкала физиологической тяжести SNAP для неонатального отделения интенсивной терапии. *Pediatrics.* 1993;91(3):617-623.
21. Синки Р.Г., Хабли М.А., Саут А.П. и др. Сонографические маркеры неблагоприятных неонатальных исходов у плодов с гастрошизисом. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):275.e1-275.e7.
22. Стоут Г., Ламберт Д.К., Баер В.Л. и др. Некротизирующий энтероколит в первую неделю жизни: многоцентровое исследование «случай-контроль». *J Perinatol.* 2008;28(8):556-560.

23. Таннер С.М., Беррихилл Т.Ф., Элленбург Дж.Л. и др. Патогенез некротизирующего энтероколита: моделирование врождённого иммунного ответа. *Am J Pathol.* 2015;185(1):4-16.
24. Войковска-Мах Й., Розанска А., Боршевска-Корнацка М. и др. Некротизирующий энтероколит у недоношенных: эпидемиология и антибиотики в польских ОРИТ. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e92865.
25. Вертхаймер Ф., Арчинью Р., Никлас В. Некротизирующий энтероколит: повышение осведомлённости врачей общей практики. *Pediatr Rev.* 2019;40(10):517–527.
26. Юсупов Ш. А., Шамсиев А. М., Атакулов Ж. О. АК Шахриев Экспериментальное обоснование эффективности озонотерапии при перитоните у детей //журнал: Детская хирургия//издатель: Открытое акционерное общество Издательство Медицина. – 2021. – Т. 25. – №. S1.