

О. С. Яблонь¹, Н. П. Чернопищук¹, П. С. Русак^{2,3}, А. П. Коноплицька¹

Некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей, які померли: причини, фактори ризику летальності, гістологічні зміни в стінці КИШКИ

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України

²Національний медичний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

³КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної ради, Україна

Paediatric Surgery (Ukraine).2022.1(74):70-78; doi 10.15574/PS.2022.74.70

For citation: Yablon OS, Chornopyschuk NP, Rusak PS, Konoplytska AP. (2022). Necrotizing enterocolitis in preterm infants with poor outcome: causes, risk factors for mortality, histological changes of the intestinal lining. Paediatric Surgery (Ukraine). 1 (74): 70–78. doi: 10.15574/PS.2022.74.70.

Незважаючи на досягнення в технологіях діагностики та лікування некротичного ентероколіту (НЕК), пов'язані з ним рівні захворюваності та смертності пацієнтів залишаються високими.

Мета – встановити фактори ризику летальності від НЕК у передчасно народжених дітей, а також проаналізувати гістологічні зміни в стінці кишки при цьому захворюванні.

Матеріали та методи. Проаналізовано перебіг НЕК у 21 передчасно народженої дитини, які померли від цього захворювання (група 1, n=21), протягом 3 років. Для встановлення факторів ризику летальних наслідків показники дітей групи 1 проведено порівняння з перебігом НЕК у дітей, які вижили, з аналогічними стадіями зазначеного захворювання (група 2, n=43). Використано такі методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, гістологічні та статистичні.

Результати. За даними дослідження, основною причиною тяжких стадій НЕК у недоношених дітей є інфекція, діагностована в усіх дітей з НЕК III стадії, часто в поєднанні з тяжкою асфіксією.

Виявлено, що ризик летальності дітей з НЕК підвищується за наявності таких факторів: чоловіча стать (OR=4,675; $\chi^2=7,679$; p=0,006) – у 4 рази; запальні зміни в плаценті (OR=6,139; $\chi^2=10,501$; p=0,002) – у 6 разів; переливання еритроцитів у дітей (OR=8,262; $\chi^2=8,557$; p=0,004) – у 8 разів; тромбоцитопенія (OR=4,320; $\chi^2=4,866$; p=0,028) – у 4 рази; розвиток поліорганної недостатності (OR=12,364; $\chi^2=17,578$; p<0,001) та синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (OR=10,725; $\chi^2=14,592$; p<0,001) – відповідно у 12 та 11 разів; позитивні симптоми – набряк передньої черевної стінки (OR=14,025; $\chi^2=19,258$; p<0,001) та розширення судин на передній черевній стінці (OR=5,333; $\chi^2=5,444$; p=0,02) – у 14 і 5 разів відповідно; кишковий пневматоз під час рентгенологічного дослідження органів черевної порожнини (OR=6,840; $\chi^2=6,867$; p=0,009) та наявний випіт у черевній порожнині під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (OR=8,750; $\chi^2=14,448$; p<0,001) – у 7 і 9 разів відповідно.

Під час гістологічного дослідження стінки кишки з НЕК лімфогістіоцитарна інфільтрація підслизової оболонки свідчить про перинатальну гіпоксію та її вирішальну роль у танатогенезі захворювання, тоді як поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна інфільтрація пов'язана з перинатальною інфекцією. У 15 (71,4%) дітей були зміни обох типів, що свідчить про змішану етіологію ураження кишечника.

Висновки. За результатами дослідження підтверджено, що НЕК є тяжким захворюванням новонароджених, яке має високий рівень летальності. Тяжкі стадії (III А та Б) НЕК виникають на тлі інфекції, часто в поєднанні з асфіксією. Виявлені фактори ризику летальності від НЕК дадуть змогу поліпшити прогноз перебігу цього захворювання, виявити дітей, які потребують підвищеної уваги лікарів до лікування та подальшого ведення цих пацієнтів із застосуванням превентивних технологій. Вроджені вади

кишечника в поєднанні з недоношеністю призводять до розвитку НЕК, погіршення його перебігу (аж до III стадії), а також передбачають негативний прогноз перебігу захворювання.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: некротичний ентероколіт, передчасно народжені діти, фактори ризику летальності, гістологічні зміни.

Necrotizing enterocolitis in preterm infants with poor outcome: causes, risk factors for mortality, histological changes of the intestinal lining

O. S. Yablon¹, N. P. Chornopyshchuk¹, P. S. Rusak^{2,3}, A. P. Konopliiska¹

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

³Municipal Non-profit Enterprise «Zhytomyr Regional Children's Clinical Hospital» of Zhytomyr Regional Council, Ukraine

Despite advances in the diagnosis and treatment of necrotizing enterocolitis (NEC), the associated morbidity and mortality rates remain high.

Purpose – to establish risk factors for mortality of necrotizing enterocolitis in preterm born infants, as well as to analyze histological changes of the intestinal lining.

Materials and methods. The course of NEC in 21 preterm neonates who died of this disease (group 1, n=21) over a period of 3 years was analyzed. To establish risk factors for mortality rate health indicators of children in group 1 were compared with the course of NEC in children who survived with similar stages of the disease (group 2, n=43). The following research methods were used: general clinical, laboratory, instrumental, histological and statistical.

Results. Our data show that the main causes of severe stages of NEC in preterm infants is infection, often in combination with severe asphyxia. The identified risk factors for mortality allowed to establish that the risk of death for children with NEC was associated with: male sex (OR=4.675; $\chi^2=7.679$; $p=0.006$) – increases the risk for mortality by 4 time; inflammatory changes in the placenta (OR=6.139; $\chi^2=10.501$; $p=0.002$) – increases the risk by 6 times; red blood cell transfusion in children (OR=8.262; $\chi^2=8.557$; $p=0.004$) – increases the risk by 8 times; thrombocytopenia (OR=4.320; $\chi^2=4.866$; $p=0.028$) – increases the risk by 4 time; the developmen of multiple organ system failure (OR=12.364; $\chi^2=17.578$; $p<0.001$) and DIC syndrome (OR=10.725; $\chi^2=14.592$; $p<0.001$) – increases the risk by 12 and 11 times, respectively; the positive symptoms – oedema of the anterior abdominal wall (OR=14.025; $\chi^2=19.258$; $p<0.001$) and vasodilation of the anterior abdominal I wall (OR=5.333; $\chi^2=5.444$; $p=0.02$) – increases the risk by 14 and 5 times, respectively; the intestinal pneumatosis on abdominal when x-ray detected (OR=6.840; $\chi^2=6.867$; $p=0.009$) and the peritoneal effusion detected by abdominal ultrasound (OR=8.750; $\chi^2=14.448$; $p<0.001$) – increases the risk of mortality by 7 and 9 times, respectively.

During histological examination of the intestinal wall with NEC lymphohistiocytic infiltration of submucosa indicates perinatal hypoxia and its crucial role in the thanatogenesis of the disease, while polymorphonuclear segmental neutrophil infiltration is associated with perinatal infection. In 15 children (71.4%) changes of both types were noted, which indicates mixed etiology of intestinal lesions.

Conclusions. Study results confirmed that necrotizing enterocolitis is a serious disease of newborns with a high mortality rate. The severe forms of NEC occur against the background of infection in combination with hypoxia. The obtained risk factors for the mortality rate of NEC allow to improve the prognosis of the course of this disease, will provide an opportunity to identify children who need increased attention of doctors to the treatment and further management of these patients with the use of preventive technologies that can prevent catastrophic consequences. The presence of congenital intestinal defects in combination with premature birth contribute to the development and aggravate the course of NEC, up to the development of stage III and a negative prognosis of the disease.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of all participating institutions. The informed consent of the parents of patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: necrotizing enterocolitis, preterm neonates, risk factors for mortality, histological changes.

Вступ

Некротичний ентероколіт (НЕК) – набуте загрозливе для життя запальне захворювання кишечника переважно новонароджених із гестаційним віком до 32 тижнів, яке має різні клінічні прояви пошкодження кишечника – від симптомів запалення

до розвитку некрозу та перфорацій [12]. Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні цієї патології, пов'язані з нею рівні захворюваності та смертності пацієнтів залишаються високими. За даними чисельних популяційних досліджень, частота НЕК коливається в межах від 2% до 13%

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

у недоношених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла під час народження. У 7 зі 100 немовлят, які потрапили до відділення інтенсивної терапії та мають масу тіла <1500 г, швидше за все, розвинеться НЕК [2]. Рівень летальності від НЕК у загальній структурі смертності відділень інтенсивної терапії коливається в межах 10% [14]. Серед дітей, у яких розвинулося це захворювання, летальність коливається в межах від 10% до 50% при НЕК II стадії [9] та сягає майже 100% у дітей з поширеним і повним некрозом кишечника [10,11].

Незважаючи на те, що протягом останніх кількох десятиліть НЕК активно досліджується, розуміння патогенезу все ще залишається до кінця не вивченим. Протягом багатьох років були визначені превентивні заходи, а також фактори ризику, але чіткої стратегії профілактики досі немає, а відсоток новонароджених, які страждають на НЕК, не змінився. Відсутня чітка стратегія щодо принципів лікування дітей з НЕК, окрім кількох чітких показань до хірургічного втручання [7]. Діти, на тлі перенесених тяжких форм НЕК, мають високий ризик виникнення віддалених ускладнень, асоційованих із низькою якістю життя та збільшенням витрат на їхнє лікування [1]. Проблема НЕК у новонароджених не нова в неонатології та дитячій хірургії. Успішне її вирішення може сприяти не тільки поліпшенню результатів лікування і профілактики цього захворювання, але й подальшому розвитку неонатології та хірургії новонароджених [13].

Мета дослідження – встановити фактори ризику летальності від НЕК у передчасно народжених дітей, а також проаналізувати гістологічні зміни в стінці кишки при цьому захворюванні.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради та Комунального некомерційного підприємства «Жи-

томирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної ради за період 3 роки. Проаналізовано особливості перебігу НЕК у 30 передчасно народжених дітей, які померли. Для визначення стадії захворювання застосовано модифіковані критерії Bell's-стадії НЕК за М. С. Walsh і R. M. Kliegman (1986). Діагноз НЕК III Б стадії встановлено в 9 дітей, НЕК III А стадії – у 3 дітей, II Б стадії – у 6 дітей, II А стадії – у 3 дітей, а в 9 дітей, у яких НЕК встановлений клінічно, діагноз після смерті при розтині не підтверджений. Отже, до дослідження залучено 21 передчасно народжену дитину з НЕК, яка померла. Ці діти становили групу 1. Для виявлення факторів ризику розвитку летальних наслідків НЕК проведено порівняння перебігу НЕК у дітей, які померли від цього захворювання (група 1, n=21), з перебігом НЕК у дітей, які вижили з аналогічними стадіями цього захворювання і перебували на стаціонарному лікуванні в закладах охорони здоров'я за той самий період (група 2, n=43). Клінічну характеристику дітей, залучених до дослідження, наведено в таблиці 1.

Діти з НЕК, які померли, мали достовірно вищу масу тіла – $1371,2 \pm 70,5$ г, ніж діти групи 2 – $1163,9 \pm 51,6$ г ($p < 0,05$). У групі 1 серед померлих достовірно переважали хлопчики ($p < 0,05$).

Використано такі методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, кількість тромбоцитів, гематокриту, сечовини, креатиніну, С-реактивного білка (СРБ)), інструментальні (рентгенографія органів черевної порожнини (ОЧП) та грудної клітки, ультразвукове дослідження (УЗД) ОЧП), гістологічний та математично-статистичний аналіз даних.

Для виявлення морфологічних змін кишкової стінки з НЕК досліджено зрізи кишкової оболонки, забарвлені гематоксиліном та еозином, під світловим мікроскопом «OLYMPUS BX-41» при збільшенні в 100 і 200 разів.

Статистичну обробку отриманих даних проведено методами варіаційної статистики із застосуван-

Таблиця 1

Антропометричні та гендерні показники передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом, які померли, і тих, які вижили

Показник		Група 1, n=21	Група 2, n=43
Термін гестації (тижні)	M±m	29,0±0,5	28,6±0,4
Маса тіла (г),	M±m	1371,2±70,5*	1163,9±51,6
Хлопчики	абс.	14	13
	%	66,7*	30,2
Дівчатка	абс.	7	30
	%	33,3	69,8

Примітка: * – достовірна різниця щодо групи 2, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Патологічні стани, на тлі яких виник некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей (абс.,%)

Показник	Група 1, n=21		Група 2, n=43	
	абс.	%	абс.	%
Гіпоксично-ішемичне пошкодження центральної нервової системи	18	85,7	42	97,7
Внутрішньоутробна інфекція	13	61,9	31	72,1
Сепсис	6	28,6	8	18,6

Примітка: * – достовірна різниця щодо групи 2, $p < 0,05$.

ням програмного пакету «STATISTICA 6.1». Фактори ризику смертності від НЕК розраховано шляхом визначення відношення шансів (OR) і χ^2 Пірсона за допомогою калькулятора «MEDCALC». OR=1 визначено як відсутність асоціації, OR>1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик летальності), OR<1 – як негативну асоціацію (знижений ризик летальності).

Усі дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та рекомендації Комітету з біоетики при президентові НАМН України. На проведення клініко-лабораторних та інструментальних обстежень та включення результатів до дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Для оцінки тяжкості стану під час народження та наявності порушень процесів адаптації усім новонародженим дітям у пологовому будинку проведено оцінку за шкалою Апгар на 1 і 5-й хвилині життя. Проаналізовано достовірну різницю між групами і виявлено, що більшість дітей мали помірну або тяжку асфіксію при народженні.

Для визначення можливого впливу перинатальних факторів на розвиток летальності від НЕК проведено аналіз стану здоров'я, акушерсько-гінекологічного анамнезу, особливостей перебігу вагітності та пологів матерів дітей, залучених до дослідження.

У матерів дітей з груп 1 і 2 однаково часто зустрічалася екстрагенітальна патологія. Патологічний перебіг вагітності був майже у всіх матерів дітей обох груп та відмічався в 19 (90,8%) жінок групи 1 та в 39 (90,7%) жінок групи 2 ($p > 0,05$). Ускладнений перебіг пологів був у 18 (85,7%) жінок із групи 1 та у 33 (76,7%) жінок групи 2 ($p > 0,05$). Під час пологів жодних суттєвих відмінностей між групами не простежувалося, тривалий безводний проміжок (>18 годин) був у 3 (14,3%) жінок групи 1 та у 8 (18,6%) жінок групи 2, а забруднені навколоплідні води відійшли в кожній третій жінки з обох груп ($p > 0,05$).

Під час дослідження плаценти патологічні зміни відмічалися достовірно частіше в групі 1, у якій їх мали 13 (61,9%) жінок, ніж у групі 2 – 9 (20,9%) жінок

($\chi^2 = 10,501$; $p = 0,002$). Найчастіше в матерів дітей групи 1 виявлялися такі зміни плаценти, як вогнищевий хоріоамніоніт, вогнищевий децидуїт, фенікуліт, гіперплазія плаценти, а інші стани зустрічалися рідше.

З аналізу стану передчасно народжених дітей з НЕК, які померли, і тих, які вижили, виявлено, що тяжкість стану була зумовлена ураженням центральної нервової системи – гіпоксією та перинатальною інфекцією (внутрішньоутробною інфекцією (ВУІ) або сепсисом) (табл. 2).

Некротичний ентероколіт у дітей, які померли, виник на тлі інфекцій, зокрема, ВУІ – у 13 (61,9%) дітей, сепсису – у 6 (28,6%) дітей, з них інфекцію мали усі діти, у яких був НЕК III стадії. У дітей групи 2 вказані стани призвели до розвитку цього захворювання – у 31 (72,1%) та 8 (18,6%) дітей відповідно ($p > 0,05$), при НЕК III стадії інфекція відмічалася у всіх дітей. Захворювання виникло наприкінці першого тижня життя в більшості дітей, у середньому в групі 1 – на $7,5 \pm 1,6$ добу життя, у дітей групи 2 – на $5,3 \pm 1,0$ добу.

Загальні неспецифічні симптоми та абдомінальні прояви НЕК у дітей з груп спостереження наведено в таблиці 3.

Серед неспецифічних симптомів НЕК у дітей групи 1 достовірно частіше, ніж у дітей групи 2, спостерігалися брадикардія ($\chi^2 = 6,088$; $p = 0,014$), тромбоцитопенія ($\chi^2 = 4,866$; $p = 0,014$), артеріальна гіпотонія ($\chi^2 = 9,097$; $p = 0,003$), позитивний симптом «білої плями» ($\chi^2 = 5,115$; $p = 0,024$), синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) ($\chi^2 = 14,592$; $p < 0,001$), блідий колір шкіри з сірим відтінком ($\chi^2 = 13,755$; $p < 0,001$) та падіння сатурації (SaO_2) <92% ($\chi^2 = 11,345$; $p < 0,001$). Перші абдомінальні прояви НЕК розпочиналися в усіх групах із млявої перистальтики (яка була майже в 100,0% дітей). Достовірно частіше в дітей групи 1 були такі абдомінальні симптоми, як відсутня перистальтика ($\chi^2 = 6,615$; $p = 0,011$), набряк черевної стінки ($\chi^2 = 19,258$; $p < 0,001$), гіперемія та розширення судинної сітки на передній черевній стінці ($\chi^2 = 5,444$; $p = 0,02$) та симптоми перитоніту ($\chi^2 = 17,099$; $p < 0,001$).

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

Таблиця 3

Симптоми некротичного ентероколіту в дітей з груп спостереження (абс.,%)

Симптом	Група 1, n=21		Група 2, n=43	
	абс.	%	абс.	%
Загальні неспецифічні симптоми НЕК				
Брадикардія	19*	90,8*	26	60,5
Нестійка температура тіла	18	85,7	28	65,1
Позитивний симптом «білої плями»	21**	100,0**	34	79,1
ДВЗ-синдром	11**	52,4**	4	9,3
Тромбоцитопенія	18*	85,7*	25	58,1
Бліда шкіра з сірим відтінком	15**	71,4**	10	23,3
Показники сатурації (SaO ₂) <92%	14**	66,7**	10	23,3
Артеріальна гіпотензія	11**	52,4**	7	16,3
Абдомінальні прояви НЕК				
Збільшення живота в об'ємі	18	85,7	28	28
Зригування	12	57,1	26	26
Кров у випорожненнях	13	61,9	18	18
Відсутня перистальтика	15*	71,4*	16	16
Стаз по шлунковому зонду	19	90,8	33	33
Контуровання петель кишки	13	61,9	25	25
Набряк черевної стінки	17**	81,0**	10	10
Гіперемія та розширення судинної сітки на передній черевній стінці	6*	28,6*	3	3
Симптоми перитоніту	10**	47,6**	2	2

Примітки: * – достовірна різниця щодо групи 2, p<0,05; ** – достовірна різниця щодо групи 2, p<0,01.

Усім дітям виконано загальний аналіз крові з тромбоцитами. У кожної дитини з НЕК була виразна анемія, гемоглобін становив 100,8±5,9 г/л і 102,2±3,4 г/л відповідно. В обох групах спостерігався лейкоцитоз – 20,6±2,3×10⁹/л і 20,6±4,4×10⁹/л відповідно (p>0,05), з вираженим зсувом уліво лейкоцитарної формули, водночас вміст паличкоядерних нейтрофілів у групі 1 був достовірно вищим, ніж у групі 2 – 17,2±2,0% і 9,1±0,9% відповідно (p<0,01). Вміст тромбоцитів в обох групах був зниженим, проте достовірно нижчим у дітей з НЕК, які померли, – 87,1±14,9×10⁹/л, ніж у групі 2 – 168,9±14,4×10⁹/л (p<0,01).

Аналіз результатів біохімічного дослідження крові показав, що в дітей з НЕК, які померли, достовірно вищими були рівні сечовини – 21,2±2,9 ммоль/л, ніж у групі 2 – 6,8±0,6 ммоль/л, а також креатиніну – 175,8±23,7 і 76,0±6,9 мкмоль/л відповідно (p<0,01). Підвищений рівень СРБ >6 мг/л спостерігався у 14 (66,7%) дітей групи 1, що було достовірно частіше, ніж у групі 2 – у 17 (39,5%) дітей (χ²=4,159; p<0,05).

Результати рентгенологічного обстеження ОЧП дітей з НЕК чітко відповідали тяжкості захворювання. Такі рентгенологічні ознаки, як пневматоз кишок, наявність горизонтальних рівнів у кишці та пневмоперитонеум, відмічалися достовірно частіше в дітей групи 1 – 19 (90,8%) дітей (χ²=6,867; p=0,009), 6 (28,6%) дітей (χ²=5,444; p=0,020) та 5 (23,8%) дітей (χ²=12,403;

p<0,001) відповідно, ніж у дітей групи 2. Також дітям проводилося УЗД ОЧП. Наявність випоту в черевній порожнині під час УЗД виявлялася у 14 (66,7%) дітей групи 1 та лише у 8 (18,6%) дітей групи 2 (χ²=14,448; p<0,001), пневматоз кишок – у 17 (81,0%) дітей групи 1 та 15 (34,9%) дітей групи 2 (χ²=11,978; p<0,001). Сповільнена перистальтика спостерігалася майже в усіх дітей обох груп.

Лікувальна тактика НЕК у всіх пацієнтів із НЕК була єдиною. Підхід до лікування НЕК полягав у тому, що після появи перших клінічних симптомів НЕК дітям відміняли ентеральне та призначали повне парентеральне харчування, здійснювали корекцію гемодинамічних порушень, призначали антибактеріальну терапію. Хірургічного втручання потребували 8 (38,1%) дітей групи 1 та 1 (2,3%) дитина групи 2 (χ²=14,938; p<0,001). Серед 8 дітей, які потребували хірургічного втручання, 7 дітям провели лапароцентез, дренажування та лаваж черевної порожнини, оскільки лапаротомія відразу не була можливою через тяжкість стану дітей, у подальшому після стабілізації стану 6 дітям здійснили лапаротомію, ревізію та санацію ОЧП, 2 дітям провели повторні операції. Існуючі клініко-діагностичні критерії НЕК часто не дають змоги вчасно встановити подібний діагноз і попередити подальше прогресування патологічного процесу,

Таблиця 4

Оцінка відношення шансів (OR) виникнення летального наслідку некротичного ентероколіту в передчасно народжених дітей, які померли, до тих, які вижили

Примітка	OR	95% CI	χ^2	p
Чоловіча стать	4,615	1,511–14,097	7,679	p=0,006
Запальні зміни в плаценті	6,139	1,950–19,329	10,501	p=0,002
Тромбоцитопенія	4,320	1,104–16,902	4,866	p=0,028
Переливання еритроцитів	8,262	1,709–39,925	8,557	p=0,004
Розвиток поліорганної недостатності	12,364	3,415–44,768	17,578	p<0,001
ДВЗ-синдром	10,725	2,812–40,909	14,592	p<0,001
Набряк передньої черевної стінки	14,025	3,827–51,401	19,258	p<0,001
Розширення судин на передній черевній стінці	5,333	1,181–24,085	5,444	p=0,02
Пневматоз кишки	6,840	1,412–33,142	6,867	p=0,009
Випіт у черевній порожнині	8,750	2,665–28,726	14,448	p<0,001

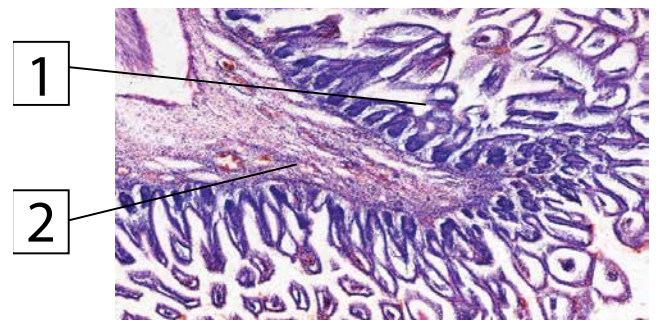
оскільки в дітей час від появи перших симптомів НЕК до часу оперативного втручання був мінімальним. У дітей, яким виконали операцію, від появи НЕК до оперативного втручання минуло $2,6 \pm 0,9$ доби, у тих випадках, у яких не було оперативного втручання в дітей з III стадією НЕК, смерть дітей наступила через $3,8 \pm 2,1$ доби від початку клініки НЕК, а смерть дітей, яким провели оперативне хірургічне втручання, наступила через $15,1 \pm 4,6$ доби після оперативного втручання. У дітей, які померли, причиною смерті були: ендогенна інтоксикація – у 8 (38,1%) дітей, гостра ниркова недостатність – у 8 (38,1%) дітей, розлитий перитоніт – у 3 (14,3%) дітей, інші причини (респіраторний дистрес-синдром) – у 2 (9,5%) дітей.

Результати оцінки співвідношення шансів летального наслідку від НЕК у передчасно народжених дітей наведено в таблиці 4.

З усіх проаналізованих показників виявлено фактори ризику, що підвищують імовірність летальності від НЕК у передчасно народжених дітей. Так, встановлено, що шанси зустріти дітей чоловічої статі (OR=4,615; 95% CI: 1,511–14,097; $\chi^2=7,679$; p=0,006) та запальні зміни в плаценті матерів (OR=6,139; 95% CI: 1,950–19,329; $\chi^2=10,501$; p=0,002) серед передчасно народжених дітей з НЕК, які померли, у 4 і 6 разів вищі, ніж серед дітей з НЕК, які вижили з аналогічними стадіями захворювання. Серед особливостей патологічних змін у біохімічному аналізі крові при розвитку тромбоцитопенії (OR=4,320; 95% CI: 1,104–16,902; $\chi^2=4,866$; p=0,028) та анемії тяжкого ступеня, унаслідок якої виникає необхідність переливання еритроцитів (OR=8,262; 95% CI: 1,709–39,925; $\chi^2=8,557$; p=0,004), зростає ймовірність летальності від НЕК у 4 і 8 разів відповідно. У разі розвитку в дитини поліорганної недостатності (OR=12,364;

95% CI: 3,415–44,768; $\chi^2=17,578$; p<0,001) та ДВЗ-синдрому (OR=10,725; 95% CI: 2,812–40,909; $\chi^2=14,592$; p<0,001) ризик летального наслідку від НЕК зростає у 12 і 11 разів відповідно. Під час огляду, якщо наявні позитивні симптоми набряк передньої черевної стінки (OR=14,025; 95% CI: 3,827–51,401; $\chi^2=19,258$; p<0,001) та розширення судин на передній черевній стінці (OR=5,333; 95% CI: 1,181–24,085; $\chi^2=5,444$; p=0,02), ризик летальності від НЕК зростає в 14 і 5 разів відповідно. Якщо під час рентгенографії ОЧП виявлено пневматоз кишки (OR=6,840; 95% CI: 1,412–33,142; $\chi^2=6,867$; p=0,009), а під час УЗД ОЧП – випіт у черевній порожнині (OR=8,750; 95% CI: 2,665–28,726; $\chi^2=14,448$; p<0,001), ризик летального наслідку від НЕК зростає у 7 і 9 разів відповідно.

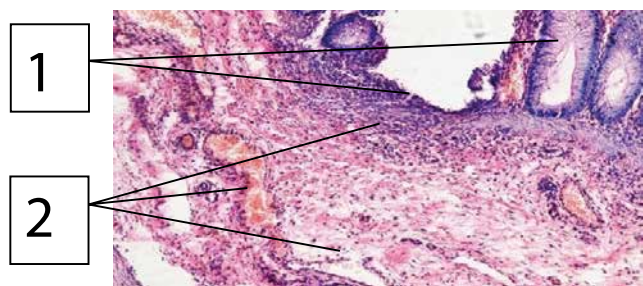
Наступним етапом дослідження було проаналізувати гістологічні зміни, що розвиваються в стінки кишки дітей, які померли від НЕК, різного ступеня



1 – дегенеративні зміни епітелію залоз, десквамація кишкових ворсин у просвіт кишки;
2 – дилатація, повнокров'я судин підслизової оболонки, вогнищевий крововилив, набряк її, розшарування, розсіяна лімфогістіоцитарна інфільтрація

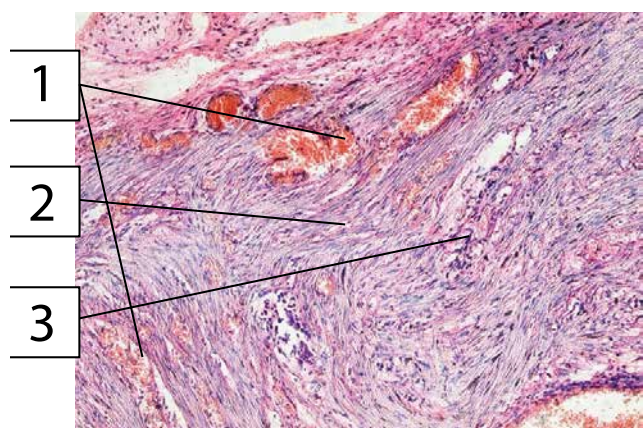
Рис. 1. Стінка тонкої кишки при некротичному ентероколіті II A стадії в недоношеній дитині з тяжкою асфіксією. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 100$

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія



1 – виражені дегенеративні зміни епітелію залоз із утворенням глибокої виразки;
2 – дилатація, застійне повнокров'я судин, дифузна поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна запальна інфільтрація, набряк, розшарування підслизової оболонки

Рис. 2. Стінка тонкої кишки при некротичному ентероколіті III А стадії в недоношеній дитині з генералізованою внутрішньоутробною інфекцією. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 200$



1 – застійне повнокров'я чисельних порочно розвинутих судин м'язової та серозної оболонок, дрібновогнищеві крововиливи, набряк і розшарування м'язової оболонки, незначна лімфоїдна інфільтрація її;
2 – повна відсутність пошарової будови м'язової оболонки, неправильний хвилеподібний хід м'язових волокон;
3 – неправильно (патологічно) сформовані міжм'язові ганглії з відсутніми грушоподібними нейронами, представлені лише опорними стромальними клітинами

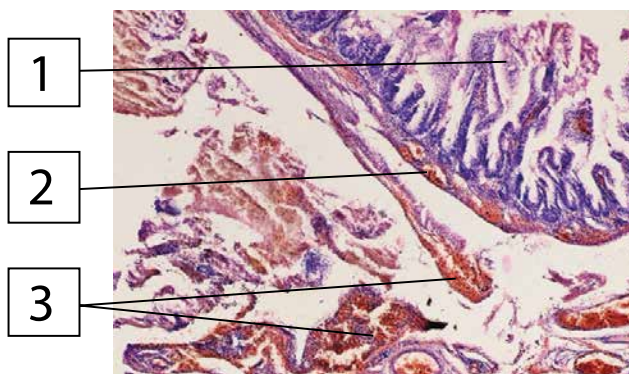
Рис. 5. Стінка товстої кишки при НЕК III А стадії в недоношеній дитині з діагностованою нервово-м'язовою дисплазією кишкової стінки, народженої з внутрішньоутробною інфекцією в стані тяжкої асфіксії. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 200$

тяжкості залежно від причини виникнення цього захворювання.

У 2 (9,5%) дітей відмічалася лімфогістіоцитарна інфільтрація ураженої оболонки стінки кишки, що розцінювалося як вплив гіпоксії (рис. 1).

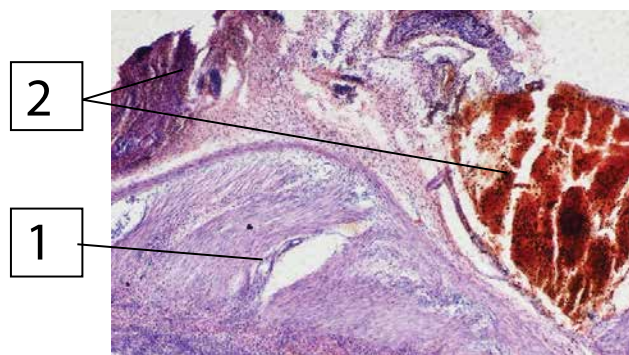
У 3 (14,3%) дітей спостерігалася поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна інфільтрація з ураженням усіх оболонок стінки кишки, що свідчили більше про інфекційне ураження (рис. 2).

У 15 (71,4%) дітей спостерігалися зміни і ті, і інші,



1 – виражені дегенеративні зміни епітелію залоз, некроз, десквамація кишкових ворсин у просвіт кишки;
2 – дилатація, повнокров'я судин підслизової оболонки, поширені крововиливи, набряк її, розшарування, розсіяна поліморфноклітинна запальна інфільтрація;
3 – десерозація стінки тонкої кишки з розвитком перитоніту

Рис. 3. Стінка тонкої кишки при некротичному ентероколіті III Б стадії в недоношеній дитині, народженій з генералізованою внутрішньоутробною інфекцією та тяжкою асфіксією. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 100$



1 – дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація м'язової оболонки, набряк, розшарування її;
2 – некрози, дифузна поліморфноклітинна нейтрофільна запальна інфільтрація, поширений крововилив у серозній оболонці

Рис. 4. Стінка товстої кишки при некротичному ентероколіті III Б стадії в недоношеній дитині з генералізованою внутрішньоутробною інфекцією, дифузним гнійно-фібринозним перитонітом, народженої в стані тяжкої асфіксії. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 100$

що свідчить про змішану етіологію ураження кишки. Стінку тонкої кишки при НЕК III Б стадії в недоношеній дитині з генералізованою ВУІ та тяжкою асфіксією зображено на рис. 3.

Стінку товстої кишки при НЕК III Б стадії в недоношеній дитині з генералізованою ВУІ, дифузним гнійно-фібринозним перитонітом, народженої в стані тяжкої асфіксії, зображено на рис. 4.

За результатами гістологічного дослідження стінки кишки в передчасно народжених дітей з різ-

ними стадіями НЕК залежно від причини виникнення захворювання – інфекції чи гіпоксії – виявлено такі ознаки: у разі, коли етіологічним фактором розвитку НЕК є тяжка асфіксія, при гістологічному дослідженні виявляли лімфогістіоцитарну інфільтрацію ураженої оболонки стінки кишки, а при інфекції – поліморфноклітинну сегментоядерну нейтрофільну інфільтрацію. Також до розвитку НЕК III стадії призводить частіше інфекція, інколи в поєднанні з тяжкою асфіксією, там, де лише асфіксія є причиною розвитку НЕК, частіше це НЕК II стадії.

В 1 дитини з НЕК III стадії була повна відсутність пошарової будови м'язової оболонки, неправильний хвилеподібний хід м'язових волокон і неправильно (патологічно) сформовані міжм'язові ганглії з відсутніми грушоподібними нейронами, представлені лише опорними стромальними клітинами, що свідчить про наявність у цієї дитини вродженої вади – нервово-м'язової дисплазії кишкової стінки (рис. 5).

Традиційні критерії клінічної та параклінічної діагностики не дають змоги вчасно запідозрити НЕК (ще до розвитку хірургічних стадій захворювання) та застосувати превентивні технології [3]. Попередні дослідження факторів ризику з метою прогнозування розвитку НЕК [15] спонукали нас зосередити увагу на вивченні факторів ризику летального наслідку цього захворювання.

Незважаючи на довготривалий період вивчення НЕК, на сьогодні багато питань діагностики залишаються невирішеними [5,6]. Важливою перешкодою для розуміння цього захворювання є відсутність надійних діагностичних маркерів, які могли б відрізнити НЕК від інших клінічно схожих станів і «не-НЕК» діагнозів, до яких належать: ізольована перфорація кишечника, сепсис, ентероколіт, пов'язаний із хворобою Гіршпрунга, тощо [1]. Це підтверджено і наведеним дослідженням, у якому серед 30 передчасно народжених дітей, яким прижиттєво встановлений діагноз НЕК, у 9 дітей після смерті на розтині він не підтвердився.

На сьогодні часто висвітлюють багатфакторну етіологію і патогенез НЕК, хоча до кінця це питання не вивчене [3,8]. Незважаючи на те, що в основі розвитку НЕК лежить незрілість механізмів місцевого захисту, інфекційні агенти, а також гіпоксично-ішемічне ураження стінки кишки, не слід забувати і про ряд інших причин [4]. Так, наприклад, у наведеному дослідженні в 1 дитини, яка померла від НЕК, встановили вроджену ваду – нервово-м'язову дисплазію

кишкової стінки. Ще в одному з попередніх досліджень [16] результати гістологічного обстеження взятих під час операції макропрепаратів виявили аплазію м'язового шару стінки тонкої кишки, що в подальшому призвело до її перфорації. Ця група пацієнтів вимагає високоспеціалізованого антенатального обстеження, дообстеження новонароджених у постнатальному періоді, а також спостереження дитячого хірурга з метою раннього хірургічного лікування.

Висновки

Некротичний ентероколіт є тяжким захворюванням новонароджених, що має високий рівень летальності. Причинами розвитку тяжких стадій цього захворювання є інфекція, виявлена у всіх дітей з НЕК III стадії, особливо в поєднанні з тяжкою асфіксією.

Ризик летального наслідку від НЕК зростає за наявності таких факторів: новонароджений чоловічої статі – у 5 разів; запальні зміни в плаценті – у 6 разів; потреба дитини в переливанні еритроцитів – у 8 разів; розвиток тромбоцитопенії – у 4 рази; розвиток поліорганної недостатності – у 12 разів; ДВЗ-синдром – в 11 разів; позитивні симптоми – набряк передньої черевної стінки та розширення судин на ній – у 14 і 5 разів відповідно; виявлення під час рентгенографії ОЧП пневматозу кишки, а під час УЗД ОЧП – випоту в черевній порожнині – у 7 і 9 разів відповідно.

При гістологічному дослідженні стінки кишки в передчасно народжених дітей з НЕК лімфогістіоцитарна інфільтрація підслизової оболонки свідчить про перенесену перинатальну гіпоксію та її провідну роль у танатогенезі захворювання, тоді як поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна інфільтрація асоціюється з перинатальною інфекцією. У 15 (71,4%) дітей виявлено зміни обох типів, що свідчить про змішану етіологію ураження кишечника.

Наявність вроджених вад розвитку стінки кишки в поєднанні з недоношеністю спричиняють виникнення НЕК, погіршують його перебіг і підвищують ризик розвитку летального наслідку.

Лікування передчасно народжених дітей з НЕК повинно проводитися на третинному рівні надання медичної допомоги, оскільки потребує наявності високоспеціалізованої команди лікарів різних спеціальностей, до складу якої мають входити педіатри-неонатологи, дитячі хірурги, реаніматологи, рентгенологи, функціональні діагности і, за необхідності, ряд інших спеціалістів.

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи блискавичний характер перебігу НЕК, малоймовірно, що нові стратегії лікування забезпечать зниження рівня летальності, пов'язаної з цим захворюванням. Для попередження розвитку неоправданих подій, пов'язаних із НЕК, перевага надається ефективній профілактичній стратегії та ранньому виявленню цього захворювання. Відсутність достовірних «ранніх біомаркерів» перешкоджає здатності клініциста надійно розрізняти ранній НЕК. Тому слід зазначити, що перспективи подальших досліджень полягають у пошуку нових ранніх маркерів діагностики НЕК, розроблення нових превентивних технологій та чіткіших алгоритмів лікування з чітко визначеними показаннями до оперативного втручання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Agakidou E, Agakidis C, Gika H, Sarafidis K. (2020). Emerging Biomarkers for Prediction and Early Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis in the Era of Metabolomics and Proteomics. *Front Pediatr.* 8: 602255.
- Alsaied A, Islam N, Thalib L. (2020). Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr.* 20 (1): 344.
- Chen AC, Chung MY, Chang JH, Lin HC. (2014). Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis prevention in preterm very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 58: 7–11.
- Chornopyschuk NP. (2019). Clinical and Diagnostic Features of Necrotizing Enterocolitis of Prematurely Born Infants. Abstract (afterferat) of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Vinnytsya, Ukraine: 28. [Чорнопищук НП. (2019). Клініко-діагностичні особливості некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Вінниця, Україна: 28].
- Eaton S. (2017). Necrotizing enterocolitis symposium: Epidemiology and early diagnosis. *J Pediatr Surg.* 52 (2): 223–225.
- Evidence-Based Medicine Group. (2021). Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neonatal necrotizing enterocolitis (2020). *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 23 (1): 1–11.
- Greenberg-Kushnir N, Schushan-Eisen I, Elisha N, Peleg B, Leibovitch L, Strauss T. (2020). Necrotizing enterocolitis – an ongoing challenge. *Harefuah.* 159 (10): 745–749.
- Gupta A, Paria A. (2016). Etiology and medical management of NEC. *Early Hum Dev.* 9: 17–23.
- Kim JH. (2014). Necrotizing enterocolitis: The road to zero. *Semin Fetal Neonatal Med.* 19 (1): 39–44.
- Mavropulo TK. (2018). Neonatal necrotizing enterocolitis – diagnostic problems. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* VIII, 3 (29): 62–68. [Мавропуло ТК. (2018). Некротизуючий ентероколіт новонароджених – проблеми діагностики. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. VIII, 3 (29): 62–68].
- Merhar SL, Ramos Y, Meinzen-Derr J, Kline-Fath BM. (2014). Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 164 (2): 410–2.e1.
- Müller MJ, Paul T, Seeliger S. (2016). Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal Perinatal Med.* 9 (3): 233–242.
- Pereyaslov AA, Boris OYa. (2017). Improvement of the diagnosis and surgical treatment of necrotizing enterocolitis in newborns *Paediatric Surgery. Ukraine.* 2 (55): 76–84. [Переяслов АА, Борис ОЯ. (2017). Удосконалення діагностики та хірургічного лікування некротичного ентероколіту у новонароджених. Хірургія дитячого віку. Україна. 2 (55): 76–84]. doi: 10.15574/PS.2017.55.76.
- Rose AT, Saroha V, Patel RM. (2020). Transfusion-related Gut Injury and Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 47 (2): 399–412.
- Rusak PS, Laponog SP, Vaysberg YR, Sergeyko IA, Morenec LI, Rizhyk VG, Rusak NP. (2016). Necrotizing enterocolitis in newborns. Definition of «markers» for the development necrotizing enterocolitis in newborns of regional perinatal center. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* V. VI, 3 (21): 19–24. [Русак ПС, Лапоног СП, Вайсберг ЮР, Сергейко ІА, Моренець ЛІ, Рижук ВГ, Русак НП. (2016). Визначення маркерів розвитку некротизуючого ентероколіту в умовах перинатального центру. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Т. VI, 3 (21): 19–24].
- Rusak PS, Smirnova IV, Vas'kovskaya VP, Rusak NP. (2016). Neonatal necrotizing enterocolitis: approaches to treatment, results, problems and solutions. *Surgery. Eastern Europe.* 5, 3: 318–326. [Русак ПС, Смирнова ІВ, Васьковская ВП, Русак НП. (2016). Язвенно-некротический энтероколит новорожденных: тактика ведения, результаты лечения, проблемы и способы их решения. Хирургия. Восточная Европа. 5 (3): 318–326].

Відомості про авторів:

Яблонь Ольга Степанівна – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М. І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-0739-9101>.

Чорнопищук Наталія Петрівна – к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М. І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-3742-8230>.

Русак Петро Степанович – д.мед.н., проф. каф. дитячої хірургії НМУОЗ України імені П. Л. Шупика, зав. хірургічного відділення №1 КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної ради. Адреса: Житомирська область, Житомирський район, с. Станишівка, Сквирське шосе, 6. <https://orcid.org/0000-0002-1267-0816>.

Коноплицька Анастасія Петрівна – к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М. І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-1192-1449>.

Стаття надійшла до редакції 19.11.2021 р., прийнята до друку 6.03.2022 р.