

## МОНИТОРИНГ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

С. В. Минаев<sup>1</sup>, И. В. Киргизов<sup>2</sup>, А. Н. Обедин<sup>1</sup>, А. В. Исаева<sup>1</sup>,  
Ю. Н. Болотов<sup>1</sup>, Е. А. Товкань<sup>3</sup>, Е. В. Лукьяненко<sup>3</sup>, Т. А. Хоранова<sup>1</sup>,  
С. И. Тимофеев<sup>1</sup>, Ч. Г. Гудиев<sup>1</sup>, Н. В. Гетман<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

<sup>3</sup> Краевая детская клиническая больница, Ставрополь

**Р**азвитие осложнений у детей первых двух недель жизни с врожденной хирургической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) довольно четко коррелирует с увеличением летальных исходов [1, 4].

До сих пор не существует надежных и эффективных методик ранней диагностики осложнений после хирургического вмешательства. Полагают, что в большинстве случаев причиной осложнения является генера-

лизация инфекционного процесса, чему способствуют возрастные особенности – недостаточная зрелость иммунных систем и барьерных функций организма новорожденного [9]. Отсутствие единых подходов к ведению новорожденных в раннем послеоперационном периоде требует оптимизации интенсивной терапии и поиска новых решений проблемы [3, 7].

В последние годы увеличился интерес к интестинальной форме белка, связывающей жирные кислоты, известной в мировой практике как I-FABP (Intestinal Fatty Acid-Binding Proteins), локализуемой в эпителиальных клетках тонкого кишечника [2, 6, 8]. Его концентрация в сыворотке может быть повышена при воспалительных заболеваниях кишечника и при ишемическом поражении кишечника, например при обструкции [11].

Цель исследования: определение прогностической значимости I-FABP в мониторинге развития послеоперационных воспалительных осложнений у новорожденных с пороками развития ЖКТ.

**Материал и методы.** В проспективное нерандомизированное контролируемое исследование были включены 27 новорожденных, находившихся на лечении в детской краевой клинической больнице в 2010–2011 годах. Критерии включения: 1) наличие у ребенка врожденного порока развития желудочно-кишечного тракта; 2) хирургическое вмешательство в первые сутки после установления диагноза. Контрольными точками в исследовании были выбраны: количество гнойно-воспалительных осложнений и продолжительность лечения. Критериями исключения являлись: 1) множественные пороки развития, несовместимые с жизнью (2 случая); 2) смерть ребенка в первые сутки после оперативного лечения (1 случай). В итоге после исключения осталось 24 ребенка.

Все дети относились к группе с высокой степенью риска развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, так как присутствовал хотя бы один из следующих факторов: 1) позднее поступление новорожденных на этап оказания специализированной помощи; 2) транспортировка с несоблюдением стандартов неспециализированным транспортом; 3) длительная (более 15 мин) гипотермия, при которой температура тела была от 36,2 до 35,9 градусов; 4) наличие генерализованной внутриутробной TORCH-инфекции, подтвержденной методом ПЦР на 1–3 сутки после начала интенсивной терапии.

Структура заболеваемости была представлена врожденной высокой (10 новорожденных) и низкой (14 новорожденных) кишечной непроходимостью. Всем детям выполнена хирургическая коррекция по-

Минаев Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом ПДО Ставропольского государственного медицинского университета; тел.: (962) 4507653; e-mail: sminaev@yandex.ru

Киргизов Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова; тел.: (905) 7720953; e-mail: drkirgizov@yandex.ru

Обедин Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Ставропольского государственного медицинского университета; тел.: (8652) 724313; e-mail: volander@mail.ru

Исаева Алеся Васильевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии с курсом ПДО Ставропольского государственного медицинского университета; тел.: 89624454073; e-mail: isaeva\_alesya@mail.ru

Болотов Юрий Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии с курсом ПДО Ставропольского государственного медицинского университета; тел.: 89187838354; e-mail: b-y-n@rambler.ru

Товкань Елена Анатольевна, заведующая отделением ИОННД (инфекционное отделение новорожденных и недоношенных детей) ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», г. Ставрополь, тел.: 89624472561; e-mail: ilya.football@yandex.ru

Лукьяненко Елена Всеволодовна, детский хирург ДХО-2 ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», г. Ставрополь, тел.: 89054461901; e-mail: ilya.football@yandex.ru

Хоранова Тамара Александровна, соискатель кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Ставропольского государственного медицинского университета; тел.: (8652) 724313; e-mail: horanov77@mail.ru

Тимофеев Сергей Иванович, аспирант кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Ставропольского государственного медицинского университета; тел.: (8652) 724313; e-mail: timofeev\_si@mail.ru

Гудиев Черси Гарсолотович, соискатель кафедры детской хирургии с курсом ПДО Ставропольского государственного медицинского университета; тел.: 89261653456; e-mail: chersi05@mail.ru

Гетман Наталья Васильевна, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Ставропольского государственного медицинского университета; тел.: (8652) 352967; e-mail: ng66@rambler.ru

рока на первые и вторые сутки после установления диагноза. Дети были разделены на 2 группы: группа 1 (n=10) – новорожденные с гнойно-воспалительными осложнениями после проведения оперативного вмешательства (несостоятельность анастомоза – 2, перитонит с илеусом – 3, сепсис и пневмония – 5); группа 2 (n=14) – дети, не имевшие осложнений после оперативного вмешательства. Контрольную группу составили здоровые новорожденные (n=20) после нормальных физиологических родов.

После рождения всем детям определяли уровень I-FABP в сыворотке крови. Пациентам в группе 1 и группе 2 концентрацию I-FABP определяли на 1, 3, 7 и 14 сутки после оперативного вмешательства. Определение I-FABP в плазме проводили методом ИФА на автоматическом анализаторе с использованием стандартного набора реактивов фирмы «BCM Diagnostics».

Всем детям выполнена хирургическая коррекция порока ЖКТ в 1–2 сутки после установления диагноза. Пациентам обеих групп на всех этапах оказания медицинской помощи проводилась комплексная интенсивная терапия с соблюдением общепринятых принципов лечения в неонатологии, детской хирургии и анестезиологии-реаниматологии.

Анализ статистической значимости различий в группах проводился методами вариационной статистики в компьютерной программе «Statistica 6.0». При анализе результатов было произведено изучение данных с целью выбора адекватного метода статистического анализа по критерию Шапиро – Уилка. Полученный результат (p=0,836) свидетельствует о необходимости применения методов непараметрической

статистики. Для анализа статистической значимости различий между группами применялся критерий Мана – Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Определяли медиану (Me), межквартильный размах (P25–P75).

**Результаты и обсуждение.** Были обнаружены статистически значимые различия по сравниваемым группам до оперативного лечения, а также в 1-е сутки после операции (p<0,05). Кроме того, статистически различались показатели в динамике через 3, 7 и 14 суток после оперативного лечения (p<0,05).

Уровень I-FABP у детей до операции в группе 1 (Me: 165,2 нг/мл; P25–P75 – 26,9 нг/мл) значительно (p=0,0031) превышал аналогичные показатели контроля (Me: 33,85 нг/мл; P25–P75 – 30,6 нг/мл). Интересно, что в 1-е сутки после оперативного лечения уровень I-FABP у детей в группе 1 резко превысил показатель контрольной группы и в более поздние сроки (3, 7 и 14-е сутки), прослеживалось постепенное нарастание разницы показателей исследуемого антимикробного пептида в сравниваемых группах. Так, к 14-м суткам разница показателей I-FABP в группе 1 и группе 2 составила: Me: 192,36 нг/мл; P25–P75 – 61,4 нг/мл и Me: 15,6 нг/мл; P25–P75 – 14,0 нг/мл соответственно (p=0,0025). Важно заметить, что в послеоперационном периоде у детей из группы 2 концентрация антимикробного пептида практически не увеличилась.

Проведя анализ чувствительности и специфичности показателя I-FABP по стандартной методике (Реврова О. Ю., 2002), получены следующие данные: чувствительность 92,1 % и специфичность 82,1 %.

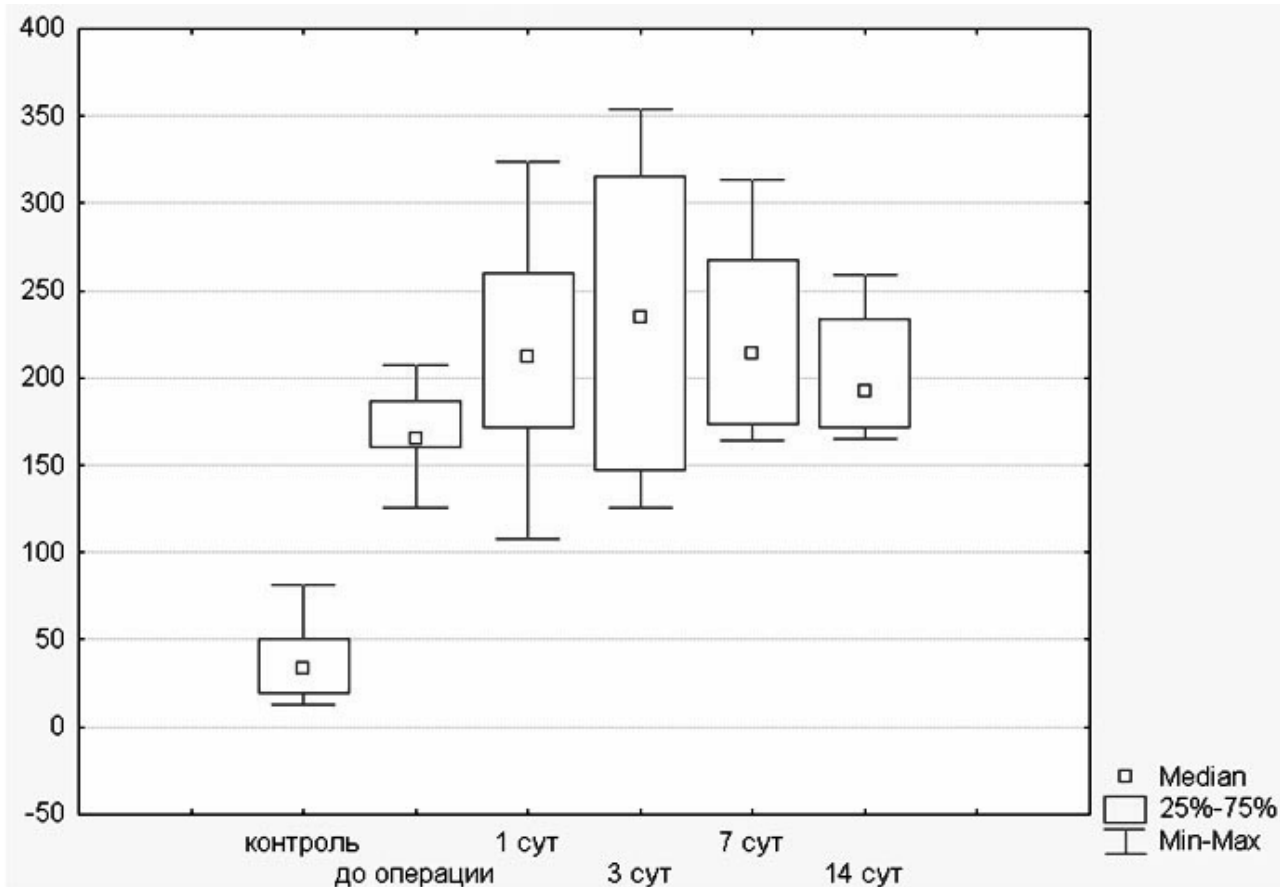


Рис. 1. Динамика концентрации I-FABP в крови новорожденных с гнойно-воспалительными осложнениями после хирургического вмешательства

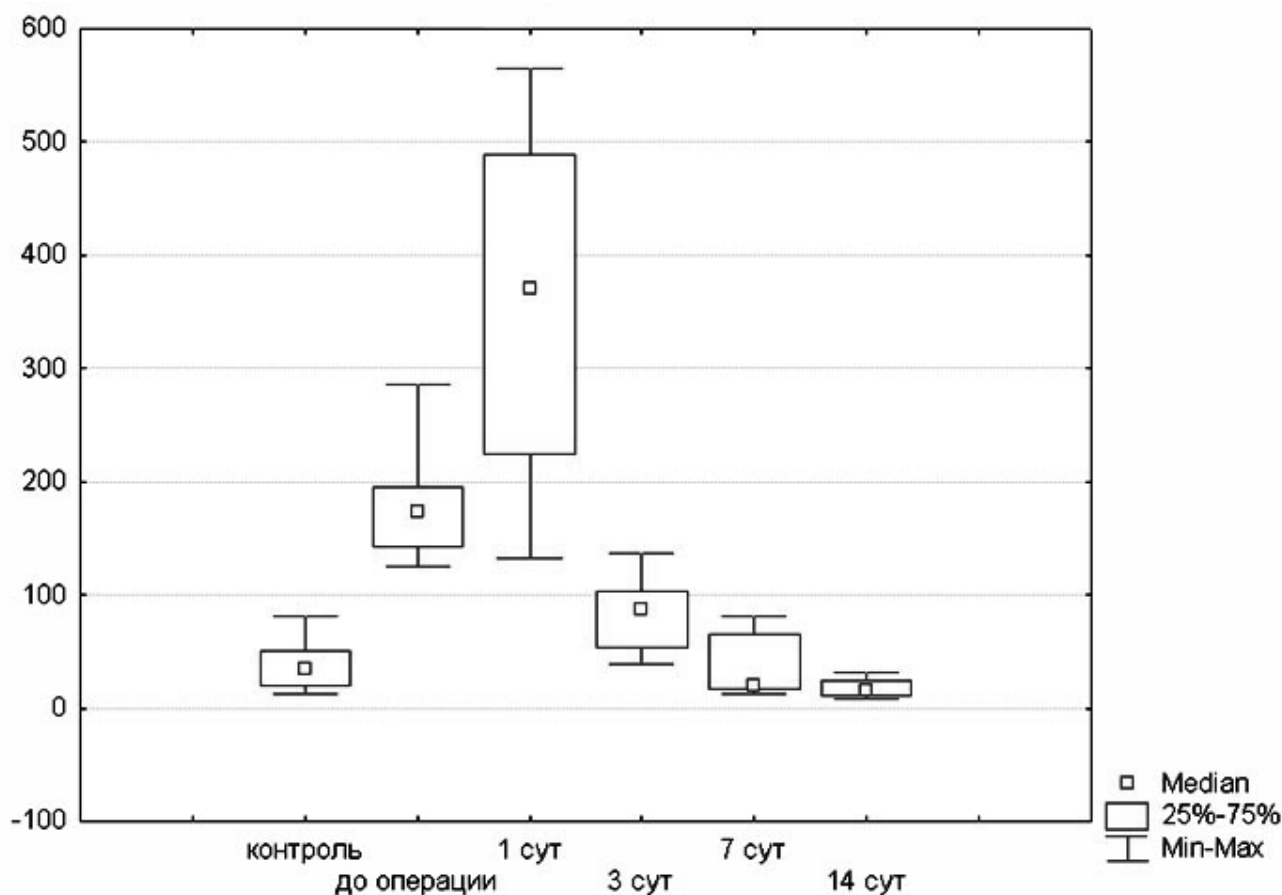


Рис. 2. Динамика концентрации I-FABP у новорожденных без гнойно-воспалительных осложнений после хирургического вмешательства

Это представило нам в последующем возможность заблаговременно предвидеть исход оперативного лечения и возможный риск развития послеоперационных осложнений у новорожденных детей с данной патологией ЖКТ.

Сравнивая величину изучаемого нейрпептида с традиционным маркером бактериального воспаления – С-реактивным белком, отметили отсутствие до проведения оперативного вмешательства и через сутки после него статистически значимых различий между группами. Различия между группами наблюдений были отмечены лишь на третьи сутки после оперативного вмешательства: Gr1 – Me 135 мг/л; P25–P75 12,1 мг/л; Gr2 – Me 3,1 мг/л; P25–P75 0,3 мг/л ( $p=0,0002$ ). В последующем уровень С-реактивного белка нарастал лишь в группе пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями после оперативного вмешательства.

Наиболее частой причиной развития гнойно-септических осложнений при хирургическом вмешательстве у новорожденных является неадекватная терапия на раннем этапе подготовки к операции; развитие шока, как правило, вследствие кровопотери или недостаточного объема вводимой инфузии [1, 3]. Не менее значимыми для развития критического состояния являются само оперативное вмешательство, неадекватный выбор анестезиологического пособия, интраоперационное охлаждение и неадекватная ручная вентиляция во время внутрибольничной транспортировки [6, 10].

Гипопротеинемия и сопутствующий ей отечный синдром развиваются вследствие потери белка в опе-

рационную рану. В сочетании с задержкой энтерального питания, а также из-за больших объемов инфузии в послеоперационном периоде это может увеличить выход жидкости в интерстициальное пространство и спровоцировать отек легких и головного мозга [12]. Парез кишечника, сопутствующий практически каждой тяжелой операции в раннем послеоперационном периоде, способствует ишемизации кишечной стенки, вследствие чего происходит транслокация кишечной флоры и развитие септических состояний [2, 5, 6, 7].

Для мониторинга новорожденных после хирургического вмешательства на органах ЖКТ следует определять концентрацию белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), который является маркером повреждения эпителиальных клеток кишечной трубки. Данный белок может потенциально провоцировать интестинальную недостаточность после хирургического вмешательства у новорожденных с последующим развитием септических осложнений.

Таким образом, проведенное исследование у новорожденных с врожденной патологией ЖКТ выявило изменение уровня I-FABP. Данный маркер является одним из цитоплазматических компонентов, вовлеченных в метаболизм жирных кислот. В послеоперационном периоде уровень I-FABP отражает степень повреждения эпителиальных клеток кишечника.

#### Выводы

1. Для оценки состояния новорожденных с пороками развития ЖКТ после хирургического вмешательства целесообразно проводить опреде-

ление белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), который является маркером повреждения эпителиальных клеток тонкой кишки.

2. Высокий уровень I-FABP у новорожденных в первые сутки после оперативной коррекции врожденной патологии ЖКТ свидетельствует о развитии гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

*Исследование проводилось в рамках гранта Президента Российской Федерации МД-838.2010.7*

#### Литература

1. Ахмадеева, Э. Н. Инфузионная терапия и парентеральное питание в неонатологии / Э. Н. Ахмадеева, А. И. Фатыхова. – Уфа : VerteX, 2005. – С. 1–34.
2. Дроздов, В. Н. Белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) – новый перспективный показатель повреждения тонкой кишки / В. Н. Дроздов, И. А. Ли, Г. Г. Варванина, Е. В. Ткаченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 5. – С. 35–37.
3. Минаев, С. В. Прогностическая значимость кателицидина у новорожденных / С. В. Минаев, А. Н. Обедин, Ю. Н. Болотов, Е. А. Товкань [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 65–67.
4. Обедин, А. Н. Превентивная диагностика воспалительных осложнений после хирургического вмешательства у новорожденных с врожденными пороками развития / А. Н. Обедин, С. В. Минаев, А. А. Муравьева // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 3. – С. 11–13.
5. Berman, L. Necrotizing enterocolitis: An update / L. Berman, R. L. Moss // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 20. – P. 1164–1168.
6. Cronk, D. R. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction / D. R. Cronk, T. P. Houseworth, D. G. Cuadrado [et al.] // Curr Surg. – 2006. – Vol. 63, № 5. – P. 322–325.
7. Evennett, N. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis / N. Evennett, N. Alexander, M. Petrov [et al.] // J. Pediatr Surg. – 2009. – Vol. 44, № 11. – P. 2192–2201.
8. Evennett, N. J. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia / N. J. Evennett, M. S. Petrov, A. Mittal, J. A. Windsor // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33, № 7. – P. 1374–1383.
9. Li, X. Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome / X. Li, S. Morokuma, K. Fukushima [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2011. – Vol. 22. – P. 11–32.
10. Mohiuddin, M. W. Two-day control of pulmonary blood flow with an adjustable systemic-pulmonary artery shunt / M. W. Mohiuddin, P. P. Resig, K. W. Sexton, W. I. Douglas // ASAIO J. – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 225–230.
11. Thuijls, G. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins / G. Thuijls, K. van Wijck, J. Grootjans [et al.] // Ann Surg. 2011. – Vol. 253, № 2. – P. 303–308.
12. Watanabe, T. Neonatal intestinal volvulus and preduodenal portal vein associated with situs ambiguous. Report of a case / T. Watanabe, M. Nakano, K. Yamazawa [et al.] // Surg. Today. – 2011. – Vol. 41, № 5. – P. 726–729.

#### МОНИТОРИНГ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

С. В. МИНАЕВ, И. В. КИРГИЗОВ, А. Н. ОБЕДИН, А. В. ИСАЕВА, Ю. Н. БОЛОТОВ, Е. А. ТОВКАНЬ, Е. В. ЛУКЪЯНЕНКО, Т. А. ХОРАНОВА, С. И. ТИМОФЕЕВ, Ч. Г. ГУДИЕВ, Н. В. ГЕТМАН

У 24 новорожденных с врожденной высокой и низкой кишечной непроходимостью на 0, 1, 3, 7, 14-е сутки исследовали уровень белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP, «BCM Diagnostics») в сыворотке крови. Всем детям выполнена хирургическая коррекция порока на первые и вторые сутки после установления диагноза. Уровень I-FABP у детей до операции в группе 1 (с гнойно-воспалительными осложнениями) (Me: 71,9 нг/мл; межквартильный размах P25–P75: 100 нг/мл) значительно ( $p=0,0031$ ) превышал аналогичные показатели контрольной группы (Me: 24,95 нг/мл; P25–P75: 52,25 нг/мл). К 14-м суткам разница показателей I-FABP в группе 1 и группе 2 (без послеоперационных осложнений) составила: Me: 197,50 нг/мл; P25–P75: 75,6 нг/мл и Me: 45,36 нг/мл; P25–P75: 52,2 нг/мл соответственно. Для оценки состояния новорожденных с пороками развития ЖКТ после хирургического вмешательства необходимо проводить исследование I-FABP, который является маркером повреждения эпителиальных клеток тонкой кишки.

**Ключевые слова:** новорожденные, желудочно-кишечный тракт, врожденные пороки, I-FABP

#### MONITORING OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS DEVELOPMENT IN THE NEWBORNS WITH CONGENITAL PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

MINAEV S. V., KIRGIZOV I. V., OBEDIN A. N., ISAEVA A. V., BOLOTOV Yu. N., TOVKAN E. A., LUKYANENKO E. V., KHORANOVA T. A., TIMOFEEV S. I., GUDIEV Ch. G., GETMAN N. V.

The level of protein binding fatty acid (I-FABP, «BCM Diagnostics») in blood serum was investigated in 24 infants with congenital high and low intestinal obstruction on 0, 1, 3, 7, 14 days. All children underwent surgical correction of the defect in the first and second days after diagnosis. I-FABP level in children before surgery in group 1 (with purulent-inflammatory complications) (Me: 71.9 ng/ml, interquartile range P25–P75: 100 ng/ml) was significantly ( $p=0.0031$ ) higher than the corresponding figures in a control group (Me: 24.95 ng/ml P25–P75: 52.25 ng/ml). By the 14th day the difference of I-FABP indicators in group 1 and group 2 (no post-operative complications) was as follows: Me: 197.50 ng/ml, P25–P75: 75.6 ng/ml and Me: 45.36 ng/ml, P25–P75: 52.2 ng/ml, respectively. To assess the condition of newborns with malformations of the gastrointestinal tract following surgery it is necessary to study I-FABP, which is a marker of damage of the small intestine epithelial cells.

**Key words:** newborn, gastrointestinal tract, congenital malformations, I-FABP