

Г.Б. Алтынбаева^{1,2}, Н.С. Божбанбаева¹, Д.Ю. Овсянников³**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕСС-ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова;²Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Казахстан;³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, РФ

Целью исследования явилась оценка значимости экспресс-тестов в ранней диагностике некротического энтероколита (НЭК) у недоношенных детей. Проведено проспективное когортное исследование 115 недоношенных детей, родившихся в Центре перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы. Наряду с традиционными методами исследования, проводили специальные исследования маркеров инфекционного процесса и неинвазивные экспресс-методы для диагностики НЭК. Неинвазивным маркером НЭК, по данным исследования, является фекальный кальпротектин (маркер интестинального воспаления): Se – 89,4%, PPV – 89,5% и NPV – 94,7%. Выявлена прямая корреляционная связь показателей средних уровней прокальцитонина и пресеписина у детей с резко положительным тестом фекального кальпротектина ($r_{xy}=0,74$ при уровне вероятности $p=95\%$).

Ключевые слова: недоношенность, некротический энтероколит, фекальный кальпротектин, пресеписин, прокальцитонин, гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс, экспресс-диагностика.

Цит.: Г.Б. Алтынбаева, Н.С. Божбанбаева, Д.Ю. Овсянников. Опыт применения экспресс-тестов в диагностике некротического энтероколита у недоношенных детей. *Педиатрия*. 2018; 97 (5): 170–175.

G.B. Altynbayeva^{1,2}, N.C. Bozhbanbayeva¹, D.Y. Ovsyannikov³**EXPERIENCE OF USING EXPRESS-TESTS FOR DIAGNOSTICS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN PREMATURE INFANTS**¹S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University; ²Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery, Kazakhstan, Almaty; ³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Objective of the research – to evaluate the significance of express-tests in the early diagnosis of NEC in premature infants. A prospective cohort study of 115 premature infants born in the Center of Perinatology and Children's Cardiac Surgery in Almaty was performed. Along with traditional methods of examination, researchers made special studies of infectious process markers using non-invasive express methods for diagnostics of necrotizing enterocolitis. Non-invasive marker of necrotizing enterocolitis, according to the study, is fecal calprotectin (marker of intestinal inflammation) – Se – 89,4%, PPV – 89,5% and NPV – 94,7%. The study revealed a direct correlation between average levels of procalcitonin and presepsin in children with acute positive test of fecal calprotectin ($r_{xy}=0,74$, with a probability level of $p=95\%$).

Keywords: prematurity, necrotizing enterocolitis, fecal calprotectin, presepsin, procalcitonin, hemoglobin-haptoglobin complex, express diagnostics.

Quote: G.B. Altynbayeva, N.C. Bozhbanbayeva, D.Y. Ovsyannikov. Experience of using express-tests for diagnostics of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 170–175.

Контактная информация:

Алтынбаева Гульмира Бекназаровна – к.м.н.,
асс. каф. детских болезней с курсом неонатологии
Казахского национального медицинского
университета им. С.Д. Асфендиярова
Адрес: Казахстан, 050033, г. Алматы,
ул. Сейфуллина, 294
Тел.: (727) 338-70-90,
Email: altynbaeva.g@kaznmu.kz
Статья поступила 16.04.18,
принята к печати 31.08.18.

Contact Information:

Altynbaeva Gulmira Beknazarovna – MD.,
assistant of the Department of Pediatric Diseases
with the Course of Neonatology, S.D. Asfendiyarov
Kazakh National Medical University
Address: Kazakhstan, 050033, Almaty,
Seyfullina str., 294
Tel.: (727) 338-70-90,
Email: altynbaeva.g@kaznmu.kz
Received on Apr. 16, 2018,
submitted for publication on Aug. 31, 2018.

Некротический энтероколит (НЭК) проявляется у 2–5% пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии новорожденных. Частота НЭК отличается в разных странах. Так, в США встречается в 7–11% среди новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ); в Канаде – у 5,1% новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) <33 недель, в Швеции – у 5,8% новорожденных с ГВ <27 нед гестации, в Швейцарии у 3–4% новорожденных с ГВ <32 нед [1]. В целом, частота НЭК достигает до 10–20% среди детей, родившихся с ОНМТ (менее 1500 г) [2]. В Республике Казахстан частота НЭК остается неизвестной в связи с тем, что это заболевание входит в общий показатель заболеваемости новорожденных.

Общепризнанным является факт того, что наиболее тяжело НЭК протекает у недоношенных новорожденных с экстремально (ЭНМТ) и очень низкой массой тела при рождении. В исследованиях L. Linsell et al. (2016) показано, что недоношенные дети имеют высокую склонность к развитию НЭК в силу морфологических особенностей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и часто имеющего место у этой группы детей дисбактериоза [3, 4].

Наибольший процент летальности от этого заболевания отмечается среди детей, родившихся с МТ менее 1000 г [5]. При развитии терминальной стадии заболевания, по данным G. Henderson et al. (2009), летальность в этой группе достигает 54–60% даже в экономически развитых странах [6, 7].

В настоящее время большинство неонатологов признает целесообразность изучения и внедрения дополнительных методов ранней диагностики НЭК [8, 9].

Таким образом, несмотря на проводимые профилактические мероприятия по НЭК, согласно современным клиническим рекомендациям, в т.ч. раннее энтеральное вскармливание грудным молоком, все же частота его не снижается, и это заболевание остается одной из причин летальности маловесных детей. В этой связи актуальность для неонатологии представляет проблема поиска качественных маркеров активности кишечного воспаления [10].

Учитывая ограниченность проведения инвазивных процедур у маловесных детей и трудности, связанные с техникой забора крови, использование неинвазивных экспресс-методов в диагностике НЭК представляет практический интерес.

В последнее время обсуждается внедрение в практику определение биологических маркеров воспаления, одним из которых является фекальный кальпротектин (ФК) [10, 11].

ФК – маркер интестинального воспаления, экспрессируется в нейтрофилах и макрофагах, высвобождается из клеток во время их активации и гибели и играет центральную роль в иммунном ответе, уровень в кале отражает миграцию лейкоцитов через стенку кишечни-

ка у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [12].

Кальпротектин находят в сыворотке, биологическом материале или в кале, и он служит ценным маркером воспаления. Данный маркер выделяется в просвет кишечника, как суррогат нейтрофилов, и признан, как маркер ВЗК [13]. Также кальпротектин подходит для мониторинга активности воспалительного процесса, а также для прогноза рецидивов ВЗК у детей [14].

В гемоглобин/гаптоглобиновом комплексе, представляющего практический интерес как маркер язвенного процесса в кишечнике, используется уникальная комбинация моноклональных и поликлональных антител, которые точно определяют гемоглобин, а также комплекс гемоглобин/гаптоглобин в растворенной пробе кала [15–17]. Имеются исследования по изучению гемоглобин/гаптоглобинового комплекса в диагностике рака кишечника у взрослых [15].

Таким образом, применение неинвазивных экспресс-тестов у маловесных детей в комплексе с традиционными методами исследования может значительно улучшить диагностику НЭК и способствовать своевременной коррекции терапии.

Цель исследования – оценить значимость экспресс-тестов в ранней диагностике НЭК у недоношенных детей.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи было проведено проспективное когортное исследование, одобренное Локальной этической комиссией Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова от 29 октября 2015 г. (протокол № 8). На условиях добровольного информированного согласия матерей в исследование включены 115 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, с МТ при рождении от 500 до 1500 г, с ГВ от 24 до 35 нед. Набор клинического материала проводили в Центре перинатологии и детской кардиохирургии (ЦП и ДКХ) г. Алматы.

Оценку значимости неинвазивных экспресс-тестов в диагностике НЭК проводили 95 недоношенным детям, маловесным к сроку гестации (основная группа).

Контрольную группу составили 20 недоношенных детей аналогичного возраста, находившихся в ОРИТн ЦП и ДКХ. Этим детям не проводили исследования маркеров воспаления в кишечнике, но стабилизация их состояния и выхаживание осуществляли согласно клиническому протоколу № 16 от 29.11.2016 г. МЗ РК «Некротический энтероколит у новорожденного».

Критерии включения: недоношенные дети с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), несоответствующие сроку гестации с МТ при рождении 500–1500 г, ГВ 24–35 недели.

Критерии исключения: в исследование не включены дети с МТ и ростом, соответствующии ГВ, родившиеся при доношенном сроке беременности.

Во всех случаях было получено информированное согласие от матерей на проведение обследования и лечение (№ 245 от 29.10.2015 г.).

Всем детям проводили общеклинические, биохимические, бактериологические исследования, кровь на электролиты, кислотно-основное состояние газов крови, коагулограмму в лаборатории ЦП и ДКХ.

Для диагностики НЭК применяли неинвазивный экспресс-метод – определение в кале фекального кальпротектина (ФК) и гемоглобин-гаптоглобинового комплекса (HbHp). Для определения ФК и HbHp использовали экспресс тесты «Кальдетект 50/200» и «Гемо/ГаптОккульт» (Preventis GmbH, Германия).

«Превент ИД Кальдетект 50/200» представляет собой иммунологический экспресс-тест для определения в кале маркера воспаления кальпротектина. Тест позволяет с помощью двух пограничных значений 50 и 200 мг/г не только различить воспалительные (≥ 50 мг/г) и невоспалительные заболевания (< 50 мг/г), но также и индивидуальный контроль терапии НЭК [13].

«Превент ИД Гемо/Гапт Оккульт» является качественным иммунохроматографическим экспресс-тестом для определения скрытой человеческой крови в кале. HbHp – значительно стабильнее в желудочном соке и в экстрактах кала, чем свободный гемоглобин [15].

Детям с положительными и резко положительными результатами экспресс-тестов на 5 сутки жизни проводили инвазивное обследование маркеров инфекционного процесса: пресепсин (ПС), прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ) для подтверждения инфекционного процесса. Такая избирательность в проведении исследования объясняется трудностями забора крови у недоношенных детей и ограниченностью инвазивных процедур.

Уровень ПС в сыворотке крови измеряли с помощью компактного автоматического анализатора PATHFAST (иммунохемилюминисцентный анализ). Концентрацию ПКТ определяли в цельной крови с использованием анализатора BRAHMS KRYPTOR Compact (Германия) методом PCT-Q (полукачественный иммунохроматографический экспресс-метод).

Нейровизуализацию и рентгенографию органов грудной клетки осуществляли всем пациентам. ЭХОКГ проводили для скрининга фетальных коммуникаций и исключения врожденных пороков сердца. Детям с подозрением на НЭК производили рентгенологическое исследование органов брюшной полости.

Результаты научного исследования подвергнуты статистической обработке с помощью пакета програм-

мы IBM SPSS Statistics 23 на персональном компьютере Pentium IV в операционной системе Microsoft Excel 2013. Для описания нормально распределенных параметров, мы использовали среднюю арифметическую и стандартное отклонение среднего арифметического. Критерий Стьюдента использован для проверки гипотезы о различии средних для двух групп (основной и контрольной). Контролирование ошибки проводили сбором данных.

Использовали общепринятые методы вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней для абсолютных и относительных величин (m), показателя достоверности различий при сравнении между группами (p).

Для выявления взаимосвязей инвазивных и неинвазивных тестов инфекционного процесса применяли метод корреляционного анализа, включающий как оценку коэффициента корреляции Спирмена (r), так и уровень его значимости (p). Для оценки информативности лабораторных тестов были рассчитаны диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая значимость положительного (ПЗ+) и отрицательного (ПЗ-) результатов.

Результаты и их обсуждение

У 95 недоношенных новорожденных (основная группа) на 5-е сутки жизни было проведено неинвазивное обследование в кале маркеров ФК (маркер воспаления в кишечнике) и гемоглобин-гаптоглобин комплекса (маркер язвенного процесса в кишечнике) с целью исключения НЭК.

На основании результатов исследования экспресс-тестов, пациенты были разделены на 3 группы (табл. 1).

Неинвазивный тест на маркер воспаления в кишечнике ФК оказался резко положительным у 19% больных, положительным – у 38,9% и отрицательным – у 42,1% обследованных детей. Маркер язвенного процесса HbHp в кишечнике был в большинстве случаев отрицательным, лишь в 19% – положительным. Положительные результаты HbHp совпали с резко положительными результатами ФК.

Таким образом, из 95 обследованных пациентов на 5-е сутки жизни у 55 (57,9%) были выявлены тесты с положительными и резко положительными результатами ФК и HbHp.

У всех 55 детей с положительными и резко положительными маркерами НЭК мы определяли в крови концентрацию ПКТ, ПС, СРБ на 5-й день жизни (табл. 2).

Таблица 1

Распределение пациентов основной группы в зависимости от показателей уровня маркеров воспаления в кишечнике

Группы детей	Абс.	M \pm m, %	Экспресс-тесты ФК и HbHp	Клинические проявления НЭК
1-я группа	18	19 \pm 4	Резко положительный тест ФК (T2 200 мг и выше) Положительный тест HbHp	да
2-я группа	37	38,9 \pm 5	Положительный тест ФК (T1 50 мг и выше)	нет
3-я группа	40	42,1 \pm 5,1	Отрицательный тест ФК и HbHp	нет

Средний уровень маркеров инфекционного процесса у пациентов 1-й и 2-й групп

Маркеры	1-я группа n=18	2-я группа n=37	p
ПКТ, нг/мл	38,5±11,5	5,3±3,7	<0,001
25–75% квартиль, нг/мл	4,9–88,2	2,9–8,7	
ПС, пг/мл	610,2±114,9	218,1±67,8	<0,002
25–75% квартиль, пг/мл	215,8–918,3	37,1–389,2	
СРБ мг/л	144,1±60,3	11,8±5,3	<0,005
25–75% квартиль, мг/л	18–292	4,2–36	

При сравнительном анализе средних уровней маркеров инфекционного процесса мы выявили статистически достоверно высокие уровни ПС, ПКТ и СРБ у детей при резко положительном тесте ФК по сравнению с детьми с положительными результатами ФК.

Среди общих и абдоминальных симптомов НЭЖ у 55,5% детей с резко положительными маркерами отмечались срыгивания, у 66,6% – метеоризм у 44,4% – патологическая потеря массы тела. 5 (27,7%) пациентов в связи с ухудшением состояния были переведены на инвазивную ИВЛ. Геморрагические осложнения имели место у 38,8% детей. Инотропная поддержка в связи с артериальной гипотензией проводилась каждому третьему ребенку (33,3%). В гемограмме отмечались анемия (44,4%), лейкопения (22,2%), лейкоцитоз (33,3%), тромбоцитопения (22,2%). Гипергликемия выявлялась у 5 детей 1-й группы. Гиперлактатемия фиксировалась у большинства (66,6%) детей. Рентгенологические данные подтверждения НЭЖ I и II A стадии имели место у всех детей с резко положительными маркерами.

При выявлении взаимосвязей инвазивных и неинвазивных тестов инфекционного процесса отмечена прямая сильная корреляционная связь показателей средних уровней ПКТ и ПС у детей с резко положительным тестом ФК ($r_{xy}=0,74$ при уровне вероятности $p=95\%$), а также между средними уровнями ПКТ и СРБ при резко положительном тесте T2 200 мг и выше ($r_{xy} = 0,8$ при уровне вероятности $p=98\%$). Таким образом, выявлена сильная зависимость ПКТ как маркера бактериальной инфекции с СРБ и ПС как маркеров системного воспаления у детей с резко положительным тестом на ФК.

Сравнительная оценка диагностической чувствительности, специфичности, прогностического значения положительного и отрицательного результатов ФК и НвНр представлена в табл. 3.

В табл. 3 показано, что ФК с уровнем 200 мг и выше, а также НвНр являются высокоспецифичными маркерами НЭЖ с высокой прогностической значимостью, но обладают меньшей чувствительностью. Их можно применять как неинвазивные маркеры НЭЖ. По нашим данным, из

инвазивных маркеров системного инфекционного процесса диагностическое значение для НЭЖ имеет ПКТ.

2-я группа детей (с положительным тестом ФК) находилась под нашим пристальным наблюдением. Через 48 ч в этой группе было проведено повторное исследование экспресс-тестов. У 22 (59,4%) детей тест ФК оказался резко положительным. Для подтверждения инфекционного процесса был определен в крови ПКТ, учитывая его диагностическую значимость для НЭЖ (табл. 4).

При повторном определении уровня ПКТ имело место статистически значимое повышение его концентрации по сравнению с исходным уровнем ($p<0,001$). Самые высокие уровни этого маркера отмечались у 22 детей этой группы с резко положительным тестом ФК, у которых диагностирован НЭЖ I A и B (подозрение на НЭЖ и предполагаемый НЭЖ) стадия.

В 3-й группе с отрицательным тестом ФК мы провели на 10-й день жизни повторное исследование экспресс-тестов и ПКТ, в результате которого у 6 из них был выявлен резко положительный тест на ФК. При этом средний уровень ПКТ был значительно повышен (62,3 нг/мл). На основании общих и абдоминальных симптомов мы диагностировали I A (подозрение на НЭЖ) стадию.

Таким образом, из 95 обследованных детей основной группы у 46 пациентов был диагностирован НЭЖ (у 18 детей 1-й группы – I и II A стадии; у 22 пациентов 2-й группы – I A и B стадия, у 6 детей 3-й группы – I A стадия НЭЖ).

Большинство 28 (71,7%) заболевших детей с НЭЖ родилось при низких гестационных сроках (24–30 недель) с ЭНМТ (500–1000 г) в сочетании с ЗВУР. 28,3% пациентов имели ГВ 31–35 недель и низкую МТ, несоответствующую к сроку гестации (1000–1500 г). 55% детей с НЭЖ были мальчиками, 45% – девочками.

Подтверждение диагноза НЭЖ явилось основанием для отмены энтеральных нагрузок, усиления антибактериальной терапии, назначения парентерального питания.

При исследовании уровня ФК в динамике после лечения нами отмечено статистически значимое снижение его уровня во всех наблюдениях (от $p<0,005$ до $p<0,001$).

Сравнительная оценка ДЧ, ДС, ПЗ+ ПЗ– результатов инвазивных и неинвазивных маркеров у детей с НЭК

Тесты	ДЧ (Se)	ДС (Sp)	ПЗ+ (PPV)	ПЗ– (NPV)
ФК 200 мг и выше	36,9%	98%	100%	94,8%
НбНр	36,8%	100%	100%	99%
СРБ, мг/л	26,3%	77,6%	22,7%	77,7%
ПКТ, нг/мл	98,4%	92,1%	68,4%	92,1%
ПС, пг/м	57,9%	89,5%	58,1%	88,3%

Таблица 4

Средний уровень ПКТ в динамике у пациентов 2-й группы

Маркеры	Исходный уровень (на 5-е сутки) n=37	На 7-е сутки жизни (через 48 ч) n=37	p
ПКТ, нг/мл	5,3±3,7	58,5 ±1	<0,001
25–75% квартиль, нг/мл	1,9–5,74,9–88,2	3,6–108,1	

При одновременном определении НбНр-комплекса отрицательный тест был обнаружен у большинства (73,7%) детей. Это указывает на раннюю обратимую стадию заболевания без язвенного процесса в кишечнике.

После проведенного лечения на 10-е сутки отмечалось клиническое улучшение в виде купирования симптомов НЭК. Количество детей с отрицательным тестом достоверно увеличивалось (93,3 против 73,7%; $p < 0,01$) и, наоборот, с положительным тестом уменьшалось (6,7 против 26,7%; $p < 0,005$). Полученные данные еще раз подтверждают обратимость изменений в кишечнике и эффективность своевременной этиопатогенетической терапии НЭК у детей.

При контрольном обследовании крови на ПКТ через 10 дней после лечения прослеживалось значительное снижение его уровня ($p < 0,05$). Полное излечение с благоприятным исходом отмечено у 41 ребенка основной группы. У 2 детей 1-й группы, родившихся с ЭНМТ, несоответствующей ГВ, перенесших тяжелую асфиксию в родах, с развитием раннего сепсиса, отмечался летальный исход.

Не у всех детей контрольной группы с НЭК своевременно была назначена этиопатогенетическая терапия. У более 1/2 детей (53,3%) контрольной группы усиление антибактериальной терапии было проведено во II стадию заболевания, что отразилось на продолжительности пребывания в ОРИТ и исходах. Так, средняя продолжительность пребывания в ОРИТ новорожденных основной группы составила $12 \pm 5,3$ дней, в то время как в группе контроля длительность госпитализации детей в ОРИТ была в среднем

22 ± 6 дня. Во 2-й группе 4 детей с осложненным НЭК были переведены в специализированный стационар хирургического профиля, у 6 детей отмечался ДВС-синдром с последующим летальным исходом.

Диагностика НЭК у недоношенных детей с помощью неинвазивных маркеров наряду с традиционными методами исследования способствовала снижению летальности в 3 раза по сравнению с группой контроля.

Заключение

Таким образом, экспресс-методы неинвазивной диагностики (ФК, НбНр-комплекс) можно использовать как маркеры раннего развития патологического процесса в кишечнике и рекомендуется внедрить их в качестве скрининга НЭК в неонатальном периоде у всех недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, пребывающих в отделении интенсивной терапии и отделении патологии новорожденных. Диагностика НЭК в обратимую стадию заболевания позволит провести своевременную коррекцию в лечении, что способствует сокращению продолжительности госпитализации в ОРИТ, снижению риска развития осложнений.

Финансирование: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Altynbayeva G.B.  0000-0003-2178-3713

Bozhbanbayeva N.C.  0000-0002-7487-2472

Ovsyannikov D.Y.  0000-0003-3452-8666

Литература

1. Cua CL, Haque U, Miao Y, Backes CH. Necrotizing Enterocolitis Incidence, Characteristics, and Outcomes in Neonatal Down Syndrome Patients. American Journal of Perinatology. 2017; 34 (13): 1368–1374.

2. Böhrer T, Bruder I, Ruff P, Arand J, Teufel M, Mohrmann M, Hentschel R. Necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation in neonatal intensive care units in the state of Baden-Württemberg, Germany. Pediatric reports. 2014; 6 (1): 5194–5198.

3. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk J J, Marlow N. Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review. Developmental Medicine & Child Neurology. 2016; 58 (6): 554–569.

4. Johnson Samantha, Neil Marlow. Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. Archives of disease in childhood. 2017; 102 (1): 97–102.

5. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis

in premature infants and newborns. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 2016; 9 (3): 233–242.

6. Henderson G, Craig S, Brocklehurst P, McGuire W. Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2009; 94 (2): 120–123.

7. 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*. 2016; 59 (6): 18–24.

8. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RC, Reiss IK, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC pediatrics*. 2017; 17 (1): 105–107.

9. Frost BL, Modi BP, Jaksic T, Caplan MS. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis: a review. *JAMA pediatrics*. 2017; 171 (1): 83–88.

10. Степанов Ю.М., Псарева И.В. Роль биомаркеров в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника. *Гастроэнтерология*. 2017; 51 (1): 56–63.

11. Sipponen T, Puustinen L, Numminen K. Correlation of Fecal Calprotectin with Small Bowel MRI Findings in Crohn's

Disease. *Global Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 4 (1): 12–17.

12. Rougé C, Piloquet H, Butel MJ, Berger B, Rochat F. Fecal calprotectin excretion in preterm infants during the neonatal period. *PLoS One*. 2010; 5 (6): 11083.

13. Долгих Т.И. Фекальный кальпротектин-нейнвазивный биомаркер воспалительного процесса кишечника. Спецвыпуск «Лаборатория». 2013; 3: 44–46.

14. Силина Е.В., Севковский И.А., Свицкий А.А., Махлин А.М. Диагностическое применение качественно-количественных показателей биомаркеров кишечного воспаления у новорожденных с хирургической стадией некротизирующего энтероколита. *Научные стремления*. 2016; 4: 46–51.

15. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microbial Pathogenesis*. 2017; 107: 234–242.

16. Листопадова А.П., Нозикова В.П., Мельникова И.Ю., Петровский А.Н., Слизовский Н.В. Прогнозирование эрозивного поражения слизистой оболочки желудка у детей, больных ювенильным артритом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 1: 17–20.

17. Карпова И.Ю. Некротический энтероколит у новорожденных: клиника, диагностика и лечение. *Современные технологии в медицине*. 2012; 2: 138–142.

РЕФЕРАТЫ

ВЛИЯНИЕ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРОСТОМИИ НА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНУЮ РЕФЛЮКСНУЮ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ

Задача исследования – определить, является ли развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) отдаленным последствием чрескожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ) и выявления факторов, связанных с возникновением или обострением ГЭРБ после ЧЭГ. Проспективное, наблюдательное исследование проводилось в одном медицинском центре в течение 13 лет (гастростомии проводились с 1990 по 2003 гг., а наблюдение – до 2015 г.) Для исследования подходили все дети ($n=368$), которым выполнялась гастростомия в указанный период. ГЭРБ определяли с помощью клинических проявлений, требующих назначения антисекреторных и прокинетики препаратов, наличия осложнений, связанных с ГЭРБ, или необходимости проведения антирефлюксной операции. Также оценивали результаты среди пациентов без антирефлюксной операции. Для выявления факторов, вызывающих развитие ГЭРБ после ЧЭГ, использовали многомерный анализ. **Результаты:** в исследование были включены

326 пациентов (89, 56% с неврологическими нарушениями), медианный срок наблюдения составил 3,5 года (диапазон 2–13,5 лет). После ЧЭГ ГЭРБ диагностировали у 11% пациентов и усугубилась у 25% пациентов с уже диагностированной ГЭРБ. Факторы, связанные с обострением ГЭРБ после ЧЭГ, включали в себя неврологические нарушения и наличие ГЭРБ. Только 53 пациентам (16%) потребовалась антирефлюксная операция, из которых 22 было проведено оперативное вмешательство в течение года после ЧЭГ. Неврологические нарушения были единственным фактором, значительно связанным с необходимостью антирефлюксной операции. **Выводы:** ГЭРБ преимущественно остается клинически контролируемой после ЧЭГ. Обычная антирефлюксная операция во время ЧЭГ не оправдана.

Madeleine Aumar, Arnaud Lalanne, Dominique Guimber, Stéphanie Coopman, Dominique Turck, Laurent Michaud, Frédéric Gottrand. *The Journal of Pediatrics*. 2018; 197: 116–120.

ВЕДЕНИЕ ЭНУРЕЗА У ДЕТЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ 2861 СЛУЧАЕВ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНУРЕЗНОГО БУДИЛЬНИКА

Задача исследования – оценить эффективность применения энурезного будильника при лечении энуреза у детей в возрасте от 5 до 16 лет с помощью ретроспективного обзора 2861 случаев в разнообразных клинических условиях. Исследование было проведено в 7 клиниках Австралии. Основным критерием оценки было время, затраченное на то, чтобы дети с первичным, вторичным, моносимптомным или немоносимптомным энурезом в течение 14 ночей подряд не испытывали случаев энуреза. Вторичным критерием результата было определение частоты рецидивов, определяемое как один рецидив симптомов в месяц после прекращения лечения. Данные анализировали с помощью корреляции и теста χ^2 через IBM SPSS Statistics. **Результаты:** общий коэффициент успешности лечения составил 76%, независимо от возраста. Среднее время лечения составляло $62,1 \pm 30,8$ дней, а частота рецидивов – 23%.

Параллельная дисфункция кишечника была связана с несколько более низким уровнем эффективности (74%). Сопутствующие заболевания нижних мочевыводящих путей были связаны с более низким уровнем эффективности (73%) и более высоким числом рецидивов (в 1,75 раз чаще). У детей с вторичным энурезом была значительно большая эффективность, чем у пациентов с первичным энурезом (82% против 74%). **Выводы:** терапия с помощью энурезного будильника показала себя крайне эффективной. Это исследование может стать основой для клинических руководств и практических инструментов при лечении энуреза у детей.

Esther Apos, Sharynn Schuster, John Reece, Shirley Whitaker, Kerry Murphy, John Golder, Beverley Leiper, Linda Sullivan, Susie Gibb. *The Journal of Pediatrics*. 2018; 193: 211–216.