

6. У плодов человека и новорожденных детей распределение величин массы тимуса при исполь-

зовании процентильного метода характеризуется выраженной правосторонней асимметрией.

### Литература

1. Воеводин С.М. Возможности эхографического исследования тимуса у новорожденного. Вопросы охраны материнства и детства. 1989; 4: 38–42.
2. Кузьменко Л.Г., Бахаэддин Э. Маи, Неижко Л.Ю. и др. Метод ультразвукового санирования в оценке вилочковой железы у детей раннего возраста. Педиатрия. 1994; 6: 56–58.
3. Киселева Н.М. Пептиды тимуса и их роль в регуляции стресса: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. М., 2013: 46 с.
4. Гриневич Ю.А. Функциональная морфология тимуса при антигенных и неантигенных воздействиях на организм: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Л., 1989.

5. Юрина Н.А., Румянцева Л.С. Особенности микро- и ультраструктуры тимуса и его реактивности в постнатальном онтогенезе. В кн.: Физиология, морфология и патология тимуса. В.В. Серова, ред. М.: 6/и, 1986: 4–7.
6. Mueller C, Tschumper A, Tschumper J, et al. Parathymic lymph node: oriented proliferative response of the murine thymic cortex to intraperitoneal stimulation. Thymus, 1987; 9: 3–12.
7. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В. и др. Патология тимуса у детей. С-Пб.: Сотис, 1996: 51.

© Коллектив авторов, 2014

А.В. Пискалков<sup>1</sup>, Т.И. Долгих<sup>1</sup>, Д.А. Фегоров<sup>2</sup>

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕКАЛЬНОГО ТРАНСФЕРРИНА И ГЕМОГЛОБИНА ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» МЗ РФ,  
<sup>2</sup>БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница» г. Омск, РФ

Применен метод количественного определения фекального трансферрина и гемоглобина для ранней диагностики некротизирующего энтероколита (НЭК) у новорожденных. Произведено количественное определение трансферрина и человеческого гемоглобина у 25 новорожденных с клиникой НЭК и у 66 пациентов без него. У детей с НЭК показатели трансферрина были повышены в большинстве случаев – в среднем 188,3 нг/мл при I–II стадиях и до 2428 нг/мл при III стадии. Комплексное применение данной методики позволяет идентифицировать НЭК в более чем 90% случаев. Кроме того, исследование данных показателей в динамике позволяет выявлять продолжающуюся активность процесса и проводить коррекцию лечения.

**Ключевые слова:** некротизирующий энтероколит, новорожденные, диагностика, трансферрин и гемоглобин в кале.

The method of quantitative analysis of fecal transferrin and hemoglobin was used for early diagnosis of necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns. The levels of transferrin and human hemoglobin were measured in 25 infants with NEC clinical signs and in 66 healthy newborns. In children with NEC transferrin level was increased in most cases – 188,3 ng/mL in average in infants with stage I–II and up to 2428 ng/ml in newborns with stage III. The application of this method allows to identify NEC in more than 90% of cases. In addition, the monitoring of the indicators allows to identify the activity of the process and to correct the treatment.

**Key words:** necrotizing enterocolitis, newborns, diagnostics, transferrin and hemoglobin in feces.

Несмотря на достижения современной детской хирургии и анестезиологии, некротизирующий энтероколит (НЭК) принадлежит к

числу заболеваний, которые по-прежнему остаются одной из основных причин гибели детей в первый месяц жизни. Следовательно, одной из

#### Контактная информация:

Пискалков Андрей Валерьевич – д.м.н., проф., зав. каф. детской хирургии Омской государственной медицинской академии  
Адрес: Россия, 644043 г. Омск, ул. Ленина, 12  
Тел.: (3812) 36-16-72, E-mail: pisklakovomsk@mail.ru  
Статья поступила 19.02.14, принята к печати 24.09.14.

важнейших проблем хирургии новорожденных в настоящее время является поиск рациональных и эффективных форм ранней диагностики и лечения данной патологии [1].

Частота НЭК колеблется от 0,3 до 2,4 случаев на 1000 новорожденных [2]. Показатель смертности значительно выше в группе недоношенных новорожденных, среди детей с синдромом задержки внутриутробного развития и колеблется в пределах от 28 до 54% [3–5].

Увеличение числа детей, заболевших НЭК, отмечается в последние 20 лет, что обусловлено возрастающей выживаемостью недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении [6]. Поэтому в стремлении снизить высокие показатели заболеваемости и смертности разрабатываются алгоритмы диагностики и лечения детей с НЭК [7–9]. Диагноз ставится на основании комплексного подхода к больному ребенку. Специфических тестов для диагностики НЭК не существует [10]. Таким образом, отсутствует единый унифицированный подход к диагностике и лечению детей с НЭК, удовлетворяющий всех врачей, занимающихся этой проблемой.

В связи с неспецифичностью и полиморфностью признаков НЭК на ранних стадиях заболевания заподозрить эту патологию и легко, и трудно одновременно. Состояние пациентов, относящихся к группе риска по развитию НЭК, бывает настолько тяжелым, что вовремя заметить признаки надвигающейся катастрофы со стороны органов брюшной полости не всегда просто, поэтому оценивать состояние больного и определять показания к оперативному лечению необходимо только с учетом всего комплекса симптомов у каждого конкретного больного [11–13].

Диагностика НЭК, особенно в начальной стадии его развития (подозреваемый энтероколит), чаще всего основана на субъективной оценке неспецифических клинических данных и в значительной мере определяется индивидуальными особенностями трактовки этих данных врачом [14]. Правильный диагноз можно поставить, лишь учитывая весь комплекс имеющихся в каждом конкретном случае симптомов [15].

#### Материалы и методы исследования

Известна методика определения трансферрина и гемоглобина в кале пациентов, которая используется преимущественно в онкологии у взрослых пациентов для ранней диагностики колоректального рака. Качественное определение гемоглобина и трансферрина человека в кале иммунохроматографическим методом – современная методика, значительно превышающая по чувствительности менее специфичные химические методы (гваяковая, бензидиновая пробы).

Выявление человеческого гемоглобина в кале является высокоспецифичным тестом для диагностики кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так как кровь, поступающая в просвет кишечника, под-

вергается разрушению незначительно. Так как гемоглобин в кале является нестабильным субстратом, то при диагностировании кровотечений в тонком и верхних отделах толстого кишечника возможно получение «ложноотрицательных» результатов.

Параллельное определение трансферрина в кале, который является значительно более стабильным соединением, позволяет с высокой степенью достоверности выявлять кровотечения и в верхних отделах ЖКТ. Трансферрин, являясь белком крови, попадает в просвет кишечника только в случае заболеваний, сопровождающихся кровотечениями в ЖКТ. Обнаружение фекального трансферрина характерно для кровотечений из верхних и нижних (в случае значительного повреждения слизистой оболочки) отделов ЖКТ. Учитывая, что в основе НЭК лежит повреждение стенки кишки, логично использовать данную методику у новорожденных с данной патологией.

Все вышеперечисленное заставило нас исследовать возможности ранней диагностики НЭК с использованием данных лабораторных методов.

Лабораторные исследования кала на трансферрин и гемоглобин проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМА (зав. ЦНИЛ – д.м.н., профессор Т.И. Долгих).

Мы исследовали возможность применения данного теста для диагностики НЭК у новорожденных.

При подозрении на НЭК у новорожденного кал забирали в специальные контейнеры с наполнителем (реагенты и расходный материал для системы автоматического количественного *in vitro* определения и мониторинга гемоглобина и трансферрина в биологических жидкостях человека NS-Plus, согласно Регистрационному удостоверению № ФСЗ 2010/06542). Использовали двукратный сбор кала. Контейнеры с калом хранили и транспортировали в обычных условиях. Нормальные показатели гемоглобина в кале приняты 0–50 нг/мл, трансферрина – 0–25 нг/мл. Цифры, превышающие данные показатели, свидетельствуют о патологическом процессе. Высокие показатели трансферрина и гемоглобина свидетельствуют о поражении всего кишечника.

Всего проведено исследование у 25 новорожденных с клиникой НЭК за 2011–2012 гг. на базе БУЗОО ОДКБ, родильного дома № 1 г. Омска (основная клиническая группа – ОКГ). Показаниями для включения в данную группу были наличие у пациента клиники НЭК, недоношенность, масса тела при рождении не менее 1000 г, отсутствие пороков развития ЖКТ. У 18 детей отмечалась II стадия, у 3 детей – III стадия и у 4 новорожденных – IV стадия НЭК (по классификации Т.В. Красовской [7]). Также было проведено обследование 66 новорожденных без клиники НЭК в родильном доме Областной клинической больницы, из них 19 доношенных детей и 47 недоношенных (группа клинического сравнения – ГКС). Показаниями для включения в эту группу были отсутствие у пациента клиники НЭК в момент забора пробы и в течение

недели после этого, недоношенность, масса тела при рождении не менее 1000 г, отсутствие пороков развития ЖКТ.

**Результаты и их обсуждение**

Так как в доступной нам литературе не было упоминаний о применении данного лабораторного теста у новорожденных детей не только при диагностике НЭК, но и вообще, понятие о возрастной норме количественного уровня трансферрина и свободного гемоглобина в кале отсутствовало. Поэтому нами был проведен анализ исследования данных показателей у недоношенных детей без признаков НЭК. При этом были получены следующие качественные результаты (если учитывать, что в качестве нормативных показатели гемоглобина в кале приняты 0–50 нг/мл, трансферрина – 0–25 нг/мл) (табл. 1).

Таблица 1

**Качественные результаты исследования уровня трансферрина и гемоглобина в кале у детей ГКС**

Уровень трансферрина в кале, нг/мл		Уровень гемоглобина в кале, нг/мл	
более 25	менее 25	более 50	менее 50
6	60	5	61

Средние количественные показатели составили для уровня свободного гемоглобина 26,1±0,6 нг/мл, для трансферрина – 51,2±0,8 нг/мл. Таким образом, в качестве нормативных показателей нами были приняты 25 нг/мл и 50 нг/мл соответственно.

В группу детей с НЭК, у которых исследовались данные лабораторные показатели, были включены 25 пациентов.

При определении у этих детей количественного уровня трансферрина и свободного гемоглобина в кале были выявлены следующие показатели (табл. 2)

Из 18 новорожденных с НЭК I и II стадиями показатели трансферрина при первом заборе проб были повышены в 17 случаях и составляли в среднем 188,3 нг/мл (Me=142,5 (14; 271)), а у одного ребенка при наличии нормальных показателей при первом заборе проб наблюдался рост в динамике (от 24 до 64 нг/мл). Это, по всей видимости, говорило о прогрессировании патологического процесса, что и было подтверждено клинически — состояние ребенка не имело тенденции к улучшению.

У 3 новорожденных с НЭК III стадии показате-

тели трансферрина были повышены во всех случаях, причем норма превышалась значительно (Me=2428,0 (2428; 2428)) в 1-й пробе и (Me=37202 (37202; 37202)) во 2-й пробе. У этих пациентов примесь крови в стуле была явной и определялась макроскопически. У новорожденных с НЭК IV стадии показатели трансферрина были повышены в 2 случаях (Me=38,5 (25; 181)) и у 2 новорожденных были в пределах нормы (менее 25 нг/мл). Такое незначительное повышение уровня трансферрина при IV стадии НЭК по сравнению с III, на наш взгляд, связано с тем, что при перфорации кишечника уже имеется выраженный его парез, содержимое из его пораженных участков не продвигается в дистальном направлении кишечной трубки и не может находиться в каловых массах. Содержимое дистальных отделов кишечника уже к тому времени эвакуировалось наружу. Что касается нормальных показателей уровня трансферрина у детей с IV стадией НЭК, причина этого стала ясной после оперативного лечения — у обоих детей имелся некроз стенки подвздошной кишки и полный перерыв кишечной трубки. При этом признаков поражения дистальных участков кишечной трубки со стороны ее серозной оболочки не было.

В большинстве случаев (67%) у новорожденных с I–II–III стадиями НЭК наблюдался рост показателей трансферрина во 2-й пробе, материал для которой забирался через 8–24 ч после 1-й пробы. Это объяснялось продолжающейся активностью патологического процесса. Таким образом, повышение уровня трансферрина в кале является не только маркером ранних стадий течения НЭК, но и признаком прогрессирования процесса (при осуществлении парных исследований).

Еще одним компонентом диагностики НЭК в данной клинической группе явилось исследование уровня гемоглобина в кале. Данный показатель в отличие от уровня трансферрина свидетельствует прежде всего о поражении толстой кишки. Показатели уровня гемоглобина в 22 случаях превышали нормативные значения (50 нг/мл), в 3 случаях были в пределах нормы (из них 2 — у детей с IV стадией НЭК) (табл. 3).

Причем наибольший уровень свободного гемоглобина в кале встретился у пациентов с III стадией НЭК. На операции у этих детей имелось тотальное поражение кишечника.

Для оценки диагностической ценности метода исследования трансферрина были определены чувствительность, специфичность и точность. Чувствительность, т.е. способность этого

Таблица 2

**Количественные показатели уровня трансферрина у детей ОКГ**

Трансферрин, нг/мл	Стадия НЭК					
	I–II		III		IV	
	1-я проба	2-я проба	1-я проба	2-я проба	1-я проба	2-я проба
Медиана (25-й–75-й процентиль)	84,5 (38,5; 329)	142,5 (14; 271)	2428 (2428; 2428)	37 202 (37 202; 37 202)	38,5 (25; 181)	–

Показатели уровня свободного гемоглобина в кале у детей ОКГ

Свободный гемоглобин в кале, нг/мл	Стадия НЭК					
	I–II		III		IV	
	1-я проба	2-я проба	1-я проба	2-я проба	1-я проба	2-я проба
Медиана (25-й–75-й процентиль)	11,0 (2; 147)	42,0 (42; 42)	188,0 (120; 256)	–	50,0 (27; 50)	–

Таблица 4

Показатели эффективности диагностики НЭК с использованием определения уровня трансферрина и гемоглобина

Показатели	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Трансферрин	92	91	91
Гемоглобин	68	87	82

метода выявлять признаки заболевания НЭК у пациентов, была равна 92%. Специфичность, т.е. доля здоровых детей, у которых отсутствуют признаки НЭК, составила 91%. Точность (достоверность) метода исследования составила 91%. Также данные статистические показатели были определены для исследования гемоглобина (табл. 4).

При анализе данных табл. 4 выясняется, что показатели чувствительности и точности при исследовании кала на свободный гемоглобин достаточно явно отличаются от аналогичных при количественном определении содержания трансферрина. Причина этого, на наш взгляд, кроется в том, что повышенное содержание трансферрина в кале свидетельствует о преимуществен-

ном поражении верхних отделов кишечника, а гемоглобина – о поражении нижних отделов кишечной трубки. В группе детей, у которых проводились данные лабораторные исследования, в большинстве случаев имелось поражение дистальных отделов тонкой кишки.

### Заключение

Таким образом, исследование кала на трансферрин и гемоглобин у новорожденных с подозрением на НЭК обеспечивает важную дополнительную информацию для диагностики этой патологии на ранних стадиях. Комплексное применение данной методики исследования позволяет идентифицировать НЭК в более чем в 90% случаев, включая I стадию заболевания. Кроме того, исследование данных показателей в динамике позволяет выявить продолжающуюся активность процесса и, как следствие этого, проводить коррекцию лечения.

На наш взгляд, весьма перспективным направлением дальнейших исследований данного способа лабораторной диагностики НЭК является изучение возможностей его применения у детей с экстремально низкой массой тела при рождении и глубокой недоношенностью. Именно эта категория пациентов наиболее угрожаема по развитию НЭК с очень высокими показателями летальности.

### Литература

1. Воробьева В.А. Энтероколит у недоношенных детей с внутриутробной инфекцией: особенности течения и новые подходы к терапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 6 (7): 37–45.
2. Караваева С.А. Хирургическое лечение некротического энтероколита: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2002: 234 с.
3. Иванов В.В., Чевжик В.П., Черпалюк Е.А. Оперативная тактика при лечении энтероколита у новорожденных. Детская хирургия. 2003; 6: 25–27.
4. Подкаменев В.В. Врожденные и приобретенные заболевания брюшной стенки и брюшной полости. В кн.: Подкаменев В.В., Подкаменев А.В. Хирургические болезни детского возраста. М.: Медицина, 2005: 125–128.
5. Horwitz JR, Lally KP, Chen HW, et al. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. J. Pediatric Surgery. 1995; 30 (7): 994–999.
6. Подкаменев В.В., Протопопова Н.В., Подкаменев А.В. Факторы риска язвенно-некротического энтероколита у новорожденных. Вопросы диагностики в педиатрии. 2010; 2 (1): 43–48.
7. Красовская Т.В., Новожилов В.А., Ионушене С.В., Кикина Е.И. Хирургические осложнения некротического энтероколита у новорожденных детей. Патогенетическое обоснование путей профилактики. Детская хирургия. 2004; 2: 15–19.
8. Язвенно-некротический энтероколит у новорожденных. В.В. Подкаменев, Е.Г. Григорьев, ред. М.: Медицина, 2010: 244 с.
9. Salvia G, Guarino A, Terrin G, et al. Early Neonatal onset intestinal failure: an Italian Multicenter Study. The Journal of Pediatrics. 2008; 153 (5): 674–676.
10. Cloherty JP. Guide for the Care of the newborn. Lippincott Williams Wilkins, 2008: 800 p.
11. Карпова И.Ю., Паршиков В.В. Некротический энтероколит у новорожденных. Детская хирургия. 2011; 6: 47–50.
12. Карпова И.Ю., Паршиков В.В., Егорская Л.Е. Роль инструментальных методов исследования в диагностике некротического энтероколита у новорожденных. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012; 5 (2): 412–415.
13. Cotton MC, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2009; 123 (1): 58–66.
14. Плаксина А.Н., Кузнецов Н.Н., Новоселова О.В. и др. Клинико-лабораторные критерии тяжести течения исходов некротического энтероколита у недоношенных новорожденных. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2007; 2: 118–124.
15. Garg P. Necrotizing enterocolitis: new ideas. Journal of Clinical and Diagnostic Research [serial online]. 2007; 1: 90–103.