

Изучение биохимических маркёров у новорождённых с некротическим энтероколитом

Севиндж Амиль кызы Мехтиева^{1*}, Севиндж Рамиз кызы Насирова¹,
Наиля Джалиль кызы Рагимова¹, Исмаил Адиль оглы Гафаров²

¹Научно-исследовательский институт педиатрии
им. К.Я. Фараджевой, г. Баку, Азербайджан;

²Азербайджанский медицинский университет,
г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Изучение уровня биохимических маркёров для оптимизации диагностики и прогнозирования некротического энтероколита у новорождённых.

Методы. Под наблюдением находились 110 новорождённых с некротическим энтероколитом, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии в возрасте от 1 до 28 дней. Согласно стадиям некротического энтероколита все обследованные новорождённые были разделены на три группы. Первую группу составили 49 (40,5%) новорождённых с некротическим энтероколитом I стадии, вторую группу — 48 (39,7%) детей с некротическим энтероколитом II стадии, третью группу — 13 (10,7%) новорождённых с некротическим энтероколитом III стадии. У 40 новорождённых с некротическим энтероколитом иммуноферментным анализом в крови определяли матриксные металлопротеиназы-2, -9 и -17, кателицидин, трансферрин, в кале — фекальный кальпротектин.

Результаты. В результате сравнительного анализа было установлено, что уровень металлопротеиназы-2 у новорождённых в первой группе увеличивался в 6,9 раза, во второй группе — в 8,3 раза, в третьей группе — в 10,7 раза. Аналогичным образом содержание металлопротеиназы-9 повышалось в 3 раза в первой группе, в 3,4 раза — во второй группе, в 4,5 раза — в третьей группе по сравнению с новорождёнными контрольной группы. Концентрация металлопротеиназы-17 у новорождённых в первой и второй группах была почти одинакова, повышена в среднем в 2,5 раза, а в третьей группе — в 3,6 раза по сравнению с контролем. У обследованных новорождённых наиболее высокий уровень кателицидина и низкий уровень трансферрина отмечен при некротическом энтероколите III стадии, что свидетельствует о более тяжёлом течении заболевания и может быть предиктором для изменения лечебной тактики. По данным исследования, учитывая общий диагностический вес теста фекального кальпротектина (75%), его можно использовать как неинвазивный маркёр воспаления в кишечнике.

Вывод. Установленные изменения уровня биохимических маркёров (металлопротеиназ, кателицидина, трансферрина в крови и фекального кальпротектина в кале) имеют диагностическую и прогностическую значимость в диагностике, прогнозировании исходов, оптимизации лечения некротического энтероколита в неонатальной практике.

Ключевые слова: некротический энтероколит, биохимические маркёры, матриксная металлопротеиназа, кателицидин, трансферрин, фекальный кальпротектин.

Для цитирования: Мехтиева С.А., Насирова С.Р., Рагимова Н.Д., Гафаров И.А. Изучение биохимических маркёров у новорождённых с некротическим энтероколитом. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (2): 232–238. DOI: 10.17816/KMJ2019-232.

Study of biochemical markers in newborns with necrotizing enterocolitis

S.A. Mekhtieva¹, S.R. Nasirova¹, N.Dzh. Rakhimova¹, I.A. Gafarov²

¹Scientific Research Institute of Pediatrics n.a. K. Faradzova, Baku, Azerbaijan;

²Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To study the level of biochemical markers to optimize the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis in newborns.

Methods. 110 newborns with necrotizing enterocolitis were observed in the intensive care unit at the age of 1 to 28 days. According to the stages of necrotizing enterocolitis, all examined newborns were divided into three groups. Group 1 consisted of 49 newborns (40.5%) with necrotizing enterocolitis stage I, group 2 included 48 newborns (39.7%) with necrotizing enterocolitis stage II and group 3 included 13 newborns (10.7%) with necrotizing enterocolitis stage III. In 40 newborns with necrotizing enterocolitis, matrix metalloproteinase-2, -9, -17, cathelicidin, transferrin in the blood and fecal calprotectin in the feces were measured by ELISA.

Results. Comparative analysis demonstrated that matrix metalloproteinase-2 was increased in newborns from group 1 by 6.9 times, in group 2 — by 8.3 times and in group 3 — by 10.7 times. Similarly, the level of metalloproteinase-9 was increased in group 1 by 3 times, in group 2 by 3.4 times, and in group 3 by 4.5 times compared to the newborns from the control group. The concentration of metalloproteinase-17 in newborns from groups 1 and 2 was almost the same and increased on average by 2.5 times, and by 3.6 times in group 3 compared to the control. In examined newborns, the highest level of cathelicidin and lowest level of transferrin were observed in necrotizing enterocolitis stage III, which indicates the more severe course of the disease and may be a predictor of changes in treatment tactics. So, taking into account the diagnostic value of fecal calprotectin (75%), it can be used as a noninvasive marker of inflammation in the intestine.

Conclusion. The established changes in the level of biochemical markers (metalloproteinases, cathelicidin and transferrin in the blood and fecal calprotectin in feces) have diagnostic and prognostic value in the diagnosis, prediction of outcomes and optimization of treatment tactics of necrotizing enterocolitis in neonatal practice.

Keywords: necrotizing enterocolitis, biochemical markers, matrix metalloproteinase, cathelicidin, transferrin, fecal calprotectin.

For citation: Mekhtieva S.A., Nasirova S.R., Rakhimova N.Dzh., Gafarov I.A. Study of biochemical markers in newborns with necrotizing enterocolitis. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (2): 232–238. DOI: 10.17816/KMJ2019-232.

Некротический энтероколит (НЭК) — одно из наиболее тяжёлых заболеваний у новорождённых, при котором органом-мишенью становится кишечник. По данным зарубежных авторов, НЭК встречается с частотой 2,4 на 1000 новорождённых, что составляет 2,1% всех детей, поступающих в неонатологические отделения интенсивной терапии; по сообщениям отечественных авторов — с частотой 4%. Как правило, болезнь развивается в первые 2 нед жизни, однако у 16% пациентов сразу после рождения. На практике детские хирурги чаще встречаются с энтероколитом уже на стадии перитонита, когда прогноз для жизни больных ухудшается, а летальность достигает 70%, при обширных некрозах кишечника — 100%. До последнего времени считали, что НЭК — удел «выживших недоношенных», однако на сегодня этот процесс часто диагностируют и у доношенных [1–6].

Недоношенность в сочетании с незрелостью иммунного ответа и гастроинтестинальных функций, а также перинатальные инфекции — главные факторы риска такого тяжёлого заболевания, как НЭК [4, 7, 8]. Учитывая мультифакториальный генез НЭК, в последнее время всё больше внимания уделяют вопросам ранней диагностики и прогнозирования исходов НЭК. В диагностике и прогнозировании НЭК исполь-

зуют ряд определённых биомаркёров. В настоящее время считают, что среди биохимических маркёров наиболее целесообразен анализ матричных металлопротеиназ (ММП), кателицидина, трансферрина и фекального кальпротектина. Среди большой группы прогностических маркёров особое место занимает система ММП. Это группа цинк-зависимых нейтральных эндопептидаз, коллективно способных к деградации всех компонентов внеклеточного матрикса.

Из-за широкого спектра специфичности их субстрата матриксные металлопротеиназы способствуют гомеостазу многих тканей и принимают участие в некоторых физиологических процессах, таких как реконструкция костей, развитие кровеносных сосудов, иммунитет и заживление ран [9].

На сегодняшний день открыто более 24 видов ММП. Эти протеазы выделяются как латентные ферменты различных типов клеток, включая нейтрофилы, тромбоциты, клетки мезенхимы, Т-клетки, моноциты, макрофаги и некоторые типы клеток опухолей. ММП в физиологических условиях секретируются из клеток в очень незначительном количестве. К примеру, ММП-9 секретируется нейтрофилами только в процессе деструкции повреждённых тканей.

ММП-2 и ММП-9 участвуют в реконструкции внеклеточного матрикса в тканях,

гидролизуют основные структурные белки экстрацеллюлярного матрикса участвуют в деградации коллагена IV типа, служащего основным компонентом базальной мембраны, разрушение которой может способствовать развитию перфораций желудочно-кишечного тракта.

ММП-17, также известная как мембранный тип ММП-4, — фермент, играющий важную роль при различных онкологических заболеваниях и относительно мало изученный при заболеваниях кишечника [10, 11].

Кальпротектин принадлежит к группе кальций-зависимых белков и состоит из одной лёгкой и двух тяжёлых полипептидных цепей с общей молекулярной массой 36,5 кДа. Этот белок высвобождается из нейтрофилов и макрофагов при их активации или гибели. Его уровень в крови, синовиальной жидкости, моче и кале отражает активность воспаления и распространённость поражения. В кале пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника концентрация кальпротектина значительно возрастает и может быть в несколько раз больше, чем в плазме крови. Также выявлена связь между концентрацией кальпротектина в кале и миграцией нейтрофилов, что подтверждает прямую зависимость его уровня от активности воспалительного процесса в толстой кишке — результата усиленной миграции нейтрофилов через воспалённую слизистую оболочку кишечника [12].

Кателицидины — группа пептидов, выявленных в лимфоцитах и моноцитах, а также в эпителиальных клетках. Человеческий катионный антимикробный белок (hCAP18) остаётся к настоящему времени единственным идентифицированным человеческим кателицидином. Показано, что антибактериальный С-концевой фрагмент hCAP18 — LL37, проявляет антимикробную активность как против грамотрицательных, так и против грамположительных бактерий, грибов, вирусов и простейших. Этот пептид служит важным фактором реэпителизации ран, также была показана его ангиогенная активность *in vivo* и *in vitro*. Более того, LL37 функционирует в качестве хемотаксического агента для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток [13].

Изучение биохимических маркёров при НЭК позволит объяснить патофизиологию воспалительного ответа, разработать новые подходы к диагностике ранних стадий НЭК и определить эффективные способы прогнозирования исходов заболевания.

Цель исследования — изучение уровня биохимических маркёров для оптимизации диагностики и прогнозирования НЭК у новорождённых.

Исследования проведены в Научно-исследовательском институте педиатрии им. К.Я. Фараджевой (Баку, Азербайджан) в период с 2016 по 2018 гг. Под наблюдением находились 110 новорождённых с НЭК, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии в возрасте от 1 до 28 дней.

Согласно стадиям НЭК, все обследованные новорождённые были разделены на три группы. Первую группу составили новорождённые с НЭК I стадии, вторую группу — новорождённые с НЭК II стадии, третью группу — новорождённые с НЭК III стадии. На основании клиничко-рентгенологических признаков I стадия НЭК отмечена у 49 (40,5%), II стадия — у 48 (39,7%), III стадия — у 13 (10,7%) новорождённых. В контрольную группу вошли 30 условно здоровых недоношенных новорождённых в возрасте 0–7 дней без признаков инфекции. Мальчики составили 56,4% (62 младенца), девочки — 43,6% (48 детей).

При поступлении в стационар общее состояние было тяжёлым у 12 (10,9±3%) новорождённых, очень тяжёлое — у 88 (80±3,8%), преагональное — у 10 (9,1±2,7%) новорождённых. Анализ антропометрических показателей наблюдаемых новорождённых показал, что масса тела варьировала от 650 до 2500 г (2336,3±79,2 г), рост — от 33 до 48 см (45,3±1,0 см), окружность головы — от 27 до 34 см (32,7±0,9 см), окружность груди — от 26 до 32 см (32,1±0,9 см). Гестационный возраст был от 22 до 37 нед (35,3±0,3 нед). Срок гестации у 3 (2,7±1,6%) недоношенных составил 22–28 нед, у 13 (11,8±3,1%) недоношенных — 29–31 нед, у 25 (22,7±4,0%) — 32–34 нед, свыше 35 нед — у 69 (62,7±4,8%) новорождённых с задержкой внутриутробного развития, не соответствующих сроку гестации.

Диагноз был поставлен на основании клинического осмотра, параклинических и инструментальных методов исследования. Стадию заболевания определяли по клиническим проявлениям согласно классификации Walsh и Kliegman.

Всем детям проводили комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с общепринятыми стандартами: общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, определение кислотно-основного состояния, газового состава крови, посев крови и кала, иммунологические, молекулярно-биологические методы исследования [6].

Для рентгенологического исследования использовали стационарную рентгеновскую установку Ecoray HF 525 plus и передвижной рент-

геновский аппарат Toshiba Portable X-ray Unit. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование брюшной полости с доплерометрией проводили на аппарате Alokarosound SSD 3500 SV с мультчастотным линейным датчиком 7,5 Гц, конвексным датчиком 5 Гц.

Большинство детей (78) находились на искусственном (66) и смешанном (12) вскармливании. Анализ особенности вскармливания детей до установления диагноза НЭК показал, что значительная часть младенцев ($60 \pm 4,7\%$) находились на искусственном вскармливании, остальные — на грудном ($24,5 \pm 4,1\%$) и смешанном ($10,4 \pm 3,0\%$) вскармливании. В нашем исследовании высокая доля новорождённых, находящихся на искусственном вскармливании, по-видимому, является одним из основных факторов развития НЭК.

У 40 детей был определён уровень ММП-2, -9 и -17, кателицидина, трансферрина и фекального кальпротектина. Концентрации этих маркёров определяли в сыворотке крови новорождённых с НЭК при поступлении в реанимационное отделение и в динамике через 7 дней после лечения.

Для определения маркёров применяли иммуноферментный анализ с набором реактивов фирмы CUSABIO BIOTECH на анализаторе ElisysUnoHuman (Германия).

Полученные цифровые данные подвергли статистической обработке методами медицинской статистики. Применены методы вариационного (U-критерий Манна–Уитни, KU-критерий Краскела–Уоллиса), дисперсионного (ANOVA — F-Фишер, FS-Фишер–Снедекор), дискриминантного (чувствительность и специфичность) и ROC-анализов. Вычисления проводили в электронных таблицах Excel-2013 и SPSS-20.

Для установления факторов риска НЭК у наблюдаемых новорождённых был проведён ретроспективный анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза 110 матерей. У 88 матерей новорождённых возраст был до 30 лет, а у 22 женщин — старше 30 лет. В исследовании преобладали матери в возрасте до 30 лет ($p=0,019$).

У матерей всех младенцев отмечен отягощённый акушерский анамнез (хроническая плацентарная недостаточность, анемия, гестоз первой и второй половины беременности, осложнения во время родов). У 93 ($84,5 \pm 3,4\%$) женщин был гестоз первой половины беременности: в первой группе он отмечен в 39 ($79,6 \pm 5,8\%$), во второй группе — в 43 ($89,6 \pm 4,4\%$), в третьей группе — в 11 ($84,6 \pm 10\%$) случаях. Во второй половине беременности гестоз зарегистри-

стрирован у 35 ($31,8 \pm 4,4\%$) матерей, чаще встречаясь у матерей первой ($38,8 \pm 7\%$) и второй ($31,3 \pm 6,7\%$) групп по сравнению с женщинами третьей группы. Угроза выкидыша выявлена в 19 ($17,3 \pm 3,6\%$) случаях.

Важно отметить, что у большинства женщин ($63,6 \pm 4,6\%$) во всех группах данная беременность протекала на фоне анемии: у $63,3 \pm 6,9\%$ женщин первой группы, $70,8 \pm 6,6\%$ второй группы и $38,5 \pm 13,5\%$ третьей группы.

Среди матерей обследованных новорождённых оперативное родоразрешение с помощью кесарева сечения зафиксировано в $51,8 \pm 4,8\%$ случаев, у остальных 53 ($48,2 \pm 4,8\%$) женщин были физиологические роды. Как видно из приведённых данных, половине пациенток было проведено кесарево сечение. У матерей новорождённых первой ($55,1 \pm 7,1\%$) и третьей ($53,8 \pm 13,8\%$) групп частота оперативного родоразрешения была выше, чем во второй группе ($47,9 \pm 7,2\%$), но различия не имеют статистической значимости.

У новорождённых с перинатальными инфекциями присутствовали неустойчивая температура тела (75%), вялость ($87,5\%$), вздутие и гиперестезия живота ($87,5\%$), рвота (жёлчь, кровь), непроходимость кишечника (ослабление или исчезновение кишечных шумов), эритема или отёк брюшной стенки, постоянная локализованная масса в животе, асцит, кровянистый стул. Патогномичными симптомами НЭК были утолщение кишечной, стенки, нарушение перистальтики кишечника, пневматоз и наличие свободной жидкости в брюшной полости.

У новорождённых с НЭК зафиксированы сопутствующие заболевания, способствующие более тяжёлому течению основного заболевания. Среди них наиболее часто встречались гипоксически-ишемическая энцефалопатия ($82,7 \pm 3,6\%$), внутриутробные инфекции ($60,9 \pm 4,7\%$), пневмонии ($28,2 \pm 4,3\%$), сепсис ($18,2 \pm 3,7\%$).

У 40 новорождённых с НЭК определены биохимические маркёры. Контрольную группу составили 10 условно здоровых недоношенных в возрасте 0–7 дней. У всех новорождённых с НЭК при поступлении обнаружены разные по степени выраженности изменения содержания ММП-2, -9 и -17, кателицидина, трансферрина в сыворотке крови и фекального кальпротектина в кале в зависимости от стадии заболевания по сравнению с контрольными значениями (табл. 1).

В результате проведения сравнительного анализа было установлено, что уровень ММП-2 у новорождённых в первой группе увеличивался

Таблица 1. Концентрация биохимических маркёров у новорождённых с некротическим энтероколитом на различных стадиях

Маркёры	Контрольная группа (n=10)	Первая группа (n=16)	Вторая группа (n=16)	Третья группа (n=8)	p (КУ)	p (F)
ММП-2, нг/мл	44,8±1,8 (35–52)	309,4±15,4 (249–519)***	374,1±23,4 (270–598)***#	480,8±87,8 (285–950)*** #	0,040	F=4,686, p=0,015
ММП-9, нг/мл	122,1±2,7 (102–131)	367±20,5 (233–502)***	412,3±19,7 (284–522)***	544,1±25,4 (484–671)***###^^	0,001	F=13,617, p <0,001
ММП-17, нг/мл	397,2±23,1 (317–580)	983,6±75,7 (521–1444)***	1016,1±74,3 (533–1497)***	1426,6±142,5 (749–1989)***###^^	0,035	F=5,666, p=0,007
Кателицидин, нг/мл	14,6±0,5 (12,7–16,9)	40,3±1,0 (33,5–47,8)***	43,8±1,5 (37,1–55,4)***	50,9±2,4 (41,3–61)***#^^	0,003	F=9,789, p <0,001
Трансферрин, нмоль/л	1,28±0,041 (1,05–1,45)	0,317±0,11 (0,04–1,08)***	0,137±0,063 (0,04–1,07)***	0,063±0,005 (0,04–0,09)***	0,093	F=2,092, p=0,138
Фекальный кальпротектин, мг/г	29±1,6 (21,9–38,6)	362,7±20,0 (242–480)***	580,5±25,0 (421–719)***###	746,9±96,9 (331–1307)***###^	<0,001	F=20,739, p <0,001

Примечание. В скобках указан 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя граница). Результаты непараметрического критерия Манна–Уитни: статистическая значимая разница: с контрольной группой *p <0,05, **p <0,01; ***p <0,001; с первой группой #p₁ <0,05, ##p₁ <0,01, ###p₁ <0,001; с второй группой ^p₂ <0,05, ^^p₂ <0,01, ^^p₂ <0,001; p (КУ) — результаты одностороннего вариационного анализа по критерию Краскела–Уоллиса (сравнение трёх групп); p (F) — результаты однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера (сравнение трёх групп); ММП — матриксная металлопротеиназа.

в 6,9 раза, во второй группе — в 8,3 раза, в третьей группе — в 10,7 раза (p=0,015; F=4,686). Аналогичным образом уровень ММП-9 повышался в 3 раза в первой группе, в 3,4 раза во второй группе, в 4,5 раза в третьей группе по сравнению с новорождёнными контрольной группы (p <0,001; F=13,617). Концентрация ММП-17 у новорождённых в первой и второй группах была почти одинакова, повышена в среднем 2,5 раза, а в третьей группе — в 3,6 раза по сравнению с контролем (p=0,007; F=5,666; см. табл. 1). По-видимому, установленные значимые изменения уровня ММП свидетельствуют о развитии осложнённого воспалительного процесса и избыточной активации нейтрофилов и эластаз, приводящей к деструкции тканей, что позволяет определить степень повреждения кишечника при НЭК у новорождённых.

Изменения показателей ММП-2 отмечено у новорождённых второй и третьей групп по сравнению с первой группой (p₁ <0,001). У новорождённых с НЭК III стадии средние значения ММП-9 и -17 с различной степенью достоверности превышали показатели новорождённых с I и II стадиями НЭК (p₁ <0,001; p₂ <0,01).

При определении уровня кателицидина в сыворотке крови у новорождённых с НЭК отмечено достоверное повышение его по сравнению с новорождёнными контрольной группы. Так, уровень кателицидина в первой группе составил 40,3±1,0 нг/мл, во второй

группе — 43,8±1,5 нг/мл, третьей группе — 50,9±2,4 нг/мл, что в 2,8; 3 и 3,5 раза выше показателей в контроле соответственно (p <0,001).

Ещё одним маркёром диагностики НЭК в данной исследуемой группе служило исследование уровня трансферрина. Среднее значение содержания трансферрина в первой группе было 0,317±0,110 нмоль/л, во второй группе — 0,137±0,063 нмоль/л, в третьей группе — 0,063±0,005 нмоль/л. Так, у новорождённых с НЭК отмечена тенденция к снижению уровня в 4; 9,4 и 20,3 раза по сравнению с нормативными показателями. Наиболее низкий уровень трансферрина зарегистрирован у новорождённых с НЭК III стадии, что свидетельствует о более тяжёлом течении заболевания и возможности использования его как предиктора для изменения лечебной тактики.

Как видно из табл. 1, содержание в кале фекального кальпротектина у новорождённых первой группы составило 362,7±20,0 мг/г, что превышало контроль в 12,5 раза (p <0,001). Аналогичным образом изменялся уровень фекального кальпротектина у новорождённых второй и третьей групп, что значительно выше (в 20 и 25,8 раза; p <0,001) по сравнению с показателями контрольной группы.

Для оценки взаимосвязи исследуемых маркёров с НЭК была проведена оценка этих показателей с помощью ROC-анализа. 40 новорождённых с НЭК, у которых определяли

Таблица 2. Прогностическая значимость факторов в отношении исхода некротического энтероколита у новорождённых

Маркёры	Критерий	СФВ	95% ДИ, нижняя граница	95% ДИ, верхняя граница	FS	p
ММП-17, нг/мл	>1350	59,9	55,5	64,2	56,7	0,000
ММП-9, нг/мл	>510	20,4	11,8	29,0	9,7	0,001
ММП-2, нг/мл	>470	20,4	11,8	29,0	9,7	0,001
Кателицидин, нг/мл	>41,2	13,3	4,4	22,1	6,1	0,009
Трансферрин, нмоль/л	<0,065	8,4	0,0	18,3	3,5	0,038
Фекальный кальпротектин, мг/г	>625	12,7	3,3	22,1	5,5	0,012

Примечание: СФВ — степень влияния фактора; ДИ — доверительный интервал; FS — значение критерия Фишера–Снедекора (Fisher–Snedecor); ММП — матриксная металлопротеиназа.

Биохимические маркёры, были разделены на две группы: выздоровевшие и умершие. С учётом малого интервала вариационного ряда изучаемых маркёров и на основе значений чувствительности и специфичности построена характеристическая ROC-кривая (receiveroperating characteristic). Вычислены площадь ROC-кривой, стандартная ошибка, определены 95% верхние и нижние границы площади и асимптотические значения (достоверность результата).

Согласно ROC-анализу, площадь для маркёра ММП-17 составила $S=0,863\pm 0,66$ [95% доверительный интервал (ДИ) 0,734–0,992; $p=0,005$], для ММП-9 — $S=0,716\pm 1,22$ (95% ДИ 0,477–0,954; $p=0,096$), для ММП-2 — $S=0,610\pm 0,153$ (95% ДИ 0,310–0,911; $p=0,0394$), для кателицидина $S=0,794\pm 0,086$ (95% ДИ 0,625–0,963; $p=0,023$), для трансферрина — $S=0,301\pm 0,106$ (95% ДИ 0,094±0,509; $p=0,125$), для фекального кальпротектина — $S=0,694\pm 0,120$ (95% ДИ 0,459±0,929; $p=0,135$), что свидетельствует об их хорошей прогностической значимости.

Далее были определены «cut of point» для каждого маркёра. Оптимальной «точкой отсечения» для ММП-17 является величина 1350 пг/мл. В этой точке чувствительность (Se) равна $83,3\pm 15,2\%$, специфичность (Sp) — $88,2\pm 5,5\%$; для ММП-9 ≥ 510 пг/мл — Se $50,0\pm 20,4\%$, Sp $91,2\pm 4,9\%$; для ММП-2 ≥ 470 пг/мл Se $50,0\pm 20,4\%$, Sp $91,2\pm 4,9\%$; для кателицидина $\geq 41,2$ пг/мл Se $100,0\pm 0,0\%$, Sp $52,9\pm 8,6\%$; для трансферрина $\leq 0,065$ нг/мл Se $66,7\pm 19,3\%$, Sp $70,6\pm 7,8\%$, для фекального кальпротектина ≥ 625 мг/г Se $66,7\pm 19,2\%$, Sp $76,5\pm 7,3\%$. Согласно исследованиям, установленный общий диагностический вес теста для ММП составил 17–87,5%, ММП-9 — 85%, ММП-2 — 85%, что позволяет использовать ММП в качестве маркёров для диагностики и прогноза исходов НЭК.

С помощью дисперсионного анализа ANOVA (FS — критерий Фишера–Снедекора) мы оценили степень влияния каждого фактора на исход в прогнозировании состояния новорождённых с НЭК (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наиболее значимое влияние на исход заболевания выявлено при повышенной концентрации ММП-17 — степень влияния фактора (СФВ) = 59,9 (95% ДИ 64,2–55,5; $p < 0,001$), ММП-9 — СФВ=20,4 (95% ДИ 29,0–11,8; $p < 0,001$), ММП-2 — СФВ=20,4 (95% ДИ 29,0–11,8; $p < 0,001$), что также связано с развитием эндотоксинемии. Проведённые исследования позволяют считать, что изменение концентрации ММП свидетельствуют о манифестации септического процесса, осложнённого некротическим повреждением кишечника, с высокой вероятностью неблагоприятного исхода.

По данным исследования, учитывая общий диагностический вес теста фекального кальпротектина (75%), его можно использовать как неинвазивный маркёр воспаления в кишечнике.

Обнаруженные изменения уровня биохимических маркёров служат предикторами ранних стадий НЭК, начала острого воспалительного процесса в кишечнике, тяжести и продолжительности патологического процесса. У новорождённых с НЭК на фоне активного комплекса лечения повышение уровня этих маркёров свидетельствует о неблагоприятном течении и прогрессировании заболевания в третью стадию с высоким риском перфорации кишечника, что требует адекватного хирургического вмешательства.

ВЫВОД

Исследование уровня матриксных металлопротеиназ, кателицидина, трансферрина в крови и фекального кальпротектина в кале показывает возможность использования этих биохимических маркёров в диагностике,

прогнозировании исходов и оптимизации лечения некротического энтероколита в неонатальной практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова И.Ю. Некротический энтероколит у новорождённых: клиника, диагностика и лечение. *СТМ*. 2012; (2): 138–142. [Karpova I.Yu. Necrotizing enterocolitis in newborns: clinic, diagnosis and treatment. *STM*. 2012; (2): 138–142. (In Russ.)]
2. Afrazi A., Sodhi C.P., Richardson W. et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatr. Res*. 2011; 69: 183–188. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182093280.
3. Gfroerer S., Fiegel H., Schloesser R.L., Rolle U. Primary laparotomy is effective and safe in the treatment of necrotizing enterocolitis. *World J. Surg*. 2014; 1: 766–771. DOI: 10.1007/s00268-014-2615-y.
4. Neu J., Walker W.A. Necrotizing enterocolitis. *N. Eng. J. Med*. 2011; 364: 255–264. DOI: 10.1056/NEJMra1005408.
5. Markel T.A., Crisostomo P.R., Wairiuko G.M. et al. Cytokinesin necrotizing enterocolitis. *Shock*. 2006; 25: 329–337. DOI: 10.1097/01.shk.0000192126.33823.87.
6. Насирова С.Р., Мехтиева С.А., Гусейнова Н.Г. Клинико-иммунологические особенности некротического энтероколита у новорождённых. *Научный альманах*. 2016; (3-3): 333–338. [Nasirova S.R., Mekhtieva S.A., Guseynova N.G. Clinical immunological features of necrotizing enterocolitis in newborns. *Nauchnyy al'manakh*. 2016; (3-3): 333–338. (In Russ.)]
7. Bergholz R., Zschiegner M., Eschenburg G. et al. Mucosal loss with increased expression of IL-6, IL-8, and COX-2 in a formula-feeding only neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg*. 2013; 48 (11): 2301–2307. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.04.028.
8. Hull M.A., Fisher J.G., Gutierrez I.M. et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: A prospective cohort study. *J. Am. Coll. Surg*. 2014; 6: 1148–1155. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.015.
9. Löffek S., Schilling O., Franzke C.-W. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *Eur. Respir. J*. 2011; 38: 191–208. DOI: 10.1183/09031936.00146510.
10. Wang Y., Johnson A.R., Ye Q.Z., Dyer R.D. Catalytic activities and substrate specificity of the human membrane type 4 matrix metalloproteinase catalytic domain. *J. Biol. Chem*. 1999; 274 (46): 33 043–33 049. DOI: 10.1074/jbc.274.46.33043.
11. Itoh Y., Kajita M., Kinoh H. et al. Membrane type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP, MMP-17) is a glycosylphosphatidylinositol-anchored proteinase. *J. Biol. Chem*. 1999; 274 (48): 34 260–34 266. DOI: 10.1074/jbc.274.48.34260.
12. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Юнес Б. Фекальный кальпротектин как маркёр воспаления толстой кишки при разных вариантах течения *Clostridium difficile*-инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2013; 2: 12–16. [Mazankova L.N., Gorbunov S.G., Yunes B. Fecal calprotectin as a marker of colonic inflammation in different variants of *Clostridium difficile* infection in children. *Detskie infektsii*. 2013; 2: 12–16. (In Russ.)]
13. Азимова В.Т., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Эндогенные антимикробные пептиды человека. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2015; (1). <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17746> (дата обращения: 15.10.2108). [Azimova V.T., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S. Human endogenous antimicrobial peptides. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (1). <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17746> (access date: 15.10.2108) (In Russ.)]