**Воробйова Ольга Володимирівна. Некротизуючий ентероколіт недоношених новонароджених (рання діагностика та прогноз) : Дис... д-ра наук: 14.01.10 - 2009.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Воробйова О. В. Некротизуючий ентероколіт недоношених новонароджених (рання діагностика та прогноз). – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, 2009.  В роботі наведено результати дослідження клініко-параклінічних, імуноцитохімічних, імунологічних, мікробіологічних і морфологічних показників основних патогенетичних механізмів формування некротизуючого ентероколіту (НЕК) в недоношених новонароджених у ранньому неонатальному періоді, на підставі яких розроблені патогенетичний і патоморфологічний патерни розвитку НЕК, критерії та методи ранньої діагностики. З урахуванням імуноцитохімічно-морфологічних зіставлень представлені імуноцитохімічні еквіваленти морфологічних змін кишечника в недоношених новонароджених з НЕК на ІІ та ІІІ стадіях захворювання. Встановлено, що високі показники судинного опору в верхній брижовій артерії на 1-5 добах життя при товщині стінки тонкої кішки менш ніж 1,6 мм дозволяють віднести новонароджених до групи підвищеного ризику розвитку НЕК. Розвиток НЕК приводить до зміни співвідношення в субпопуляціях нейтрофілів. Частка Нс збільшується, а частка Нк зменшується, указуючи на ослаблення неспецифічного імунітету в периферичній крові при захворюванні. Вперше виявлені рівні апоптозу і некрозу лімфоцитів (за морфологічними ознаками) в недоношених дітей з НЕК всіх стадій та доведена їх діагностична значущість в ранній діагностиці розвитку захворювання. Впроваджена в медичну практику математична модель і комп'ютерна програма діагностики і прогнозу НЕК на всіх стадіях захворювання. | |
| |  | | --- | | У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове рішення однієї з основних проблем неонатологіі – створення та впровадження сучасних методів ранньої діагностики та прогнозу НЕК у недоношених новонароджених з перинатальною патологією на підставі визначення клініко-параклінічних, імуноцитохімічних, імунологічних, мікробіологічних і морфологічних критеріїв основних патогенетичних механізмів розвитку гастроінтестинальних порушень, що дозволило знизити захворюваність та летальність новонароджених від НЕК.  1. Захворюваність на НЕК у промисловому регіоні варіює від 0,14 до 0,27 на 1000 новонароджених. Питома вага НЕК в структурі загальної захворюваності новонароджених промислового центру за 2003-2007 роки складала від 4,8% до 6,1%, частота перфорацій з летальним результатом - від 25% до 60%, а загальна летальність від - 1,2% до 3,4% випадків. Ризик захворюваності на НЕК зростає у новонароджених з масою тіла 1500 - 2000 г при термінах гестації 32 - 35 тижнів.  2. Факторами ризику виникнення порушень функції ШКТ та НЕК у недоношених новонароджених у ранньому неонатальному періоді є поєднана патологія гестаційного періоду в матері: ХВГП та ЗВУР на тлі ХФПН (44%), анемії (88%), пізних гестозів (59%), передчасного розриву плодових оболонок (59%), багатоводдя (39%), у пологах - тривалий безводний період (63%). Суттєву роль відіграє ризик реалізації внутрішньоутробної бактеріальної інфекції, зумовлений наявністю в жінок кольпіту (42%), аднекситу (48%). Серед соматичних захворювань у матерів значну роль відіграють хронічні запальні захворювання нирок (46%), статевих органів (52%) та органів дихальної системи (34%). Оцінка за шкалою A. Coopland становить більш 15 балів. Групою ризику виникнення НЕК є недоношені новонароджені, які мають тяжкі нозологічні захворювання: асфіксію (68%), перинатальну БІ (72%), патологію дихальної системи (63%), а також дисбіози кишечника (52%).  3. У недоношених новонароджених, що знаходяться на сумісному перебуванні з матір`ю та мають шлунково-кишкові розлади, спектр мікрофлори порожнини товстого кишечника порівнюється з транзиторним дисбіозом. У недоношених новонароджених з НЕК при тяжкій перинатальній патології відзначено найнижчий рівень біфідофлори на тлі високих показників УПМ. Найчастіше зустрічалися Staphylococcus saprophyticus, гриби роду Candida, Enterococcus та Enterobacter aerogenosae. Встановлено, що з кишечника новонароджених групи з НЕК факультативні УПМ виділялись у кількості 107 -108 КУО/г при зниженні чисельності облігатної флори, а саме: Е. соlі - до рівня 102 -103 КУО/г, біфідо- і лактобактерій - до титрів, що дорівнювали 103-104.  4. Інструментальним методом діагностики ранніх стадій НЕК може служити ультразвукове дослідження кишечника з допплерографією мезентеріальних судин. Високі показники судинного опору в верхній брижовій артерії (низькі значення кінцевої діастоличічної швидкості - нижче 0,043 ± 0,002 м/сек і високий пульсовий індекс - вище 0,57 ум. од.) на 1-5-й добах життя, при товщині стінки кишки менш 1,6 мм в недоношених новонароджених з шлунково-кишковими розладами дозволяють віднести недоношену дитину до групи підвищеного ризику розвитку НЕК.  5. Патогенез порушень при НЕК і його прогресування характеризується ослабленням неспецифічного імунітету в периферичній крові, швидкою загибеллю лімфоцитів, зменшенням кількості нейтрофілів-кілерів (НЕК І – 62 ± 3,0%, НЕК ІІ – 58 ± 2,8%, при р < 0,05 порівняно з контролем) і частки активних клітин серед них, а кількість нейтрофілів-кейджерів збільшується (НЕК І – 38 ± 3,2%, НЕК ІІ – 41 ± 1,1%, при р < 0,05 порівняно з контролем).  6. Особливістю імунологічної компенсації недоношених новонароджених з НЕК є активація ІЛ-1в, ІЛ-10 і ФНП- б залежно від стадій захворювання. ІЛ -1в збільшується в 3 рази порівняно з першою і другою стадіями, а з третьою стадією НЕК - в 4 рази (5,8 ± 1,2 пг/мл, p < 0,02). Порівнюючи рівень ІЛ-1в перших двох груп з третьою групою НЕК, зберігається підвищення показника більше ніж у 2 рази, р < 0,05. При дослідженні ІЛ-10 відзначається 10-ти разове підвищення при НЕК ІІІ стадії у порівнянні з І й ІІ стадіями. На пізній стадії захворювання відзначене підвищення початкового і наступного показників ФНП-б порівняно з результатами перших двох груп (р < 0,05).  7. НЕК І стадії може бути диференційно діагностований при ЛА більше 12 %, ЛН – більше 30% і ЛТ - більше 40%. На випадок НЕК ІІ стадії ці показники складають відповідно більше 5%, 45 % і 50%, проти контролю - ЛТ = 92 ± 4,5%, ЛА = 5 ± 2,2% і ЛН = 3 ± 1,5%. У недоношених новонароджених з НЕК кількість лейкоцитів периферичної крові, ЧАН, нейтрофіли-кілери і рівні загибелі лімфоцитів периферичної крові корелюють між собою.  8. Провідним патоморфологічним процесом НЕК є зміна кількісних морфологічних параметрів судинного русла, розвиток виражених набряку з дисоціацією міжтканинних відносин і деструкцією структурних елементів стінки кишки. Запально-репаративний процес характеризується превалюванням альтерації при неадекватній реакції лейкоцитів на ступінь деструкції і зниженні репаративного потенціалу тканинних елементів СО кишки.  9. При зіставленні ступеня тяжкості НЕК і глибини патоморфологічних порушень установлено, що при НЕК ІІБ 32,4 ± 2,12% поверхні ворсинок з повною десквамацією епітеліального шару та з оголенням власної пластинки СО, тоді як при НЕК ІІІ цей показник складає 72,1 ± 5,2%. На збережених ворсинках при НЕК ПП ентероцитів з ознаками дистрофії і переднекрозу коливається від 56,4% до 76,2% на різних ділянках (р < 0,05). З НЕК ІІІ ПП судин на 68,3% вище, ніж у контролі, і на 43,65% перевищує показник у хворих з НЕК ІІБ, що пов'язано зі збільшенням діаметра судин. Порівняно з контролем діаметр капілярів у СО при НЕК зростає на 27,7%, у венулярному відділі відмінності більш виражені - діаметр венул на 72,4% перевищує показник контрольної групи. Серед м'язів, у субсерозному шарі при НЕК ІІБ та ІІІ судини і клітини з експресією CD 68 і CD 31 від значної до помірної кількості, а на межі у ПО і СО відзначається висока диференціровка клітин з D 2-40.  10. За кількістю типових лімфоцитів у периферичній крові в недоношених новонароджених або константи швидкості реакції відновлення НСТ розраховуючи провідні морфологічні показники, за рівнянням лінійної регресії (1) і його параметрами, можна оцінити ступінь і глибину ушкодження кишечника на ранніх стадіях НЕК у недоношених в неонатальному періоді.  11. За результатами комплексного дослідження створені узагальнені патогенетичний та патоморфологічний патерни розвитку НЕК. З головної патогенетичної ланки випливає, що зниження ГВ сприяє розвитку та прогресуванню тяжкості НЕК, посиленню метаболічного ацидозу крові та розвитку БІ, з бокової ланки - в міру зниження ГВ посилюються прояви ЗВУР та гіпоксії.  Для головної ланки патоморфологічного патерна характерне зменшення діаметра капілярів, що сполучається зі збільшенням ступеня деструкції крипт, звуження їхніх судин, ушкодження епітелію, збільшенням ІР і діаметра судин ворсин, зниження частоти мітозів. Друга ланка включає компенсаторні механізми: посилення деструкції ворсин СО сприяє процесу сбереження ентероцитів, що є базисом сприятливого прогнозу перебігу НЕК.  12. За результатами проведеного комплексного клініко-параклінічного, імуноцитохімічного і патоморфологічного дослідження особливостей функціонального і компенсаторного стану кишечника в новонароджених з перинатальною патологією створені математична модель і комп'ютерна програма діагностики і прогнозу НЕК на всіх стадіях захворювання, що дозволило знизити показники загальної летальності від НЕК у 2,8 раза, частоту прогресування в пізні стадії захворювання в 3 рази, частоту оперативних втручань з приводу перфорацій кишечника з летальним результатом у 2,2 раза в недоношених новонароджених Донецької області з 2005 по 2007 рік. | |