**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. |

 |