

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСЕРТАЦИЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 616.348-002-002.4-053.31/.32-27-037.11- 092

**Т. М. Клименко, О. В. Воробьева**

(г. Харьков, г. Донецк, Украина)

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, некротизирующий энтероколит, патогенез, ранняя диагностика.

**Резюме.** В статье обобщены результаты научно-исследовательской работы, посвященной созданию современной диагностической концепции гастроинтестинальных нарушений у недоношенных новорожденных с перинатальной патологией на основе определения клинико-параклинических, иммуноцитохимических, иммунологических, микробиологических и морфологических критериев основных патогенетических механизмов развития НЭК, разработки и внедрения методов ранней диагностики на разных стадиях заболевания.

#### ВЕДЕНИЕ

Некротизирующий энтероколит новорожденного (НЭК) (Р 77) – одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся заболеваний неонатального периода. Заболеваемость НЭК у новорожденных по данным различных авторов находится в пределах от 0,3 до 3 на 1000 детей или в 2-16% в зависимости от гестационного возраста, причем около 80% случаев приходится на недоношенных детей с низкой массой тела при рождении [1, 2]. Показатель смертности значительно выше в группе недоношенных новорожденных и колеблется в пределах от 28% до 54%, а после оперативных вмешательств – 60% [3, 4]. Прогрессивное внедрение современных технологий лечения и выживания глубоко недоношенных новорожденных приводит к повышению выживаемости и росту частоты встречаемости этой патологии.

Успех в лечении НЭК зависит от многих факторов, в том числе и от своевременной диагностики перехода заболевания из «терапевтической» в «хирургическую» стадию, трудность которой на начальной стадии НЭК в большей мере заключается в субъективной оценке неспецифических клинических данных и индивидуальном опыте

врача [5, 6]. Рекомендованные современные лабораторные и инструментальные критерии диагностики НЭК неравнозначны при установлении заболевания на ранней стадии. Диагностические признаки заболевания неспецифичны, поскольку являются проявлением дисбиоза кишечника, синдрома системного воспалительного ответа (СВО), полиорганной недостаточности (ПОН), на поздних (IIБ – III) стадиях НЭК – кишечной непроходимости, перитонита и т.д., когда «катастрофа» в кишечнике приобретает необратимый характер. Поэтому возникает необходимость поиска маркеров ранней диагностики НЭК на I – IIА стадиях, разработки на принципах доказательной медицины объективных прогностических критериев развития заболевания на доклинической (подозреваемой) стадии, создание комплекса лечебно-профилактических мероприятий для предупреждения прогрессирования НЭК в «хирургическую» стадию.

#### ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание современной диагностической концепции гастроинтестинальных нарушений у недоношенных новорожденных с перинатальной

патологией на основе определения клинко-патофизиологических, иммуноцитохимических, иммунологических, микробиологических и морфологических критериев основных патогенетических механизмов развития НЭК на разных стадиях заболевания.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлен анализ результатов обследования 433 недоношенных новорожденных с момента рождения за период 2003-2007 гг. Исследование проводилось в несколько этапов.

На *первом этапе* была изучена системная реакция организма новорожденного и его кишечника на ведущие патогенетические факторы риска развития НЭК (гипоксии и инфекции) с определением их приоритетности и установлением корреляционной зависимости между сроком гестации (СГ), факторами перинатального риска; определен характер ультрасонографических, доплерографических изменений кишечника и мезентериальных сосудов у недоношенных новорожденных группы риска развития НЭК с первых часов жизни и на I, II, III стадиях заболевания, их связи с клиническими и морфологическими показателями.

*Вторым этапом* было установление особенностей клинических, биохимических, цитохимических, иммунологических показателей у недоношенных новорожденных на разных стадиях НЭК, определение функциональной активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте и их субпопуляций, оценка уровней апоптоза и некроза лимфоцитов периферической крови, анализ особенностей состояния микробиоценоза толстого и тонкого кишечника.

В рамках *третьего этапа* проведено патоморфологическое исследование секционных и интраоперационных участков кишечника с НЭК и инфекционными энтероколитами (группу контроля составляли участки здорового тонкого кишечника новорожденных, умерших от пороков сердца, ЦНС). Учитывались иммуногистохимические и морфологические особенности состояния межклеточных отношений в стенке тонкой кишки на II

и III стадиях НЭК сравнительно с инфекционным энтероколитом; сопоставлены клинические, лабораторные, иммунологические, цитохимические показатели с изменениями в кишечнике.

*Заключительным этапом* настоящего исследования была разработка математической модели и компьютерной программы ранней диагностики и прогнозирования течения НЭК у недоношенных новорожденных.

Распределение новорожденных по группам на всех этапах исследования представлено в табл. 1 и начиналось с первых 3-х суток жизни с учетом ведущих патогенетических звеньев заболеваний: гипоксия, инфекция. Перечень заболеваний включал клинические диагнозы в соответствии с МКБ X. В I группу вошли 133 недоношенных новорожденных с внутриутробной бактериальной инфекцией (БИ) без гипоксии. Во II группу – 127 детей, которые родились в асфиксии без клинико-лабораторного подтверждения инфекции на протяжении неонатального периода (ГИ).

У новорожденных обеих групп имели место клинические проявления желудочно-кишечных нарушений. III группу составили 98 недоношенных новорожденных с выраженными желудочно-кишечными расстройствами и НЭК всех стадий. Группа контроля включала 75 новорожденных со СГ 35-36 недель и относительно гладким течением неонатального периода, которые находились на совместном пребывании с матерями и вскармливались грудным молоком.

Специальные лабораторные исследования включали определение уровней активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте и уровней апоптоза и некроза лимфоцитов крови, исследовался иммунологический статус (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ) в пуповинной и периферической крови на 7-8 сутки жизни. В ходе обследования недоношенных детей использовались микрометодики. Регулярно проводился микробиологический мониторинг флоры толстого кишечника новорожденных с идентификацией микроорганизмов по общепринятым микробиологическим методикам согласно Инструкции проведения бактериологических и микробиологических исследований

Таблица 1

Распределение детей по группам на всех этапах исследования, абс. число

Этапы	Группы						Всего
	Контроль	I (БИ)	II (ГИ)	III (НЭК)			
				НЭК I	НЭК II	НЭК III	
I	32	57	54	19	11	5	178
II	43	76	73	28	24	11	255
III	4	5	0	0	7	9	25

(Наказ №234 від 10.05.07 р. МОЗ України) в бактериологической лаборатории ЦГКБ №3 г. Донецка.

Стандартные инструментальные обследования включали рентгенологическое исследование брюшной полости, органов грудной клетки (по медицинским показаниям) передвижным рентгеновским аппаратом РХ-100СLК (фирма Medison X-ray, Корея). Доза облучения 0,002 мЗВ. У детей группы риска развития НЭК на 1-5 сутки жизни проводилось ультразвуковое исследование кишечника с доплерографией абдоминальных сосудов и анализом скорости кровотока в верхней брыжеечной артерии (ВБА), нейросонографией в динамике аппаратами «Sonos – 100CF», фирмы «Hewlett-Packard», США и системы EnVisor С «PHILIPS».

Метаболическую активность нейтрофилов венозной крови исследовали в спонтанном НСТ-тесте. К началу исследования функциональной активности нейтрофилов у недоношенных новорожденных была модифицирована и адаптирована методика НСТ-теста, определена особенность активации нейтрофилов у доношенных и недоношенных новорожденных, ее зависимость от массы и суток жизни в течение неонатального периода [7, 8]. Апоптоз и некроз лимфоцитов крови исследовали после окраски акридиновым оранжевым и бромидом этидия лимфоцитарной суспензии, затем микроскопировали под люминесценцией [9, 10]. Для определения уровней цитокинов в сыворотке крови применялся метод иммуноферментного анализа.

Для оценки морфологической структуры тонкой кишки при НЭК проводили забор следующих частей органа секционного материала: в зоне края перфорации, соседних участков кишки, а также фрагментов макроскопически интактного кишечника, изъятого от зоны перфорации, оценивали состояние стенки тонкой кишки, полученной во время операций по поводу перфорации (краевая зона и соседний участок органа). Кроме описательной морфологии использовали метод количественной оценки состояния оболочек тонкого кишечника с помощью комплекса морфометрических критериев [11].

Исследование гистологических срезов иммуногистохимическим методом для выявления маркеров макрофагов – CD68, эндотелия кровеносных сосудов – CD31 и лимфатических сосудов – D2-40 системой визуализации «LSAB 2», краситель DAB (все реактивы фирмы DAKO, Дания). Методика окраски отвечала рекомендациям производителя. Исследование препаратов осуществляли с помощью микроскопа AxioStar

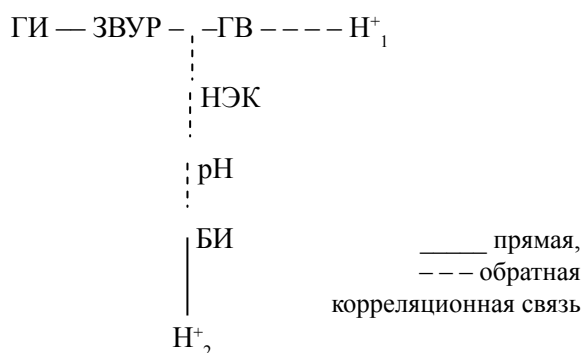
(Carl Zeiss, Германия). Микрофотографирование проводили на исследовательском микроскопе Olympus AX 70 (Япония) с использованием программы AnalySi Pro 3.2 (фирма Softimaging, Германия) соответственно рекомендациям производителя программного обеспечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью ПЕВМ, IBM PC «Microsoft Excel» и «Statistica, v. 6», вычисляли среднее (M) и его стандартное отклонение (ms), коэффициенты корреляции (r) и равные (p) их значимости. С целью изучения динамики и прогнозирования изменений форменных элементов крови на всех стадиях НЭК использовали информационную энтропию, рассчитанную по показателям лейкоцитарной формулы.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что заболеваемость НЭК в промышленном регионе Украины варьирует от 0,14 до 0,27 на 1000 новорожденных. Удельный вес НЭК в структуре общей заболеваемости новорожденных промышленного центра за 2003-2007 года составлял от 4,8% до 6,1%, частота перфораций с летальным исходом – от 25% до 60%, а общая летальность от – 1,2% до 3,4% случаев. Риск заболеваемости НЭК возрастает у новорожденных с массой тела 1500-2000 г при сроках гестации 32-35 недель.

Факторами риска возникновения нарушений функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и НЭК у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде являются: хроническая внутриутробная гипоксия плода (68%), анемии (88%), гестозы (59%), преждевременный разрыв плодных оболочек (59%), многоводие (39%), а в родах – продолжительный безводный период (63%). Среди соматических заболеваний у матерей значительную роль играли хронические воспалительные заболевания почек (46%), внутренних половых органов (52%) и органов дыхательной системы (34%). Группу риска возникновения НЭК составили недоношенные дети, перенесшие асфиксию (68%), имеющие перинатальную БИ (72%), патологию дыхательной системы (63%), а также дисбиозы кишечника (52%).

На основе комплексного изучения основных патогенетических звеньев НЭК создан обобщенный патогенетический паттерн развития заболевания, из которого следует, что снижение гестационного возраста (ГВ) способствует развитию и прогрессированию тяжести НЭК, усилению метаболического ацидоза крови и развитию БИ (рис. 1). Полученные результаты не противоречат данным литературы [12].



**Рис. 1** Патогенетический паттерн развития НЭК.

При исследовании микробиоценоза толстого кишечника обследуемых групп установлено, что у недоношенных новорожденных, находящиеся на совместном пребывании с матерью, спектр микрофлоры соответствует транзиторному дисбиозу. У недоношенных новорожденных с НЭК при тяжелой перинатальной патологии отмечен наиболее низкий уровень бифидофлоры на фоне высоких показателей колонизации кишечника условно-патогенной микрофлоры (УПМ). Наиболее часто встречались *Staphylococcus saprophyticus*, грибы рода *Candida*, *Enterococcus* и *Enterobacter aerogenosae*. Установлено, что из кишечника новорожденных группы с НЭК факультативные УПМ выделялись в количестве 107-108 КОЕ/г при снижении численности облигатной флоры, а именно: *E. coli* – до уровня 102-103 КОЕ/г, бифидо- и лактобактерий – до титров, равных 103-104 КОЕ/г.

Поскольку пусковым патогенетическим звеном развития НЭК у недоношенных новорожденных является централизация кровообращения с обеднением мезентериального кровотока и вазоконстрикцией капилляров брыжейки. Инструментальным методом диагностики ранних стадий НЭК может служить ультразвуковое исследование кишечника с доплерографией мезентериальных сосудов [16]. Высокие показатели сосудистого сопротивления в верхней брыжеечной артерии на 1-5-й сутках жизни при толщине стенки кишки менее 1,6 мм у недоношенных новорожденных с желудочно-кишечными расстройствами позволяют отнести ребенка к группе повышенного риска развития НЭК. Причем показатели чувствительности при рентгенологическом и ультразвуковом обследовании кишечника при НЭК IА составляет 40-54%, НЭК II стадии – и 87-100%, а специфичности – 28-32% и 80-90% соответственно.

Ввиду того, что НЭК – острый некротизирующий кишечный синдром, вызванный инфекционными агентами на фоне незрелости механизмов местной защиты и/или гипоксически-ишемическим повреждением слизистой кишечника,

склонен к генерализации с развитием ССВО и участием нейтрофилов [13], нами проведена оценка диагностической значимости функциональной активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте и состояние их субпопуляций при этом заболевании.

В результате исследования установлено, что патогенез нарушений при НЭК и его прогрессирование характеризуется ослаблением неспецифического звена иммунитета в периферической крови, быстрой гибелью нейтрофилов, уменьшением количества нейтрофилов-киллеров (НЭК I –  $62 \pm 3,0\%$ , НЭК II –  $58 \pm 2,8\%$ , при  $p < 0,05$  сравнительно с контролем) и доли активных клеток среди них, а количество нейтрофилов-кейджеров увеличивается (НЭК I –  $38 \pm 3,2\%$ , НЭК II –  $41 \pm 1,1\%$ , при  $p < 0,05$  сравнительно с контролем) [8]. Таким образом, количественные соотношения среди субпопуляций нейтрофилов оказываются значимыми при ранней и дифференциальной диагностике НЭК.

Синергизм действия гипоксии и бактериальных факторов агрессии при НЭК реализуется активацией СВО, который возникает не только на локальном уровне при транслокации и адгезии микроорганизмов через кишечную трубку и/или периферическую кровь, происходящее на более поздних патогенетических этапах заболевания, но и на органном, системном уровне. По нашим данным в среднем 34,2% детей уже с I и II стадиями НЭК имели клинические признаки СВО и ПОН, а при развитии пред- и перфорации – в 100% случаев.

С целью оценки степени неспецифической иммунной реакции организма недоношенного ребенка при включении в патогенетический механизм развития НЭК инфекционного компонента определялись ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  в зависимости от стадий заболевания [13]. Установлено, что ИЛ-1 $\beta$  увеличивается в 3 раза сравнительно с первой и второй стадиями, а с третьей стадией НЭК – в 4 раза ( $5,8 \pm 1,2$  пг/мл,  $p < 0,02$ ). Сравняя уровень ИЛ-1 $\beta$  первых двух групп с третьей группой НЭК, сохраняется повышение показателя более чем в 2 раза,  $p < 0,05$ . При исследовании ИЛ-10 отмечается 10-ти кратное повышение при НЭК III стадии в сравнении с I и II стадиями. На поздней стадии заболевания отмечено повышение начального и следующего показателей ФНО- $\alpha$  сравнительно с результатами первых двух групп ( $p < 0,05$ ). Низкий и неадекватный патологическому процессу в кишечнике синтез иммуноцитоклинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) у недоношенных с НЭК, на наш взгляд, связан с морфологическим повреждением слизистой оболочки (СО) кишки

(некроз, отслоение) и, соответственно, энтероцитов, которые в этих условиях не могут полноценно принимать участие в иммунных реакциях.

Таким образом, для диагностики третьей стадии НЭК значимыми являются высокий уровень ИЛ-10 ( $18,4 \pm 2,6$  пг/мл) и умеренно повышенный – ИЛ-1 $\beta$  ( $6,2 \pm 0,4$  пг/мл) в периферической крови новорожденных, но при этом «катастрофа» в кишечнике приобретает уже необратимые изменения.

Следующим шагом исследования состояния неспецифического иммунного ответа у новорожденных с НЭК было определение уровней апоптоза и некроза лимфоцитов периферической крови. Установлено, что с уменьшением гестационного возраста ребенка растет гибель лимфоцитов периферической крови преимущественно за счет их некроза. НЭК I стадии диагностируется, если доля апоптотических лимфоцитов составляет более 12%, некротических лимфоцитов – более 30% и общее количество гибнущих клеток – более 40%. В случае с НЭК II стадии эти показатели соответственно составляют более 5%, 45% и 50% [10].

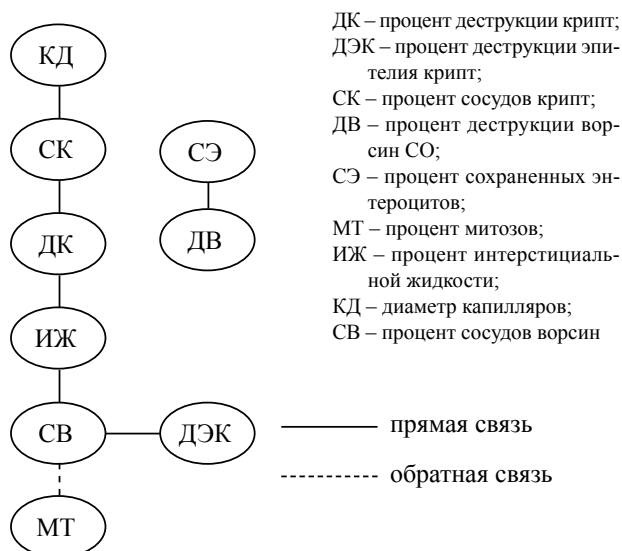
У новорожденных при БИ при отсутствии НЭК физиологическая гибель (апоптоз) лимфоцитов реализуется в большей мере (в 1,25 раза), чем при НЭК, что указывает на более глубокие нарушения в системе периферической крови. Одновременно усиливается гибель лимфоцитов путем некроза, причем отличия от значений, полученных во время отсутствия заболеваний, более значимы при НЭК ( $p < 0,001$ ) в сравнении с БИ без значительных нарушений со стороны ЖКТ ( $p < 0,005$ ). В то же время доля некротических лимфоцитов в периферической крови при НЭК приблизительно в 1,6 раза выше ( $p < 0,05$ ), чем при БИ у ребенка.

Полученный результат согласуется с выводом о меньшем уровне патологических изменений в организме новорожденных при БИ с отсутствием НЭК сравнительно с его наличием. Таким образом, по количеству типичных (более 50%) и некротических лимфоцитов (более 65%) можно дифференциально диагностировать НЭК от бактериальной инфекции, не сопровождающейся его развитием.

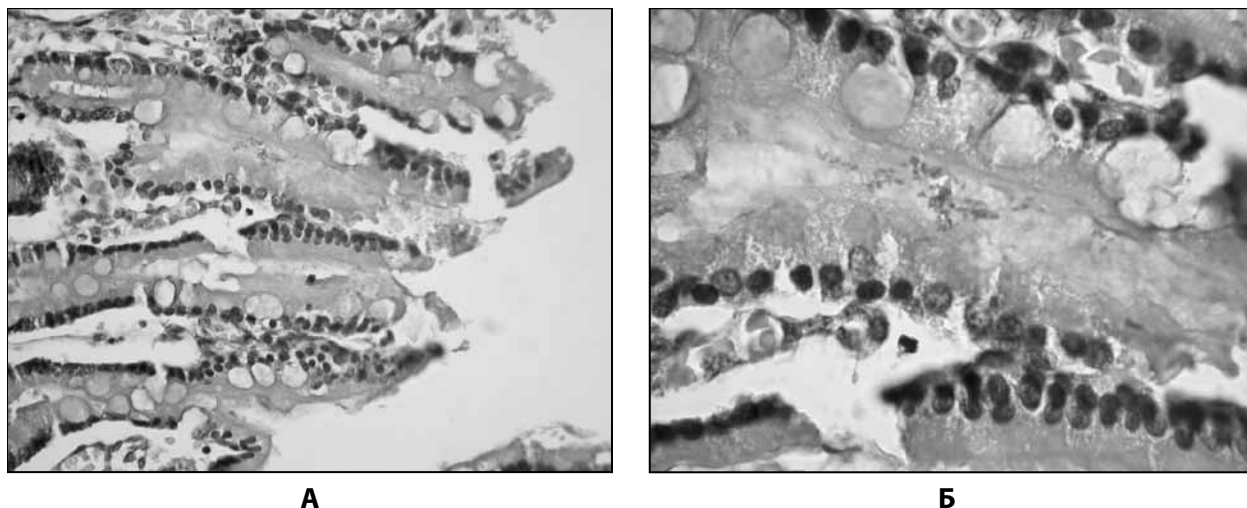
Отдельным направлением работы было изучение значимости гематологических индексов (ГИН): лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), индекс сдвига нейтрофилов (ИСН), индекс резистентности (ИР), нейтрофильно-лейкоцитарный коэффициент (НЛК) для ранней диагностики НЭК. В результате наших исследований установлено, что ГИН чувствительны при БИ и НЭК на стадиях включения в патогенетический

механизм инфекционного компонента с развитием ССВО и СПОН. В связи с неспецифичностью НЭК поздние стадии заболевания являются проявлением системных инфекционно-воспалительных нарушений, его клинически и лабораторно невозможно отделить от перинатальной инфекции, сепсиса новорожденных, поэтому использовать ГИН в качестве самостоятельного диагностического критерия НЭК на ранних стадиях не целесообразно.

При морфологическом исследовании кишечника при НЭК выяснилась взаимосвязь между изменениями количественных параметров и структурных компонентов слизистой оболочки при НЭК. Построен обобщенный паттерн патоморфологических нарушений (рис. 2), касающихся всех оболочек стенки тонкой кишки. Ведущее патоморфологическое проявление заболевания – изменение количественных морфологических параметров сосудистого русла, развитие выраженного отека с диссоциацией межтканевых отношений и выраженной деструкцией структурных элементов стенки кишки. При этом воспалительно-репаративный процесс характеризуется превалированием альтерации при неадекватной реакции лейкоцитов на степень деструкции и снижении репаративного потенциала тканевых элементов слизистой оболочки кишки. Все это детерминирует стойкое нарушение ее барьерной функции, снижение резистентности к действию микробных агентов и прогрессирующие повреждения (рис. 3).



**Рис. 2** Паттерн патоморфологических нарушений в стенке кишечника при НЭК.



**Рис. 3.** Ворсинки тонкой кишки у ребенка К. (возраст 8 суток, Мт 1620 г, ГВ 31 неделя) с НЭК ІІБ. Дистрофические изменения, митозы и апоптоз в покровном эпителии, отек собственной пластинки слизистой при отсутствии инфильтрации стромы ворсин. На поверхности эпителия (обозначено стрелками) – агрегаты микроорганизмов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. А – 400, Б – 1000.

Доказано, что пусковым фактором является нарушение кровотока, которое на фоне незрелости гистогематических барьеров кишки, провоцирует присоединение бактериальной инфекции. Дальнейший результат патологического процесса зависит от иммунологической реактивности организма. В случае ареактивности либо значительного снижения реактивности, что наблюдается при НЭК ІІІ, патологический процесс носит альтеративный (деструктивный) характер, определяется нарушение целостности стенки кишки, развитие перфорации и перитонита, а адекватная реакция лейкоцитов (макрофагов) в слизистой и подслизистой оболочках кишки приводит к благоприятному результату.

Для главного звена патоморфологического паттерна (см. рис. 2) характерно уменьшение диаметра капилляров, который связан с увеличением степени деструкции крипт, сужением их сосудов, повреждением эпителия, увеличением интерстициальной жидкости и диаметра сосудов ворсин, снижением частоты митозов. Второе звено включает компенсаторные механизмы: усиление деструкции ворсин СО, оказывает содействие процессу сохранения энтероцитов, что есть базисом благоприятного прогноза течения НЭК (см. рис. 2).

В результате комплексного лабораторно-морфологического исследования НЭК на различных стадиях заболевания установлено, что по количеству типичных лимфоцитов (ЛТ) в перифери-

ческой крови у недоношенных новорожденных или константы скорости реакции восстановления НСТ (k1) можно оценить степень и глубину повреждения кишечника на ранних стадиях НЭК у недоношенных в неонатальном периоде. Для этого необходимо рассчитывать ведущие морфологические показатели (в %) с помощью уравнения линейной регрессии (1) и его параметров:

$$M = aP + b, \quad (1)$$

где М – морфологический показатель; П – ЛТ или k1; a, b – константы с учетом уровней М та П. Рассчитывали значение a и b для разных М.

Итогом проведенного комплексного клинико-парадоклинического, иммуноцитохимического и патоморфологического исследования особенностей функционального и компенсаторного состояния кишечника у недоношенных новорожденных с перинатальной патологией явилось создание математической модели и компьютерной программы диагностики и прогноза НЭК на всех стадиях заболевания [14, 15]. Внедрение результатов научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение позволило снизить показатели общей летальности от НЭК в 2,6 раза, частоту прогрессирования в поздние стадии заболевания в 3 раза, частоту оперативных вмешательств по поводу перфораций кишечника с летальным исходом в 2,2 раза у недоношенных новорожденных промышленного центра с 2005 по 2007 год.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Неонатология: Российское национальное руководство / [авт. – упоряд. Н. П. Шабалов и др.]. – М.: МЕДпресс., 2007. – С. 510 – 517.
2. Necrotizing enterocolitis / Oldham K. T., Colombani P. M., Foglia R. P. – Principles and practice of pediatric surgery. 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 1251 – 1267.

3. The pathophysiology of necrotizing enterocolitis / M. S. Caplan, T. Jilling // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 166 – 171.
4. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20-year experience / Jeff Pietz // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 119, № 6. – P. 164 – 170.
5. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how / P. T. Nowicki // *Semin Pediatr. Surg.* - 2005. – Vol. 14, № 4.-P. 152-158.
6. Necrotizing Enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation / M. Epelman, A. Daneman, O. M. Navarro // *RadioGraphics.* – 2007. – Vol. 27, № 2. – P. 285-305.
7. Тест восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия в диагностике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных / Т. М. Клименко, О. В. Воробьева, И. Г. Герасимов // *Здоровье ребенка.* – 2008. – № 3 (12). – С. 104-107.
8. Патент 34096 UA МПК G01N33/49 Спосіб ранньої діагностики некротизуючого ентероколіту в недоношених новонароджених / Клименко Т. М., Воробьева О. В., Линчевский Г. Л. и др.; Бюл. № 14.- № 200803364; 17.03.2008; опубл. 25.07.2008,.
9. Апоптоз и некроз лимфоцитов крови *in vitro* у недоношенных новорожденных с некротизирующим энтероколитом / Т. М. Клименко, О. В. Воробьева, И. Г. Герасимов // *Международный медицинский журнал.* – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 73-75.
10. Патент 32319 UA МПК G01N33/49 Спосіб діагностики некротизуючого ентероколіту в недоношених новонароджених / Клименко Т. М., Воробьева О. В., Линчевский Г. Л. и др.; Бюл. № 9, опубл. 12.05.2008. -№ 200800300; 08.01.2008;
11. Патоморфоз тонкой кишки при некротизирующем энтероколите / Т. М. Клименко, О. В. Воробьева, О. Н. Сулаева и др. // *Проблеми сучасної медичної науки та освіти.* – 2008. – №2. – С. 35-38.
12. Neonatal inflammatory intestinal diseases: necrotising enterocolitis and allergic colitis / J. M. Fell // *Early Hum. Dev.* – 2005. – Vol. 81, № 1. – P. 117-122.
13. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis / R. Sharma, M. L. Hudak, D. L. Mollitt // *J. Pediatr. Surg.* – 2007. – Vol. 43, № 4. – P. 454-461.
14. Авторское свидетельство 26939 Математическая модель ранней диагностики некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных / Воробьева О. В., Клименко Т. М., Герасимов И. Г. Бюл. 17 (К. 12,.) опубл. 25.12.08. – № 26983; 22.09.08.;
15. Авторское свидетельство 27500 Компьютерная программа (Версия 2.0): «Диагностика некротизирующего энтероколита» / Авторы Клименко Т. М., Воробьева О.В., Герасимов И. Г. Бюл. 18. – № 27556; 04.11.08.
16. Edile M. Doppler flow velocimetry in the superior mesenteric artery on the first day of life in preterm infants and the risk of neonatal necrotizing enterocolitis / M. Edile // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118, № 16. – P. 1999-2003.

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО РАНЬОЇ  
ДІАГНОСТИКИ НЕКРОТИЗУЮЧОГО  
ЕНТЕРОКОЛІТУ НЕДОНОШЕНИХ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ**

*Т. М. Клименко, О. В. Воробьева*

**Резюме.** У статті узагальнено результати науково-дослідницької роботи, присвяченій створенню сучасної діагностичної концепції гастроінтестинальних порушень у недоношених новонароджених з перинатальною патологією на підставі визначення клініко-параклінічних, імуноцитохімічних, імунологічних, мікробіологічних і морфологічних критеріїв патогенетичних механізмів розвитку НЕК, розробки та впровадження методів ранньої діагностики на різних стадіях захворювання.

**Ключові слова:** недоношені новонароджені, некротизуючий ентероколіт, патогенез, рання діагностика.

**PATHOGENIC APPROACHES  
TO THE EARLY DIAGNOSTICS  
OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS  
IN PREMATURE NEWBORNS**

*T.M. Klimenko, O.V.Vorobyova*

**Summary.** In article are generalized the results of scientific research devoted to the creation of modern diagnostics conception of gastrointestinal disorders in premature newborns with perinatal pathology on the basis of the assessment of clinicoparaclinical, immunocytochemical, immunal, microbiologic and morphologic criteria of the main pathogenetic development mechanisms of necrotizing enterocolitis (NEC), the development and introduction of methods of early diagnostics on different stages of the disease.

**Key words:** premature newborns, necrotizing enterocolitis, pathogenesis, early diagnostics.

**Рецензент:** Професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб  
Буковинського державного медичного університету  
д.м.н., професор Годованець Ю.Д.