

**Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І.Пирогова**

КЛІМАНСЬКИЙ РУСЛАН ПЕТРОВИЧ

УДК 616.3-007:616.9-022.6]-053.34-085

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВАДАМИ РОЗВИТКУ
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, ЩО АСОЦІЙОВАНІ З
ПЕРСИСТУЮЧИМИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ ЗБУДНИКАМИ**

14. 01. 09 - дитяча хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор,
Веселий Сергій Володимирович
Донецький національний медичний університет
ім. М.Горького МОЗ України,
завідувач кафедри хірургії та дитячої хірургії.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор, **Слепов Олексій Костянтинович**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувач відділом хірургічної корекції вад розвитку у дітей;
- доктор медичних наук, професор, **Пашенко Юрій Володимирович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології;

Захист відбудеться «21» лютого 2017 року о 12⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___» _____ 2017 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01
д. мед. н., професор

С. Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Однією з основних проблем дитячої хірургії, хірургії новонароджених зокрема, залишається лікування вроджених вад розвитку (ВВР), які є причиною дитячої смертності в 70% випадків (Ісаков Ю.Ф., 2009). В дитячій хірургічній практиці відбувається не тільки зростання захворюваності за окремими нозологічними одиницями, а й погіршується тяжкість їх перебігу. Це, перш за все, проявляється збільшенням кількості випадків вроджених каліцтв і вад розвитку, на їх тлі прогресивним зростанням хронічних запальних захворювань бронхо-легеневої, шлунково-кишкової та урогенітальної систем.

Число новонароджених з вродженими вадами розвитку з групи ризику по внутрішньоутробній інфекції (ВУІ), що є специфічною для неонатального періоду, з року в рік зростає. Особливо гостро проблема внутрішньоутробного інфікування стоїть серед дітей, що народилися від матерів з групи високого ризику внутрішньоутробного інфікування TORCH-інфекціями плоду, і з обтяженим акушерським анамнезом (Островська О.В., 2010; Баранов В.С., 2012). Ця патологія за даними різних авторів займає четверте місце у даного контингенту новонароджених, частота їх коливається в регіонах України в межах 8,4-9,7 на 10 000 новонароджених (Демікова Н.С., 2007; Фофанов О.Д., 2009). Дана патологія займає значне місце в структурі смертності новонароджених: 5,81 % дітей з вадами шлунково-кишкового тракту (ШКТ) гинуть протягом доби, протягом тижня гине - 19,7 %, протягом першого місяця життя - 9,3 %, що свідчить про соціальну значущість і тяжкість цієї патології (Белікова М.Э., 2005; Антонов О.В., 2009). Загальна летальність серед дітей з вродженими вадами шлунково-кишкового тракту за даними різних джерел становить від 16,3% до 70% (Степаненко С.М., 2002; Хаматханова Е.М., 2007; Davari H.A., 2012).

В останні роки завдяки досягненням дитячої хірургії більшість вад розвитку шлунково-кишкового тракту успішно коригується в неонатальному періоді, однак ефективність реконструктивних хірургічних операцій залежить від ранньої діагностики, адекватної передопераційної підготовки та своєчасного транспортування немовлят в хірургічний стаціонар. За даними літератури встановлено, що існує значний контингент хворих (35%), хірургічна патологія в яких запідозрена із запізненням, що є основною причиною високої смертності дітей з досліджуваною патологією (Андрєєва Л.П., 2007; Пащенко Ю.В., 2009; Даниленко О.С., 2010; Слепов О.К., 2016).

Серед багатьох тератогенних факторів, які можуть бути причиною вроджених вад розвитку, в тому числі і шлунково-кишкового тракту, в останні роки дуже широко обговорюється значення персистуючих внутрішньоклітинних збудників (ПВЗ) у зв'язку з їх тропністю до ембріональних тканин в антенатальному періоді. (Корчинська О.О., 2008; Овечкін В.С., 2008; Терещенко И.П., 2009; Кабулова М.А., 2010; Антонов О.В., 2012; Дегтярев Ю.Г., 2014; Ginsburg A.S., 2014). Вид і тяжкість внутрішньоутробних інфекційних уражень плоду визначаються класом збудника, його вірулентними і патогенними властивостями, а також стадією внутрішньоутробного розвитку організму в момент інфікування. Пошкоджуюча дія інфекційних чинників найбільш небезпечна для ембріона в так звані "критичні

періоди", коли він максимально уразливий, і проявляє найвищу неспецифічну чутливість до екзогенного тератогенного агента (Сенчук А.Я., 2005; Kushch N.S., 2014; Viscardi R.M., 2014; Kawada J., 2015). Патогенна дія збудників персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій (ПВІ), яка почалося в антенатальному періоді, може тривати і після народження дитини і брати участь у формуванні імунного дисбалансу. Це може служити причиною частих рецидивних інфекцій дихальних шляхів, сечовидільної системи та ін., що ускладнює перебіг вроджених вад шлунково-кишкового тракту. ПВІ досить часто стають причиною післяопераційних ускладнень і летальних випадків (Івахнишина Н.М., 2009; Дубинська Г.М., 2009; Кравченко Л.В., 2009). Тому проблема оптимізації лікування новонароджених з вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, що асоційовані з персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, виглядає досить актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи в рамках НДР кафедри хірургії № 1 і дитячої хірургії Донецького національного медичного університету ім. М.Горького "Оптимізація комплексного лікування вроджених аномалій розвитку та набутої хірургічної патології у дітей" (державна реєстрація № 0116U004051), в якій здобувач є співвиконавцем.

Мета дослідження – поліпшити результати лікування новонароджених дітей з вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, що асоційовані з персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, шляхом вдосконалення схеми доопераційних та післяопераційних лікувально-реабілітаційних заходів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу вроджених вад розвитку шлунково-кишкового тракту, що асоційовані з персистуючими внутрішньоклітинними збудниками.

2. Визначити рівень інфікованості збудниками TORCH-інфекцій Herpes Simplex Virus 1,2 типу (HSV-1,2), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV), Chlamydia trachomatis (Ch.tr.), Toxoplasma gondii (Tox.g.) у дітей з вродженими аномаліями шлунково-кишкового тракту, які потребують хірургічної корекції.

3. Встановити ступінь активності інфекційного процесу та імунного дисбалансу, викликаного персистуючими внутрішньоклітинними збудниками (Herpes Simplex Virus 1,2 типу, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii) на момент виконання оперативного втручання.

4. Систематизувати виявлені морфологічні зміни в інтраопераційних біоптатах тканин із зон ураження шлунково-кишкового тракту у дітей з ВВР на тлі інфекційного процесу.

5. Вивчити вплив TORCH-інфекцій на розвиток ускладнень в післяопераційному періоді у дітей з вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту.

6. На основі етіопатогенетичного підходу вдосконалити схеми доопераційних та післяопераційних лікувально-реабілітаційних заходів при TORCH-інфекціях у дітей з вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту.

7. Вивчити ефективність запропонованої етіопатогенетичної терапії TORCH-інфекцій у дітей з вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту.

Об'єкт дослідження – персистуючі внутрішньоклітинні інфекції у дітей з ВВР шлунково-кишкового тракту.

Предмет дослідження – клінічний перебіг ВВР ШКТ у дітей; визначення наявності, частоти, структури і ступеня активності персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій за даними серологічних і молекулярно-біологічних досліджень; оцінка інтерлейкінового та інтерферонового статусу у динаміці; особливості ураження тканин ШКТ за результатами гістологічного дослідження інтраопераційних біоптатів при різному перебігу інфекційного процесу, що обумовлений персистуючими внутрішньоклітинними збудниками; ефективність етіопатогенетичного лікування інфекційного процесу, що обумовлений персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, диференційовано в залежності від виду збудника та стадії активності інфекційного процесу в післяопераційному та реабілітаційному періодах.

Методи дослідження - загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, серологічні, молекулярно-біологічні, імунологічні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, на підставі молекулярно-біологічних і серологічних методів дослідження, була визначена поширеність інфікованості TORCH-інфекціями у дітей з вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, яка склала 49,4%.

Вивчено ступінь активності інфекційного процесу, за даними якої у 24,7% обстежених пацієнтів констатовано активну стадію та у 24,7% - латентну стадію інфекційного процесу, що обумовлена персистуючими внутрішньоклітинними збудниками.

Вивчено видовий склад і частоту зустрічальності збудників TORCH-інфекцій. Найбільш часто зустрічалися CMV (59,2% обстежених) та HSV-1, 2 (30,9%), Ch.tr. і EBV діагностовано в 16,7% та 11,9% випадків відповідно.

Встановлений достовірний зв'язок між інфікованістю дитини персистуючими внутрішньоклітинними збудниками і наявністю ВВР ШКТ - десятикратне підвищення вірогідності розвитку вродженої вади ШКТ для інфікованих плодів.

Вперше вивчені особливості інтерлейкінового та інтерферонового статусу у дітей з вродженими вадами ШКТ, які дозволили встановити підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів (IL 1, IL 2, IL 6), ФНП- α та ІНФ γ і зниження протизапальних інтерлейкінів (IL 8, IL 10), ІНФ α , а також встановити залежність ступеня імунного дисбалансу від активності інфекційного процесу, обумовленого персистуючими внутрішньоклітинними збудниками.

Проведені нами гістологічні дослідження не виявили специфічних морфологічних змін тканин, характерних для TORCH-інфекцій. Відсутність виражених морфологічних ознак запального процесу тканин із зон ураження, а також спільність морфологічних змін у вогнищі атрезії на різних ділянках кишкової трубки, дозволяє вважати патологію індукованого апоптозу основоположним фактором в формуванні атрезії.

Розроблено та удосконалено схему етіопатогенетичного лікування TORCH-інфекцій у дітей з ВВР ШКТ в періопераційному й реабілітаційному періодах. Розроблена схема включає диференційований підхід в залежності від виду збудника та ступеня активності інфекційного процесу.

Практичне значення отриманих результатів. Для дитячих хірургів, педіатрів та неонатологів визначені показання для дослідження інфікованості дітей з ВВР ШКТ персистуючими внутрішньоклітинними збудниками.

Розроблено та впроваджено для лікарів практичної ланки охорони здоров'я алгоритм надання медичної допомоги на різних етапах спостереження дітям з вродженими вадами ШКТ при різному перебігу інфекції, що обумовлена персистуючими внутрішньоклітинними збудниками.

Встановлено, що активний або латентний перебіг персистуючої інфекції у дітей із вродженими вадами ШКТ визначає різні зміни у їх цитокіновому стані, що є обґрунтуванням для диференційованого призначення лікування.

Для дітей з ВВР ШКТ впроваджені диференційовані схеми лікування інфекції, що обумовлена персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, в залежності від їх виду, активності та цитокінового статусу.

Доведено позитивний вплив впроваджених схем лікування персистуючої інфекції на частоту виникнення та тяжкість гнійно-запальних ускладнень у післяопераційному періоді після хірургічної корекції вад розвитку ШКТ.

Впровадження результатів дослідження в практику. Розроблені схеми діагностики та лікування персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій у дітей з вадами розвитку ШКТ впроваджено в практику хірургічних відділень Обласної дитячої лікарні м. Кіровограда, Обласного дитячого хірургічного відділення м. Краматорська, лікувальних установ міст Маріуполя, Дружківки, Лиману.

Результати роботи використовуються в навчальному процесі кафедри хірургії №1 та дитячої хірургії Донецького національного медичного університету ім. М.Горького.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури, визначені мета і завдання дослідження, методологічні підходи до його проведення. Самостійно проведений аналіз первинної медичної документації, розроблена уніфікована індивідуальна карта обстеження дитини з ВВР ШКТ. Обстеження і збір матеріалу для дослідження автором проводилися самостійно та за участю колег у відділенні патології новонароджених Обласної дитячої клінічної лікарні м. Донецька. Самостійно проаналізовано результати клінічних, серологічних, молекулярно-біологічних, імунологічних, біохімічних, інструментальних і морфологічних досліджень. Самостійно розроблено показання до лікування інфекцій, що обумовлені персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, диференційованого залежно від її виду й активності, рівня цитокінів; визначені критерії ефективності лікування у дітей з вродженими вадами ШКТ. Сформульовані висновки і практичні рекомендації, підготовлено матеріали до публікацій і проведена статистична обробка й аналіз отриманих результатів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати роботи повідомлено й обговорено на: Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених "Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації" (м. Донецьк, 2014 р.); всеросійській медико-біологічній науковій конференції молодих вчених "Фундаментальная наука и клиническая медицина" (XVII всеросійська конференція

"Человек и его здоровье") (м. Санкт-Петербург, 2014 р); всеросійській медико-біологічній науковій конференції молодих вчених "Фундаментальная наука и клиническая медицина" (XVIII всеросійська конференція "Человек и его здоровье", м. Санкт-Петербург, 2015 р); XXIII з'їзді хірургів України (м. Київ, 2015 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Вибрані питання медичної та біологічної інформатики і кібернетики" (м. Київ, 2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 6 статей у фахових журналах, рекомендованих ДАК України, 7 - в інших журналах, у збірниках наукових праць та збірниках матеріалів і тез симпозіумів та конференцій, отримано 2 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 170 сторінках машинописного тексту, обсяг основного тексту складає 146 сторінок. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису об'єкта та методів обстеження, 3 розділів власних досліджень, узагальнень одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що включає 235 джерел (150 - кирилицею, 85 - латиницею). Робота ілюстрована 16 таблицями та 32 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота виконана на базі відділення патології новонароджених (ВПН), Обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ), м. Донецька та лабораторії фундаментальних досліджень Інституту невідкладної та відновної хірургії ім. В.К.Гусака АМН України. Дослідження відповідає усім етичним нормам наукових робіт, на що було отримано дозвіл етичного комітету Донецького національного медичного університету ім. М.Горького МОЗ України (протокол № 12 від 09.03.2016 р.). Перед початком дослідження батьки всіх дітей були проінформовані про суть клінічного дослідження, лікування та можливі побічні ефекти.

В основу роботи покладено аналіз обстеження та лікування 173 дітей за період 2011-2014 рр., (127 хлопчиків і 46 дівчаток) у віці від однієї до 28 діб, які перебували на лікуванні з приводу ВВР ШКТ. Усі дослідження були розділені на три етапи. Перший етап включав ретроспективний аналіз медичної документації 88 дітей за період 2011-2012 рр., що знаходилися на лікуванні в ВПН ОДКЛ м. Донецька з приводу вроджених вад розвитку шлунково-кишкового тракту (атрезії, стенози). Другий етап включав обстеження 85 дітей за період 2013-2014 рр., що знаходилися на лікуванні в ВПН ОДКЛ м. Донецька з приводу вроджених вад розвитку шлунково-кишкового тракту (атрезії, стенози) на наявність збудників персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій. В разі виявлення збудників внутрішньоклітинних інфекцій хворі проходили курс специфічної етіопатогенетичної терапії. Третій етап включав аналіз отриманих даних. Проведення підсумкової експертної оцінки ефективності запропонованих лікувально-реабілітаційних заходів у дітей основної групи в порівнянні з групою порівняння виконано за показниками термінів лікування, виникнення післяопераційних ускладнень і рівнем летальності.

Основну групу склали 85 новонароджених дітей з вродженими вадами

розвитку шлунково-кишкового тракту - 62 хлопчика (72,9 %) і 23 дівчинки (27,1 %) - у віці від однієї до 28 діб в момент проведення хірургічної корекції вади і на етапах лікування. Діагноз виставлявся відповідно до МКХ Х перегляду, наказ МОЗ України № 54 від 14.02.2002 р. "Інші вроджені вади розвитку (вади розвитку) органів травлення". Всі досліджувані пацієнти умовно розділені на дві підгрупи. В I підгрупу включені 42 пацієнта, що були інфіковані персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. До II підгрупи увійшло 43 пацієнта, які не були інфіковані ПВЗ.

Групу порівняння склали дані ретроспективного аналізу медичної документації 88 новонароджених дітей - 65 хлопчиків (73,8%) і 23 дівчинки (26,2%) тієї ж вікової групи.

Поряд із загально-клінічними методами дослідження проводили пасаж рентгенконтрастної мітки по шлунково-кишковому тракту та інвертографію за Вангестином на рентгенологічному комплексі RPD; рентген-контрастну іригографію проводили на рентген-установці "Вимпел"-КРД; оглядову рентгенографію органів черевної порожнини та пневмоіригоскопію виконували на рентген-установці КРДЦ-"Альфа"; ультразвукове дослідження та доплерографію проводили на багатофункціональному апараті "Medison-Sonoace X8" із функцією поздовжнього та поперечного проектування зображення та доплерографією.

З метою виявлення інфікованості та ідентифікації персистуючих внутрішньоклітинних збудників: Herpes Simplex Virus 1,2 типу, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Chlamydia Trahomatis, Toxoplasma gondii використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Виявлення ДНК досліджуваних збудників проводили в біологічному інтраопераційному матеріалі (слина, вміст стравоходу, шлунку, тонкої та товстої кишок) і сироватці крові дітей з ВВР ШКТ. Для виділення ДНК використовували набір "РИБО-преп" виробництва "AmpliSens" ЦНДІ епідеміології (Москва, Росія). Ампліфікацію проводили на приладі "Rotor-Gene" (Австралія) з детекцією в режимі реального часу (Патент України № 104383).

З метою уточнення ступеня активності інфекційного процесу, який був викликаний збудниками ПВІ, проводили імуноферментний аналіз (ІФА) з виявленням специфічних імуноглобулінів класу G з використанням стандартного комерційного набору реактивів ЗАТ "ВЕКТОР-БЕСТ" (Росія). Результати реєстрували за допомогою планшетного рідера LABSYSTEMS iEMS Reader MF, BioRad (Фінляндія). З метою диференціювання первинної інфекції та її персистування визначали індекс звідності (ІА) специфічних Ig G. Обов'язковою умовою для проведення розрахунку ІА були початкові позитивні результати ІФА до досліджуваних збудників.

Для вивчення цитокинового статусу (ІЛ 1, ІЛ 2, ІЛ 6, ІЛ 8, ІЛ 10; інтерферон (ІНФ) α , γ ; фактор некрозу пухлини (ФНП) α , використовували стандартний набір реактивів ProCon, ТОВ "Протеїновий контур" (Росія, Санкт-Петербург).

Морфологічне вивчення інтраопераційних біоптатів тканин ШКТ проводили за допомогою світлової мікроскопії дослідницьким мікроскопом KONUS 5605 BIOREX-3 згідно загальноприйнятою методикою.

Статистичну обробку результатів досліджень виконували методами

варіаційної статистики в пакетах статистичного аналізу (MedStat, 2004), Statistica 5.5 (StatSoft Inc., 1999). Для надання точкової оцінки кількісних ознак у роботі визначали середнє вибіркоче значення та стандартну похибку аналізованої ознаки ($M \pm m$). Для надання якісних ознак використовували показник частоти поширеності, що виражали в абсолютному значенні або у % та його стандартні похибці $\pm m$ %, визначали величину довірчої похибки P . Розбіжність між порівнюваними величинами вважали достовірною, якщо значення довірчої імовірності цієї розбіжності перевищувало 96 % ($p < 0,05$). Для порівняння середніх величин у двох незалежних групах даних використовували U критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney test), який є найбільшою непараметричною альтернативою t -критерію Ст'юдента. При вивченні динаміки зміни середніх значень показників у досліджуваних групах (до та після лікування) використовували T -критерій Вілкоксона (Wilcoxon test), для порівняння двох і більше груп - множинний критерій Kruskal-Wallis. За допомогою методу бінарної логістичної регресії досліджували залежність дихотомічних змінних від незалежних змінних, що мають вид будь-якої шкали. Виявлення лінійного зв'язку між парою ознак здійснювали методом кореляційного аналізу. Для оцінки ступеня лінійного зв'язку між парою ознак використовували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена R .

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних результатів дослідження 173 новонароджених дітей з ВВР ШКТ основної групи і групи порівняння показав, що кількість пацієнтів з вродженими аномаліями шлунково-кишкового тракту в кожній групі достовірно не відрізняється (85 дітей, 49,1 % - основна та 88 дітей, 50,9 % - група порівняння відповідно). Структура вроджених вад розвитку шлунково-кишкового тракту у обстежених дітей представлені в (табл. 1).

Таблиця 1

Структура вроджених вад розвитку шлунково-кишкового тракту (n=173)

Вроджена патологія	Основна група (n=85)		Група порівняння (n=88)	
	абс.	%	абс.	%
Атрезія стравоходу	20	23,5	19	21,6
Дигестивна атрезія	13	15,3	13	14,8
Аноректальна атрезія	16	18,8	12	13,6
Пілоростеноз	36	42,4	44	50,0
Всього	85	100	88	100

У групі дітей з атрезією стравоходу кількість випадків в обох групах склала (23,5% та 21,6% відповідно). Кількість випадків дигестивної атрезії склала в основній групі 15,3% і в групі порівняння - 14,8%. Кількість пацієнтів з атрезією анального отвору і прямої кишки склала в основній групі та в групі порівняння 18,8% та 13,6% відповідно. Число хворих на вроджений гіпертрофічний пілоростеноз в кожній групі було 42,4% та 50,0% відповідно.

Термін госпіталізації новонароджених в стаціонар складав від 6 годин до 4 діб.

Клінічні прояви кишкової непрохідності залежали від виду обструкції, її локалізації та наявності ускладнень. Антенатально, за допомогою УЗД, діагноз вродженої кишкової непрохідності був документований лише в 21,2 % випадків.

Виявлено, що інфіковані діти із ВВР ШКТ частіше, ніж їх неінфіковані однолітки із вродженими вадами, народжувалися від четвертої і наступних вагітностей (відповідно 26,2% та 11,6%). У кожній другій вагітній жінки, при наявності у плода (дитини) аномалії розвитку шлунково-кишкового тракту вагітність протікала з токсикозом першої половини (47,6 %) та другої половини (28,6 %), хронічною внутрішньоутробною гіпоксією плода (26,2 %). У кожній четвертій (23,8%) жінки були зареєстровані інфекції респіраторного тракту, інфекційно-запальні захворювання або загострення хронічної патології інших органів і систем. Фетоплацентарну недостатність спостерігали у 16,7% випадків.

Проведений розрахунок бінарної логістичної регресії показав, що для патології вагітності $z=5,742-4,2947 \times a$ ($-2LL=25,73$; $\chi^2=48,40$, $df=1$, $p<0,00001$), де a - дихотомічна ознака наявності/відсутності в анамнезі патології вагітності ($a=1$ - не було; $a=2$ - була). Таким чином, ймовірність розвитку ВВР ШКТ при відсутності патології вагітності $p = \frac{1}{1-2,178^{5,742-4,2947 \times 1}} = 0,19$, тобто низька. У свою чергу ймовірність розвитку ВВР ШКТ при наявності в анамнезі патології вагітності $p = \frac{1}{1-2,178^{5,742-4,2947 \times 2}} = 0,945$, тобто висока.

У 73,6 % обстежених з ВВР ШКТ констатовано ускладнений перебіг антенатального і постнатального періоду: 42,9% народилися недоношеними (11,6% - у групі порівняння); 23,8% мали ознаки морфо-функціональної незрілості (9,3% - у групі порівняння); у 42,9% констатований затяжний перебіг жовтяниці (18,6% - у групі порівняння). Візуальні вроджені аномалії розвитку спостерігалися у 26,2% обстежених з ВВР ШКТ (9,3% - у групі порівняння). У 91,8% пацієнтів з вродженими аномаліями шлунково-кишкового тракту виявлені різні порушення фізичного розвитку.

Обстеження на наявність інфікованості внутрішньоклітинними збудниками під час вагітності проводили тільки 43,5% матерів, дітей основної групи, при цьому у 78,4 % з групи обстежених були виявлені специфічні Ig G до різних збудників ПВІ без подальшого обстеження на активність інфекційного процесу і проведення лікувальних заходів.

Згідно одержаних результатів, інфікованість на ПВЗ у дітей з ВВР ШКТ склала 49,4% обстежених; рівень високоавідних специфічних Ig G значно (у 9-12 разів) перевищував припустимі концентрації. Розподіл в залежності від кількості збудників ПВІ, до яких були виявлені специфічні Ig G, представлений на рисунку 1.

Тільки у 17,6% хворих з вадами розвитку ШКТ були виявлені специфічні Ig G до 2 і більше збудників ПВІ. Найбільш частими патогенами у інфікованих хворих з ВВР ШКТ були CMV (59,2%), HSV-1,2 (30,9%), Ch.tr. (16,7%), EBV (11,9%). У пацієнтів з ВВР ШКТ, які були інфіковані трьома і більше збудниками ПВІ, достовірно частіше ($p<0,05$) зустрічалися комбіновані вади розвитку та недоношеність. За результатами непараметричного кореляційного аналізу за Спірменом виявлено прямий, середньої сили, достовірний зв'язок ($r=+0,39$; $p=0,004$) між інфікованістю дитини ПВЗ і наявністю ВВР ШКТ.

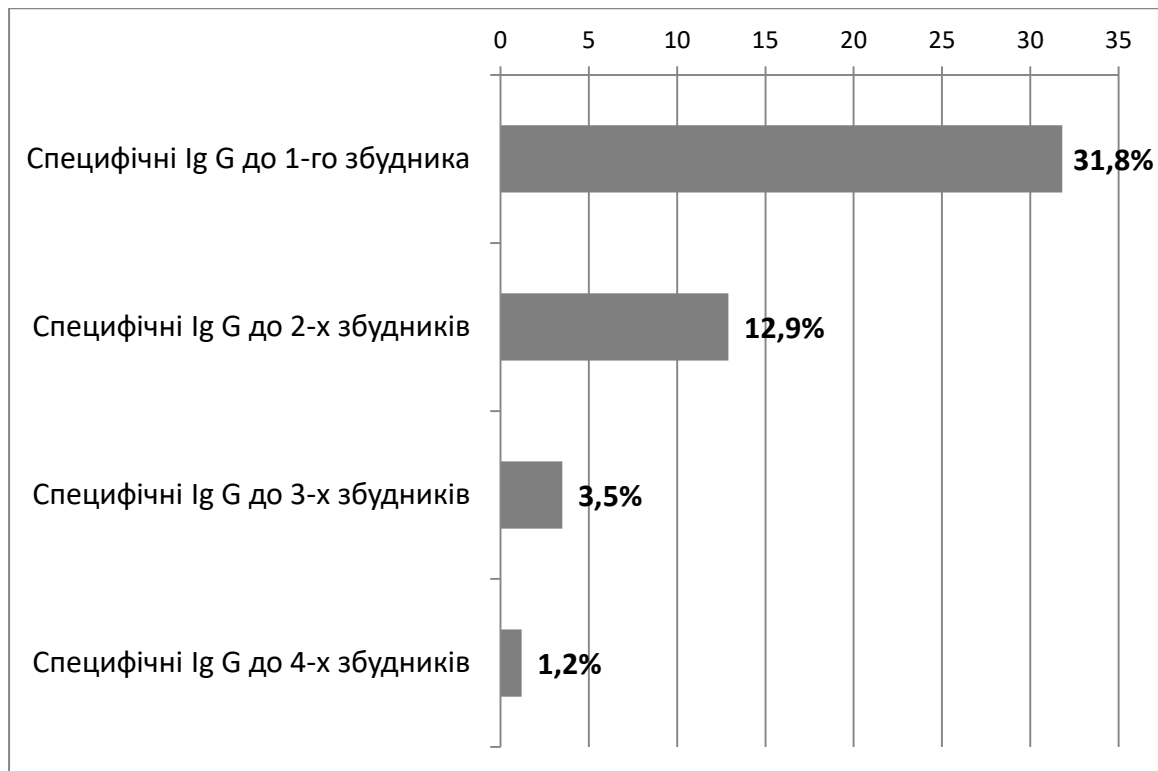


Рис. 1. Специфічні Ig G до збудників персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій у пацієнтів з вродженими вадами розвитку ШКТ.

Проведений розрахунок бінарної логістичної регресії констатував, що вірогідність розвитку вад ШКТ для плодів, що були інфіковані на ПВЗ, була у 10 разів вища ($p = \frac{1}{1-2,178^{0,208-3,69608 \times 2}} = 0,766$, тобто 76,6%) за аналогічний показник для неінфікованих хворих ($p = \frac{1}{1-2,178^{0,208-3,69608 \times 1}} = 0,075$, тобто 7,5%).

У 24,7 % хворих з ВВР ШКТ, що були інфіковані на ПВЗ, у момент обстеження виявлена активна (реплікативна) стадія інфекції, при цьому у 4,7% з різними асоціаціями збудників. Найчастішими з них були: CMV (66,7%) та HSV-1,2 (54,2%). У 76,2% хворих з активною стадією ПВІ були комбіновані ВВР. У 47,6% обстежених із ВВР ШКТ та наявністю активності персистуючої інфекції у післяопераційному періоді були констатовані гнійно-запальні ускладнення - двобічна госпітальна пневмонія, перитоніт за продовженням, нагноєння післяопераційної рани, пізня злукова кишкова непрохідність.

У дітей з ВВР ШКТ та персистуючою інфекцією, незалежно від її активності, виявлений дисбаланс цитокінів із достовірним ($p < 0,05$) підвищенням активності прозапальних ІЛ 1, ІЛ 2, ІЛ 6, ФНП- α та ІНФ- γ і зниженням активності протизапальних ІЛ 10 та ІНФ- α (табл. 2).

Проведений багаторівневий непараметричний дисперсний аналіз (критерій Kruskal-Wallis) між дітьми з ВВР ШКТ ДНК-позитивними та ДНК-негативними випадками виявив вірогідні ($p < 0,05$) відмінності по середніх рівнях концентрацій прозапальних інтерлейкінів (ІЛ 1, ІЛ 2, ІЛ 6), ФНП- α та ІНФ- γ . У ДНК-негативних пацієнтів групи лікування середні показники активності ІЛ 8 були вище, ніж у ДНК-позитивних пацієнтів, не досягаючи рівня ймовірності.

Показники цитокінового статусу у дітей групи лікування в залежності від стадії активності ПВІ (n=42)

Показники	Групи порівняння ($\bar{X} \pm m$)		p - рівень значущості U-критерію Манна-Уїтні
	Активна стадія ПВІ (n=21)	Латентна стадія ПВІ (n=21)	
IL 1	352,38±2,74*	195,40±1,43	0,01
IL 2	392,39±1,89*	396,83±1,30	0,05
IL 6	80,64±0,69*	26,67±0,43	0,01
IL 8	27,74±0,24	33,77±0,67	0,01
IL 10	9,11±0,22	8,94±0,09	0,54
ФНП-α	71,05±0,44*	41,27±0,27	0,01
ІНФ-α	4,81±0,23	5,05±0,08	0,31
ІНФ-γ	382,13±1,47*	196,05±4,44	0,01

Примітка. * - розбіжність ймовірна ($p < 0,05$) в порівнянні з латентною стадією ПВІ.

Результати гістологічного дослідження ділянок атрезії кишкової трубки і зони гіпертрофії пілоруса у хворих на пілоростеноз свідчать про певну ідентичність патоморфологічних особливостей тканин в ділянках патологічного процесу. Характерною особливістю є те, що при атрезії тонкої кишки і товстої кишки на тлі повної відсутності епітеліальної тканини (слизової оболонки) або її мінімальної кількості, в підслизовому шарі виражений процес розростання волокнистої сполучної тканини, різного ступеня зрілості, з невеликими ділянками фібробластів і тонкостінних судин, що є проявом продовження росту тканини. Ще однією характерною особливістю є те, що відсутні ознаки лейкоцитарної клітинної реакції в осередках атрезії, тобто відсутні ознаки запалення. При пілоростенозі під слизовою оболонкою спостерігається практично аналогічна морфологічна картина - наявність значної кількості волокнистої сполучної тканини без виражених ознак запального процесу. При атрезії ануса в стінці анального каналу прямої кишки збережені всі морфологічні компоненти стінки кишки, але відсутнє сполучення з анальним отвором. При цьому в ділянці шкіри в проекції ануса виражені зміни відсутні, що свідчить про повне збереження анальної мембрани на тлі атрезії прямої кишки. З урахуванням того, що основним механізмом тератогенезу на тканинному рівні є загибель окремих клітинних мас, уповільнення розпаду і розсмоктування клітин, відмирання їх в ході нормального ембріогенезу, слід припустити, що провідним механізмом вивчених вроджених вад ШКТ була патологія апоптозу на етапах органогенезу у вигляді патології надмірно вираженого апоптозу. Певним підтвердженням цьому є те, що в зоні атрезії немає ознак гострого запалення, а є значна кількість оформленої волокнистої сполучної тканини, частина клітин в стані апоптозу, без чіткого диференціювання. Саме при патології надмірно вираженого апоптозу формується атрезія шлунково-кишкового тракту, яка може бути обумовлена TORCH-інфекцією.

Хірургічне лікування дітей з вродженими вадами ШКТ. У 39 новонароджених з атрезією стравоходу були виконані наступні втручання. В

2 випадках хірургічна тактика обмежилася тільки накладанням гастростоми по Кадеру у зв'язку з протяжністю діастазу між сегментами стравоходу більше ніж 2 см. Торакомедіастінотомія з перев'язкою трахеостравохідної нориці і накладанням езофаго-езофагоанастомозу виконана 37 пацієнтам.

Хірургічна тактика при високій кишковій непрохідності визначалась нозологічною характеристикою вади розвитку. У пацієнтів з атрезією дванадцятипалої кишки у 7 випадках був накладений дуоденоєюноанастомоз, у 4 випадках - гастроєюноанастомоз. У 2 дітей з кільцеподібною підшлунковою залозою й у 2 дітей з перфоративною мембраною пілоричного відділу шлунка був накладений дуоденоєюноанастомоз, у 1 дитини з перфоративною мембраною дванадцятипалої кишки виконано висічення мембрани. Хірургічна тактика при низькій кишковій непрохідності була наступною. При ураженнях порожньої, клубової та ободової кишки показання до того чи іншого виду анастомозу визначали в залежності від характеру вади розвитку, її ускладнень, а також різниці діаметрів привідного і відвідного сегментів. У 6 випадках при атрезії різних відділів тонкої та товстої кишки накладали первинний міжкишковий Т-подібний анастомоз з виведенням у вигляді стоми дистального сегмента за методикою Bishop-Koop, при якому виконували декомпресійну інтубацію привідної петлі. Показаннями до виведення колостоми були 2 випадки атрезії товстої кишки на тлі перфорації та перитоніту. Крім того, ентеростоми були виведені у 2 пацієнтів з гастрошизісом та атрезією тонкої кишки, тому що внутрішньоутробне запалення стінки кишківника обмежувало накладення будь-якого виду міжкишкового сполучення. Відстрочені Т-подібні анастомози за типом Bishop-Koop у 2 випадках виконали у віці 2-4 місяця у хворих з ентеростомою та у 2 випадках після 6 місяців життя у хворих з колостомою.

У 28 пацієнтів з анальною атрезією у періоді новонародженості у 8 випадках була накладена колостома з подальшим виконанням черевно-промежинної аноректопластики. Промежинна аноректопластика виконана 20 пацієнтам, у тому числі 7 пацієнтам виконана промежинна аноректопластика за Диффенбахом, 13 пацієнтам виконана задня сагітальна аноректопластика за Пенном.

У 80 пацієнтів з вродженим гіпертрофічним пілоростенозом була виконана пілороміотомія за Фреде-Вебером-Рамштедтом.

У хворих в разі повторних операцій, у т.ч. при ускладненому перебігу післяопераційного періоду, виникала виражена деформація і деструкція пупка, аж до повного зникнення його і заміщення рубцевої тканиною. Нами був розроблений і впроваджений метод пластики пупка, який виконували у всіх пацієнтів, що спостерігали, з даним ускладненням (рис. 2).

Суть методу полягає в наступному. Виконували круговий розріз з видаленням шкірного клаптика в області нормативного розташування пупка, який відповідав перетину білої і середньої лінії живота, проведеної між передньо-верхніми остями клубових кісток таза. Діаметр розрізів становив 0,5-1,5 см. Після цього виконували чотири радіарні розрізи на 2, 5, 7 і 11 годинах умовного годинникового циферблату, довжина розрізів становила 2-3 см. Края отриманих шкірних клаптів закругляли. Наступним етапом проводили зшивання контрлатеральних країв рани, при цьому підхоплювали в шов глибокі шари апоневрозу або рубцеву тканину передньої черевної стінки в центрі з метою формування пупкової ямки. На радіарні розрізи

накладали по одному вузловому шву. У двох пацієнтів, які були оперовані з приводу гастрошизису, і двох пацієнтів після програмованих лапаротомій, що були пов'язані з внутрішньоутробним перитонітом і вираженою деформацією і деструкцією пупка, після запропонованої нами пластики були отримані хороші косметичні результати (Патент України № 105872).

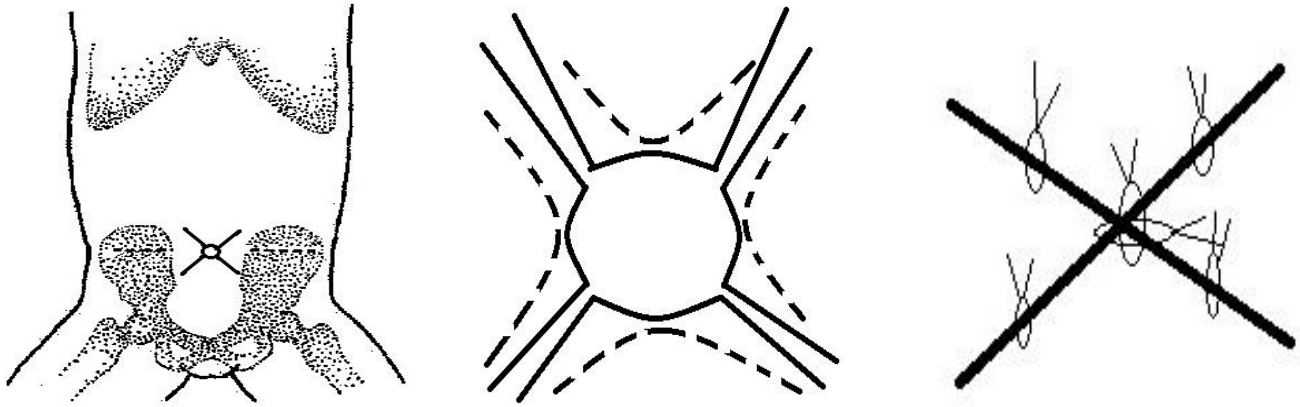


Рис. 2. Спосіб пластики пупка у дітей.

Консервативне лікування дітей з вродженими вадами ШКТ, що асоційовані з персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. Початковий етап передопераційної підготовки дітям з вродженими вадами ШКТ починався відразу ж після народження, в умовах родильного залу. У середньому термін проведення передопераційної підготовки становив 6-24 години. Насамперед, виконувалася декомпресія шлунково-кишкового тракту. З цією метою проводилася пасивна або активна аспірація вмісту шлунка та дванадцятипалої кишки через назогастральний або орогастральний зонд. Обов'язковим етапом передопераційної підготовки було знеболювання.

Немовлята з вродженими вадами ШКТ переводилися в дитячий хірургічний центр силами спеціалізованої транспортної бригади. Для транспортування використовувалася спеціалізована машина центра екстреної та невідкладної медичної допомоги, що оснащена транспортним кювезом. Реанімаційно-консультативна бригада складалася з лікаря-реаніматолога, фельдшера (медичної сестри) та дитячого хірурга. З урахуванням прогнозу динаміки стану хворого, умов транспортування, обирався належний вид респіраторної терапії, який не змінювався в процесі транспортування.

Перед транспортуванням всі немовлята загорталися в ковдру з поліетиленової плівки або фольгу. Всі катетери й трубки надійно фіксували, перевіряли стабільність роботи моніторів. Під час транспортування проводилася інфузія розчину глюкози й інших інфузійних середовищ. Виконувався контроль частоти подиху, частоти серцевих скорочень, температури тіла, артеріального тиску. Проводилась електрокардіоскопія та пульсова оксиметрія. Ці дані заносили в карту транспортування. Крім того, у карту транспортування заносили параметри штучної вентиляції легенів і інші лікувальні заходи.

У дитячому хірургічному стаціонарі продовжували проведення передопераційної підготовки. Звичайно проводили інгаляцію підігрітого, зволоженого кисню. У найбільш тяжких випадках, коли дитина була не в змозі забезпечити нормальний газообмін, або мав місце високий ризик розвитку дихальної недостатності, здійснювалося проведення штучної вентиляції легенів. Методом вибору штучної вентиляції була допоміжна вентиляція із використанням атарактиків.

Інфузійна терапія дітям з вродженими вадами ШКТ проводилася з дотриманням суворого дозування рідини, як правило застосовували перфузори та шприцеві насоси. Інфузійна терапія включала, крім розчинів кристалоїдів, розчин допаміна і переливання свіжозамороженої плазми. Переливання крові використовували досить рідко і тільки за суровими показаннями.

Хворі з активною стадією інфекції, що була обумовлена Ch.tr., отримували азитроміцин у дозі за віком (курс 10 днів) у поєднанні з імунофлазидом у дозі за віком (курс 1 місяць). У хворих з активною стадією моноінфекції, що була обумовлена HSV-1,2, CMV, EBV, перший етап лікування включав ацикловір (курс 10-14 днів) у дозі за віком у поєднанні з препаратом протекфлазид (курс 1 місяць) у дозі за віком.

При констатації активної стадії мікст-інфекції обсяг лікування визначався видами патогенів. Наявність асоціації збудників герпесвірусних інфекцій (CMV, HSV-1,2, EBV) у будь-якій комбінації і Ch.tr. була підставою для призначення хворому ацикловіру (курс 10 днів) і азитроміцину (курс 10 днів) у віковій дозі у поєднанні з препаратом протекфлазид (курс 1 місяць) у дозі за віком. При активній стадії герпесвірусної мікст-інфекції (CMV, HSV-1,2, EBV) у будь-якій комбінації перший етап лікування включав прийом ацикловіру (курс 10-14 днів) у віковій дозі у поєднанні з протекфлазидом (курс 1 місяць) у дозі за віком.

Після закінчення першого етапу лікування у всіх хворих оцінювали активність інфекції. В разі збереження активності інфекційного процесу продовжували лікування з призначенням медикаментів в залежності від виду збудника.

Діти з латентною стадією персистуючої інфекції, але з наявністю інтеркурентної інфекції, дисбалансом цитокінового статусу отримували протекфлазид у дозі за віком курсом 3 місяці.

У всіх пацієнтів з вродженими вадами розвитку ШКТ та активною стадією внутрішньоклітинної інфекції після проведеного етіопатогенетичного лікування відзначили зниження титру специфічних Ig G у порівнянні з вихідними показниками (до призначення терапії). Зникнення активності інфекційного процесу, обумовленого ПВЗ, після першого етапу лікування відбулося у 76,2 % дітей. Збереження активності інфекційного процесу у 23,8 % хворих явилось підставою для продовження терапії. Контроль через 3 місяці після завершення лікування свідчив про відсутність активності інфекційного процесу у всіх хворих.

Після проведеного етіопатогенетичного лікування відзначено достовірне ($p < 0,05$) зниження активності прозапальних цитокінів (IL 1, IL 2, IL 6), ІНФ- γ та ФНП- α і підвищення активності протизапальних цитокінів IL 10 та ІНФ- α .

Ускладнений перебіг післяопераційного періоду мав місце у 35,3 % пацієнтів. З них 40,9 % випадків спостерігали в групі порівняння і 29,4 % випадків в основній

групі. За своєю суттю і значенням, ускладнення були неоднозначні. Умовно ми розділили їх на 2 групи. До першої групи віднесли ускладнення, які могли бути пов'язані з технікою і характером оперативного втручання (неспроможність і стенози анастомозів, рання злукова кишкова непрохідність, перитоніт, евентерація). До другої групи ускладнень ми віднесли такі, які могли бути обумовлені внутрішньоутробним інфікуванням дитини і не були пов'язані з ятрогенним фактором (двостороння госпітальна пневмонія; перитоніт за продовженням, що не пов'язаний з перфорацією порожнистого органу; запальний процес в області післяопераційної рани, пізня злукова кишкова непрохідність).

У пацієнтів основної групи на тлі лікування ПВІ достовірно ($p < 0,05$) зменшилась загальна частота гнійно-запальних ускладнень у післяопераційному періоді ВВР ШКТ (29,4 %) у порівнянні з контрольною групою хворих, що не отримували лікування ПВІ (40,9 %). Частота післяопераційних ускладнень після хірургічної корекції вродженої вади розвитку шлунково-кишкового тракту у дітей представлена на рисунку 3.



Рис. 3. Частота післяопераційних ускладнень після хірургічної корекції вродженої вади розвитку шлунково-кишкового тракту у дітей основної групи і групи порівняння.

У результаті розробленого та впровадженого комплексу діагностичних і лікувально-реабілітаційних заходів вдалося достовірно зменшити кількість ліжко-днів на 3,2 дні ($p < 0,05$), що були проведені хворими основної групи після оперативної корекції вроджених вад ШКТ ($22,9 \pm 0,94$) у порівнянні з групою хворих, що не отримували лікування ПВІ ($26,1 \pm 0,95$). В результаті запропонованої етіопатогенетичної терапії TORCH-інфекцій у дітей з вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, відмічено достовірно ($p < 0,05$) зниження кількості

летальних випадків у пацієнтів основної групи - 10,6 % дітей, ніж в групі порівнянні 15,9 % дітей.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене нове рішення актуальної задачі дитячої хірургії - зменшення летальності, частоти інтеркурентних інфекцій та гнійно-запальних післяопераційних ускладнень у дітей з вродженими вадами розвитку ШКТ, що асоційовані з персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, шляхом вдосконалення схеми доопераційних та післяопераційних лікувально-реабілітаційних заходів.

1. У новонароджених з вродженими вадами розвитку кишкової трубки (атрезії, стенози), що асоційовані з внутрішньоутробною TORCH-інфекцією, клінічний перебіг захворювання характеризується великою кількістю різноманітних ускладнень в порівнянні з неінфікованими дітьми. Клінічний перебіг вад розвитку шлунково-кишкового тракту, що асоційовані з персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, характеризується більш тривалим і складним, з точки зору розвитку ускладнень, що не пов'язані з ятрогенними пошкодженнями, післяопераційним та реабілітаційним періодом.

2. У 49,4 % обстежених з ВВР ШКТ було діагностовано інфікованість, що обумовлена персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, при цьому у 17,6 % - двома і більше збудниками в різних асоціаціях, найбільш частим з яких були CMV (59,2% обстежених), HSV-1,2 (30,9 %), Ch.tr. (16,7 %), EBV (11,9 %). Проведений непараметричний кореляційний аналіз Спірмена виявив прямий, середньої сили достовірний зв'язок ($r=+0,39$; $p=0,004$) між інфікованістю персистуючими внутрішньоклітинними збудниками і наявністю вади розвитку ШКТ. За даними бінарної логістичної регресії ймовірність розвитку вродженої вади ШКТ для інфікованих становить 76,6 %, для неінфікованих - 7,5 %.

3. У 24,7 % обстежених пацієнтів з ВВР ШКТ констатована активна стадія, у 24,7 % - латентна стадія інфекційного процесу, що обумовлений персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. У всіх пацієнтів з ВВР ШКТ на тлі інфекційного процесу констатовано наявність імунного дисбалансу з достовірним ($p<0,05$) підвищенням рівня прозапальних інтерлейкінів (IL 1, IL 2, IL 6) та інтерферону γ , зниження титрів протизапальних інтерлейкінів (IL 8, IL 10), інтерферону α . Встановлено залежність ступеня імунного дисбалансу від активності інфекційного процесу, обумовленого персистуючими внутрішньоклітинними збудниками.

4. Морфологічна картина із зони атрезії кишкової трубки у інфікованих і неінфікованих пацієнтів має загальну особливість. Осередки атрезії представлені молодою неоформленою волокнистою сполучною тканиною з помірною кількістю фібробластів без ознак лейкоцитарної інфільтрації, що свідчить про відсутність ознак запалення. Індукування апоптозу є основоположним чинником у формуванні атрезії кишкової трубки на різних ділянках. Імовірність впливу персистуючих внутрішньоклітинних збудників на процес апоптозу велика. Однак проведені нами гістологічні дослідження не виявили специфічних морфологічних змін тканин, характерних для TORCH-інфекцій.

5. Кількість ускладнень в післяопераційному періоді в підгрупі інфікованих пацієнтів була достовірно вище ($p < 0,05$) у порівнянні з підгрупою неінфікованих пацієнтів (25,9 % та 3,5 % відповідно). Двосторонню госпітальну пневмонію у 12,9 % випадків відзначали тільки у інфікованих пацієнтів з вадами розвитку шлунково-кишкового тракту. Перитоніт по продовженню в 4,7 % випадків документували тільки у інфікованих пацієнтів. У 2,4 % випадків відзначено нагноєння післяопераційної рани у інфікованих пацієнтів і в 1,2 % у неінфікованих дітей. Пізня злукова кишкова непрохідність відзначена в 5,9 % випадків у інфікованих пацієнтів і в 2,4 % випадків у неінфікованих пацієнтів.

6. Запропонована удосконалена схема лікувально-реабілітаційних заходів у дітей з ВВР ШКТ на тлі інфекційного процесу, який викликаний персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. Показаннями для проведення лікування інфекцій, що обумовлені персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, була наявність ДНК збудника в інтраопераційному матеріалі і/або сироватці крові. Комплекс лікувально-реабілітаційних заходів при активній стадії інфекційного процесу включав курс етіологічно значущого препарату в залежності від виду збудника персистуючої внутрішньоклітинної інфекції і місячний курс протеплазиду. При латентній стадії і порушенні імунного статусу проводився 3-х місячний курс протеплазиду.

7. У 85,7 % пацієнтів з вродженими вадами ШКТ, що були інфіковані персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, на тлі диференційованого етіопатогенетичного лікування інфекційного процесу відмічено відсутність зростання титру специфічних Ig G і елімінація ДНК збудників; достовірне зниження ($p < 0,05$) активності прозапальних інтерлейкінів (ІЛ 1, ІЛ 2, ІЛ 6), ІНФ- γ і підвищення активності протизапальних ІЛ 10 та ІНФ- α . Також констатували достовірне ($p < 0,05$) зниження загальної кількості ускладнень (з 40,9% до 29,4%) і достовірне ($p < 0,05$) зниження при цьому кількості ліжко-днів (з $26,1 \pm 0,94$ до $22,9 \pm 0,95$). Загальна летальність достовірно ($p < 0,05$) знизилася на 5,3% (з 15,9% до 10,6%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усі новонароджені з вадами розвитку шлунково-кишкового тракту повинні бути обстежені на наявність ПВІ. Особливо це стосується тих дітей, у матерів яких був відзначений високий ризик розвитку внутрішньоутробного інфікування.

2. При виявленні інфекційного процесу, обумовленого персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, необхідне проведення комплексного обстеження матері і дитини різними методами (ПЛР+ІФА), що дає можливість отримати більш повну інформацію про вид інфекційного агента, стадію активності інфекційного процесу і імунний статус пацієнта.

3. У новонароджених з ВВР ШКТ і підтвердженої ПВІ на етапах лікування основного захворювання доцільно застосування комплексної етіотропної терапії інфекційного процесу. Терапія повинна включати як противірусні препарати, так і антибактеріальні препарати, що діють на внутрішньоклітинні збудники. Крім того, комплексна терапія повинна включати препарати імуномодулюючої дії.

4. Ефективність проведеної етіотропної терапії необхідно контролювати

шляхом вивчення наявності ДНК збудників і рівня специфічних Ig G. При збереженні ДНК збудників показано проведення повторного курсу специфічної терапії.

5. Розроблено та впроваджено метод пластики пупка у дітей з вродженою патологією шлунково-кишкового тракту і деформацією пупка, в тому числі при повному зникненні його і заміщенні рубцевою тканиною, використання якого дало хороші косметичні результати (Патент України № 105872, виданий 11.04.2016 р).

6. У зв'язку з високим ризиком розвитку ускладнень в післяопераційному періоді, у новонароджених з вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, що асоційовані з персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, при виявленні латентної стадії інфекційного процесу і/або наявності дисбалансу цитокінового статусу, показано проведення терапії препаратами імуномодулюючої дії в вікових дозах протягом 3-х місяців.

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Журило І.П. Роль інфекцій TORCH-комплексу в виникненні вроджених пороков шлунково-кишкового тракту / І.П. Журило, **Р.П. Климанский**, І.Н. Носова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 98-102. *(Здобувач опрацював, проаналізував та узагальнив матеріал літературних джерел).*

2. Веселый С.В. Кольцевидная поджелудочная железа, ассоциированная с ТОТСН-инфекцией / С.В. Веселый, **Р.П. Климанский**, К.В. Латышов // Здоровье ребенка. – 2015. – № 2. – С. 96-98. *(Здобувач дібрав контингент хворих, зібрав, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив матеріал).*

3. Климанский Р.П. Диагностика и лечение врожденных аномалий кишечной трубки у детей / **Р.П. Климанский**, С.В. Веселый, І.Н. Носова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2015. – Т. 16, № 1, 2. – С. 3-7. *(Здобувач опрацював, проаналізував та узагальнив матеріал літературних джерел).*

4. Веселый С.В. Проблемы хирургической коррекции врожденных пороков шлунково-кишкового тракту у дітей / С.В. Веселый, **Р.П. Климанский** // Український Журнал Хірургії. – 2015. – № 1-2. – С. 73-78. *(Здобувач опрацював, проаналізував та узагальнив матеріал літературних джерел).*

5. Веселый С.В. Роль комплексу TORCH в нозоморфозе вроджених структурних дефектів дигестивної системи у дітей / С.В. Веселый, **Р.П. Климанский** // Хирургия детского возраста. – 2015. – № 3-4. – С. 32-36. *(Здобувач виконав комплекс досліджень, проаналізував результати, підготував матеріали до друку).*

6. Веселый С.В. Опыт применения иммуноглобулина в комплексном лечении различных форм герпесвирусных инфекций у детей с врожденными пороками кишечной трубки / С.В. Веселый, **Р.П. Климанский** // Український Журнал Хірургії. – 2016. – № 1-2. – С. 43-47. *(Здобувач дібрав контингент хворих, зібрав, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив матеріал).*

7. Пат. № 104383 Україна, МПК G01N33/53 Спосіб ранньої діагностики персистуючих внутрішньоклітинних збудників у новонароджених дітей.

Кліманський Р.П., Веселий С.В., Носова І.М. ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. - № u201507391 ; заявл. 23.07.2015 ; опубл. 25.01.2016, Бюл. № 2. *(Дисертанту належить ідея розробки методу діагностики, проведений аналіз клінічного матеріалу, оформлена заявка на отримання патенту).*

8. Пат. № 105872 Україна, МПК А61В17/00 Спосіб пластики пупка у дітей. Веселий С.В., Сопов Г.О., Літовка В.К., **Кліманський Р.П.** ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. - № u201509181 ; заявл. 24.09.2015 ; опубл. 11.04.2016, Бюл. № 7. *(Дисертанту належить ідея розробки методики хірургічного лікування, проведений аналіз клінічного матеріалу, оформлена заявка на отримання патенту).*

9. Климанский Р.П. Роль персистирующих внутриклеточных инфекций в патогенезе врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта / **Р.П. Климанский,** А.В. Черкун // *Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье : XVII Всеросс. медико-биол. конф. молодых исследователей (с международным участием) : тезисы докл. – Спб. : Изд-во СПбГУ, 2014. – С. 212-213. (Автор особисто провів збір матеріалу, аналіз отриманих даних та узагальнення результатів).*

10. Климанский Р.П. Роль персистирующих внутриклеточных инфекций в этиологии и патогенезе врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта / **Р.П. Климанский** // *Актуальные проблемы клинической, теоретической, профилактической медицины, стоматологии и фармации : мат. 76-го медицинского конгресса молодых ученых. – Донецк : Каштан, 2014. – С. 192. (Здобувач виконав комплекс досліджень, проаналізував результати, підготував матеріали до друку).*

11. Климанский Р.П. Роль инфекций TORCH-комплекса в патогенезе врожденных пороков желудочно-кишечного тракта у детей / **Р.П. Климанский,** Д.В. Келехсаев, И.Н. Носова // *Проблемні питання педіатрії та вищої медичної освіти : зб. наук. праць, присвячений пам'яті професора Ю.М. Вітебського: (VIII випуск). – Донецьк : Донбасс, 2014. – С. 309-313. (Здобувач дібрав контингент хворих, зібрав, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив матеріал).*

12. Климанский Р.П. Роль инфекций TORCH-комплекса в патогенезе врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей / **Р.П. Климанский** // *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия "Естественные, технические и медицинские науки": научный журнал. – 2014. – № 7. – Ч. II. – С. 30-31. (Здобувач виконав комплекс досліджень, проаналізував результати, підготував матеріали до друку).*

13. Климанский Р.П. Влияние внутриутробного инфицирования (TORCH-комплекса) на формирование obstructивных пороков развития желудочно-кишечного тракта / **Р.П. Климанский,** Е.И. Климанская // *Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье : XVIII Междунар. медико-биол. конф. молодых исследователей, посвященной двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ : тезисы докл. – Спб. : Изд-во СПбГУ, 2015. – С. 237-238. (Здобувач дібрав контингент хворих, зібрав, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив матеріал).*

14. Веселый С.В. Роль персистирующих внутриклеточных возбудителей в формировании врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей [Электронный ресурс] / С.В. Веселый, **Р.П. Климанский**, К.В. Латышов // XXIII з'їзд хірургів України: Зб.наук.робіт. – Електрон. дан. (80 min 700 MB). – Київ, Клін. Хірургія, 2015. – С. 374-375. *(Здобувач виконав комплекс досліджень, проаналізував результати, підготував матеріали до друку).*

15. Климанский Р.П. Прогностические иммунные маркеры, определяющие течение послеоперационного периода у детей с врожденной кишечной непроходимостью / **Р.П. Климанский**, С.В. Веселый // Вибрані питання медичної та біологічної інформатики і кібернетики : наук.-практ. конф. з міжнар. участю : тези доп. – 2016. – № 1. – С. 79-80. *(Здобувач виконав комплекс досліджень, проаналізував результати, підготував матеріали до друку).*

АНОТАЦІЯ

Кліманський Р.П. Оптимізація лікування новонароджених з вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, що асоційовані з персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.09 - дитяча хірургія. Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2017.

Дисертація присвячена рішенням задачі зменшення летальності, частоти інτερкурентних інфекцій та гнійно-запальних післяопераційних ускладнень у дітей з вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту шляхом проведення лікування інфекційного процесу, що обумовлений персистуючими внутрішньоклітинними збудниками.

Встановлено, що інфікованість персистуючими внутрішньоклітинними збудниками дітей з вродженими вадами шлунково-кишкового тракту склала 49,4%, при цьому активну стадію мали 24,7% обстежених. У 17,6% дітей з вродженими вадами шлунково-кишкового тракту виявлено асоціацію двох та більше збудників. Констатовано наявність дисбалансу цитокінів з достовірним ($p < 0,05$) підвищенням активності прозапальних ІЛ 1, ІЛ 2, ІЛ 6, ІНФ- γ і зниженням активності протизапальних ІЛ 10 та ІНФ- α . У хворих з вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, що були інфіковані персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, встановлені гістологічні маркери патології апоптозу на етапах органогенезу у вигляді недостатності надмірно вираженого апоптозу ембріогенезу. Отримані результати стали підставою розробки показань до проведення диференційованого етіопатогенетичного лікування ПВІ залежно від її виду, активності, стану цитокінів. Позитивні ефекти проведеної терапії полягали у достовірному зниженні летальності на 5,3%, частоти розвитку запальних ускладнень у післяопераційному періоді в 2 рази; відсутності зростання рівня титру специфічних Іg G у всіх пролікованих, зникнення активності інфекції у 85,7% хворих; достовірному зниженні титру прозапальних цитокінів і підвищенні рівня протизапального ІЛ 10 та ІНФ- α ; достовірному зменшенні ($p < 0,05$) термінів перебування хворих в стаціонарі на 3,2 ліжко-дні.

Ключові слова: шлунково-кишковий тракт, вади розвитку, персистуючі

внутрішньоклітинні інфекції, діагностика, лікування, діти.

АННОТАЦІЯ

Климанский Р.П. Оптимизация лечения новорожденных с пороками развития желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с персистирующими внутриклеточными возбудителями. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - детская хирургия. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2017.

Диссертация посвящена решению задачи уменьшения летальности, частоты интеркуррентных инфекций и гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений у детей с врожденными пороками развития (ВПР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) путем проведения лечения инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями (ПВВ).

В основу работы положен анализ обследования и лечения 173 детей обоих полов в возрасте от одних до 28 суток, которые находились на лечении по поводу ВПР ЖКТ за период 2011-2014 гг. Основную группу составили 85 детей - 62 мальчика (72,9%) и 23 девочки (27,1%). Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ПВВ. В I подгруппу включены 42 пациента, инфицированных персистирующими внутриклеточными возбудителями. Во II подгруппу вошло 43 пациента без ПВИ. Группу сравнения составили данные ретроспективного анализа медицинской документации 88 детей - 65 мальчиков (73,8%) и 23 девочки (26,2%).

Установлено, что инфицированность персистирующими внутриклеточными возбудителями детей с врожденными пороками желудочно-кишечного тракта составила 49,4%, при этом активную стадию имели 24,7% обследованных. В 17,6% детей с врожденными пороками желудочно-кишечного тракта обнаружено ассоциации двух и более возбудителей. Констатировано наличие дисбаланса цитокинов с достоверным ($p < 0,05$) повышением активности провоспалительных IL 1, IL 2, IL 6, ИНФ- γ и снижением активности противовоспалительных IL 10 и ИФН- α . Изучена зависимость степени иммунного дисбаланса от активности инфекционного процесса. У больных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, которые были инфицированы персистирующими внутриклеточными возбудителями, установленные гистологические маркеры патологии апоптоза на этапах органогенеза в виде недостаточности чрезмерно выраженного апоптоза эмбриогенеза. Однако проведенные нами гистологические исследования не выявили специфические морфологические изменения тканей, характерные для TORCH-инфекции.

Полученные результаты стали основанием разработки показаний к проведению дифференцированного этиопатогенетического лечения ПВИ в зависимости от ее вида, активности, состояния цитокинов. Терапия назначалась согласно протокола МОЗ Украины от 09.07.2004 г. № 354 "Про затвердження протоколів лікування та діагностики інфекційних хвороб у дітей".

Положительные эффекты проводимой терапии заключались в достоверном ($p < 0,05$) снижении летальности на 5,3%, частоты развития воспалительных

осложнений в послеоперационном периоде в 2 раза; отсутствие роста уровня титра специфических Ig G во всех пролеченных, исчезновение активности инфекции в 85,7% больных; достоверном снижении титра провоспалительных цитокинов и повышении уровня противовоспалительных IL 10 и ИФН- α ; достоверном сокращении ($p < 0,05$) сроков пребывания больных в стационаре на 3,2 койко-дня.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, пороки развития, персистирующие внутриклеточные инфекции, диагностика, лечение, дети.

SUMMARY

Klimanskyi R.P. Optimization of treatment of infants with malformations of the gastrointestinal tract associated with persistent intracellular pathogens. - Manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of MD sciences on a speciality 14.01.09 - "Pediatric surgery". – Vinnitsa National N.I. Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2017.

The dissertation is devoted to the task of reducing the mortality rate of intercurrent infections and pyo-inflammatory postoperative complications in children with congenital malformation of the gastrointestinal tract through treatment of infection caused by persistent intracellular pathogens.

It is established that infectioning persistent intracellular originators of children with congenital malformation of the gastrointestinal tract has made 49,4 %, thus 24,7 % surveyed had an active stage. In 17,6 % of children with congenital malformations of the gastrointestinal tract revealed an association of two or more agents. At children with congenital malformation of the gastrointestinal tract, infected intracellular originators, tap a disbalance of cytokines with authentic ($p < 0,05$) rising of activity proinflammatory IL 1, IL 2, IL 6, INF- γ and depression of activity antiinflammatory IL 10, INF- α . In patients with congenital malformations of the gastrointestinal tract of infected persistent intracellular pathogens documented histological markers of apoptosis pathology at stages of organogenesis as insufficiently expressed apoptosis embryogenesis. The received results have allowed to develop indications to carrying out etyopatohenetic therapy PII differentiated depending on its kind and a degree of activity, at children with congenital malformations of the gastrointestinal tract. Positive effects of the spent therapy consisted to significantly ($p < 0,05$) reduction in mortality of 5,3%, depression of frequency of development of pyo-inflammatory complications in the postoperative period in 2 times; absence of increase of level titries specific Ig G at all treated, disappearance of activity of an infection at 85,7 % of patients; authentic depression of titries proinflammatory cytokines and rising of level antiinflammatory IL 10 and INF- α ; authentic ($p < 0,05$) reduction of terms of stay of patients in a hospital of 3,2 bed-days.

Key words: gastrointestinal tract, malformations, persistent intracellular infections, diagnostics, treatment, the children.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВВР	– вроджена вада розвитку
ВПН	– відділення патології новонароджених
ВУІ	– внутрішньоутробна інфекція
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ІА	– індекс авідності
ІФА	– імуноферментний аналіз
ОДКЛ	– обласна дитяча клінічна лікарня
ПВЗ	– персистуючих внутрішньоклітинний збудник
ПВІ	– персистуючі внутрішньоклітинна інфекція
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ФНП- α	– фактор некрозу пухлини α
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
Ch.tr.	– Chlamydia trachomatis
CMV	– Cytomegalovirus
EBV	– Epstein-Barr Virus
HSV-1,2	– Herpes Simplex Virus 1,2 типу
Ig G	– імуноглобулін класу G
ІЛ	– інтерлейкін
ІНФ	– інтерферон
Tox.g.	– Toxoplasma gondii

Підписано до друку 17.01.2017 р. Замовл. № 018.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,9 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

