

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. Пирогова**

ЯРЕМЕНКО СЕРГІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ

УДК: 616.33.34-002.4-089-053.31

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТА ПОКАЗАННЯ ДО ОПЕРАТИВНОГО
ЛІКУВАННЯ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ
В НОВОНАРОДЖЕНИХ**

14.01.09 – дитяча хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
МАКЕДОНСЬКИЙ Ігор Олександрович,
Дніпровський медичний інститут традиційної і
нетрадиційної медицини, МОН України,
професор кафедри хірургії.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **КСЬОНЗ Ігор Володимирович**,
Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, професор
кафебри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією;
- доктор медичних наук, професор **ПАЩЕНКО Юрій Володимирович**,
Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач
кафебри дитячої хірургії та дитячої анестезіології.

Захист дисертації відбудеться « 10 » вересня 2019 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (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 « » 2019 року.

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

С. Д. Хімич

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Некротичний ентероколіт новонароджених (НЕК) — набуте загрозливе для життя запальне захворювання кишечника переважно новонароджених з гестаційним віком менше 32 тижнів, яке проявляється різними клінічними проявами пошкодження кишечника, від запалення до розвитку некрозу та перфорацій (Downard C.D., 2012; Müller M.J., 2016).

Хоча за останні десятиліття частота НЕК дещо знизилася, несприятливі результати лікування ускладнених форм залишаються на стабільно високому рівні (Горбатюк О.М., 2013; Thyoka M., 2012; Robinson J.R., 2017). З клінічної точки зору, НЕК має перебіг як в легкій, так і у важкій формах з ускладненнями у вигляді некрозу кишкової стінки, перитоніту, сепсису, розвиток яких зумовлює високу летальність (Gilfillan M., 2016, Gilfillan M., 2017).

Незважаючи на поліпшення у діагностиці та лікуванні цієї патології, пов'язана з нею захворюваність та смертність пацієнтів залишаються високими. За даними закордонних авторів, летальність серед оперованих новонароджених з НЕК складає від 18–40 %, досягаючи при розповсюджених некрозах кишечника 95–100 % (Аверін В.І., 2013; Мавропуло Т.К., 2018; Fitzgibbons S.C., 2009; Mitchel K., 2014; Samuels N., 2016).

Найбільш важливими діагностичними проблемами НЕК є низька діагностична значимість клінічних, інструментальних та рентгенологічних ознак на ранніх стадіях захворювання, що є основними у діагностиці цього захворювання, відсутність адекватних біомаркерів чи діагностичних засобів, які допомагають визначити стадію захворювання, поширення ураження кишечника або диференціювати НЕК від інших клінічно схожих станів та прогнозувати його перебіг (Мавропуло Т.К., 2018; Gilfillan M., 2017; Gephart S.M., 2018; Santos I.G.G., 2018). Відсутність чітких ранніх критеріїв необоротних некротичних змін кишечника, при яких необхідно проводити оперативне втручання, робить необхідним пошук високоспецифічних та чутливих методів діагностики НЕК.

НЕК характеризується виразним запаленням та некрозом стінки кишечника у новонароджених. Одним з методів оцінки життєздатності та розповсюдження ураження кишечника є візуальна оцінка або застосування лазерної доплерівської флуометрії під час проведення лапароскопії чи лапаротомії, проведення діагностичної лапароскопії (Макарова М.О., 2015; Переяслов А.А., 2017; Шевченко О.М., 2018; Numanoglu A., 2010; Smith J., 2013). Недоліками цих методів є їх травматичність та інвазивність, особливо коли треба оцінювати життєздатність та розповсюдження ураження кишечника через певний проміжок часу повторно у пацієнтів у критичному стані.

На кінцевий результат захворювання значно впливає розвиток сепсису та поліорганної недостатності, які виникають у значній кількості новонароджених з ускладненими формами НЕК (Даміров О.Н., 2015). Питання строків консервативної терапії, об'єму передопераційної підготовки, термінів, методів та обсягу оперативного втручання пацієнтів з ускладненими формами НЕК залишаються дискусійними серед дитячих хірургів (Іванов В.В., 2003; Kastenberг Z.J., 2013; Hull M.A., 2014; Robinson J.R., 2017). Серед дослідників триває пошук методів ранньої діагностики необоротних некротичних змін у

кишечнику новонароджених з НЕК, що дозволить виконання оперативного лікування до розвитку перфорації кишечника (Горбатюк О.М., 2013; Переяслов А.А., 2017; Eaton S., 2017).

Вивчення показників регіонарної вісцеральної насиченості тканин киснем може допомогти у неінвазивній діагностиці ступеня та розповсюдженості ураження кишечника, оцінці ефективності лікування та прогнозуванні перебігу НЕК у новонароджених (Fortune P.M., 2001; Petrova A., 2010; Sood B.G., 2014; Akotia D.H., 2016). Проте відсутні дані щодо використання показників регіонарної вісцеральної насиченості тканин киснем при ускладнених формах НЕК.

Все викладене вище свідчить про ряд невирішених питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність, спонукаючи до пошуку методів ранньої діагностики ускладнених форм НЕК та прогнозування перебігу захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Оперативне лікування та реабілітація дітей з хірургічною патологією і вадами розвитку» (держ. реєстраційний номер 0113U007652) кафедри дитячої хірургії Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Здобувач є співвиконавцем вказаної роботи, виконав більшість фрагментів, присвячених удосконаленню ранньої діагностики та визначенню показань до оперативного лікування некротичного ентероколіту в новонароджених дітей, брав участь у впровадженні та апробації отриманих результатів дослідження.

Мета дослідження — покращити результати лікування некротичного ентероколіту у новонароджених шляхом удосконалення методів ранньої діагностики захворювання на основі комплексних клініко-інструментальних досліджень та алгоритму визначення показань до оперативного втручання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити причини летальності та несприятливих результатів лікування пацієнтів з НЕК.

2. Визначити особливості перебігу НЕК у новонароджених дітей в динаміці хірургічного лікування і подальшого медичного супроводу.

3. Дослідити вісцеральну насиченість тканин киснем методом близько-інфрачервоної спектроскопії у новонароджених різного гестаційного віку з НЕК у зіставленні з динамікою клінічних проявів.

4. З'ясувати особливості кількісно-просторової організації структурних елементів стінки кишки при НЕК III-Б стадії у зіставленні з динамікою клінічних проявів перебігу захворювання і показниками вісцеральної насиченості тканин киснем.

5. Надати клініко-статистичне обґрунтування удосконаленню прогностичної оцінки важкості перебігу НЕК у новонароджених дітей та оптимізації його хірургічного лікування.

6. Оцінити вплив розроблених способів прогностичної оцінки важкості перебігу НЕК та оптимізації хірургічного втручання у новонароджених дітей з НЕК на показники летальності та несприятливих результатів лікування.

Об'єкт дослідження - перебіг НЕК у новонароджених різного гестаційного віку.

Предмет дослідження - клінічна симптоматика, ультразвукові зміни мезентеріальної гемодинаміки у новонароджених з НЕК, показники регіонарної вісцеральної насиченості тканин киснем, лабораторні (біохімічні) зміни, морфологічні зміни кишечника пацієнтів з НЕК III-Б стадії.

Методи дослідження: антропометричний – для оцінки динаміки змін в процесі лікування; клінічні методи дослідження, біохімічні дослідження крові – для визначення стадії, ступеня тяжкості та динаміки перебігу захворювання; цитоскопічний та мікробіологічний метод – для визначення спектра збудників та чутливості їх до антибіотиків та антисептиків; променеві методи діагностики (ультразвуковий, рентгенологічний) – для підтвердження діагнозу некротичного ентероколіту; близько-інфрачервона спектроскопія – для оцінки стадії захворювання та ступеню ураження кишечника; патогістологічні – для вивчення морфологічних змін тканин кишечника ускладнених форм некротичного ентероколіту; статистичні методи, які забезпечили достовірність отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше досліджено показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин киснем у новонароджених з НЕК, вивчено динаміку змін при різних стадіях НЕК. Встановлено, що показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин киснем у доношених та недоношених новонароджених змінюються при виникненні та прогресуванні НЕК і можуть бути використані для оцінки вираженості ушкодження кишечника та масштабів розповсюдження запального процесу в кишечнику при НЕК.

Розширено знання про патогенез НЕК. Встановлено, що зниження показників вісцеральної регіонарної насиченості тканин киснем у новонароджених з НЕК прямо корелює зі стадіями захворювання, що дало змогу визначити стадійність перебігу НЕК та запропонувати новий алгоритм його діагностики та лікування. Доведено, що низькі середні показники вісцеральної абдомінальної регіонарної насиченості тканин киснем (менше, ніж 45 % від референтних) у новонароджених 1–7 діб життя дозволяє віднести їх до групи ризику розвитку ускладненого НЕК.

Запропоновано алгоритм дій, що дозволяє диференційно підійти до методів та термінів хірургічного лікування новонароджених з НЕК та прогнозування перебігу захворювання. Обґрунтовано необхідність короткотривалої передопераційної підготовки та раннього оперативного втручання у пацієнтів з прогресивним перебігом НЕК.

Розроблено прогностичну модель оцінки ефективності хірургічного лікування НЕК у дітей та досліджено параметри її клінічної цінності.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлені показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин кишечника киснем можуть бути використані для диференційної діагностики НЕК, оцінки ступеня та поширеності пошкодження кишечника у новонароджених з НЕК, що дозволяє оптимізувати тактику лікування таких пацієнтів та прогнозувати перебіг НЕК у новонароджених. Уточнені патофізіологічні механізми розвитку НЕК у новонароджених та запропоновано послідовний алгоритм лікувально-діагностичних заходів.

Запропонований діагностичний алгоритм дозволяє на ранніх стадіях

діагностувати НЕК, забезпечити неінвазивний метод моніторингу його перебігу, зменшити кількість ускладнень та негативних наслідків НЕК.

Розроблені прогностичні засоби відкривають можливості подальшого удосконалення хірургічного лікування НЕК у новонароджених.

Отримані результати впроваджено в навчальний процес, медичну практику та наукову діяльність кафедри хірургії за фахом «дитяча хірургія» Дніпропетровського медичного інституту традиційної та нетрадиційної медицини МОН України, а також у практичну роботу закладів охорони здоров'я КЗ «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР», КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» ДОР» м. Дніпро, КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», КЗ «Криворізький перинатальний центр зі стаціонаром» КМР», КЗ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР» , що підтверджено відповідними актами впровадження (усього 5 актів).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особисто виконаним дослідженням здобувача, який провів патентно-інформаційний пошук і аналіз літератури за темою дослідження, визначив практичні напрямки, мету та завдання дослідження. Усі клінічні дослідження виконані особисто та за участю дисертанта, відпрацьовані методики обстеження до, під час та після закінчення лікування, самостійно проліковано 28 дітей, хворих на НЕК, та 66 дітей перебували під наглядом. Автором особисто проведено узагальнення отриманих результатів, їх аналіз та статистична обробка, підготовлено доповіді і публікації наукових результатів дослідження, написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на наукових форумах: науково-практичній конференції «Актуальні питання неонатології, педіатрії та дитячої хірургії» (м. Дніпропетровськ, листопад 2013 р.), XXIII Всеукраїнському з'їзді хірургів (м. Київ, квітень 2015 р.), XVI Європейському конгресі дитячих хірургів (м. Любляна, Словенія, червень 2015 р.), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю мінімально – інвазивної хірургії та урології в дитячому віці (м. Київ, квітень 2016 р.), VIII міжнародному практичному курсі фетальної та неонатальної ендоскопічної хірургії (м. Брага, Португалія, вересень 2016 р.), XXIV з'їзді хірургів України, присвяченому 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова (м. Київ, вересень 2018 р.), засіданнях асоціації дитячих хірургів Дніпропетровської області у 2015–2019 рр.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, з них 7 статей у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень (1 у закордонному журналі, індексованому міжнародними наукометричними базами, 1 в моноавторстві), 3 тез доповідей. Новітні положення захищено 1 патентом України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Рукопис дисертації викладено українською мовою на 179 сторінках комп'ютерного тексту (основна частина дисертації становить 147 сторінок машинопису), містить вступ, огляд літератури, розділ «Матеріал і методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список

використаної літератури, який нараховує 157 літературних джерел (у тому числі 37 кирилицею, 120 латиницею). Дисертацію ілюстровано 29 таблицями та 33 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведено аналіз даних обстеження та лікування 146 новонароджених з НЕК, які знаходилися на лікуванні у КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» ДОР» з 2012 по 2018 рр. Серед досліджених дітей було 64 (43,8 %) хлопчика і 82 (56,2 %) дівчинки.

Критерії включення хворих у дослідження: інформована згода батьків, гестаційний вік 26–36 тижнів, наявність проявів НЕК (стадії I–III за класифікацією Bell в модифікації Walsh та Kliegman). Критерії виключення: множинні вроджені вади розвитку, гіпербілірубінемія.

З метою оцінки ефективності розробленого методу лікування було вивчено перебіг, діагностику та лікування дітей з різними стадіями НЕК, яких було розділено на дві групи:

- першу (групу порівняння), діагностика в якій виконувалася за стандартною методикою, показання для оперативного лікування виставляли після клінічного, ультразвукового, рентгенологічного підтвердження перфорації кишечника, позитивного результату лапароцентезу, кишкової непрохідності на фоні НЕК або ознак некрозу кишечника (n=52);

- другу (дослідну групу), діагностика в якій проводилася за розробленою власною методикою, доповнюючи використання вісцеральної спектрометрії у близько-інфрачервоному спектрі (n=94). Лікувальна тактика цих пацієнтів обиралася індивідуально та базувалася на основі запропонованого діагностично – лікувального алгоритму. Контрольну групу склали 15 здорових новонароджених без хірургічної патології.

Для проведення диференційної діагностики між нозологічними формами додатково була досліджена група з 15 дітей з наявністю гастро – інтестинальної клінічної симптоматики неможливості ентерального годування, з них 3 дитини зі спонтанною перфорацією кишечника (СПК) та 12 дітей з вродженою кишковою непрохідністю.

Під час діагностики використано загальновизнану класифікацію некротичного ентероколіту за Walsh M., Kliegman R. (1986). Основним діагностичним методом виявлення прогресування та ускладнень НЕК була рентгенографія органів черевної порожнини (ОЧП), яку виконували всім пацієнтам з підозрою на НЕК. УЗД черевної порожнини проводили всім пацієнтам з НЕК при надходженні до лікарні, в динаміці та при прогресуванні захворювання чи погіршенні стану дитини на апараті GE Logiq Book XR.

Довжину окружності живота вимірювали сантиметровою стрічкою на рівні пупка для визначення динаміки її змін у період проведення лікування.

Лабораторні (загальний та біохімічний аналізи крові) дослідження виконувались всім хворим під час надходження до стаціонару та повторювались в разі прогресування НЕК з метою оцінки важкості стану пацієнтів, ефективності

проведеної терапії та корекції гомеостатичних порушень.

Дослідження вісцеральної (кишкової) — А-rSO₂ та церебральної (Ц-rSO₂) регіонарної насиченості тканин киснем у пацієнтів другої групи виконувалося неінвазивним способом в режимі реального часу наступним чином: через непошкоджені кожні покрови, на шкіру передньої черевної стінки та лоба накладають електроди вісцеральних оптичних сенсорів «SomaSensor», «Covidien» (USA) і впливають інфрачервоним світлом системи оптичної спектроскопії INVOS, «Covidien» (USA), в діапазоні хвиль 650–1100 нм, використовуючи соматичний неонатальний оптичний сенсор «SomaSensor», реєструють регіонарний рівень насиченості тканин киснем – rSO₂ і визначають порушення кровотоку або пошкодження тканин. Вимірювання у дітей контрольної групи проводили на 3-18 добу життя, у дітей з проявами НЕК моніторинг починали після встановлення клінічного діагнозу та здійснювали неодноразово протягом динамічного спостереження (2-35 доба). Варіанти результатів вимірювань rSO₂ класифікували наступним чином: нормальні значення – діапазон 75–95 %, субнормальні – 60–75 %, помірно знижені – 45–60 %, значно знижені – 30–45 %, критично знижені – 0–30 %.

Для патогістологічного дослідження направляли матеріал, який отримували під час оперативного втручання, виконуючи резекцію некротизованої ділянки кишечника у пацієнтів з ускладненими формами НЕК.

Додатково пацієнтам другої групи виконували вимірювання інтраабдомінального тиску, який вимірювали непрямим методом шляхом катетеризації сечового міхура.

При неясній клінічно-рентгенологічній картині для проведення диференційного діагнозу у сумнівних випадках проводили абдомінальну пункцію або абдоміоцентез (за результатом пункції) у типовій точці у правій чи лівій здухвинній ділянці та оцінювали характер пунктату.

Відповідність дослідження сучасним міжнародним та вітчизняним вимогам щодо біоетичних норм затверджено комісією з питань етики та біоетики ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України» (протокол № 4 від 31.01.2019 р.). Для проведення досліджень та лікування було отримано інформовану згоду батьків дітей (або опікунів дітей).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням пакету ліцензованих програм Statsoft Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA). Для статистичного опису і порівняння кількісних показників використовували параметричні і непараметричні характеристики і критерії з урахуванням закону розподілу (за W-критерієм Шапіро-Уїлка): при нормальному розподілі – середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m), критерій Стьюдента для незалежних і залежних вибірок; в інших випадках та при аналізі показників у малих вибірках (до 20 спостережень) – медіану (Me), квартилі (25% - 75%), критерії Манна-Уїтні і Вілкоксона (Реброва О.Ю., 2006). Оцінку вірогідності відмінностей відносних показників проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (ТКФ) та критерію Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Взаємозв'язок між ознаками оцінювали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r). Розробку прогностичного протоколу здійснено за допомогою послідовного аналізу Вальда А. у модифікації

Гублера Є. В. (Гублер Е. В., 1978) із визначенням сили впливу фактора (η^2 ; %) та інформативності (I; біт). Для математичного моделювання оцінки доцільності оперативного лікування застосовано покроковий дискримінантний аналіз. Порогове значення р-рівня при перевірці усіх гіпотез прийнято $< 0,05$.

Комісією з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» встановлено, що дисертація Яременко С. О. відповідає загальноприйнятим біоетичним нормам (протокол №4 від 06.02.2019 р.).

Результати дослідження та їх обговорення. Гестаційний вік пацієнтів коливався від 26 до 36 тижнів і в середньому становив $32,3 \pm 0,25$ тижнів (медіана 32 тижні). До 28 тижнів народилося 16 (11,0 %) дітей, від 28 до 32 тижнів – 33 (22,6 %), 35-36 тижнів – 14 (9,6 %) дітей. Маса тіла новонароджених варіювала від 730 г. до 4170 г., медіана показника становила 2050 г. (1100-2300) г.

Критичну оцінку за шкалою Апгар на 5-ій хвилині (3 бали) мали 5 дітей (3,4 %), низьку (4-6 балів) – чверть дітей (27,4 %), стан більшості новонароджених (69,2 %) оцінювався в 7-9 балів за шкалою Апгар (в середньому $7,06 \pm 0,13$ балів). У 9,6 % новонароджених виявлені вроджені вади серця, у 17,1 % дітей – ураження ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу, у 24,0 % – респіраторний дистрес-синдром.

За даними акушерського анамнезу встановлено, що загроза переривання вагітності мала місце у 24 (16,4 %) матерів, пізній токсикоз – у 22 (15,1 %), хвороби матері під час вагітності інфекційного і неінфекційного характеру – у 37 (25,4 %). Серед ускладнень пологової діяльності найчастіше відзначалось несвоєчасне злиття навколоплідних вод (8,9 %) і патологія плаценти та судин пуповини (3,4 %).

Маніфестація НЕК у більшості дітей (74,0 %) відбувалась через 11-15 діб після народження, медіана – 12,5 (11-14) діб. Розвиток захворювання в перші дні життя (до 5 діб) спостерігався в 10 (6,9 %) випадках, у терміни від 5 до 10 діб – у 17 (11,6 %) дітей, через 16 діб і пізніше – у 11 (7,5 %).

На момент надходження до стаціонару лише 27 (18,5 %) дітей знаходились на грудному вигодовуванні, 41,8 % – на штучному, 22,6 % – на змішаному, а 25 (17,1 %) глибоко недоношених дітей з низькою масою тіла потребували парентерального вигодовування.

Згідно з класифікацією некротичного ентероколіту Walsh M., Kleigman R. (1986), прогресуючий НЕК виявлено у 41 з 146 (28,1 %) дітей, в тому числі НЕК ШБ стадії – у 36 (24,7 %) пацієнтів. Серед 52 новонароджених I групи неускладнений перебіг НЕК (без перфорації) реєструвався у 34 (65,4 %) дітей, ускладнений (з перфорацією) – у 18 (34,6 %) пацієнтів. Серед 94 новонароджених основної групи (II група) неускладнений перебіг НЕК реєструвався у 71 (75,5 %) дітей, ускладнений – у 23 (24,5 %) пацієнтів.

Слід зазначити, що обидві виділені групи новонароджених з НЕК на початку дослідження були статистично зіставними за основними демографічними (стать, гестаційний вік) та антропометричними (маса тіла) даними, а також за абсолютною більшістю клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників ($p > 0,05$), що дозволило порівнювати ефективність розробленого авторами методу лікування НЕК.

Нами простежена залежність ускладнених форм НЕК від маси тіла дитини

при народженні (табл. 1), яка характеризувалась тенденцією до зростання у дітей з малою та дуже малою масою тіла ($r=+0,24$; $p<0,01$).

Таблиця 1 – Частота розвитку ускладнених форм НЕК у залежності від маси тіла дитини при народженні

Маса тіла при народженні, г	Усі пацієнти (n=41/146)	I група (n=18/52)	II група (n=23/94)
≥ 2500	3/ 14 (21,4%)*	1/ 5 (20,0%)*	2/ 9 (22,2%)
1500-2499	15/ 90 (16,7%)*#	6/ 30 (20,0%)*	9/ 60 (15,0%)*#
1000-1499	14/ 21 (66,7%)	8/ 11 (72,7%)	6/ 10 (60,0%)
500-999	9/ 21 (42,9%)	3/ 6 (50,0%)	6/ 15 (40,0%)

Примітки: В чисельнику вказана абсолютна кількість хворих з ускладненими формами НЕК, в знаменнику – загальна кількість хворих з відповідною масою тіла; * – $p<0,05$ порівняно з показником при масі тіла 1000-1499 г; 3. # – $p<0,05$ порівняно з показником при масі тіла 500-999 г.

Незважаючи на гострий початок захворювання у більшості пацієнтів II групи, гіпертермічний синдром (температура тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$) мав місце у 37 (52,1 %) дітей з неускладненим НЕК та у 17 (73,9 %) дітей з ускладненою формою НЕК ($p=0,09$ за двостороннім точним критерієм Фішера).

Погіршення загального стану пацієнтів та розвиток ускладнених форм НЕК вірогідно асоціювалися з наростанням симптомів неможливості ентерального годування (синдромом ентеральної недостатності): застійною зеленню у шлунку (100 % проти 26,8 % при неускладнених формах НЕК; $p<0,001$), аускультативним ослабленням перистальтичних шумів кишечника (82,6 % і 50,7 %; $p<0,01$), здуттям (100 % і 71,8 %; $p<0,01$), болючістю (100 % і 83,1 %; $p<0,05$) та/ або напруженістю живота (100 % і 7,0 %; $p<0,001$). При цьому характер випорожнень був менш інформативним для оцінки тяжкості стану пацієнта ($p>0,05$).

Аналіз динаміки змін (Δ) окружності живота у досліджуваних пацієнтів протягом доби показав високі темпи до її збільшення відносно початкових рівнів при ускладнених формах НЕК – від $7,2 \pm 0,42$ мм через 6 годин до $10,0 \pm 0,39$ мм через 12 годин і на $17,1 \pm 0,37$ мм через 24 години спостереження ($p<0,001$), яке супроводжувалося клініко-рентгенологічною картиною НЕК III стадії.

Характерною ознакою прогресування НЕК було зниження числа тромбоцитів (тромбоцитопенія) у 69,6 % дітей та метаболічний ацидоз у 78,3 % пацієнтів – $p<0,01$ порівняно з неускладненим перебігом (1,4 % і 39,4 % відповідно). Середній рівень тромбоцитів у крові пацієнтів при ускладненому НЕК становив $70 (50-190) 10^9/л$, при неускладненому – $210 (180-240) 10^9/л$ ($p<0,001$).

Найбільш частими рентгенологічними симптомами ускладнених форм НЕК було розширення петель кишечника (100 % проти 74,6 % при неускладнених формах; $p<0,01$), виявлення пневмоперитонеуму (87,0 проти 0 %; $p<0,001$), вільної рідини в черевній порожнині (52,2 % проти 2,8 %; $p<0,001$) та неперистальтуючої статичної петлі кишечника (56,5 % проти 4,2 %; $p<0,001$). Проведення УЗД підтвердило наявність виявлених при рентгенологічному дослідженні порушень (пневматоз стінки кишечника, ознаки обструкції кишечника, вільного повітря і

рідини у черевній порожнині, зниження пневмотизації кишечника), а також дозволило неінвазивно оцінювати структуру стінки кишечника та суміжних тканин, функцію кишечника (перистальтику, кишкову перфузію), не викликаючи опромінення дітей.

Нами не отримано статистично значимих відмінностей між показниками гемодинаміки у верхній мезентеріальній артерії та у портальній вені у групах дітей з неускладненим і ускладненим НЕК ($p > 0,05$), що свідчить про низьку інформативність доплерометричного дослідження показників кровотоку у цих судинах для діагностики і контролю за прогресуванням захворювання.

Встановлено, що ішемічно-запальні процеси в стінці кишечника, які не реєструються відомими інструментальними методами дослідження на ранньому етапі, чутливі до виявлення змін насиченості тканин киснем методом БІС за показником rSO_2 . Як видно з рис. 1, критичний рівень, що визначає порушення кровотоку, як і пошкодження стінки кишечника, відповідав значенню $A-rSO_2 < 60\%$.

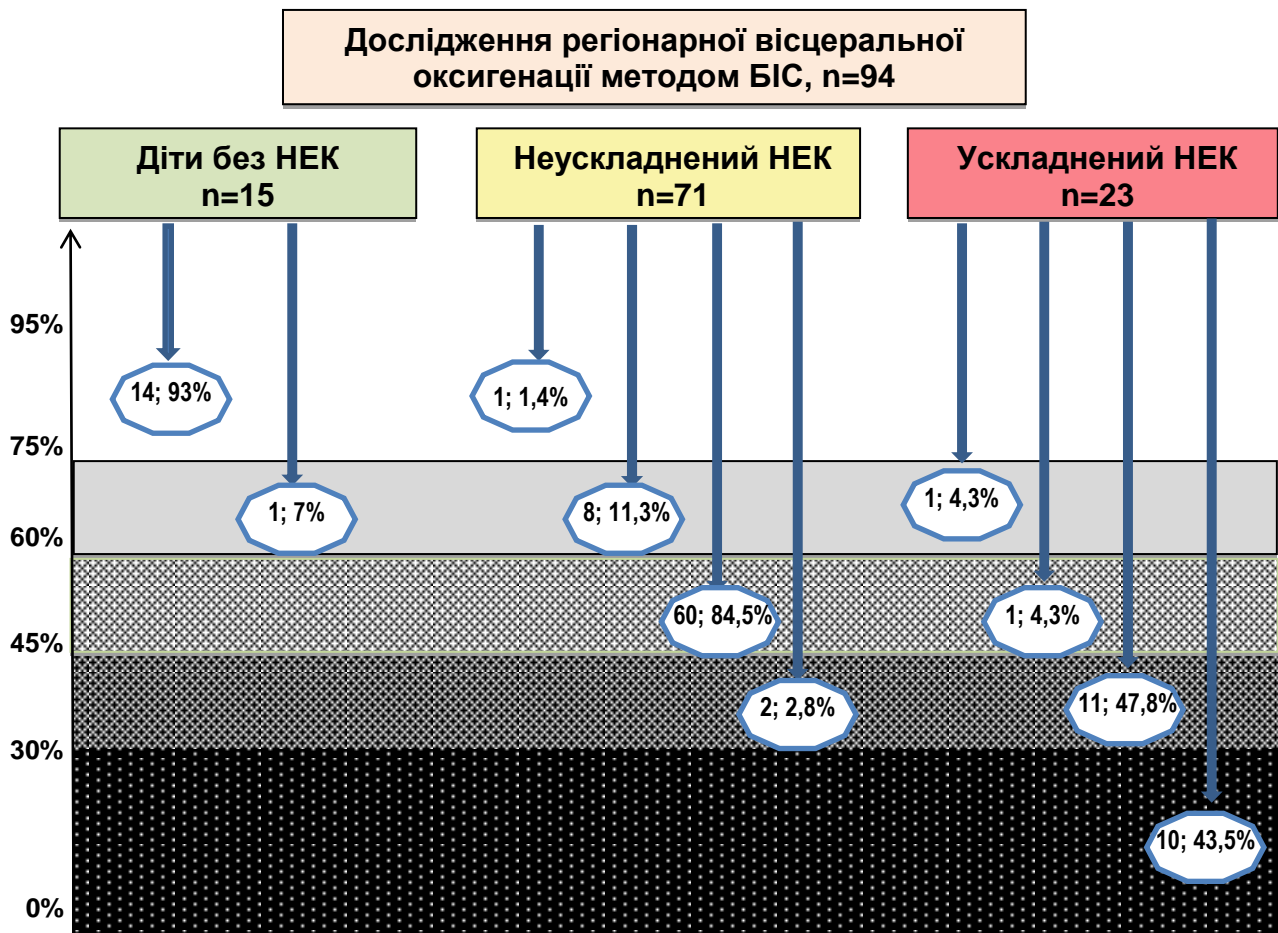


Рисунок 1 – Розподіл результатів реєстрації rSO_2 , що характеризують абдомінальну оксигенацію у дітей досліджуваних груп

Примітка. Кольором (від темного до світлого) позначені діапазони rSO_2 : критично знижені значення – діапазон 0-30 %, значно знижені – 30-45 %, помірно знижені – 45-60 %, субнормальні – 60-75 %, нормальні – 75-95 %. Кількість дітей, що мають відповідний діапазон rSO_2 , позначена біля стрілок.

Виявлено, що пацієнти з клінічними проявами НЕК та відсутністю

ультразвукових ознак ураження кишечника мали показники rSO_2 у середньому на 20 % менше від нормативних, які відповідали субнормальному діапазону 60-75 %. При виявленні в черевній порожнині інфільтрату та вільної рідини показники знижувалися майже на 30 % від норми і знаходились в діапазоні 45-60 %. За умов рентгенологічної верифікації перфорації на фоні НЕК показники rSO_2 здебільшого не перевищували 45 % (на 50% і більше відсотків менше референтних значень), досягаючи в 43,5 % випадків критично низького рівня 0-30 %. В цілому моніторинг первинних показників вісцеральної rSO_2 впродовж 4-6 годин дослідження показав, що у пацієнтів з неускладненими формами НЕК вони коливались від 38 % до 76 % і в середньому становили $55,1 \pm 3,2$ %. При прогресуванні захворювання середній показник rSO_2 був у 1,6 рази меншим – $34,6 \pm 3,1$ % ($p < 0,001$).

За результатами дослідження встановлено, що показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин кишечника киснем у новонароджених (rSO_2) мають зворотний зв'язок зі стадією НЕК ($r = -0,84$; $p < 0,001$) та поширеністю ушкодження кишечника ($r = -0,68$; $p < 0,01$). Так, при I стадії НЕК середній рівень rSO_2 становить $71,3 \pm 4,5$ %, коливаючись у межах 60-85 %, при II стадії – $53,3 \pm 3,4$ % (діапазон 45-60 %), при III стадії – $34,6 \pm 3,1$ % (від 0 до 45 %). Показники rSO_2 у пацієнтів з субтотальною формою НЕК знаходились на критичному рівні 0-30 % і в середньому становили $23,2 \pm 1,7$ %, при НЕК з розповсюдженою і локальною формою некрозу рівень rSO_2 не перевищував 60 %, з середнім значенням $40,0 \pm 5,8$ % і $48,8 \pm 3,5$ % відповідно.

Слід відзначити, що короткочасне зниження показників БІС не веде до незворотних змін у стінці кишечника, про що свідчить покращення фізикальних даних статусу пацієнта при нормалізації показників БІС за нетривалий проміжок часу (до 4-х годин). Доказом цього було підвищення показників абдомінальної БІС ($p < 0,001$) у оперованих пацієнтів з ускладненими формами НЕК у 2 рази (від $29,2 \pm 3,1$ % до $57,4 \pm 3,7$ %), які знаходились на стадії одужання. Встановлена пряма кореляція між рівнем показників БІС при надходженні пацієнтів з НЕК до клініки та кінцевим результатом лікування ($r = +0,63$, $p < 0,01$).

Узагальнення результатів діагностично-прогностичного етапу для вибору тактики ефективного лікування НЕК у новонароджених дітей за допомогою факторного аналізу дозволило виділити 4 основних фактора, спільною дією яких пояснюється 52,68 % варіативності (дисперсії) показників при НЕК. У тому числі дією двох найпотужніших факторів: «морфофункціонального» (рентгенологічні, ультрасонографічні і БІС ознаки НЕК) і «фізикального» (дані об'єктивного обстеження) пояснюється 45,45 % змінності показників (33,25 % і 12,2 % відповідно по факторах).

Прогресування НЕК до хірургічної стадії супроводжується підвищенням внутрішньочеревного тиску. Тривалість та вираженість внутрішньочеревної гіпертензії зумовлює можливість розвитку абдомінального компартмент синдрому, клінічними проявами якого є розвиток поліорганної недостатності. Розвиток поліорганної недостатності є одним з факторів ризику несприятливих результатів для одужання пацієнтів з НЕК. Як показали результати нашого дослідження, при неускладнених формах НЕК показники інтраабдомінального тиску коливались у межах від 5,3 мм рт.ст. до 7,1 мм рт.ст. (в середньому $6,1 \pm 0,15$ мм рт.ст.). При

прогресуючих формах НЕК тиск збільшувався в 2-3 рази, з коливаннями від 9,4 мм р.ст. до 24,1 мм рт.ст., в середньому – $16,5 \pm 0,77$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Отже, підвищення показників інтраабдомінальної гіпертензії є раннім симптомом прогресування НЕК.

Визначення показань до оперативного втручання у пацієнтів групи I (18 дітей з 52) і групи II (23 дитини з 94) груп базувалось на даних діагностування пневмоперитонеуму, позитивного результату лапароцентезу, що підтверджував некроз, перфорацію кишечника чи наявність перитоніту або абсцесу черевної порожнини, та клініко-рентгенологічної картини кишкової непрохідності на фоні НЕК. В II групі пацієнтів обов'язково враховувались дані БІС зі зниженням показників регіонарної абдомінальної тканинної оксигенації нижче критичних протягом 4-6 годин.

Усім пацієнтам з НЕК III В стадії виконано лапароцентез та дренивання черевної порожнини з метою передопераційної підготовки, тривалість якої у пацієнтів з ускладненою формою НЕК на сьогоднішній день залишається дискусійним питанням. Нами встановлено тенденцію до зростання рівня летальності при збільшенні тривалості передопераційної підготовки, особливо серед хворих I групи. Покращити та стабілізувати стан і виконати оперативне втручання вдалося у всіх 6 дітей I групи з тривалістю передопераційної підготовки 0–12 годин, і лише у 7 з 12 дітей з підготовкою понад 12 годин, з яких у пізньому післяопераційному періоді померло ще 3 дитини. Отже, летальність у пацієнтів I групи з передопераційною підготовкою тривалістю понад 12 годин майже у 4,5 рази вище, ніж у пацієнтів з менш тривалою передопераційною підготовкою – 75 % (9 з 12 випадків) проти 17 % (1 з 6 випадків) при $p < 0,05$ (табл. 2).

Таблиця 2 — Результати лікування ускладнених форм НЕК у пацієнтів I і II груп в залежності від тривалості передопераційної підготовки

Тривалість передопераційної підготовки, год.	I група			II група		
	Всього дітей, абс.	Результат лікування		Всього дітей, абс.	Результат лікування	
		Одужали, абс.	Померли, абс.		Одужали, абс.	Померли, абс.
0-6	4	3	1	11	10	1
7-12	2	2	0	3	2	1
13-24	4	1	3	5	4	1
Більше 24	8	2	6	4	2	2
Разом, абс. (%)	18 (100%)	8 (44,4%)	10 (55,6%)	23 (100%)	18 (78,3%)*	5 (21,7%)*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показником у I групі.

Серед пацієнтів II групи оперативне лікування не проводилось у 4 дітей, з яких померло 2 дитини з тривалістю передопераційної підготовки понад 12 годин, у післяопераційному періоді померли 3 дитини. В цілому рівень летальності серед новонароджених з ускладненими формами НЕК, діагностика і лікування яких проводились за методом, запропонованим автором, був у 2,6 рази нижче, ніж в I клінічній групі дітей – 21,7 % проти 55,6 % ($p < 0,05$).

Результати лікування ускладнених форм НЕК, враховуючи відмінності,

важкість перебігу між пацієнтами, ступінь та розповсюдженість ураження кишечника значно варіювали та відрізнялися між собою. За даними оперативних втручань у пацієнтів обох досліджуваних груп (13 дітей з I групи і 19 – з II групи) ураження голодної кишки було у 1 (3,1 %) дитини, здухвинної кишки – у 20 (62,5 %) дітей, тонкої та товстої кишок – у 5 (15,6 %) дітей, товстої – у 6 (18,8 %) дітей. Патогістологічний матеріал оцінювали у ділянках некрозу, перфорації та інтактних краях суміжних ділянок. У видалених фрагментах кишечника пацієнтів I групи при гістологічному дослідженні структурних елементів стінки кишечника виявлено субтотальне гнійно-некротичне запалення, масивні розслоюючі крововиливи. У видалених фрагментах кишечника пацієнтів II групи виявлена вогнищева десквамація ворсинок, набряк, явища вогнищового флегмонозного запалення, варикозно розширені судини підслизового шару, крововиливи та грануляції в серозному шарі. Отже результати морфологічного дослідження видалених ділянок кишечника у пацієнтів з ускладненим НЕК та показниками БІС нижчими за 30 % за період спостереження за станом дитини свідчать про незворотні зміни метаболічних процесів на тканинному і клітинному рівнях.

Частота виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів I і II груп суттєво відрізнялася (табл. 3).

Таблиця 3 – Частота виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів I і II груп, абс. (%)

Вид ускладнення	I група (n=13)	II група (n=19)
Сепсис	5 (38,5%)	3 (15,8%)
Місцеве білястомальне запалення шкіри	3 (23,1%)	4 (21,1%)
Стеноз стоми	3 (23,1%)	1 (5,3%)
Внутрішня кишкова нориця	1 (7,7%)	0 (0,0%)
Синдром короткої кишки	6 (46,2%)	2 (10,5%)*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показником у I групі.

За результатами проведеного дослідження з використанням алгоритму покрокового дискримінантного аналізу нами розроблено математичну модель, в основу якої покладено задачу підвищення інформативності прогнозування доцільності оперативного лікування шляхом визначення відповідних прогностичних індексів:

$$- \text{III}_{(\text{доц.})} = 15,985 + 3,019 \times X_1 + 2,201 \times X_2 - 1,903 \times X_3 - 1,049 \times X_4 + 1,044 \times X_5 + 0,354 \times X_6 + 0,258 \times X_7 + 0,132 \times X_8 - 0,054 \times X_9;$$

$$- \text{III}_{(\text{недоц.})} = 17,684 + 3,024 \times X_1 + 2,265 \times X_2 - 1,836 \times X_3 - 1,870 \times X_4 + 1,143 \times X_5 + 0,435 \times X_6 + 0,257 \times X_7 + 0,153 \times X_8 - 0,053 \times X_9,$$

де III — величина прогностичного індексу (у. о.), що оцінює доцільність оперативного втручання щодо НЕК; X_1 — рентгенологічно — пневмоперитонеум та (або) пневматоз кишкової стінки (1 — так, 0 — ні); X_2 — на УЗД гідро- та (або) пневмоперитонеум (1 — так, 0 — ні); X_3 — патологія судин пуповини, плаценти; X_4 — оцінка за шкалою Апгар, балів; X_5 — дані БІС відхиляються від норми на 50 % і більше (1 — так, 0 — ні); X_6 — термін гестації, тиж.; X_7 — зниження

перистальтичних шумів кишечника; X8 — відсутній самотійний стул; X9 — вага тіла при народженні, г.

За результатами обчислення прогностичних індексів ми отримували відповідний прогноз подальшого оперативного лікування. У випадку перебільшення одного із прогностичних індексів роблять відповідне прогностичне заключення — доцільність чи недоцільність оперативного втручання.

З метою оцінки ризику розвитку ускладнень (і таким чином оцінки ефективності оперативного втручання щодо НЕК у новонароджених) нами опрацьовано прогностичний протокол оцінки подальшого прогнозу після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей. Протокол має вигляд таблиці, яка включає клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти і шкалу оцінки результату прогнозування.

Клінічна ефективність запропонованих математичних алгоритмів для прогностичної оцінки важкості перебігу НЕК та оптимізації хірургічного втручання у дітей різного гестаційного віку характеризується: специфічністю — 76,4 %; чутливістю — 89,7 %; прогностичною цінністю позитивного результату — 72,9 %; прогностичною цінністю негативного результату — 91,3 %.

В цілому, за результатами проведеного дослідження нами запропоновано алгоритм надання допомоги пацієнтам з НЕК. Діагностичний алгоритм передбачає оцінку важкості стану дитини з ймовірним НЕК та при його розгорнутих клінічних проявах на основі стандартних методів дослідження та виявлення ранньої клінічної симптоматики на основі розроблених нами показників регіонарної насиченості тканин кишечника киснем та вимірювання інтра-абдомінального тиску, що дозволяє визначати ефективність консервативної терапії, строки консервативного лікування та контролювати ефективність передопераційної підготовки, прогнозувати ступінь ушкодження кишкової стінки та визначати показання для проведення оперативного лікування. У пацієнтів з пренатальними факторами ризику НЕК, інтолерантністю до ентерального годування або при появі перших ознак НЕК, поряд з виконанням загальноклінічних досліджень, виконувати вимірювання регіонарної насиченості тканин кишечника киснем, а при прогресуванні НЕК — вимірювання інтра-абдомінального тиску. При зниженні показників регіонарної абдомінальної насиченості тканин кишечника киснем у пацієнтів менше 60 % протягом 6 годин поспіль на фоні клінічних проявів порушення функції ШКТ та лейкоцитозу необхідно переводити дитину до спеціалізованого дитячого хірургічного відділення для динамічного спостереження. При виявленні у пацієнта клінічних, рентгенологічних, ультразвукових та лабораторних ознак НЕК II стадії, дитині проводиться консервативна терапія за загальноприйнятими методами: припинення ентерального годування, декомпресія шлунка постійним назогастральним зондом, антибактеріальна та посиндромна терапія з динамічним спостереженням та постійним вимірюванням показників регіонарної абдомінальної насиченості тканин кишечника киснем, контрольних рентгенограм органів черевної порожнини кожні 4–6 годин і вимірювання інтраабдомінального тиску. Прогресування симптомів НЕК або діагностування у пацієнта НЕК III B стадії, стабільно низькі показники регіонарної абдомінальної насиченості тканин кишечника киснем

(менше 30 %) протягом 4–6 годин та підвищення інтраабдомінального тиску вище 9,4 мм рт. ст. з прогресивним зниженням тромбоцитів, навіть при відсутності перфорації кишечника, дитині необхідно проводити хірургічне втручання. При проведенні передопераційної підготовки продовжується вимірювання показників регіонарної абдомінальної насиченості тканин кишечника киснем та інтраабдомінального тиску. Якщо показники регіонарної абдомінальної насиченості тканин кишечника киснем в період передопераційної підготовки в динаміці протягом 4 годин менше 30 %, а інтраабдомінальний тиск підвищується вище 9,4 мм рт. ст., дитині показано оперативне втручання навіть при тяжкому загальному стані і неефективності передопераційної підготовки.

ВИСНОВКИ

В дисертації розв'язано актуальне завдання дитячої хірургії — покращення результатів хірургічного лікування НЕК у новонароджених дітей шляхом удосконалення методів ранньої діагностики, прогнозування перебігу захворювання на основі комплексних клініко-інструментальних досліджень та удосконалення алгоритму визначення показань до оперативного втручання.

1. Причиною високої летальності та несприятливих результатів лікування НЕК була пізня діагностика хірургічної стадії НЕК, тривала передопераційна підготовка через важкий загальний стан таких дітей та розвиток незворотних поліорганних змін.

2. Особливістю перебігу НЕК у недоношених новонароджених є блискавичний перебіг захворювання та високий відсоток ускладнених форм НЕК. У клінічному аспекті чисельність ускладнених форм НЕК у новонароджених складала 28,1 % і характеризувалась тенденцією до зростання у дітей з малою та дуже малою масою тіла ($r=+0,24$; $p<0,01$). Частота ускладнених форм НЕК серед новонароджених з масою тіла 500-999 г складає 42,9 %, з масою 1000-1499 г – 66,7 %, з масою 1500-2499 г і ≥ 2500 г – 16,7 % і 21,4 % від загальної кількості пацієнтів з НЕК з відповідною масою тіла при народженні.

3. Порушення кровообігу у кишкової стінці та зміни її кількісно-просторової організації структурних елементів при НЕК має лавиноподібний характер. Ішемія кишкової стінки виникає при зниженні в ній кровотоку за даними БІС на 50 % від референтної норми та супроводжується клінічними проявами синдрому ентеральної недостатності.

4. При тривалості ішемії кишкової стінки за даними БІС нижче критичних (0-30 %) понад 4–6 годин виникають незворотні зміни метаболічних процесів на тканинному та клітинному рівнях, що підтверджуються некротичними змінами у кишечнику за даними післяопераційного морфологічного дослідження видалених ділянок кишечника.

5. Клінічна ефективність розроблених засобів прогностичної оцінки важкості перебігу НЕК та оптимізації хірургічного втручання у дітей різного гестаційного віку характеризується: специфічністю — 76,4 %; чутливістю — 89,7 %; прогностичною цінністю позитивного результату — 72,9 %; прогностичною цінністю негативного результату — 91,3 %.

6. Запропонований клініко-інструментальний моніторинг важкості перебігу

НЕК у новонародженої дитини дає змогу виявити ішемічні та некротичні зміни у кишечнику на ранніх стадіях. Застосування запропонованого методу ранньої діагностики ускладненого НЕК за допомогою БІС та своєчасне хірургічне втручання дозволило знизити летальність при ускладнених формах НЕК з 55,6 % до 21,7 % (на 33,9 %, $p < 0,05$) та кількість післяопераційних ускладнень з 84,6 % до 47,4 % (на 37,2 %, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки ступеня та поширеності пошкодження кишечнику у новонароджених з НЕК доцільно проводити динамічне визначення показників абдомінальної регіонарної насиченості тканин кишечнику киснем, що дозволяє оптимізувати тактику лікування таких пацієнтів та прогнозувати перебіг НЕК у новонароджених.

2. У випадках зниження показників абдомінальної регіонарної насиченості тканин кишечнику киснем (rSO_2) менше 30 % (від референтних значень) і тривалості у динаміці більше 4-6 годин, необхідно проводити невідкладне хірургічне втручання для запобігання розповсюдження НЕК та зниження кількості ускладнень.

3. З метою оптимізації медичної допомоги новонародженим з НЕК рекомендовано користуватися розробленим алгоритмом лікувально-діагностичних заходів, який дозволяє на ранніх стадіях діагностувати НЕК та неінвазивним чином моніторувати його перебіг, і таким чином зменшити кількість негативних наслідків НЕК.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Македонський І. О. Некротичний ентероколіт у новонароджених / І. О. Македонський, В. І. Сушко, Л. С. Самоваров, О. О. Власов, Ю. О. Яременко, **С. О. Яременко** // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, № 2, Ч. 2. — С. 62–64. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

2. Македонський І. О. Сучасні можливості діагностики та хірургічного лікування некротичного ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, **С. О. Яременко** // Неонаталогія, хірургія та перинатальна медицина. — 2015. — Т. 5, № 3. — С. 116–127. *(Особистий внесок – огляд літератури, підготовка матеріалу до друку).*

3. Македонський І. О. Диференційний підхід до стомування кишечника у новонароджених з некротичним ентероколітом і вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, ускладнення кишкових стом / І. О. Македонський, **С. О. Яременко**, Л. С. Самоваров, О. А. Романенко, Ю. О. Яременко // Неонаталогія, хірургія та перинатальна медицина. — 2016. — Т. 6, № 2. — С. 57–64. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).*

4. **Яременко С. О.** Близько-інфрачервона спектроскопія у диференційній діагностиці некротизуючого ентероколіту новонароджених, спонтанної перфорації

кишечника та вродженої кишкової непрохідності / С. О. Яременко // Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — Т. 144, № 2. — 2018.— С. 257–260. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).*

5. Македонський І. О. Можливості вісцеральної спектроскопії у близько-інфрачервоному діапазоні у діагностиці некротизуючого ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, **С. О. Яременко** // Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — Т. 145, № 3. — С. 141–144. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).*

6. Македонский И. А. Скрининговые неинвазивные методы диагностики и мониторинг течения некротизирующего энтероколита новорожденных / И. А. Македонский, **С. А. Яременко** // Медицинские новости. — 2018. — Т. 290, № 11. — С. 77–80. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

7. Македонський І. О. Визначення діагностичної цінності ранніх симптомів у прогнозуванні перебігу некротизуючого ентероколіту новонароджених різного гестаційного віку / І. О. Македонський, **С. О. Яременко** // Неонаталогія, хірургія та перинатальна медицина. — 2018. — Т. 8, № 4. — С. 23–30. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

8. Пат. № 116688, Україна, МПК А 61 В 5/00. Спосіб діагностики життєздатності стінки кишечника. Македонський І. О., **Яременко С. О.**, Романенко О. А. ; заявник і патентовласник Македонський І. О., Яременко С. О., Романенко О. А. – № u 2017100035 від 03.01.2017, опубл. 25.05.2017. Бюл. № 10. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення патенту)*

9. Македонський І. О. Наш досвід лікувань новонароджених з вадами розвитку та захворюваннями кишечного тракту / І. О. Македонський, Ю. О. Яременко, Л. С. Самоваров, **С. О. Яременко** // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, № 2, Ч. 2. — С. 19–21. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).*

10. Македонський І. О. Некротичний ентероколіт новонароджених (аналіз 188 випадків) / І. О. Македонський, **С. О. Яременко**, Л. С. Самоваров, Ю. О. Яременко, В. І. Сушко // Медичні перспективи — 2013. — Т. 18, № 3, Ч. 2. — С. 139–142. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).*

11. Македонський І. О. Можливості інструментальних методів дослідження у діагностиці некротичного ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, С. О. Яременко, Л. С. Самоваров, О. О. Власов // XXIII з'їзд хірургів України : матеріали з'їзду. — Київ, 21–23 жовтня 2015 р. — Київ, 2015. — С. 445–446. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

АНОТАЦІЯ

Яременко С. О. Рання діагностика та показання до оперативного лікування некротичного ентероколіту в новонароджених. — 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. Вінниця, 2019.

У проспективному контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 146 новонароджених дітей у гестаційному віці 26-36 тижнів з некротичним ентероколітом стадії I–III за класифікацією Bell в модифікації Walsh та Kliegman охарактеризовано діагностичну ефективність та прогностичну цінність комплексного клініко-інструментального обстеження із застосуванням близько-інфрачервоної спектроскопії (БІС) у визначенні показань до хірургічного лікування даної патології.

Уточнено патофізіологічні механізми розвитку НЕК у новонароджених та запропоновано послідовний алгоритм лікувально-діагностичних заходів. Запропонований діагностичний алгоритм дозволяє на ранніх стадіях діагностувати НЕК та неінвазивним чином моніторувати його перебіг, дозволяє зменшити кількість ускладнень та негативних наслідків НЕК.

Встановлені показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин кишечника киснем можуть бути використані для оцінки ступеня та поширеності пошкодження кишечника у новонароджених з НЕК, що дозволяє оптимізувати тактику лікування таких пацієнтів та прогнозувати перебіг НЕК у новонароджених.

Розроблені прогностичні засоби відкривають подальші можливості для оптимізації медичної, соціальної та економічної ефективності хірургічного лікування НЕК у новонароджених.

Ключові слова: діти, новонароджений, некротизуючий ентероколіт, діагностика, лікування, хірургія.

АННОТАЦИЯ

Яременко С. А. Ранняя диагностика и показания к оперативному лечению некротического энтероколита у новорожденных. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - детская хирургия. - Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2019.

В проспективном контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 146 новорожденных детей гестационным возрастом 26-36 недель с некротическим энтероколитом стадии I-III по классификации Bell в модификации Walsh и Kliegman охарактеризована диагностическая эффективность и прогностическая ценность комплексного клинико-инструментального обследования с применением близко-инфракрасной спектроскопии (БИС) в определении показаний к хирургическому лечению данной патологии.

Уточнены патофизиологические механизмы развития НЭК у новорожденных и предложен последовательный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий.

Предложенный диагностический алгоритм позволяет на ранних стадиях диагностировать НЭК и неинвазивным способом контролировать его течение, позволяет уменьшить количество осложнений и негативных последствий НЭК.

Установлено, что ишемически-воспалительные процессы в стенке кишечника, которые не регистрируются известными инструментальными методами исследования, чувствительные к выявлению изменений кровообращения методом БИС, по данным которой, длительное (в течение 4-6 часов) снижение кровотока на 50% от референтной нормы сопровождается клиническими проявлениями синдрома энтеральной недостаточности. При продолжительности ишемии кишечной стенки по данным БИС ниже критических (0-30%) более 4-6 часов возникают необратимые изменения метаболических процессов на тканевом и клеточном уровнях, что подтверждается некротическими изменениями в кишечнике по данным послеоперационного морфологического исследования удаленных участков кишечника. Выявлено, что показатели висцеральной регионарной насыщенности тканей кишечника кислородом у новорожденных (rSO_2) имеют обратную связь со стадией НЭК ($r = -0,84$; $p < 0,001$) и распространенности повреждения кишечника ($r = -0,68$; $p < 0,01$). В то же время, кратковременное снижение показателей БИС не ведет к необратимым изменениям в стенке кишечника, о чем свидетельствует установление прямой корреляции между уровнем показателей БИС при поступлении пациентов с НЭК в клинику и конечным результатом лечения ($r = 0,63$, $p < 0,01$).

Установленные показатели висцеральной регионарной насыщенности тканей кишечника кислородом могут быть использованы для оценки степени и распространенности повреждения кишечника у новорожденных с НЭК, что позволяет оптимизировать тактику лечения таких пациентов и прогнозировать течение НЭК у новорожденных.

Разработанные прогностические данные открывают широкие дальнейшие возможности в оптимизации медицинской, социальной и экономической эффективности хирургического лечения НЭК у новорожденных.

Ключевые слова: дети, новорожденный, некротический энтероколит, диагностика, лечение, хирургия.

SUMMARY

Yaremenko S.O. Early diagnosis and indications for surgical treatment of necrotic enterocolitis in newborns. - As manuscript.

Thesis for the Doctoral degree in Medicine in the specialty 14.01.09 - Pediatric Surgery. - National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health, Ukraine, Vinnytsya, 2019.

In a prospective, controlled, randomized clinical trial involving 146 newborn babies in gestational age 26-36 weeks with necrotizing enterocolitis (NEC) in stage I-III according to the Bell classification in the Walsh and Kliegman modifications, the diagnostic efficacy and prognostic value of a complex clinical and instrumental examination using near-infrared spectroscopy (NIRS) in determining the indications for surgical treatment of this pathology.

The pathophysiological mechanisms of development of NEC in newborns are specified and a consistent algorithm of treatment and diagnostic measures is proposed. The proposed diagnostic algorithm allows to diagnose NEC at the earliest stages and monitor its flow in a non-invasive manner, which allows to reduce the number of complications and negative consequences of the NEC.

Established visceral regional viscosity indices of oxygen intestinal tissues can be used to assess the degree and prevalence of intestinal damage in newborns with NEC, which allows to optimize the treatment tactics of such patients and predict the course of NEC in newborns.

The developed prognostic tools open wide further possibilities of optimization of medical, social and economic efficiency of surgical treatment of infants in newborns.

The pathophysiological mechanisms of development of NEC in newborns are specified and a consistent algorithm of treatment and diagnostic measures is proposed, which allows to diagnose NEC at the earliest stages and monitor its progress in a non-invasive manner, to reduce the number of complications and negative consequences of the NEC.

The proposed clinical and instrumental monitoring of the severity of the NEC in newborns allows the detection of ischemic and necrotic damage in the intestine in the early stages. The application of the proposed method of early diagnosis of NEC with the help of NIRS and timely surgical intervention allowed reducing mortality in complicated forms of NEC by 33,9% ($p < 0,05$) and the number of postoperative complications by 37,2% ($p < 0,05$).

Key words: children, newborn, necrotizing enterocolitis, diagnostics, treatment, surgery.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БІС	— близько-інфрачервона спектроскопія
НЕК	— некротичний ентероколіт
ОЧП	— органи черевної порожнини
УЗД	— ультразвукове дослідження
ШКТ	— шлунково-кишковий тракт
A-rSO ₂	— абдомінальна (вісцеральна) регіональна насиченість тканин киснем
rSO ₂	— регіональна насиченість тканин киснем

Підписано до друку 02.08.2019 р. Замовл. № 226.
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М. І. Пирогова, Пирогова, 56.

