

УДК: 616.34-018:616.348-002-02-053.32  
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.5

**Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова,  
Т.М. Клименко\***

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
УРАЖЕННЯ КИШЕЧНИКА  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ  
ЕНТЕРОКОЛІТАХ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України"  
(м.Київ, Україна)  
Харківська медична академія післядипломної освіти\*  
(м.Харків, Україна)

**Резюме:** Патоморфологічно НЕК характеризується запаленням і значним пошкодженням тканини. Для повноти розуміння всіх патогенетичних механізмів в роботі проведено об'єктивний морфологічний аналіз стану міжтканинних відносин у стінці тонкої кишки з НЕК. З'ясування провідних патогенетичних механізмів, що визначають превалювання і прогресування деструкції при неефективності захисної запальної реакції як організму дитини в цілому, так і в стінці кишечника з НЕК дозволить розробити систему критеріїв ранньої діагностики і профілактики розвитку НЕК.

**Мета роботи.** Уточнити морфогенез НЕК, провести імуногістохімічне дослідження і морфологічний аналіз стану міжтканинних відносин у стінці тонкої кишки при НЕК у передчасно народжених дітей порівняно з бактеріальним ентероколітом.

**Матеріали та методи дослідження.** Морфологічному та імуногістохімічному дослідженню представлено матеріал тонкої кишки новонароджених, що загинули від ентероколіта (сепсиса) і НЕК -18 аутопсійних і 7 інтраопераційних матеріалів: 7 препаратів зі стадією предперфорації, 9 - зі стадією перфорації. Для об'єктивізації патоморфологічних змін у кишечнику проводили порівняння з інфекційним ентероколітом (5 аутопсій). Здійснювали оцінку стану стінки тонкої кишки, отриману під час операцій із приводу перфорації (крайова зона і сусідня ділянка органа). Контролем виступали зрізи здорового тонкого кишечника недоношених новонароджених, смерть яких наступила внаслідок причин, не пов'язаних з інфекцією та НЕК (4 випадка).

**Результати дослідження.** Патологічні зміни з НЕК торкаються всіх оболонок стінки тонкої кишки. Клінічно в недоношених новонароджених захворювання виявляється прогресуванням як генералізованих симптомів, так і гастроінтестинальних на тлі системної запальної відповіді. Провідним патоморфологічним процесом є зміна кількісних морфологічних параметрів судинного русла, розвиток вираженого набряку з дисоціацією міжтканинних відносин і вираженою деструкцією структурних елементів стінки кишки. При цьому запально-репаративний процес характеризується превалюванням альтерації при неадекватній реакції лейкоцитів на ступінь деструкції і зниженні репаративного потенціалу тканинних елементів слизової оболонки кишки. Це детермінує стійке порушення її бар'єрної функції, зниження резистентності до дії мікробних агентів і прогресуючі ушкодження. Провідні патогенетичні механізми визначають превалювання і прогресування деструкції при неефективності захисної запальної реакції як організму дитини, так і в стінці кишечника при НЕК.

**Ключові слова:** патоморфологія; некротизуючий ентероколіт; бактеріальна інфекція; передчасно народжені діти.

## Вступ

Однією з найбільш важливих проблем сучасної неонатології, що істотно обумовлює захворюваність і летальність недоношених новонароджених, особливо в групі дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла, є некротизуючий ентероколіт (НЕК). Смертність (від 20 до 25%) та захворюваність, у дітей з більшою за II стадію НЕК, найчастіше пов'язані: 1) з тривалою госпіталізацією; 2) з виживанням з синдромом короткої кишки; 3) з тривалим періодом нейродефіцитних порушень, особливо у дітей з надзвичайно низькою масою при народженні, які потребують операції в подальшому. Смертність досягає майже 100% у дітей з обширним і повним некрозом кишечника [1].

Серед різноманітних теорій патогенезу НЕК більшість неонатологів, патофізіологів, патоморфологів вказують на провідну роль порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника в недоношених дітей. Патоморфологічно НЕК характеризується запаленням і великим пошкодженням тканини [3, 5]. Специфічними гістопатологічними змінами на початкових стадіях бувають набряк і відшарування епітелію ворсин. Потім з'являються ознаки деструкції ворсин, набряку підслизової обо-

лонки, після чого характерна поява в ній мікрогеморагій, мікротромбозів, стази крові в капілярах [2, 4]. Гістологічно у резектованих тканинах виявляються коагуляційний некроз у 90% випадків, виражене запалення - в 90%, 15% - еозинофілі в інфільтраті, в 75% - виразка, в 70% - геморагії. У великих мезентеріальних судинах тромби знаходять нечасто, а в дрібних - у 30% випадків [3, 7]. При тяжкому перебігу може відбутися повне зникнення структури ворсинок, виразка слизової оболонки; візуалізуються пухирці газу (пневматоз) у підслизовій оболонці і під серозною оболонкою. Пневматоз кишкової стінки при гістологічному дослідженні спостерігається у половині випадків, але це неспецифічний симптом, тому що спостерігається також як при інших патологіях так і у в більш старшому віці. Деякі автори розцінюють пневматоз шлунка як маркер фульмінантного перебігу НЕК. Серозна оболонка потовщується через набряк [8, 10].

У хворих з НЕК виявлені типові симптоми вторинної нейронної дисплазії. Виявляються дегенеративні зміни підслизового і міжм'язового сплетення нервової системи кишки. Сплетення втрачають гліальні клітини і нейрони, у гангліях виявляються

ділянки лізису в центрі, ганглії нагадують "порожні кошики". Виявляються ушкодження, що нагадують фокальний агангліоз [6, 9]. Знижується продукція інгібуючих м'язовий тонус нейромедіаторів (вазоактивного інтестинального пептиду й оксиду азоту). Зміни в підслизовому сплетенні домінують. Там вони є тим більш виражені, чим сильніше пошкодження слизової оболонки [11, 14]. Таким чином, при НЕК спостерігаються дегенеративні зміни нервових сплетень кишечника, можливо, вторинні стосовно гіпоксемії.

При прогресуванні процесу розвивається трансмуральний некроз кишкової стінки з наступною перфорацією. У деяких випадках численні некротичні сегменти кишки перемижуються з ураженими, але життєздатними тканинами [13, 15].

Найбільш часто уражаються дистальні відділи тонкої кишки, сліпа і висхідний відділ товстої кишки (в області ілеоцекального кута, селезінкового кута). В 50% дітей у процес залучається і тонка, і товста кишка (частіше ілеоцекальна область), у 25% - тільки товста кишка, в 25% - тільки клубова [12, 16]. Рідше спостерігається пошкодження тонкої кишки, шлунка, іноді процес захоплює весь кишечник - від зв'язки Трейца до прямої кишки, що звичайно закінчується фатально. Ураження кишечника може бути як безупинним, так і переривчастим. При сегментарному типі незмінні ділянки чергуються з зонами ураження різної довжини [6, 11].

Процеси репарації в кишкової стінці в період реконвалесценції відбуваються повільно. Деструктивні зміни слизової оболонки (набряк, відшарування епітелію ворсин) можуть зберігатися до місяця і більше. Репаративні процеси характеризуються регенерацією епітелію, утворенням грануляційної тканини і фіброзом. У результаті запалення в деяких фрагментах кишки можливе формування ділянок стенозу [2, 3].

Отже, з представлених літературних даних, трактування морфологічного стану кишечника як на макроскопічному, так і на гістологічному рівні носять мізерний описовий характер, що ускладнює оцінку й об'єктивізацію зареєстрованих змін [14, 16].

Інформація відносно патогенетичних механізмів НЕК, як правило, зводиться до аналізу ролі окремих регуляторів, без переломлення до морфогенетичних процесів, що мають місце в стінці кишечника при даній патології. Немає вичерпної інформації щодо виразності і характеру запалення в стінці кишки на різних стадіях НЕК, співвідношення між порушеннями мікроциркуляції, альтерації, ексудативними і репаративними явищами у тканинних елементах стінки кишечника. Але ж саме виразність структурних порушень визначає порушення цілісності гісто-гематичних бар'єрів кишки. Останні відіграють ключову роль у детермінації таких параметрів, як резистентності СО до дії що ушкоджують, у тому числі й інфекційних факторів, ступеня функціональної активності, а також можливості до репаративної регенерації й ін. [1, 8, 10].

Таким чином, для повноти розуміння всіх патогенетичних механізмів необхідно провести об'єктивний морфологічний аналіз стану міжтканинних відносин у стінці тонкої кишки з НЕК. З'ясування провідних патогенетичних механізмів, що визначають превалювання і прогресування деструкції при неефективності захисної запальної реакції як організму дитини в цілому, так і в стінці кишечника з НЕК дозволить розробити систему критеріїв ранньої діагностики і профілактики розвитку НЕК.

## Мета роботи

Уточнити морфогенез НЕК, провести імуногістохімічне дослідження і морфологічний аналіз стану міжтканинних відносин у стінці тонкої кишки на II-й й III-й стадіях НЕК у передчасно народжених дітей порівняно з бактеріальним ентероколітом.

## Матеріали та методи дослідження

Морфологічному дослідженню було представлено матеріал тонкої кишки новонароджених, що загинули від сепсису і НЕК - 18 аутопсійних і 7 інтраопераційних матеріалів. З них 7 препаратів зі стадією предперфорації, 9 - зі стадією перфорації, що включали стінку тонкої кишки в маргінальній зоні перфорації, сусідньої з нею ділянки і фрагмента макроскопічно інтактної кишки з вилучених від перфорації зон кишечника. Для об'єктивізації патоморфологічних змін у кишечнику проводили порівняння з інфекційним ентероколітом (5 аутопсійних матеріалів). Крім того, проводили оцінку стану стінки тонкої кишки, отриману під час операцій із приводу перфорації (крайова зона і сусідня ділянка органа). Контролем виступали зрізи здорового тонкого кишечника недоношених новонароджених, смерть яких наступила внаслідок причин, не пов'язаних з інфекцією та НЕК (4 випадка).

Матеріал фіксували у нейтральному 10% формаліні, згодом зневоднювали в спиртах висхідної щільності. Заливали в парафін. Виготовлені зрізи товщиною 5 + 1 мкм офарблювали гематоксиліном і еозином, толуїдиновим синім, за Браше, ставили ШИК-реакцію.

Крім описової морфології використовували метод кількісної оцінки стану оболонок тонкого кишечника. Для цього використовували комплекс морфометричних критеріїв. При збільшенні у 200 разів у слизовій оболонці (надалі СО) за допомогою квадратно-вузлової тест-системи оцінювали питому площу (ПП - ПО) ворсинок у стані деструкції і збережених структур за формулою:  $ПП = (P_i/P_t) \times 100\%$ , де  $P_i$  - кількість крапок, що потрапили на оцінювані структури,  $P_t$  - загальна кількість крапок у тест системі.

У збережених ворсинках проводили оцінку структурно-функціонального стану покривного епітелію і власної пластинки слизової. При аналізі епітелію аналогічним методом оцінювали ПП епітеліоцитів зі збереженою структурою, ознаками дистрофії і деструкції. У власній пластинці СО підраховували ПП клітин сполучної тканини (фібробластів, макрофагів), інтерстицію. За наявності набряку оцінювали ПП інтерстиціальної рідини. Запальну реакцію трактували за ПП лейкоцитів з урахуванням клітинного складу і характеру інфільтрації. Для цього оцінювали щільність розташування лейкоцитів (кількість клітин на одиницю площі препарату), ПП нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, макрофагів. Для оцінки стану мікроциркуляторного русла враховували ПП і діаметр судин, що вимірювався за допомогою окуляра-мікромметра. При аналізі крипти оцінювали ступінь деструкції та мітотичний індекс в епітелії. Вимірювали товщину м'язової пластинки.

Аналіз підслизової оболонки (ПСО) проводили з урахуванням морфологічної організації та локалізації судинного і нервового сплетень. При цьому враховували діаметр артерій і вен. Стан кожної оболонки, ступінь альтерації ендотелію й інтими в цілому, товщину середньої оболонки в ПП гладких м'язів з явищами деструкції. Про наявність і виразність набряку і запалення робили висновки за



ПП інтерстиціальної рідини і лейкоцитів. У м'язовій оболонці (МО) оцінювали товщину кожного шару, ПП гладких міоцитів і ендомізю, ПП збережених, дистрофічно і деструктивно змінених гладких міоцитів. При аналізі інтрамуральних гангліїв оцінювали діаметри нейронів, проводили каріометрію, підраховували ПП нейронів з нормальною архітектонікою й ознаками альтерації. Вимірювали товщину серозної оболонки, оцінювали ПП судин, клітин сполучної тканини, волокон, інтерстиціальної рідини, лейкоцитів, а також вимірювали діаметри судин.

Додатково було проведено дослідження гістологічних зрізів 17 хворих імуногістохімічним методом для виявлення маркерів макрофагів - CD68, ендотелію кровеносних судин - CD31, ендотелію лімфотичних судин - D2-40 системою візуалізації «LSAB 2», барвник DAB (усі реактиви фірми DAKO, Данія).

Отриманий гістологічний матеріал фіксували в 10% розчині забуференого нейтрального формаліну протягом 24 годин. Після дегідратації матеріал заливали у високоочищений парафін з полімерними добавками (Richard-Allan Scientific, США) при температурі не вище 60°C. З парафінових блоків на ротатійному мікротомі Microm HM325 із системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина) робили зрізи тканини товщиною 5 мкм. Мікроскопічне дослідження проводили з використанням методики серійних зрізів. Зрізи тканини поміщали на предметні стекла і потім пофарбовували згідно стандартних методик гематоксиліном і еозинном. Для подальшого імуногістохімічного дослідження частину серійних парафінових зрізів поміщали на покриті адгезивом скла Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Дослідження проводили на депарафінованих і регідратованих зрізах. Для демаскування антигенності тканини використовували метод теплової обробки зрізів у буфері Target Retrieval Solution High p (DAKO, Данія) шляхом кип'ятіння протягом 15 - 20 хвилин у мікрохвильовій печі Samsung CE 118KFR з урахуванням рекомендацій фірми-виробника анти-тіл. Після блокування неспецифічного зв'язування білків протеїновим блоком (DAKO), а ендогенної пероксидазної активності - пероксидазним блоком (DAKO), наносили немічені первинні антитіла. Використовували мишачі моноклональні антитіла до Ki-67 (клон SP6, Neomarkers, США), до CD31 (клон JC70A, DAKO), до D2-40 (клон D2-40, DAKO), до CD68 (клон PG-M1, DAKO). Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою полімерної системи детекції з покоління DAKO Advance. Як субстрат для пероксидази хрому використовували DAB+ (DAKO). Для візуалізації гістологічної структури досліджуваної тканини оброблені імуногістохімічні препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Далі пофарбовані зрізи укладали в канадський бальзам. На зрізи, що використовувалися для негативного контролю, замість первинних антитіл наносили буфер для розведення антитіл (DAKO). Дослідження препаратів у минаючому світлі здійснювали на мікроскопі AxioStar (Carl Zeiss, Німеччина). Мікрофотографування проводили на дослідницькому мікроскопі Olympus AX 70 (Японія) з використанням програми AnalySi Pro 3.2 (фірма Softimaging, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника програмного забезпечення.

Дослідження стінки тонкої і товстої кишки було розділено на 2 етапи: 1 - оцінка структурно-функціонального стану ділянок інтактної кишки в контролі та при ентероколітах різної етіології, що дозволило встановити передіснуючі морфологічні детермінанти (фон) розвитку патологічного процесу різного характеру; 2 - дослідження стінки кишечника в *locus morbi*, що дозволило оцінити морфогенетичні механізми патологічного процесу при НЕК і бактеріальному ентероколіті (БЕК), а також прояснити деякі механізми і закономірності пошкодження гісто-гематичних бар'єрів при них.

### Результати дослідження

Патоморфологічне дослідження макроскопічно інтактного кишечника у дітей з НЕК і БЕК дозволило виявити ряд розходжень у структурно-функціональній організації стінки тонкої кишки. Перше з них було очевидним і стосувалося товщини оболонок. Ключові відмінності були зареєстровані по відношенню слизової (СО) і м'язової (МО) оболонок.

У всіх новонароджених з НЕК III стадії мало місце порушення рел'єфу в тонкій кишці у вигляді відсутності складок СО на різних ділянках (рис. 1). У пацієнтів з НЕК IIБ стадії відсутність складок було зафіксовано не на всьому протязі, а чергувалося з ділянками типової складчастості СО і ПСО.

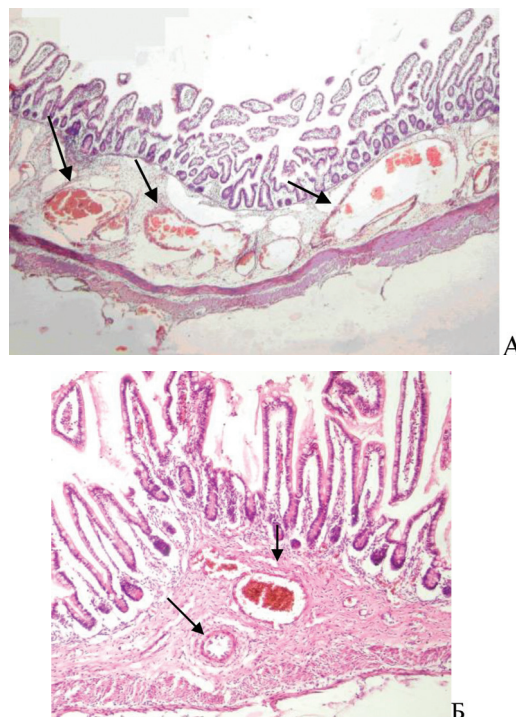


Рис. 1. Згладжений рел'єф інтактної тонкої кишки у хворого А. (вік 12 діб, Мт 1800 г, ГВ 31 тиж) з НЕК III (А), збереження складок у дитини С. (вік 16 діб, Мт 1630 г, ГВ 31 тиж) з БЕК (Б). Зниження висоти ворсин СО з НЕК. Вазодилатація і набряк ПО з НЕК і БЕК (зазначено стрілками). Слабкий розвиток (гіпоплазія) МО з НЕК. Фарбування гематоксиліном і еозинном. Ув. 100.

При НЕК відзначалося зниження висоти ворсин, що прямо корелювало з гестаційним віком і масою тіла ( $r_1 = + 0,812$ ;  $r_2 = + 0,781$ ,  $p < 0,02$ ). Ці зміни особливо яскраво були виражені при зіставленні розмірів ворсин і крипт. Якщо в пацієнтів з БЕК даний показник складав 3:1, то з НЕК він наближався до 1:1 (див. рис. 1) віком і масою тіла відповідно ( $r_1 = + 0,812$ ;  $r_2 = + 0,781$ ,  $p < 0,02$ ).

Морфометрична оцінка МО в стінці кишечника виявила зниження її товщини у пацієнтів з НЕК, що варіює в межах 21 - 38 % щодо групи порівняння. За рахунок цього змінилося пропорційне співвідношення товщини оболонок у структурі стінки кишки. У тканинах пацієнтів НЕК на тлі зниження відносної товщини СО і МО відзначене підвищення відносної частки ПСО і серозної (СерО) оболонок. Їхня товщина була в межах контролю або навіть ширше за рахунок вираженої вазодилатації і набряку сполучної тканини (див. рис. 2).

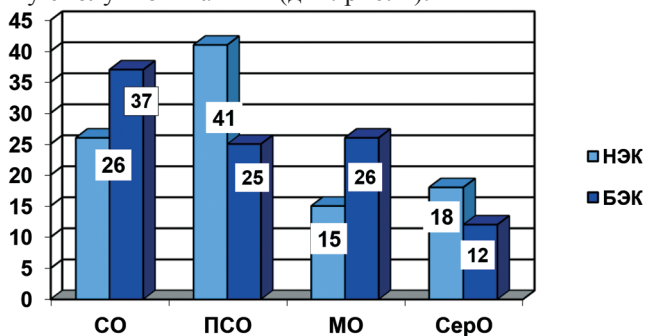


Рис. 2. Зміна співвідношення питомої товщини оболонок у структурі стінки тонкої кишки у хворих з НЕК і БЕК, %.

Примітки: 1. На осі абсцис - оболонки (СО - слизова, ПСО - подслизова, МО - м'язова, СерО - серозна).  
2. На осі ординат - питома товщина, %.

Товщина одношарового призматичного каймистого епітелію на поверхні ворсин з НЕК була на 13,5% нижче, ніж з БЕК. Крім того, у складі епітеліального шару відзначений менший (в 5 раз) зміст бокалоподібних клітин, порівняно з таким при БЕК. Враховуючи роль бокалоподібних клітин у продукції слизу, при НЕК можна говорити про зниження ефективності слизово-бікарбонатного бар'єру на поверхні слизової оболонки, що забезпечує важливу захисну функцію в підтримці гемато-інтестинального бар'єра. На відміну від цього, кількість бокалоподібних клітин при БЕК було вище вікової норми практично в 3 рази (див. рис. 3).

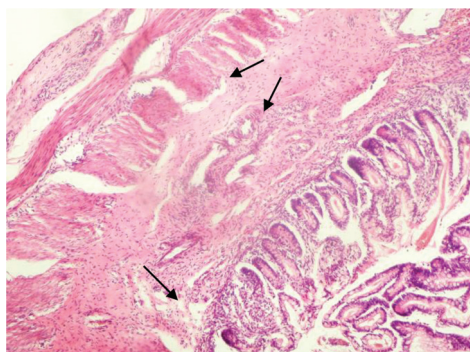


Рис.3. Стінка тонкої кишки пацієнта С. (вік 11 діб, Мт 2150, ГВ 33 тиж) з БЕК. Високий зміст бокалоподібних клітин у ворсинках і клітин Панета в криптах, набряк власної пластинки навколо дна крипт. Помірна вазодилатація в подслизовій і м'язовій оболонках (зазначено стрільцями). Фарбування гематоксиліном і еозином Ув. 200.

У сполучній тканині власної пластинки і ПСО в стінці кишки звертала на себе увага ступінь зрілості і питомий об'єм (ПО) колагенових волокон. При БЕК у ПСО визначалася зріла сполучна тканина з достатньою кількістю оксифільно пофарбованих

колагенових волокон. При НЕК мало місце превалювання незрілих колагенових і ретикулярних волокон і зниження їх ПО. Останнє було пов'язано зі збільшенням ПО основної аморфної речовини, а точніше інтерстиціальної рідини. Важливо відзначити, що при цьому ПО клітин у сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки при НЕК також був знижений. Це було пов'язано, у першу чергу з низьким змістом лейкоцитів. Якщо при БЕК у пухкій волокнистій сполучній тканині інтактної зони кишки визначалося багато еозинофілів, макрофагів, плазмочитів і лімфоцитів, то при НЕК лейкоцити були в 2,5 - 3 рази менш численними і представлені поодинокими макрофагами і лімфоцитами.

Наведені дані про структурно-функціональний стан інтактних ділянок тонкої кишки з НЕК і БЕК дозволяють виділити декілька патогенетично важливих морфологічних детермінант розвитку патологічного процесу з НЕК. До них відносяться: недорозвинення м'язової і слизової оболонок у стінці кишечника, функціональна неспроможність покривного епітелію, зниження локальної системи протимікробного захисту в стінці кишки.

У крайовій зоні перфоративного дефекту з НЕК визначаються виражені деструктивні зміни всіх оболонок кишечника: повна деструкція і десквамація слизової на тлі набряку і пневматоза підслизової, м'язової і серозної оболонок (див. рис. 4). В оголеній власній пластинці слизової оболонки на тлі набряку пухкої волокнистої сполучної тканини визначалися лише одиничні моноцити і лімфоцити при слабко вираженій проліферації фібробластів (див. рис. 5).

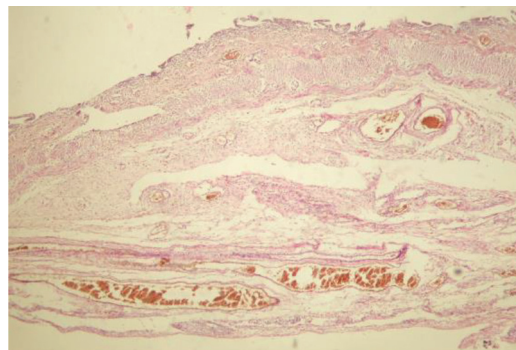


Рис. 4. Деструкція слизової оболонки, венозне повнокров'я, виражений набряк ПСО і СерО, дисоціація гладких міоцитів, набряк і атрофія МО у дитини Ч. (вік 7 діб, Мт 1950 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІБ. Фарбування гематоксиліном і еозином. 3б. 100.

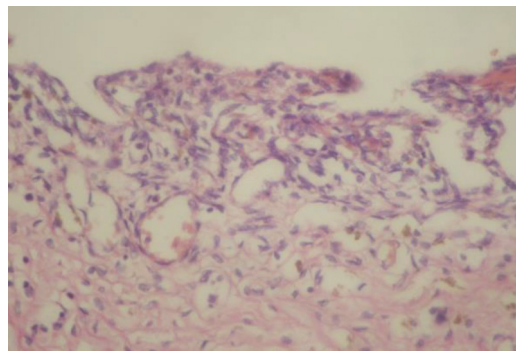
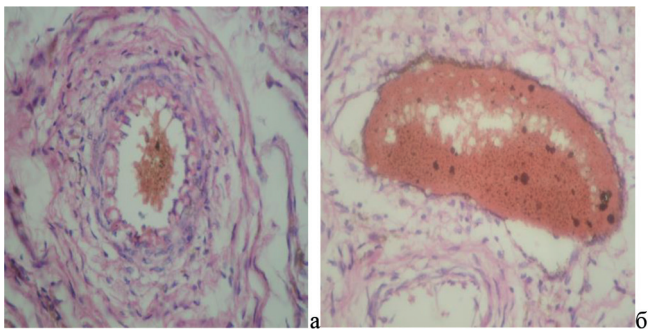


Рис. 5. Поверхня СО кишки в маргінальній зоні перфорації, слабка інфільтрація, набряк, проліферація фібробластів у дитини Ч. (вік 7 діб, Мт 1950 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІБ. Фарбування гематоксиліном і еозином. 3б. 200.



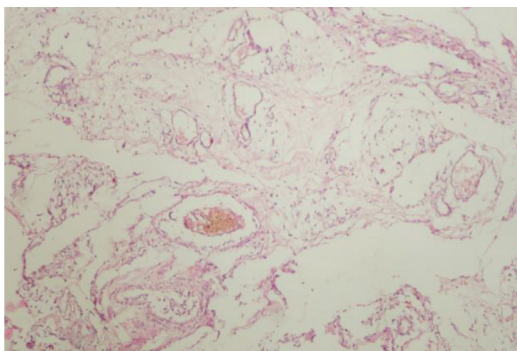
За аналізом судинного сплетення в ПСО і МО при НЕК реєструються ознаки венозного повнокров'я. В артеріях відзначається деструкція інтими, виражена вакуолізація гладких міоцитів, розширення міжклітинних просторів, набряк адвентицію. У венах 78% поверхні ендотеліальної вистілки з явищами деструкції клітин. Збережений ендотелій характеризувався набряком ядра і цитоплазми, у ряді клітин відзначалися картини каріопікнозу. В просвітах вен мало місце складжування еритроцитів, тромбоутворення, місцями відзначалися розриви стінки і екстравазація формених елементів (див. рис. 6).



**Рис. 6.** Стан артеріальних (а) і венозних (б) судин підслизової оболонки тонкої кишки в маргінальній зоні перфорації у новонародженого Т. (вік 9 діб, Мт 1700 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІІ. Деструкція інтими, вакуолізація гладких міоцитів, набряк адвентицію. Фарбування гематоксиліном і еозином. 36. 200.

Периваскулярна сполучна тканина власної пластинки СО і ПСО - з ознаками некрозу й апоптозу клітин, деструкції волокон, їхнього роз'єднання за рахунок нагромадження інтерстиціальної рідини. МО кишки - з явищами вираженого набряку, тканинної дисоціації і деструкції гладких міоцитів. СерО стовщена, набрякла, з розширеними судинами, місцями відшаровувалася від МО (див. рис. 7). Характерно венозне повнокров'я судин серози, що свідчить про генералізовану реакцію мезентеріальних судин.

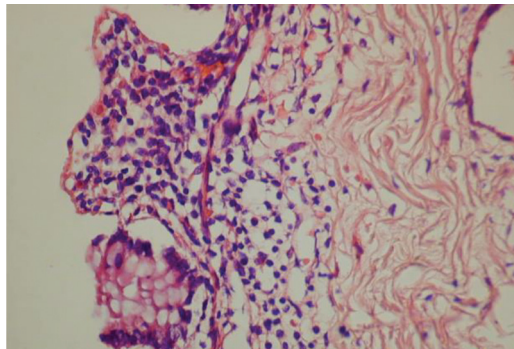
У деяких хворих з НЕК ІІІ була зафіксовано також ураження товстої кишки. На ділянках деструкції слизової оболонки зберігалися лише окремі частки крипт, багаті бокалоподібними клітинами і тонка, місцями фрагментована, м'язова пластинка СО.



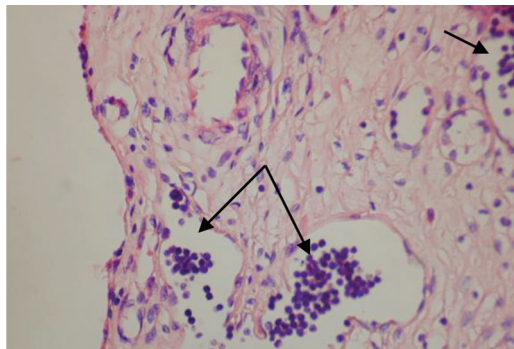
**Рис. 7.** Згладжений набряк при відсутності інфільтрації серозної оболонки стінки тонкої кишки в крайовій зоні перфорації у новонародженого Т. (вік 9 діб, Мт 1700 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІІ. Фарбування гематоксиліном і еозином. 36.100.

Тут частіше визначалися ділянки інфільтрації лейкоцитами, що поширюються і на підслизову оболонку (див. рис. 8). При аналізі інфільтрації дивним виявився факт слабкої виразності реакції лейкоци-

тів на ушкодження. При аналізі клітинного складу інфільтрату відзначені поодинокі макрофаги і нейтрофіли з превалюванням лімфоцитів. Інфільтрація носила дифузний характер і поширювалася лише на поверхневі шари підслизової оболонки. У широких венозних судинах останньої на тлі деструкції ендотелію часто відзначалося крайове стояння лімфоцитів і моноцитів. Не спостерігалася їх трансміграція через судинну стінку в набряклу периваскулярну сполучну тканину - тут лейкоцити були відсутні (див. рис. 9).



**Рис. 8.** Деструкція СО товстої кишки у хворого А. (вік 6 діб, Мт 2100 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІІ. Набряк і слабка дифузна інфільтрація залишків власної пластинки і зовнішньої частини підслизової основи. Фарбування гематоксиліном і еозином. 36.400.

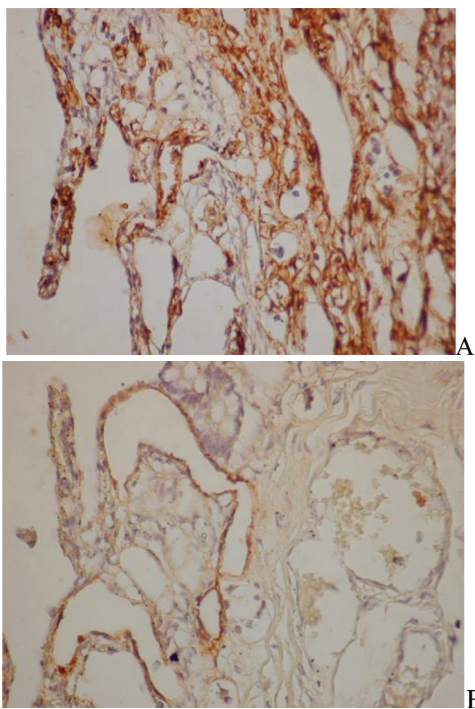


**Рис. 9.** Крайове стояння лімфоцитів і моноцитів у дилатованих судинах ПСО кишки і відсутність лейкоцитів у периваскулярній сполучній тканині (зазначено стрілками) у хворого А. (вік 6 діб, Мт 2100 г, ГВ 32 тиж) з НЕК ІІІ. Фарбування гематоксиліном і еозином. 36.400.

Аналіз причинно-наслідкових відносин, проведений на підставі імуноцитохімічного дослідження, дозволив встановити ряд цікавих фактів. Вивчення судинного русла в маргінальній зоні перфоративного дефекту показало зниження кількості функціонуючих гемокапілярів при вираженому розширенні лімфатичних капілярів у деструктивно зміненій слизовій оболонці (див. рис. 10).

Ряд гемокапілярів деструктивно зміненої слизової оболонки характеризувався переривчастою вистілкою CD31+ позитивними клітинами, що підтверджує деструкцію ендотелію і свідчить про порушення проникності судинної стінки при НЕК. Характерно, що при цьому в підслизовій оболонці реакція на CD31+ була набагато більш вираженою (у 3,7 раза вище). Крім інтими великих судин тут CD31+ клітки виявлялися й у периваскулярному просторі, ймовірно відображаючи процес ангиогенезу, спрямованого на відновлення мікроциркуляторного русла в слизовій оболонці кишки.



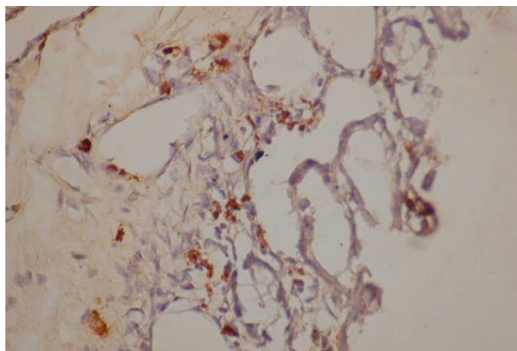


**Рис. 10.** Імуноцитохімічне дослідження ендотелію кровоносних (А - CD31+) і лімфатичних судин (Б - CD2/40+) в стінці кишки у новонародженого Т. (вік 9 дб, Мт 1700 г, ГВ 32 тиж) з НЕК III. Зб. 400.

При аналізі лімфатичного руслу кишечника деструкція слизової зафіксована на тлі вираженої дилатації лімфатичних судин при зниженні їхньої щільності, що може свідчити про порушення дренажу кишки по системі лімфатичних колекторів, що може бути причиною вираженого набряку.

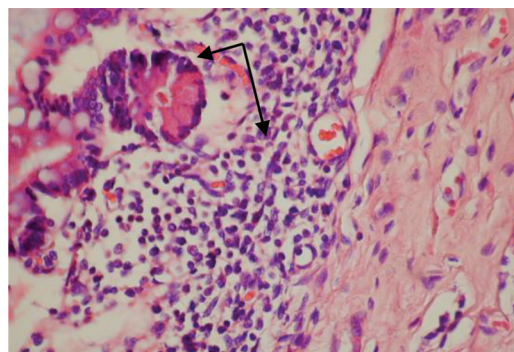
Зіставлення цих даних з параметрами інфільтрації макрофагами стінки кишечника виявило парадоксальний факт. На тлі максимальної деструкції і вираженого порушення судинної проникності відзначена не виправдано слабка інфільтрація CD68+ позитивними клітинами.

Щільність їхнього розташування була максимальною в підслизовій та серозній оболонках і мінімальною - у СО і МО органа. При цьому розташування CD68+ позитивних клітин у всіх оболонках носило дифузний характер, і не було асоційовано ні з лімфоцитами, ні з нейтрофілами (див. рис. 11). Виявлена особливість має найважливіше значення, з огляду на регуляторну роль макрофагів у плінні запально-репаративного процесу й ініціації захисних імунних реакцій, що може свідчити про зниження ефективності як неспецифічної, так і специфічної ланок імунітету.



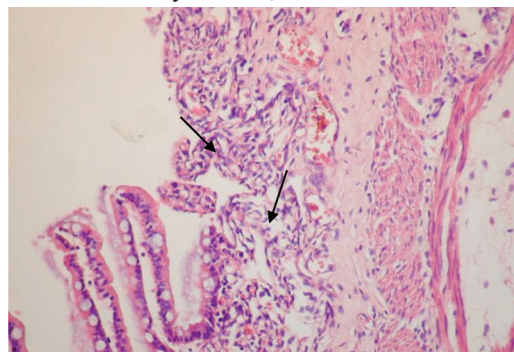
**Рис. 11.** Незначна кількість CD68+ клітин у СО кишки в дитини М. (вік 7 дб, Мт 1700 г, ГВ 32 тиж) з НЕК III. Імуноцитохімічне дослідження. Зб. 400.

Порівняння отриманих показників з такими при БЕК продемонструвало специфіку описаних змін. При БЕК у стінці кишки також мали місце ділянки повної деструкції слизової оболонки, що супроводжувалася специфічним характером реакції з боку судин і лейкоцитів (див. рис. 12), в підслизовій основі визначалася зріла сполучна тканина з достатньою кількістю оксифільно пофарбованих колагенових волокон, у пухкій волокнистій сполучній тканині інтактної зони кишки визначалося багато еозинофілів, макрофагів, плазмоцитів і лімфоцитів, то з НЕК лейкоцити були в 2,5 - 3 рази менш численними і представлені поодинокими макрофагами і лімфоцитами.



**Рис. 12.** Інфільтрація власної пластинки СО в зоні деструкції, велика кількість клітин Панета на дні крипт. Помірна вазодилатація в СО і ПСО оболонках кишки в дитини К. (вік 18 дб, Мт 1460 г, ГВ 31 тиж) з БЕК. Фарбування гематоксиліном і еозином. Зб. 400.

Відзначено велика кількість лейкоцитів у зоні десквамованої слизової оболонки. Серед них переважали лімфоцити і макрофаги, а також визначалася значна кількість нейтрофілів, еозинофілів, плазмоцитів. Інфільтрація носила осередковий характер і супроводжувалася проліферацією ендотелію і фіброblastів (див. рис. 13). Це супроводжувалося вираженою реакцією з боку макрофагів: при БЕК зафіксована величезна кількість CD68+ позитивних клітин у зоні запалення (див. рис. 14), що формують у ряді випадків скупчення, плазмоцитів.



**Рис. 13.** Проліферація фіброblastів у зоні ушкодженої СО кишки на тлі інфільтрації, що зберігається (зазначено стрілками) у дитини К. (вік 18 дб, Мт 1460 г, ГВ 31 тиж) з БЕК. Фарбування гематоксиліном і еозином. Зб. 200.

По відношенню до судин зафіксоване менш виражене порушення мікроциркуляції зі збереженням великої поверхні гемокапілярів (див. рис. 15 (А)), хоча іноді відзначалося порушення ендотеліальної вистілки. Менш вираженою виявилася деструкція і дилатація лімфатичних судин (див. рис. 16 (Б)). Характерно, що в окремих ділянках кишки запалення носило характер гіперергічного, супроводжувачись формуванням великих агрегатів лімфоцитів і навіть макроскопічно по-



мітних лімфоїдних фолікулів. У таких ділянках мало місце виражене порушення кровотоку, у ряді випадків - крововиливи в підслизову і м'язову оболонки з розвитком фокального некрозу (див. рис. 16).

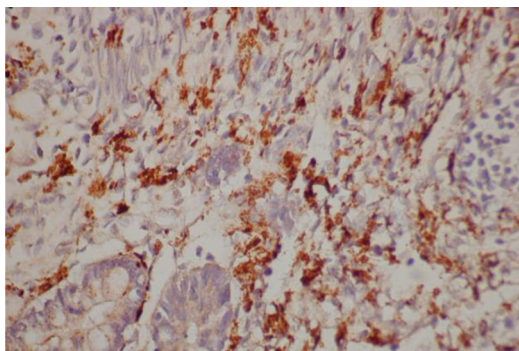


Рис. 14. Велика кількість макрофагів у С0тонкій кишці у дитини К. (вік 18 діб, Мт 1460 г, ГВ 31 тиж) з БЕК. Імуноцитохімічне дослідження на CD68+ позитивні клітини. Зб. 400.

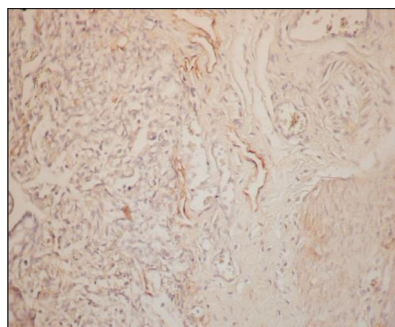
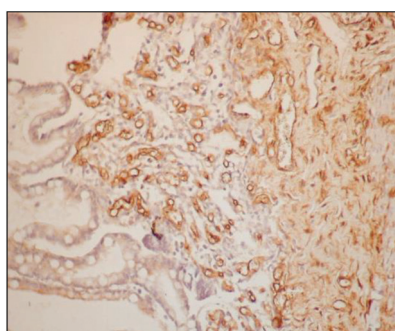
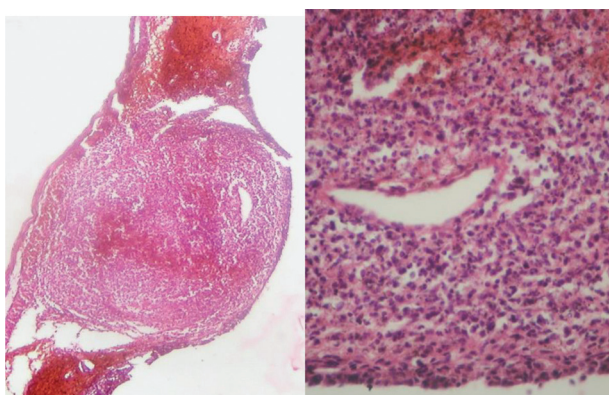


Рис. 15. Імуноцитохімічне дослідження судинного русла (А – CD31+) і лімфатичних судин (Б – CD2/40+) СО і ПСО тонкої кишки у дитини К. (вік 18 діб, Мт 1460 г, ГВ 31 тиж) з БЕК. Зб. А – 400, Б – 200.



А

Б

Рис. 16. Скупчення лимфоїдної тканини в стінці тонкої кишки при БЕК. Деструкція СО, крововиливи в ПСО у дитини К. (вік 18 діб, Мт 1460 г, ГВ 31 тиж) з БЕК. Фарбування гематоксиліном і еозиним. Зб. А – 100, Б – 400.

Труднощі своєчасної діагностики НЕК на початковій стадії його розвитку більшою мірою полягає в

суб'єктивній оцінці неспецифічних клінічних даних і залежить від індивідуального досвіду лікарів, а також можливостей впровадження новітніх технологій лікування і виходжування недоношених дітей з порушеннями толерантності до ентерального харчування. Зазвичай НЕК діагностують пізніше, ніж на доклінічній стадії захворювання, у зв'язку з неспецифічністю ранніх критеріїв, які супроводжують синдроми системної запальної відповіді, поліорганної недостатності, кишкову непрохідність тощо, коли "катастрофа" в кишечнику морфологічно, з часом, здобуває незворотнього характеру. Тому надзвичайно важливо при наявності перинатальних факторів ризику запідозрити реалізацію НЕК і своєчасно запобігти морфологічній катастрофі в кишечнику.

За даними наукових досліджень, на провідні патогенетичні ланки розвитку НЕК, у тому числі і на стан кишечника, впливає своєчасне призначення на доклінічній стадії захворювання новонародженим групи ризику пробіотиків. Саме вони сприяють колонізації здоровою мікробіотою кишечника, поліпшуючи зрілість і функцію слизової оболонки кишечника та модулюючи фізіологічний патерн становлення імунної системи (наприклад, TLR4 рецептор, ядерний фактор-В, запальні цитокіни) [2, 17-20].

Доведено, що пробіотики («живі» мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях покращують стан здоров'я організму) ефективно зменшують захворюваність передчасно народжених дітей [17-20]. Тому, новонароджені групи ризику з терміном гестації  $\leq 32$  тиж. і/або масою тіла при народженні  $\leq 1500$  г слід профілактично призначати пробіотики з доведеною ефективністю і безпекою після підтвердження толерантності до мінімального ентерального харчування в об'ємі щонайменше 1 мл молока/суміші 6 разів на добу та до моменту виписки зі стаціонару за умов адекватної харчової переносимості [21-23]. Короткий курс пробіотиків (10-14 днів на початку життя з повторними курсами після введення антибіотиків) такий же корисний для профілактики НЕК, як більш тривалий курс (особливо у дітей на грудному вигодовуванні) [21-23].

Міжнародні рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей та умов їх застосування визначені ВОЗ. Саме їм повністю відповідає *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), який є природним мешканцем кишечника дитини з першого дня життя, фізіологічно присутній в молоці матері, а також має важливі характеристики для розвитку і підтримки балансу кишкової мікрофлори дитини [24-26]. Потенційними механізмами, за допомогою яких забезпечується захисний ефект *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*, є інгібування росту патогенних бактерій шляхом зниження рівня рН в кишковому тракті, вироблення метаболітів, токсичних для патогенних бактерій (продукція  $H_2O_2$ ), антибактеріальних речовин, конкуренція з патогенними бактеріями за поживні речовини, блокування адгезивних рецепторів та, таким чином, інгібування колонізації інших потенційно небезпечних мікроорганізмів та стимуляція імунної системи. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*; (BB-12) використовується протягом багатьох років і при цьому не має повідомлень про побічні ефекти [27].

*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* входить до складу Лінекс® Дитячі краплі у флаконі та Лінекс® Бебі. Доведена ефективність та зручність застосування дозволяє використовувати пробіотики Лінекс® Бебі немовлятам з першого дня народження та дітям віком до 12 років:

- для стабілізації та підтримки балансу та функ-

ції мікрофлори кишечника;

- як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї, метеоризму та інших порушень, викликаних вірусними та бактеріальними інфекціями шлунково-кишкового тракту (наприклад ротавірусними інфекціями), а також, лікуванням із застосуванням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів).

Лінекс® Дитячі краплі корисні для підтримки фізіологічного балансу мікрофлори кишечника, а також відновлення її природного балансу.

Таким чином, патологічні зміни з НЕК торкаються усіх оболонок стінки тонкої кишки. Клінічно в недоношених новонароджених захворювання виявляється прогресуванням як генералізованих симптомів, так і гастроінтестинальних на тлі системної запальної відповіді. Провідним патоморфологічним процесом є зміна кількісних морфологічних параметрів судинного русла, розвиток вираженого набряку з дисоціацією міжклеточних відносин і вираженою деструкцією структур-

них елементів стінки кишки. При цьому запально-репаративний процес характеризується превалюванням альтерації при неадекватній реакції лейкоцитів на ступінь деструкції і зниженні репаративного потенціалу тканевих елементів слизової оболонки кишки. Це детермінує стійке порушення її бар'єрної функції, зниження резистентності до дії мікробних агентів і прогресуючі ушкодження. Тому діагностика НЕК на доклінічній (хірургічній) стадії розвитку захворювання, своєчасне проведення профілактичних та лікувальних заходів дітям групи ризику у неонатальному періоді життя, безумовно, знизить показники захворюваності та летальності від некротизуючого ентероколіту.

**Джерело фінансування.** Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

**Конфлікт інтересів.** Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

## Література

1. Воробьева ОВ. Сравнительная патоморфология тонкой кишки при бактериальном и некротизирующем энтероколитах недоношенных новорожденных. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008;9(4):536-9.
2. Воробьева ОВ. Современные аспекты патогенеза некротизирующего энтероколита. Здоровье ребенка. 2008;4(13):110-7.
3. Абдуллин РФ, Воробьева ОВ, Клименко ТМ, Сулаева ОН. Патоморфоз тонкой кишки при некротизирующем энтероколите. Проблемы современной медицинской науки та освіти. 2008;2:35-8.
4. Adesanya OA, O'Shea TM, Turner CS, Amoroso RM, Morgan TM, Aschner JL. Intestinal perforation in very low birth weight infants: Growth and Neurodevelopment at 1 Year of Age. J Perinatol. 2005;25(8):583-9. doi: 10.1038/sj.jp.7211360
5. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months of adjusted age. Pediatrics [Internet]. 2006 [cited 2018 Apr 6];117(4):e680-7. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/117/4/e680>. doi: 10.1542/peds.2005-1273
6. Caplan MS, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg. 2005;14(3):145-51 doi: 10.1053/j.sempedsurg.2005.05.002
7. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2015;42(1):133-54. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.012.
8. Chwals WJ, Blakely ML, Cheng A, Neville HL, Jaksic T, Cox Jr CS, et al. Surgery-associated complications in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. J Pediatr Surg. 2001;36(11):1722-4. doi: <https://doi.org/10.1053/jpsu.2001.27975>
9. Henry MC, Lawrence Moss R. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis: bringing evidence to the bedside. Semin Pediatr Surg. 2005;14(3):181-90 doi: 10.1053/j.sempedsurg.2005.05.007
10. Hwang H, Murphy JJ, Gow KW, Magee JF, Bekhit E, Jamieson D. Are localized intestinal perforations distinct from necrotizing enterocolitis? J Pediatr Surg. 2003;38(5):763-7. doi: 10.1016/jpsu.2003.50162.
11. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. Semin Neonatol. 2003;8(6):449-59 doi: 10.1016/S1084-2756(03)00123-4.
12. Piaro A, Hall N. Surgical treatments of infants with necrotizing enterocolitis. Semin Neonatol. 2003;8(3):223-32 doi: [https://doi.org/10.1016/S1084-2756\(03\)00025-3](https://doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00025-3).
13. Swanson JR. Surgical necrotizing enterocolitis defined. J Perinatol. 2014;34(10):731. doi: 10.1038/jp.2014.166.
14. Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. J Pediatr Surg. 2002;37(12):1688-91. doi: 10.1053/jpsu.2002.36696.
15. Vieten D, Corfield A, Carroll D, Ramani P, Spicer R. Impaired mucosal regeneration in neonatal necrotizing enterocolitis. Pediatr Surg Int. 2005;21(3):153-60. doi: 10.1007/s00383-004-1312-6
16. Vieten D, Corfield A, Ramani P, Spicer R. Proliferative response in necrotizing enterocolitis is insufficient to prevent disease progression. Pediatr Surg Int. 2006;22(2):50-6. doi: 10.1007/s00383-005-1588-1
17. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;45(5):569-76.
18. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2008[update 2011; cited 2018 Aug 15];1:CD005496. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub2/full>. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub2.
19. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. The Lancet. 2007;369(9573):1614-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60748-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60748-X)
20. Torrazza RM, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2013;40(1):93-108. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.009.
21. Viswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. Standardized Slow Enteral Feeding Protocol and the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birth Weight Infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39(6):644-54. doi: 10.1177/0148607114552848.
22. Parker LA, Neu J, Torrazza RM, Li Y. Scientifically Based Strategies for Enteral Feeding in Premature Infants. NeoReviews [Internet]. 2013[cited 2018 May 4];14(7):e350-e9. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/content/14/7/e350.short>
23. Salas AA, Cuna A, Bhat R, McGwin G Jr, Carlo WA, Ambalavanan N. A randomised trial of re-feeding gastric residuals in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2015[cited 2018 May 14];100(3):F224-F8. Available from: <https://fn.bmj.com/content/100/3/F224>. doi: 10.1136/archdischild-2014-307067
24. Mshvildadze M, Neu J. Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev [Internet]. 2009[updated 2014 Apr: cited 2018 May 9];85(10):S71-4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378209001492?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.021
25. Michail S, Sherman MC, editors. Nutrition and Health, Probiotics in Pediatric Medicine. Edited by: Humana Press NJ USA; 2009. Rautava S, Walker WA. Probiotics; p. 41-52.
26. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. Microorganisms. 2014;2(2):92-110. doi: 10.3390/microorganisms2020092.
27. Роль пробиотиков в питании детей грудного возраста. Перинатология и педиатрия. 2009;2:80-1.

### ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ЭНТЕРОКОЛИТЕ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*Т.К. Знаменская, А.В. Воробьева, Т.М. Клименко \**

ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А.Н. Лукьяновой НАМН Украины" (г. Киев, Украина)

Харьковская медицинская академия последипломного образования \* (г. Харьков, Украина)

#### Резюме

Патоморфологически НЭК характеризуется воспалением и значительным повреждением ткани. Для полноты понимания

### PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DETECTOR DAMAGE IN NEWBORNS WITH ENTEROCOLITES OF DIFFERENT ETIOLOGIES

*T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova, T.M. Klimenko \**

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kiev, Ukraine),

\*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv, Ukraine)

#### Summary

Pathomorphologically NEC is characterized by inflammation and severe tissue damage. To complete the understanding of all



всех патогенетичних механізмів в роботі проведено об'єктивний морфологічний аналіз міжтканевих відносин в стенці тонкої кишки с НЭК. Вияснені ведучі патогенетичні механізми, що визначають переважання і прогресування деструкції при неефективності захисної запальної реакції як організму дитини в цілому, так і в стенці кишечника с НЭК, дозволить розробити систему критеріїв ранньої діагностики і профілактики розвитку НЭК.

**Цель работы.** Уточнить морфогенез НЭК, провести иммуногистохимические исследования и морфологический анализ межтканевых отношений в стенке тонкой кишки при НЭК у недоношенных детей по сравнению с бактериальным энтероколитом.

**Материалы и методы исследования.** Морфологическим и иммуногистохимическим исследованиям представлен материал тонкой кишки новорожденных, погибших от энтероколита (сепсиса) и НЭК - 18 аутопсийного и 7 интраоперационных материалов: 7 препаратов со стадией предперфорации, 9 - со стадией перфорации. Для объективизации патоморфологических изменений в кишечнике проводили сравнение с инфекционным энтероколитом (5 вскрытий). Осуществляли оценку состояния стенки тонкой кишки, полученной во время операций по поводу перфорации (краевая зона и соседний участок органа). Контролем выступали срезы здорового тонкого кишечника недоношенных новорожденных, смерть которых наступила вследствие причин, не связанных с инфекцией и НЭК (4 случая).

**Результаты исследования.** Патологические изменения при НЭК касаются всех оболочек стенки тонкой кишки. Клинические у недоношенных новорожденных заболевание проявляется прогрессирующим как генерализованным симптомам, так и гастроинтестинальным на фоне системного воспалительного ответа. Ведущим патоморфологическим процессом является изменение количественных морфологических параметров сосудистого русла, развитие выраженного отека с диссоциацией межтканевых отношений и выраженной деструкцией структурных элементов стенки кишки. При этом воспалительно-репаративный процесс характеризуется преобладанием альтерации при неадекватной реакции лейкоцитов на степень деструкции и снижении репаративного потенциала тканевых элементов слизистой оболочки кишки. Это детерминирует стойкое нарушение ее барьерной функции, снижение резистентности к действию микробных агентов и прогрессирующие повреждения. Ведущие патогенетические механизмы определяют преобладание и прогрессирующее деструкции при неефективности защитной воспалительной реакции как организма ребенка, так и в стенке кишечника при НЭК.

**Ключевые слова:** патоморфология; некротизирующий энтероколит; бактериальная инфекция; преждевременно рожденные дети.

pathogenic mechanisms in the work, an objective morphological analysis of the state of inter-tissue relations in the small intestine wall with the NEC was conducted. The elucidation of the leading pathogenetic mechanisms that determine the prevalence and progression of degradation in the ineffectiveness of protective inflammatory response both to the child's body as a whole and to the intestinal wall of the NEC will allow the development of a system of criteria for early diagnosis and prevention of NEC development.

**The aims.** Clarify the morphogenesis of the NEC, conduct an immunohistochemical study and morphological analysis of the state of inter-tissue relations in the small intestine wall at the NEC in premature infants compared with bacterial enterocolitis.

**Materials and methods of research.** Morphological and immunohistochemical research presents the material of the small intestine of infants born from enterocolitis (sepsis) and NEC - 18 autopsy and 7 intraoperative materials: 7 preparations with a stage of preperforation, 9 with a stage of perforation. To objectivize pathomorphological changes in the intestine, a comparison was made with infectious enterocolitis (5 autopsies). An assessment was made of the condition of the small intestine wall obtained during perforation operations (border zone and adjacent organ region). Controls were cuttings of the healthy small intestine of preterm infants whose death came from non-infection-related causes and NECs (4 cases).

**Results of the research.** Pathological changes in the NEC affect all the walls of the small intestine. Clinically in preterm newborns the disease is characterized by progression of both generalized symptoms and gastrointestinal ones against the background of the systemic inflammatory response. The leading pathomorphological process is the change in the quantitative morphological parameters of the vascular bed, the development of severe edema with the dissociation of inter-tissue relations and the marked destruction of structural elements of the intestinal wall. In this case, the inflammatory-reparative process is characterized by the prevalence of alteration in the inadequate response of leukocytes to the degree of destruction and reduction of the reparative potential of tissue elements of the gut mucosa. This determines the persistent violation of its barrier function, reducing the resistance to action of microbial agents and progressive damage. The leading pathogenetic mechanisms determine the prevalence and progression of degradation in the ineffectiveness of protective inflammatory response both in the child's body and in the intestinal wall at the NEC.

**Key words:** Pathomorphology; Necrotizing Enterocolitis; Bacterial Infection; Premature Newborns.

#### Контактна інформація:

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)  
Спеціальність: Неонатологія. Педіатрія. Науковий напрямок: Фізіологія та патологія дітей неонатального періоду та перших років життя.

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

**Контактна адреса:** вул. Рибальська, буд. 11, кв. 44, м.Київ/, 01011, Україна  
**Контактний телефон:** +380674038120  
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com

**Воробйова Ольга Володимирівна** - д.мед.н., провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України"  
**Контактна адреса:** 04050, Україна, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8

**Контактний телефон:** (044) 483-80-67  
**E-mail:** ipag@amnu.gov.ua

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

#### Контактная информация:

**Знаменская Татьяна Константиновна** - Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)  
Специальность: Неонатология. Педиатрия. Научное направление: Физиология и патология детей неонатального периода и первых лет жизни.

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

**Контактный адрес:** ул. Рибальская, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.  
**Контактный телефон:** +380674038120.  
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com

**Воробьева Ольга Владимировна** - д.мед.н., ведущий научный сотрудник отделения неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины"  
**Контактный адрес:** 04050, Украина, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

**Контактный телефон:** (044) 483-80-67  
**E-mail:** ipag@amnu.gov.ua

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

#### Contact Information:

**Tetiana Znamenska** - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, main non-autistic neonatologist of the Ministry of Health of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)

Specialty: Neonatology. Pediatrics. Scientific direction: Physiology and Pathology of Children of the Neonatal Period and the First Years of Life.

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>  
**Contact address:** Rybalskaya st., 11/ 44, Kiev, 01011, Ukraine.

**Contact phone:** +380674038120  
**E-mail:** tkznamenska@gmail.com

**Vorobiova Olga** - MhD, leading scientific specialist Department of Neonatology  
**Contact address:** 04050, Ukraine, Kyiv, P. Mayborody str., 8

**Contact phone:** (044) 483-80-67  
**e-mail:** ipag@amnu.gov.ua  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>