

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Хаитов А.О.,

Ургенчский филиал Ташкентской Медицинской Академии.

✓ *Резюме,*

В статье представлены патогенез, морфогенез и морфологические изменения в слизистой оболочке подвздошной кишки при раннем неонатальном сепсисе. Гиперпластические изменения СОПК также сопровождается увеличением количества энтероцитов и баколовидных клеток в одном продольном срезе ворсинки.

Ключевые слова: сепсис, неонатальный сепсис, подвздошная кишка, лимфоидная ткань, морфология, морфометрия.

NEONATAL SEPSISDA YONBOSH ICHAKNING MORFOLOGIK VA MORFOMETRIK O'ZGARISHLARI

Xaitov A.O.,

Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali.

✓ *Rezyume,*

Maqolada erta neonatal sepsisda yonbosh ichak shilliq qavatida bo'ladigan patogenetik, morfologik va morfogenetik o'zgarishlar keltirilgan. Vorsinkalarning bo'ylama kesimida yonbosh ichak shilliq qavatidagi giperplastik o'zgarishlardan tashqari enterasid va bakalsimon hujayralar miqdori ko'payishi kuzatiladi.

Kalit so'zlar: sepsis, neonatal sepsis, yonbosh ichak, limfoid to'qima, morfologiya, morfometriya.

MORPHOMETRIC AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE ILEUM IN NEONATAL SEPSIS

Khaitov A.O.,

Urgench branch of Tashkent Medical Academy.

✓ *Resume,*

To study the morphological changes and morphometric parameters of the mucous membrane of the ileum with the development of a systemic vascular inflammatory response in the form of sepsis in newborns who died in the neonatal period. The identified hyperplastic changes in the mucous membrane of the ileum are accompanied by an increase in the number of enterocytes and goblet cells in one longitudinal section of the villus.

Key words: sepsis, neonatal sepsis, ileum, lymphoid tissue, morphology, morphometry.

Среди инфекционных заболеваний периода новорожденности самой серьезной патологией является сепсис, что обуславливается значительной его распространенностью, тяжестью развивающихся клинических проявлений и высокой летальностью. Недоношенные дети представляют группу высокого риска, заболеваемость сепсисом среди них наиболее высокая и составляет около 1% [5]. Сепсис, как причина неонатальной смертности, занимает 4-е место среди причин смертности новорожденных детей на протяжении уже более 50 лет [7]. К ранней неонатальной смерти относят наблюдения смерти детей, умерших в первые 168 часов жизни. Именно такие мертворожденные и умершие новорожденные подлежат в настоящее время обязательной регистрации и последующему статистическому учету. [3,5].

Неонатальный сепсис (бактериальный сепсис новорожденного, врожденный сепсис) в "Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем" (МКБ-10) входит в группу "Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода" и трактуется как основное заболевание (первоначальная причина смерти). В клинике выделяют ранний и поздний неонатальный сепсис [7]. Ранний (врожденный) НС развивается при внут-

риутробном (антенатальном) и интранатальном инфицировании, когда клинические симптомы появляются в первые 3 суток жизни. Поздний неонатальный сепсис (Late Onset Neonatal Sepsis, LONS) развивается в период 4-90 дней жизни, по сути являясь нозокомиальным, и среди основных возбудителей наиболее часто выделяют коагулазонегативные стафилококки, золотистый стафилококк, кишечную палочку, клебсиеллы, синегнойную палочку, энтеробактерии, кандиды, гемолитические стрептококки группы В и редко Serratia, Acinetobacter и анаэробы [1,5].

Среди факторов риска развития EONS на первом месте располагаются хориоамниониты и вагинальные материнские инфекции [4, 7], причем, по данным G.J. Chanetal. (2013), лабораторно подтвержденные материнские инфекции увеличивают риск развития раннего неонатального сепсиса в 6,6 раза; лабораторно подтвержденная колонизация влагалища - 9,4 [2]. Несмотря на использование современных методов терапии, летальность при неонатальном сепсисе (НС) остается высокой и достигает 30-40%. Высокая летальность при НС ассоциируется, прежде всего, с ранним гестационным возрастом, иммунологической незрелостью, а также инфицированием новорожденных возбудителями нозокомиальных инфек-

ций *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. и *Serratia* spp.. Перспективы снижения летальности от НС связаны, прежде всего, с ранним началом лечения, а также воздействием на весь комплекс причин и механизмов развития сепсиса. Терапия НС, начатая в течение первых 6 ч от начала заболевания, существенно снижает показатели летальности.

Особенностью течения неонатального сепсиса на современном этапе является то, что стираются различия между ранним и поздним сепсисом как в отношении гестационного возраста и веса детей, так и в отношении факторов риска и даже представителей грамположительных и грамотрицательных штаммов. Единственным реальным отличием раннего и позднего неонатального сепсиса остается только время манифестации клинических признаков до или после 72 ч пребывания в стационаре. Проведение оперативного родоразрешения уменьшает вероятность развития раннего сепсиса вследствие того, что ребенок минует контаминированные родовые пути матери. При этом бактерио- выделение у матери увеличивает риск летального исхода при развитии сепсиса. Проявления пищевой интолерантности: невозможность начала кормлений, НЭК являются предиктором развития как раннего, так и позднего неонатального сепсиса, независимо от гестационного возраста и веса ребенка [2,4].

Очевидно, что особенность реагирования иммунной системы новорожденного - основной фактор, определяющий риск развития сепсиса и его исход. В формировании первичного иммунного ответа главную роль играют клетки врожденного иммунитета (моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы) [4,5]. Известно, что лимфоидный аппарат кишечника - важный иммунный орган. Только в собственной пластинке (*lamina propria*) слизистой оболочки кишки содержится столько же лимфоидных клеток, сколько в селезенке. В то же время нередко входными воротами инфекции у новорожденных становится именно кишечник, микробиота которого в первые дни жизни формируется за счет условно-патогенных бактерий родильных отделений и отделений патологии новорожденных. Уменьшение количества лимфоцитов в Т- и В-зависимых зонах с опустошением реактивных центров лимфоидных органов - характерный морфологический признак сепсиса [2]. Описанное "опустошение" органов иммунной системы, как правило, сопровождается уменьшением числа лимфоцитов и в крови. При сепсисе, показано частое развитие лимфопении [8]. Толстая кишка, как известно, служит резервуаром условно-патогенной микрофлоры, часто являющейся причиной позднего неонатального сепсиса. Несмотря на то что микробная колонизация кишечника начинается еще во внутриутробном периоде [19], этот процесс усиливается сразу после рождения ребенка и становится микробиологически и клинически значимым начиная с 1-2-й недели жизни. Для сравнения групп детей, перенесших ранний и поздний неонатальный сепсис, проанализированы гестационный возраст и масса тела детей при рождении, а также следующие показатели [6]:

о Асфиксия при рождении; проведение реанимационных мероприятий при рождении.

Естественные роды или кесарево сечение.

о Бактерио- выделение у матери во время беременности.

о Лихорадка в родах.

о Признаки восходящего инфицирования плаценты (ВИП) по данным патоморфологического исследования.

о Наличие у ребенка центрального венозного катетера >72 ч.

о Диагностированный гемодинамически значимый ОАП.

о Полное парентеральное питание >72 ч.

о Начало энтеральных кормлений позже 72 ч от рождения.

о Явления НЭК.

о Проведение селективной деконтаминации кишечника.

о инфекция матери в течение родового периода, особенно хориоамнионит;

о преждевременный разрыв околоплодных оболочек;

о длительный безводный промежуток;

о преждевременные роды.

Сепсис сопровождается диффузным и распространенным поражением стромососудистых компонентов слизистой оболочки в виде дезорганизации и воспалительной инфильтрации соединительной ткани и стенки сосудов. Морфометрически, по сравнению с нормой толщина слизистой оболочки, длина и ширина ворсинки, глубина крипт достоверно увеличиваются. Коэффициент соотношения длины ворсинки и глубина крипт увеличивается до 3,8, при норме 3,2 и коэффициент ДВ/ШВ увеличивается от 5,2 до 5,5. Эти гиперпластические изменения СОПК также сопровождаются увеличением количества энтероцитов и бокаловидных клеток в одном продольном срезе ворсинки. Таким образом, в условиях инфекции нейтрофилы являются основными клетками, инициирующими ССВР. При чрезмерной их активации (что и наблюдается при сепсисе), их цитотоксическое действие не ограничивается чужеродными клетками и может проявляться и в отношении собственных клеток и тканей организма, становясь пусковым фактором, способствующим возникновению иммунодефицитных и иммунопатологических состояний. Основные провоспалительные факторы нейтрофилов включаются в патогенез таких проявлений ССВР, как анорексия, кахексия, анемия. Например, эластаза нейтрофилов участвует и в расщеплении белков клеточных оболочек и цитоплазмы бактерий, и в механизмах ингибирования гемопоэза при воспалении.

Для мононуклеаров нейтрофилы являются хелперными клетками. Основная роль моноцитов/макрофагов - функция истинного фагоцитоза - чистильщика, способного к дальнейшему тщательному перевариванию полуразрушенных нейтрофилами частиц клеток-мишеней, самих нейтрофилов и воспалительного клеточного дендрита. Фагоцитоз макрофагов способствует стиханию процессов воспаления и заживлению поврежденных тканей.

Апоптоз - генетически программируемая гибель клеток, лежащая в основе патогенеза различных заболеваний (онкологических, аутоиммунных), в том числе и инфекционных (ВИЧ-инфекция, сепсис). Индукция этого процесса может осуществляться двумя путями: либо через экспрессию Fas-рецепторов плазматической мембраны (внешний путь), либо через снижение мембранного потенциала митохондрий (внутренний путь) [7]. В результате сепсис индуцированного апоптоза у взрослых и детей (в том числе пе-

риодановорожденности) снижается количество клеток врожденного и адаптивного иммунитета - CD4, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и дендритных клеток. В сохранивших жизнеспособность дендритных клетках, моноцитах и макрофагах выявляется снижение экспрессии HLA-DR и повышенный синтез интерлейкина 10. Было показано, что снижение экспрессии HLA-DR на поверхности моноцитов у детей и взрослых ассоциируется с высоким риском развития нозокомиальных инфекций и летального исхода при сепсисе. У новорожденных с экспрессией HLA-DR на поверхности моноцитов менее 30% риск летального исхода был в 30 раз выше, чем у новорожденных с более высокой экспрессией HLA-DR. Результаты морфологических исследований тканей людей, умерших от сепсиса, также выявляют наличие выраженного апоптоза иммунных клеток, что наблюдалось у людей различного возраста: новорожденных, детей старшего возраста и у взрослых. Было показано, что эффективное подавление апоптоза при сепсисе снижает и риск развития полиорганной недостаточности и соответственно летального исхода [8].

Иммунный ответ при сепсисе. Согласно современным данным, врожденный иммунитет реализуется целым комплексом факторов: целостностью кожи и слизистых, нейтрофилами, моноцитами, дендритными клетками, "вооруженными", а также иммуноглобулинами, переданными от матери плоду. Активная их трансмиссия через материнскую плаценту, как известно, происходит лишь после 32 нед. гестации [2]. В этой связи, недоношенные дети имеют значимо больший риск развития тяжелого инфекционного процесса по сравнению с доношенными, что и реализуется в последующем на практике. Перспективы лечения начальной фазы сепсиса обычно ассоциируются с проведением активной противовоспалительной терапией. Вторая фаза септического процесса характеризуется формированием и доминированием противовоспалительного ответа (СПВО) [8]. Именно иммуносупрессия и развивающийся при этом "иммунный паралич" становятся, по-видимому, основными причинами летальности в эту фазу сепсиса. Показательно, что ран-

нее назначение антибактериальных препаратов и методы патогенетической терапии, практикуемые в последнее время, привели к "смещению" показателя летальности в фазу именно иммуносупрессии: более 70% такого рода исходов регистрируются после 3 дня болезни.

Во второй фазе заболевания патогенетически обосновано проведение стимулирующей иммунотерапии. Однако эффективность ее при сепсисе неоднозначна и зависит, как показала практика, от множества факторов [7,8]. Вместе с тем, для выяснения причин развития и звеньев патогенеза необходимо, прежде всего, подразделение сепсиса новорожденных на ранний (врожденный) и поздний путем проведения тщательного и подробного анализа всех наблюдений перинатальной смерти на основе клинических данных и результатов патологоанатомических аутопсий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В. Объединенные диагностические критерии сепсиса у новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. Т. 4. № 5-6. С. 113-115.
2. Белобородов В.Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции // Вестник интенсивной терапии. - 2010. - № 4. - С.3-8.
3. Железникова, Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г.Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. - 2009. - Т. 8, № 1. - С.10-17.
4. Маянский, А.Н. Реактивность нейтрофила / А.Н. Маянский, А.Н. Галиуллин. - Казань, 1984. - 157 с.
5. Мосенцев Н.Н., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф. Современная схема патофизиологии сепсиса, основанная на анализе значимости его биомаркеров // Вестник интенсивной терапии. - 2010. - № 4. - С. 9-16.
6. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. Медгиз, ленинградское отделение, 1961; 343.
7. Педиатрия: учебник для мед. вузов / под ред. Н.П. Шабалова. - 4-е изд., испр. и доп. - СПб.: СпецЛит, 2007. - 911 с.
8. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 27 декабря 2011 г. N 1687н г. Москва "О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи".