

ЯНЭК ПАТОГЕНЕЗ,
КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА,
КОНСЕРВАТИВНАЯ
ТЕРАПИЯ

Некротизирующий энтероколит: тяжелое заболевание периода новорожденности, которое представляет собой воспаление кишечной стенки с последующим ее некрозом.

- Его еще называют «болезнью выживших недоношенных» (90% детей, болеющих НЭК-недоношенные).

- Одна из причин неонатальной смертности, преимущественно среди детей с экстремально низкой массой тела (частота НЭК 3ст среди детей с низкой и ЭНМТ составляет 10%, летальность 54% Pietz J. et al., 2007г.)

- Частота встречаемости 1-3:1000 среди живорожденных детей,

 - 12% пациентов ОАРИТН болеют НЭК

Чем опасен НЭК ?

- - 7000 случаев НЭК ежегодно регистрируют в США
- - из них 1500-2000 умирают
- -Еще большее количество детей переносит синдром короткой кишки и осложнения парентерального питания

Факторы риска развития ЯНЭК у новорожденных:

1. Недоношенность (чем больше степень, тем выше риск)
2. Низкая масса тела при рождении (особенно ЯНЭК подвержены дети с массой тела менее 1000 гр) Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. N Eng J Med 1984;310: 1093–1103
3. СЗВУР новорожденного, особенно с нулевым или ретроградным диастолическим кровотоком в артерии пуповины/маточной артерии (по данным УЗИ плода)
4. Дети, страдающие РДС, ОАП, врожденными пороками сердца, рожденные в тяжелой асфиксии, после перенесенной хронической внутриутробной гипоксии (с мекониальными о\пл водами), с гемолитической болезнью новорожденных после заменного переливания крови, после катетеризации пупочной вены
5. Дети от матерей с экстрагенитальной патологией, тяжелым гестозом
6. При агрессивном расширении объема энтерального питания, высокой осмолярности питания (молочные смеси, лекарственные препараты per os)
6. При наличии факторов повышенного риска развития бактериальной инфекции у плода и новорожденного (напр хориоамнионита у матери).

Данные обстоятельства должны обязательно учитываться при лечении ребенка.

Что приводит к возникновению некротического энтероколита ?

Определенную роль играют:

- **Нарушение микроциркуляции (ишемия) и реперфузия кишки**
- **Снижение моторики кишки**
- **Аномальная колонизация кишечника, транслокация условно патогенной кишечной флоры ч\з незрелые барьеры кишечной стенки**
- **Неадекватный характер питания новорожденного**

Rubaltelli FF, Biadaioli R, Reali M. F Feeding and neonatal necrotizing enterocolitis. In Ziegler EE, Lucas A, Moro GE. Eds. Nutrition of very low birthweight infants. Nestle Nutrition Workshop Series. Pediatric Program, Vol. 43, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, 1999.

Инфекционные агенты

Бактерии,
бактериальные

токсины, вирусы,
грибы

Циркуляторные нарушения

Гипоксия, ишемия,
полицитемия, гипотермия-
снижается моторика → рост
бактерий + выброс свободных
радикалов

Повреждение слизистой кишки

Провосполительные медиаторы

Макрофаги, Тромбоцит-
активирующий фактор
(PAF), ФНО, лейкотриен
C4, IL 1; 6

Энтеральное питание

Гиперосмолярные
растворы, агрессивное
питание (слишком
большой объем),
витамин E

Одной из особенностей желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей, предрасполагающей к развитию НЭК, является незрелость барьерной функции кишечника, которая проявляется:

- Сниженной кислотностью желудочного сока;
Низким уровнем синтеза кишечных ферментов у недоношенных детей, рожденных до 32-й недели гестации: трипсина, химотрипсина, энтерокиназы, фермента конвертирующего трипсиноген в трипсин в просвете 12-п.к.
- Относительно низкой, вплоть до 29-32 недели гестации, моторной активностью кишечника;
- Низкой способностью муцина (гликопротеина слизистой кишечника) и мембран микроворсинок слизистой кишечника связывать антигены микроорганизмов и их токсины, низкий уровень клеточной пролиферации и миграции в стенках ЖКТ.

(Bates M.D., Balistreri W.F., 2002)

В условиях ОРИТН высок риск аномальной бактериальной колонизации. Этиологическое значение могут иметь многие инфекционные агенты — аэробные и анаэробные бактерии, вирусы, но наиболее часто — *Kl.pneumonia*, *E.coli*, *Clostridium*, коагулазонегативный стафилококк, энтерококки и грибы рода *Candida*. В 25% случаев высеваются ассоциации этих агентов (проф. Караваева С.А., Санкт-Петербург, 2002).

Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. FASEB J 2001 Jun;15(8):1398-403

Dai D, Walker WA. Role of bacterial colonization in neonatal necrotizing enterocolitis and its prevention. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 1998 Nov-Dec;39(6):357-65

Бактериальная транслокация

Вследствие повреждения слизистой кишечника, незрелости механизмов защиты или избыточного роста флоры, колонизирующие кишечник бактерии, фрагменты микробных тел, эндотоксины проникают в мезентериальные лимфоузлы и системный кровоток и становятся триггером системного воспалительного ответа **и причиной септического шока**

Сроки клинических проявлений

*Гестационный
возраст
новорожденного:*

*Средний возраст
манифестации
НЭК:*

< 30 нед.

20 дней

31-33 нед.

11 дней

> 34 нед.

5,5 дней

доношенные

3 -4 дня

Сроки клинических проявлений широко варьируют в зависимости от зрелости ребенка. **Для глубоко недоношенных детей** более характерно развитие заболевания на 2-3-й неделе жизни, торпидное течение с развитием системного воспалительного ответа.

У доношенных детей преобладает ранняя манифестация (в течение первых 4-7 дней), бурное течение, склонность к отграничению воспалительного процесса и выраженные местные реакции.

Классификация ЯНЭК

В настоящее время активно применяется классификация НЭК по стадиям течения, предложенная J.M. Bell и соавт. (1978) в модификации M.C. Walsh and R.M. Kliegman (1987)

I стадия - начальные проявления или подозрение на НЭК:

Ia - скрытая кровь в стуле,

Iб - явная кровь в стуле;

II стадия - разгар заболевания:

IIa - среднетяжелое течение,

IIб - тяжелое течение с симптомами системной интоксикации;

III стадия - развитие осложнений:

III а - некроз кишечника без перфорации,

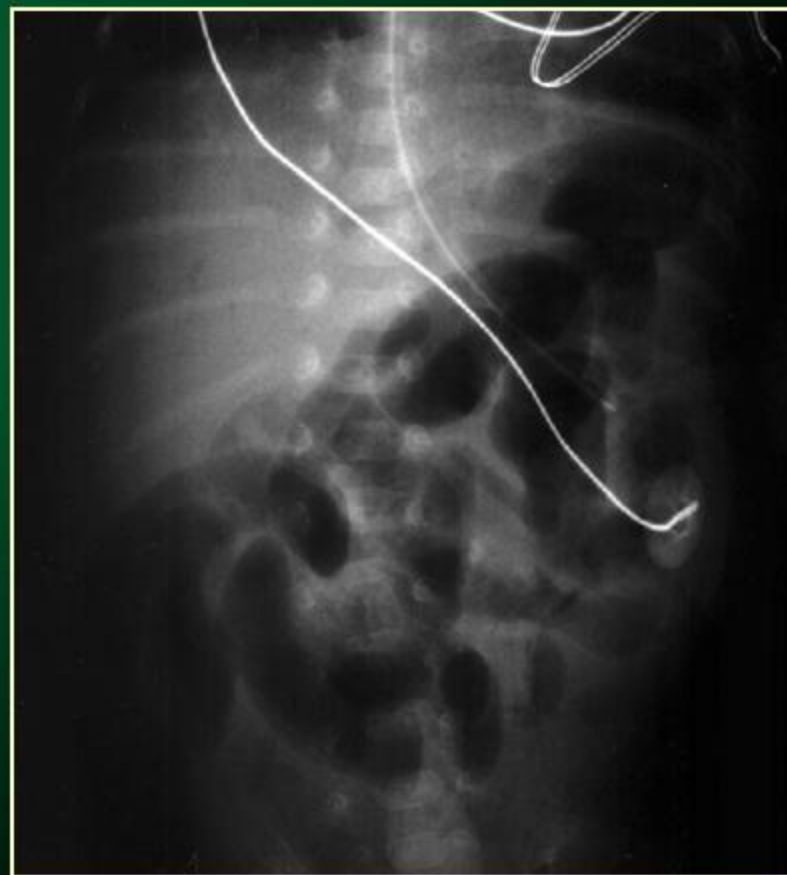
III б - перфорация кишечника.

Критерии диагностики НЭК:

1. **Клинические признаки** (сочетание как минимум одного системного и одного местного \со стороны ЖКТ\ признака заболевания).
2. **Лабораторные данные**, указывающие на инфекционно-воспалительный процесс (воспалительные изменения в клиническом анализе крови, гипергликемия, нарастание уровня лактата в периферической крови, тенденция к метаболическому ацидозу, нарастание уровня СРБ в динамике и т. д.).
3. **Инструментальные признаки воспаления кишечной стенки:**
 - ранние УЗД признаки** (замедление перистальтики кишечника, участки утолщения кишечной стенки, появление небольших количеств межпетлевой жидкости)
 - УЗД -признаки прогрессирующего НЭК** (парез кишечника, отек, пневматоз кишечной стенки, нарастание асцита, появления газа в сосудах системы воротной вены печени; **ранние рентгенологические признаки НЭК** - неравномерная пневмотизация петель кишечника, "выпрямление" отдельных петель; **рентгенологические признаки разгара НЭК** – отек стенки кишки, пневматоз, газ по ходу ветвей воротной вены и т. д.).

Рентгенологические признаки **обратимой** стадии НЭК

- ✔ отдельные паретические уровни в кишечнике



Рентгенологические признаки **обратимой** стадии НЭК

- ✔ ограниченный пневматоз кишечной стенки



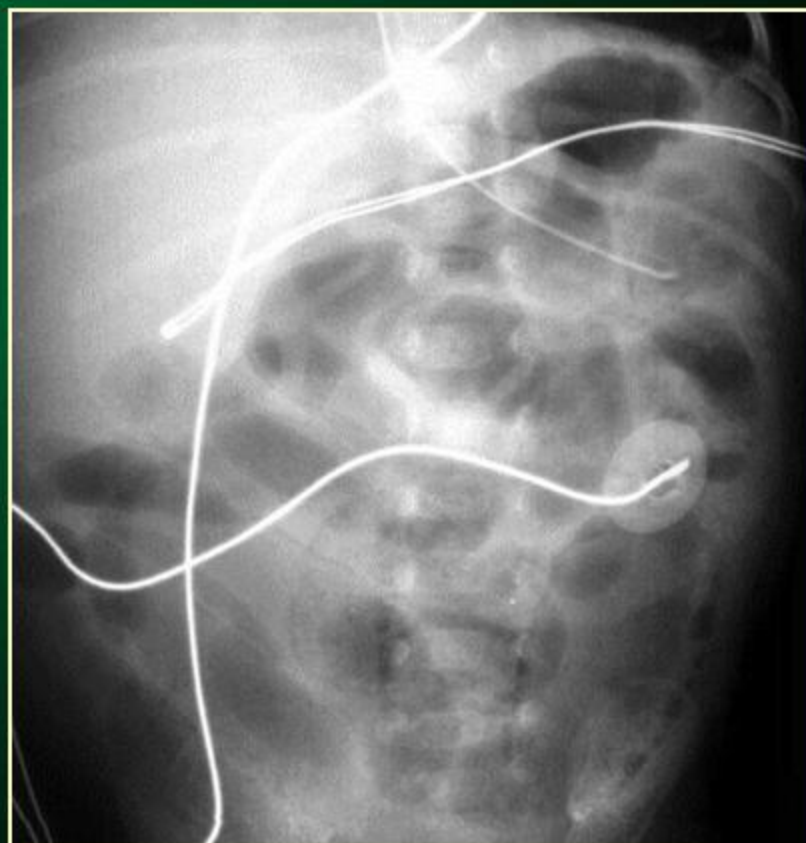
Рентгенологические признаки **обратимой** стадии НЭК

- ✓ неравномерное вздутие кишечных петель



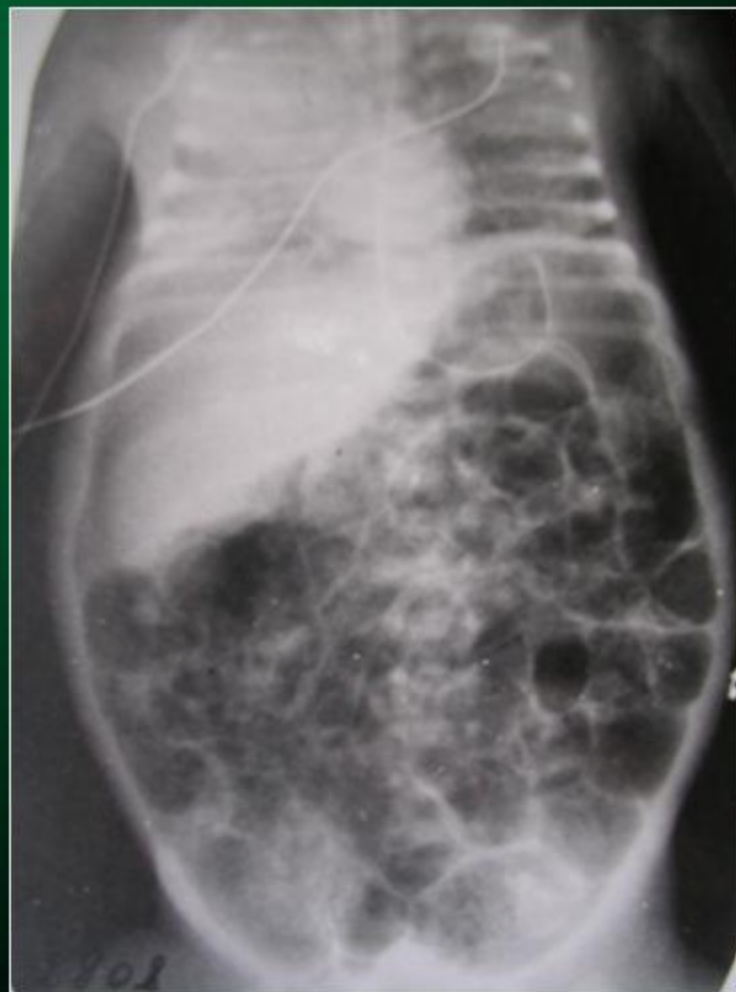
Рентгенологические признаки **необратимой** стадии НЭК

- Статичная,
"стабильная"
петля кишки на
рентгенограммах,
сделанных с
интервалом в 6 –
12 часов



Рентгенологические признаки **необратимой** стадии НЭК

- Обширный
пневматоз
кишечника





958-15

A201504290
новожилова Дд Дд [F] 00
EXP: 15 05 2015 [11 50] SC 100%

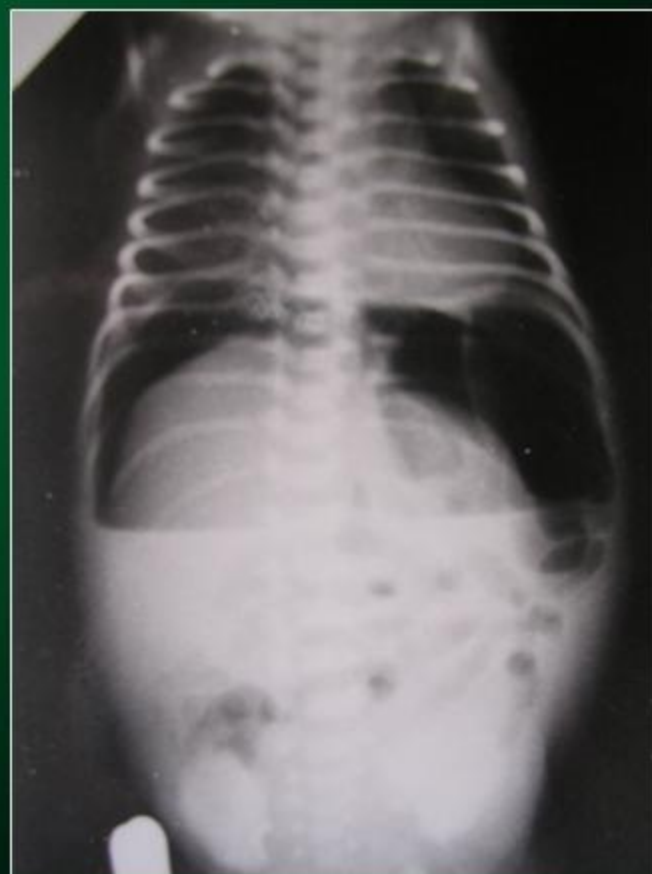
Рентгенологические признаки **необратимой** стадии НЭК

➤ Асцит



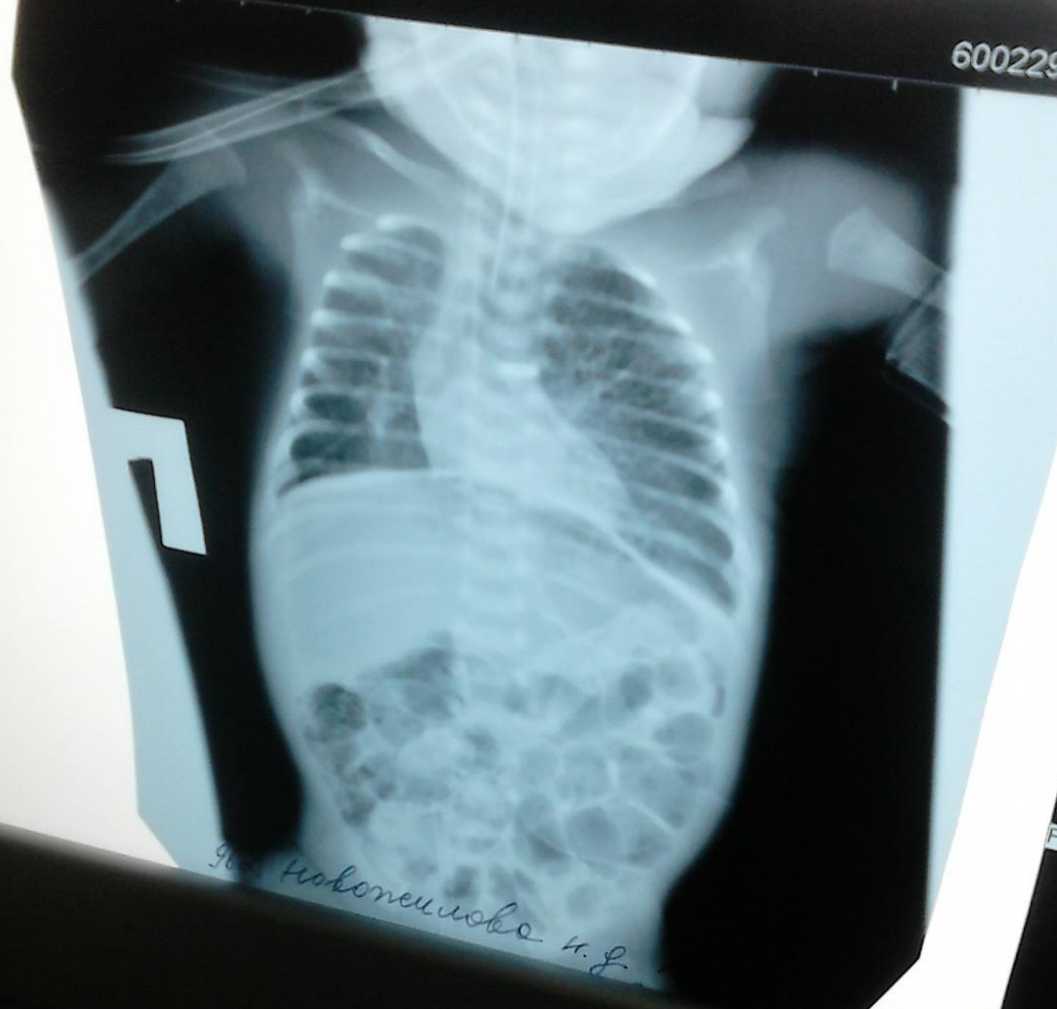
Рентгенологические признаки **необратимой** стадии НЭК

➤ Пневмоперитонеум



ление

600229



96. Новотелова И.Г.



A201504290

Новожилова Дд Дд [F] 00

EXP: 16.05.2015 [11:53]

SC: 100%

RT-12

CHEST PA



Рентгенологические признаки **необратимой** стадии НЭК

- Газ в воротной вене



Клинические проявления.

I-я стадия:

Неспецифические (системные) симптомы:

- изменения в неврологическом статусе (гипервозбудимость или вялость)
- термолабильность
- тахикардия/брадикардия
- приступы апноэ
- нарушения микроциркуляции
- нарушения со стороны свертывающей с-мы крови.

Симптомы со стороны ЖКТ:

- вздутие живота
- вялая перистальтика кишечника
- появление патологического отделяемого по желудочному зонду
- задержка стула (после очистительной клизмы, свечей)
- ухудшение характера стула, появление патологических примесей

Дифференциальная диагностика:

необходима на 1-й стадии НЭК, когда клиническая картина еще не имеет характерных признаков, а развивающаяся симптоматика может быть обусловлена сниженной толерантностью к энтеральной нагрузке

Диф диагноз проводится со следующими заболеваниями и патологическими состояниями:

1. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта : после перенесенной анте-интранатальной гипоксии, вследствие недоношенности, медикаментозной терапии матери (магнезиальная терапия, наркотические анальгетики) и т.п.
2. Динамическая кишечная непроходимость (парез кишечника без признаков воспаления кишечной стенки) при сепсисе, тяжелом течении пневмонии и др.
3. Врожденная кишечная непроходимость (стеноз, атрезия, мальротация с заворотом средней кишки, инвагинация)
4. Изолированные перфорации полого органа (чаще желудка) при терапии НПВС (чаще индометацином) и гормонами
5. Тромбоз мезентериальных сосудов;
6. Врожденные нарушения метаболизма, вызывающие метаболический ацидоз, нарушения электролитного, углеводного обмена
7. Кровоточивость слизистых ЖКТ вследствие гипоксических эрозий (и других нарушений свертывания), непереносимости компонентов питания (лактозы, белка коровьего молока и др.).

II-я стадия

Нарастание выраженности неспецифических

(системных) симптомов:

- вялость, мышечная гипотония
- тахипноэ, регулярные приступы апноэ
- тахикардия
- нарушения микроциркуляции, гипоксемия, метаболический ацидоз;
- могут быть нарушения свертываемости крови.

Симптомы со стороны ЖКТ:

- нарастание вздутия живота
- отек передней брюшной стенки
- отсутствие перистальтики кишечника
- застойное отделяемое по желудочному зонду
- задержка стула или увеличение объема патологических примесей (слизь, кровь);
- появление рентгенологических и ультразвуковых признаков активного воспаления кишечной стенки - пневмотоз кишечной стенки, отек, равномерное вздутие.

III-я стадия

Системные проявления - сепсис:

- адинамия
- тахикардия, гипотония
- тяжелый некорректируемый метаболический ацидоз
- нарушения микроциркуляции, централизация кровообращения
- развитие ДВС-синдрома
- полиорганная недостаточность.

Симптомы со стороны ЖКТ:

- напряжение и вздутие живота
- отек, гиперемия, цианотическая окраска передней брюшной стенки
- расширение подкожной венозной сети
- отсутствие перистальтики кишечника
- появление рентгенологических и ультразвуковых признаков некроза, перфорации кишечника: асцит, неравномерное вздутие петель кишечника, газ в портальной системе печени, паралич кишечника, перфорация полого органа.

Осложнения течения

некротизирующего энтероколита:

- некроз кишечника без перфорации;*
- перфорация кишечника с развитием разлитого перитонита и пневмоперитонеума;*
- рецидив некротизирующего энтероколита*

(Вся терапия совместно с хирургами)

Признаки некроза (трансмурального инфаркта) кишечной стенки:

отек, гиперемия и (или) цианоз передней брюшной стенки;
выраженное/нарастающее вздутие живота;
нарастающий и (или) рефрактерный к интенсивной терапии метаболический ацидоз;
тяжелая тромбоцитопения, высокий СРБ, повторные положительные посевы крови;
статичная петля кишки на серии рентгенограмм;
нарастание асцита, газ по ходу портальных сосудов печени по результатам УЗИ.

Признаки перфорации кишечника:

перечисленные выше + свободный газ в брюшной полости.

Прогрессирующее течение заболевания - это клиническое и лабораторное ухудшение состояния ребенка с установленным ранее диагнозом НЭК (I и II стадии) или отсутствие клинического и лабораторного эффекта от проводимой терапии и появление признаков трансмурального инфаркта/перфорации кишечной стенки .

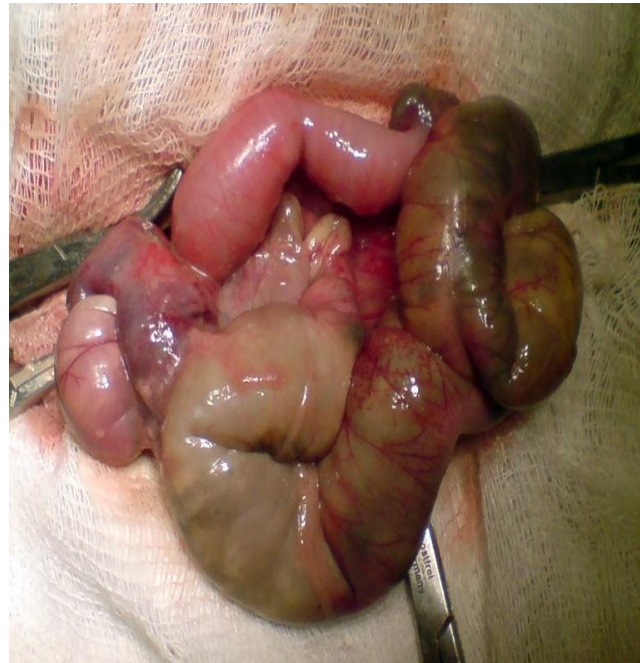
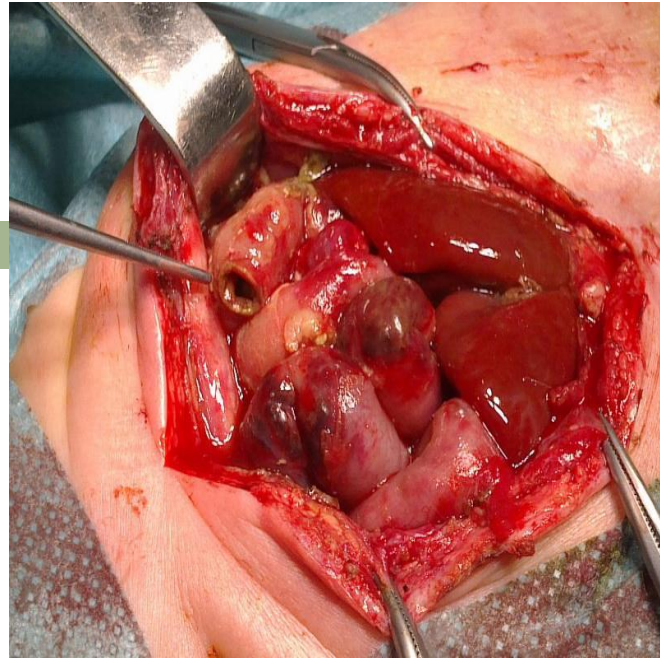
Хирургическое лечение

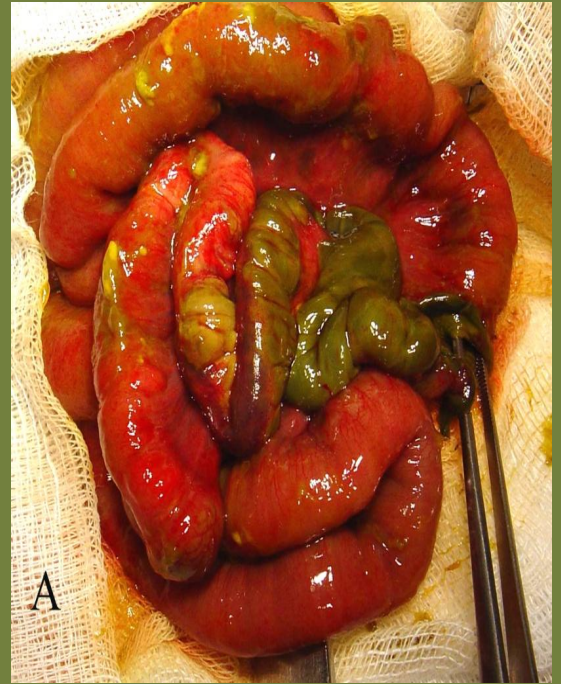
- ✔ Лапароцентез
- ✔ Лапароскопия
- ✔ Традиционная операция – ревизия кишечника, резекция пораженных участков, наложение кишечных стом



Патоморфология

- -в 50% случаев в патологический процесс вовлечен один участок кишки
- -чаще поражаются терминальный отдел подвздошной , восходящая и поперечная ободочная кишка
- Микроскопически: отек слизистой с очагами кровоизлияний, в дальнейшем, образование кровоточащих язв.
Распространение процесса вглубь, в сторону неповрежденных слоев кишечной стенки.





Тактика при развитии НЭК I стадии

(Терапия и разработка плана обследования ребенка совместно с детским хирургом)

1. Отмена энтерального питания до восстановления функции кишечника (чаще 3 - 5 суток).
2. Постоянный желудочный зонд с целью декомпрессии кишечника и учета характера и количества содержимого.
3. Венозный доступ (периферический или центральный венозный катетер).
4. Респираторная терапия в зависимости от степени тяжести дыхательной недостаточности
5. Инфузионная терапия с коррекцией электролитов и парентеральное питание в объеме физиологической потребности ребенка, увеличение объема жидкостной нагрузки при необходимости коррекции патологических потерь.
6. Антибактериальная терапия
7. Коррекция анемии, тромбоцитопении, дотация факторов свертывания крови, трансфузия плазмы по показаниям.
9. **Проведение очистительной клизмы противопоказано!** Ждать появления самостоятельного стула (стул возобновляется при разрешении явлений пареза кишечника). Слабительные свечи допустимы через несколько суток от начала заболевания.
10. Контроль уровня электролитов сыворотки крови, глюкозы, лактата, КОС и газов крови
11. Общий анализ крови, ПКТ, СРБ
12. УЗИ органов брюшной полости
13. Обзорная рентгенография грудной и брюшной полостей в прямой и обязательно в латеропозиции
14. Контроль за окружностью живота (измерение сантиметровой лентой)

При подтвержденном диагнозе НЭК II стадии

Дополнительно :

1. При нарушениях центральной гемодинамики - инотропная терапия.
2. Обезболивание наркотическими анальгетиками при выраженном болевом синдроме.
3. Обзорная рентгенография грудной и брюшной полостей через 48 часов после установленного диагноза, затем 1 раз в неделю (допустимо в горизонтальном положении при клинически спокойном течении), обязательно в латеропозиции в случае клинического ухудшения состояния

Инфузионная терапия при НЭК

С целью коррекции патологических потерь увеличение объема инфузионных растворов в следующих случаях:

парез кишечника (вздутие живота, застойный характер отделяемого из желудка, отсутствие стула) или обильный жидкий стул - 20-40 мл/кг в сутки.

Токсикоз с эксикозом в зависимости от степени - 20-40 мл/кг в сутки.

Повышение температуры тела (на каждый градус выше 37 °С) - 10 мл/кг в сутки.

Антибактериальная терапия при некротизирующем энтероколите

1. Используются антибиотики для внутривенного введения, охватывающие весь спектр микроорганизмов (поскольку в развитии НЭК чаще всего участвует их ассоциация).

С преимущественным действием против : Гр -, Гр + бактерий и анаэробных микроорганизмов. С целью усиления антианаэробного звена в терапию должен быть введен метронидазол.

2. Обязательно учитываются результаты микробиологических посевов из стерильных и нестерильных локусов, а также высевы типичной для отделения госпитальной микрофлоры.

3. Контроль эффективности антибактериальных препаратов проводят через 48-72 часа после начала терапии

Основные современные стратегии:

- -Протоколы энтерального питания
- -Трофическое питание грудным молоком
- -При отсутствии или непереносимости грудного молока молочные смеси на основе гидролизатов белка
- -Пробиотики и пребиотики

Незрелость ферментной системы и кинетической функции желудочно-кишечного тракта детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, обуславливают потребность в постепенной их адаптации к энтеральному питанию

Длительное голодание приводит к:

- атрофии слизистой оболочки кишки, уменьшению высоты ворсинок
- повышению проницаемости кишечного барьера
- снижению активности сахаразы, лактазы и протеолитических ферментов (снижается усвоение аминокислот, сахарозы, лактозы)
- уменьшению числа лимфоцитов и синтеза IgA

Ziegler EE. Trophic feeds. In Ziegler EE, Lucas A, Moro GE. Eds. Nutrition of very low birthweight infants. Nestle Nutrition Workshop Series. Pediatric Program, Vol. 43, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, 1999.

Трофическое питание

концепция раннего ЭП впервые была предложена
Bauman в 1960г.

– раннее начало энтерального питания в малых объемах (0,1–20 мл/кг/сут) способствует формированию адекватной перистальтики органов ЖКТ, способствует сокращению сроков перехода на полное энтеральное питание и сокращению продолжительности госпитализации. Частота НЭК не возрастает.

Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition in parenterally fed neonates.

<http://www.nichd.nih.gov/cochraneneonatal/tyson/tyson.htm>.

McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;82:F29–F33

Зелень в желудке

- -Рандомизированное контролируемое исследование
- -Включено 99 новорожденных с массой тела при рождении менее 1000гр
- -Остаточный объем менее 5 мл или наличие «зелени» в желудочном аспирате **при отсутствии других признаков ЯНЭК** не является поводом для отмены энтерального питания (Cobb V.A. et al Pediatrics 2004)
- / слайд из лекции Пруткина М.Е. 2011г./

Защитные факторы грудного молока:

- Антимикробные (лактоферрин, олигосахариды, специфические антитела)
- Противовоспалительные (ингибиторы протеаз, эпителиальный фактор роста, антиоксиданты, растворимые рецепторы провоспалительных цитокинов, противовоспалительные цитокины)
- Иммуномодулирующие (нуклеотиды, некоторые цитокины).

Goldman AS. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. Pediatr Infect Dis J 1993;12: 664–671

Смеси на основе аминокислот



Смеси на основе гидролизатов белка

- -Раннее применение смесей на основе гидролизатов белка способно ускорить адаптацию кишечника новорожденного ребенка к энтеральному питанию и, соответственно, сократить продолжительность парентерального питания и развитие связанных с его использованием осложнений
- -СЦТ поступают непосредственно в портальную вену
- - Происходит усвоение жира без действия липазы
- -лучшее усвоение Ca и Zn

Использование пробиотиков

Поскольку нарушение бактериальной колонизации кишки является одним из патогенетических факторов в развитии НЭК, логично предположить, что обеспечение нормальной колонизации может предотвратить его развитие. Рандомизированное контролируемое исследование – *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium infantis* на фоне грудного молока может уменьшить частоту и тяжесть НЭК у недоношенных новорожденных.

Lin H, Su B, Chen A, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in VLBW infants. Pediatrics – 2005; 115:1

ПРЕБИОТИКИ

- -Потенциальная альтернатива живых пробиотиков
- -Пребиотики способствуют росту «правильных» бактерий и позволяют нормализовать стул
- -Снижают число «патогенов» в стуле
- - Улучшают иммунитет

- P. Lin, T. Nasr, B. Stoll - Necrotizing Enterocolitis ; Recent Scientific Advances in Pathophysiology and Prevention, seminars in Perinatology

Энтеральное питание в терапии некротизирующего энтероколита

1. Возобновление энтерального питания: при НЭК I - через 3-7 суток, при НЭК II - не ранее 7-10 дней от начала терапии по достижении клинико-лабораторных признаков реконвалесценции:

отсутствие вздутия и болезненности живота;

отсутствие патологического отделяемого из желудка;

разрешение пареза кишечника, появление самостоятельного стула;

нормализация лабораторных показателей;

отсутствие УЗИ-признаков активного воспаления кишечной стенки, асцита, восстановление перистальтики кишечника.

2. Кормление предпочтительно начать с грудного молока, при его отсутствии или непереносимости питание лечебными молочными смесями на основе гидролизата белка

3. Энтеральное вскармливание начинают с объема 10 мл/кг в сутки с контролем усвоения, без наращивания в течение первых двух суток.

4. Контроль остаточного содержимого желудка у пациентов на зондовом питании проводят по индивидуальным показаниям. При двукратном и более превышении полученного за контрольный период объема, появлении патологических примесей (кровь, застойное содержимое) питание следует прекратить. В остальных случаях следует вернуть жидкое содержимое в желудок и продолжить кормление.

5. У глубоко недоношенных незрелых детей питание проводится через зонд в желудок в капельном режиме, подобранном индивидуально. Сроки расширения питания и перехода к болюсному режиму индивидуальны и зависят от усвоенного объема.

6. У доношенных и "зрелых" недоношенных детей с сохраненным сосательным рефлексом возможно вскармливание через соску с расширением объема питания на 10-25 мл/кг в сутки. При вскармливании лечебной молочной смесью и хорошей переносимости по достижении физиологического объема для веса и возраста возможна замена лечебной молочной смеси на грудное материнское молоко или адаптированную для веса и срока гестации молочную смесь.

Профилактика развития ЯНЭК:

1. Снижение риска ишемии кишечной стенки - коррекция гиповолемии, гипоксии, гипотермии и гипотензии
2. Раннее трофическое питание, энтеральное питание с учетом гестационного возраста и клинического состояния, предпочтительно применение грудного нативного молока(исключает повреждающий эффект чужеродного белка, подавляет размножение условно патогенных бактерий в просвете кишечника)
3. Снижение травматизации слизистых оболочек ЖКТ (по возможности отказ от назначения пероральных гиперосмолярных растворов и лекарственных препаратов, проведения активной аспирации содержимого из желудка)
4. Желательно колонизация кишечника с использованием препаратов -пробиотиков

Прогноз

Своевременная диагностика и начало консервативной терапии НЭК существенно улучшает прогноз и снижает частоту хирургических осложнений.

Наряду с хорошим качеством жизни большинства детей, выживших после перенесенного НЭК (в том числе хирургической стадии), в старшем возрасте на первый план выходят последствия недоношенности: хронические заболевания легких и бронхолегочная дисплазия, задержка роста и психомоторного развития



В случае консервативного разрешения энтероколита в отдаленном периоде возможно формирование стеноза в зонах наибольшего поражения кишечной стенки (до 30 %). Это осложнение чаще проявляется в виде частичной кишечной непроходимости через 1,5-3 месяца после перенесенного острого процесса. Учитывая наиболее частые локусы повреждения кишечной стенки (толстая кишка), для подтверждения стеноза и выявления его локализации показано проведение ирригографии. Необходимо информировать родителей пациентов о возможных отдаленных осложнениях.

Спасибо за внимание!

