

## НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ НОВОРОЖДЕННЫХ

Чубарова А.И.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Чубарова Антонина Игоревна

E-mail: <ach-08@yandex.ru>

### РЕЗЮМЕ

Некротизирующий энтероколит (НЭК) новорожденных представляет собой воспалительное заболевание кишечника и является одним из самых грозных заболеваний в неонатальной гастроэнтерологии. Средняя частота заболеваемости некротизирующим энтероколитом составляет 2,4:1000 новорожденных (от 1 до 10:1000), или около 2,1% (от 1 до 7%) от общего числа детей, поступающих в неонатальные отделения интенсивной терапии. Частота встречаемости заболевания нарастает с уменьшением срока гестации ребенка при рождении. На долю доношенных новорожденных приходится 10–20% случаев заболевания НЭК. В работе обобщены результаты собственных исследований и данных литературы, посвященных этой проблеме.

**Ключевые слова:** некротизирующий энтероколит; новорожденный; дети.

### SUMMARY

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a neonatal inflammatory bowel disease and is one of the most threatening disease in neonatal gastroenterology. The average incidence of necrotizing enterocolitis 2,4:1000 infants (1 to 10:1000), or about 2.1% (from 1 to 7%) of the total number of children entering the neonatal intensive care unit. The incidence of disease increases with decreasing gestational age at birth. The share of full-term infants accounts for 10-20% of cases of NEC. This paper summarizes the results of own researches and the literature dedicated to this problem.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis; newborn; children.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Некротизирующий энтероколит (НЭК) новорожденных представляет собой воспалительное заболевание кишечника, является одним из самых грозных заболеваний в неонатальной гастроэнтерологии. Средние показатели летальности при НЭК составляют от 10 до 45% и зависят, помимо степени зрелости, также от стадии и распространенности процесса. Дети, развившие перфорации кишечника и перитонит, имеют наиболее высокую летальность, особенно при распространении воспалительного процесса на тощую кишку и проксимальнее: на 12-перстную кишку и желудок (до 63%).

Средняя частота заболеваемости некротизирующим энтероколитом составляет 2,4:1000 новорожденных (от 1 до 10:1000), или около 2,1%

(от 1 до 7%) от общего числа детей, поступающих в неонатальные отделения интенсивной терапии. Частота встречаемости заболевания нарастает с уменьшением срока гестации ребенка при рождении. На долю доношенных новорожденных приходится 10–20% случаев заболевания НЭК.

НЭК рассматривают как полиэтиологическое воспалительное заболевание кишечника. К факторам риска развития НЭК относят: 1) недоношенность, 2) гипоксию/асфиксию, 3) бактериальную колонизацию кишечника патогенной микрофлорой, 4) энтеральное питание.

Недоношенность как таковая может являться благоприятным фоном для развития заболевания в связи с:

- большей частотой внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах;
- особенностями формирования биоценоза кишечника в условиях проведения интенсивной терапии;
- особенностями взаимодействия клеток кишечника с иммунокомпетентными клетками у новорожденных и избыточной активностью воспалительного ответа,
- незрелостью нервной системы кишечника и механизмов регуляции моторики кишечника;
- нарушением механизмов адаптации к энтеральному питанию у недоношенных в связи с незрелостью и отсутствием раннего естественного вскармливания;
- несовершенством местного иммунитета.

Одним из ведущих звеньев патогенеза НЭК, по мнению большинства авторов, является нарушение микроциркуляции в кишечнике. Гипоксия, особенно внутриутробная, может существенно изменять кровоснабжение желудочно-кишечного тракта. У детей, перенесших внутриутробную гипоксию, изменения кровотока в системе мезентериальных сосудов сохраняются и постнатально, при этом в этой группе детей гораздо чаще (в 86% по сравнению с 24% в контрольной группе) встречаются симптомы дизадаптации желудочно-кишечного тракта к энтеральному питанию. Гипоксия как мощный стрессорный фактор активирует иммунную систему, что отражается в повышении синтеза провоспалительных цитокинов и других регуляторных веществ. Однако ишемия кишечной стенки не является единственным патогенетическим фактором при НЭК. Клинические и патоморфологические изменения при НЭК свидетельствуют о синергизме действия ишемии и бактериальных факторов агрессии в ходе развития заболевания.

Ишемия с последующей реперфузией способствует поддержанию повышенной проницаемости кишечной стенки, характерной для недоношенных детей. Повышенная проницаемость облегчает транслокацию бактерий в стенку кишки, а затем в системный кровоток. Важно при этом, что массивное обсеменение полости кишечника бактериями может привести к транслокации даже при отсутствии изменения проницаемости и нарушений межклеточных контактов, например у ряда доношенных детей с НЭК.

У детей с НЭК в высоком проценте случаев высеваются микроорганизмы, способные оказывать повреждающее действие на стенку кишки: *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Enterobacter*. Однако статистический анализ факторов риска возникновения НЭК не позволяет выявить какой-либо один микроорганизм, обсеменение которым являлось бы независимым фактором риска возникновения энтероколита. Особая роль в инициации воспалительного процесса в кишечной стенке при НЭК принадлежит липополисахариду (ЛПС)

грамотрицательных бактерий. Содержание ЛПС в стуле детей с НЭК существенно выше, чем у детей без НЭК; отмечается также разница выраженности экскреции липополисахарида со стулом при разных стадиях заболевания. ЛПС в результате взаимодействия с TLR2-рецепторами на энтероците активирует продукцию циклооксигеназы 2, обеспечивающей реакцию синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов в энтероците. При НЭК обнаружен более высокий уровень (по сравнению с уровнем при пороках развития кишки) интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), более высокий уровень mRNA фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-8, IL-11, IL-18, IL-12. 84% детей с НЭК имеют все признаки не только локальной, но и системной воспалительной реакции, при развитии перфораций кишечника частота встречаемости системной воспалительной реакции достигает 100%.

НЭК развивается в 70–80% случаев после начала энтерального питания, поэтому принято факт наличия энтерального питания относить к факторам риска развития НЭК. Однако возможно возникновение заболевания и на полном парентеральном питании (ППП). Практика последних десятилетий, а также ряд научных работ доказывают важную роль практики вскармливания в развитии НЭК. Более осторожное назначение энтерального питания под строгим контролем усвоения снизило частоту возникновения заболевания во многих неонатальных центрах. В настоящее время не вызывает сомнений необходимость строгого клинического и лабораторного контроля за усвоением энтерального питания недоношенными детьми.

Увеличение доли грудного молока в питании детей с очень низкой массой тела снижает частоту НЭК и сепсиса по сравнению с детьми, вскармливаемыми смесями для недоношенных. Частота НЭК падает прямо пропорционально в зависимости от доли грудного молока в питании недоношенных. Профилактическая роль естественного вскармливания заключается, вероятно, в способности снижать провоспалительный ответ и обеспечивать репарацию слизистой.

НЭК гистологически характеризуется воспалением и обширным повреждением тканей стенки кишки. Специфичными гистопатологическими изменениями на начальных стадиях являются отек и отслойка эпителия ворсин, выраженная лейкоцитарная инфильтрация, затем появляются признаки деструкции ворсин, отека подслизистой оболочки, появление в ней микрогеморрагий, микротромбозов, стаза крови в капиллярах. При тяжелом течении может произойти полное исчезновение структуры ворсинок, изъязвления слизистой, визуализируются пузырьки газа (пневматоз), в

подслизистой оболочке и под серозной оболочкой. Пневматоз кишечной стенки часто обнаруживается при НЭК у новорожденных, но не является специфическим симптомом, так как встречается и при других патологиях и в более старшем возрасте. Некоторые авторы расценивают пневматоз желудка как маркер фульминантного течения НЭК. Серозная оболочка утолщается за счет отека. На стадии прогрессирования на фоне диффузного воспаления кишечной стенки возникают участки некроза и перфорации. При прогрессировании процесса развивается трансмуральный некроз кишечной стенки с последующей перфорацией. В некоторых случаях множественные некротические сегменты кишки перемежаются с пораженными, но жизнеспособными тканями. Как при наличии перфорации, так и при массивном некрозе кишки без перфорации развивается перитонит.

Наиболее частой локализацией перфораций являются терминальный отдел подвздошной кишки, слепая кишка, печеночный и селезеночные углы толстой кишки.

У больных с НЭК выявлены типичные симптомы вторичной нейронной дисплазии. Обнаруживаются дегенеративные изменения подслизистого и межмышечного сплетения нервной системы кишки. Сплетения теряют глиальные клетки и нейроны, в ганглиях обнаруживаются участки лизиса в

центре, ганглии напоминают «пустые корзины». Обнаруживаются повреждения, напоминающие фокальный аганглиоз. Снижается продукция ингибирующих мышечный тонус нейромедиаторов: вазоактивного интестинального пептида и оксида азота. Изменения в подслизистом сплетении доминируют, и они тем выраженнее, чем сильнее повреждение слизистой. Таким образом, при НЭК наблюдаются дегенеративные изменения нервных сплетений кишечника, возможно, вторичные по отношению к гипоксемии.

Процессы репарации в кишечной стенке в период реконвалесценции происходят медленно. Деструктивные изменения слизистой (отек, отслойка эпителия ворсин) могут сохраняться до месяца и более. В исходе воспаления в некоторых фрагментах кишки могут формироваться участки стеноза.

**Классификация НЭК** предложена впервые в 1978 году М. Bell и соавторами. Согласно классификации Белла, различают следующие стадии НЭК:

**I стадия:**

1. наличие крови в стуле;
2. большой остаточный объем в желудке при зондовом питании;
3. вздутие и напряжение живота, пальпация плотных петель кишечника;
4. на рентгенограмме — растяжение кишечных петель, пневматоз кишки.

**КЛАССИФИКАЦИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА (НЭК) (M. WALSH, R. KLEIGMAN, 1986)**

Стадии течения НЭК		Симптомы		
		общие	со стороны ЖКТ	Rg-логические
Подозреваемый НЭК	1А	Неустойчивая t°, апноэ, брадикардия, вялость.	Незначительное вздутие живота	Кишечные петли обычные или расширены, возможно появление горизонтальных уровней жидкости
	1Б	Те же	Те же + примесь крови в кале	Те же
Явный НЭК	2А обратимая стадия	Те же	Те же + парез кишечника с или без реакции на пальпацию живота	Расширение кишечных петель с множественными горизонтальными уровнями, пневматоз кишечной стенки
	2Б необратимая стадия	Те же + умеренно выраженный ацидоз и тромбоцитопения	Те же	Те же + газ в воротной вене, асцит
Прогрессирующий НЭК	3А	Те же + смешанный ацидоз, тромбоцитопения, нейтропения, артериальная гипотензия, коагуляционные нарушения	Разлитой перитонит, резкое вздутие живота, кровавый стул, парез кишечника с реакцией на пальпацию живота	Расширение кишечных петель, множественные горизонтальные уровни, пневматоз кишечной стенки, газ в воротной вене, выраженный асцит
	3Б	Те же + ДВС-синдром	Разлитой перитонит, резкое вздутие живота, кровавый стул, парез кишечника с реакцией на пальпацию живота.	Расширение кишечных петель, множественные горизонтальные уровни, пневматоз кишечной стенки, газ в воротной вене, выраженный асцит, пневмоперитонеум

**II стадия:**

1. нарастание увеличения живота и напряжения передней брюшной стенки, ее покраснение или цианоз на фоне ухудшения состояния;
2. нарастающие тромбоцитопения и ацидоз;
3. на рентгенограмме — наличие жидкости в брюшной полости.

**III стадия:**

1. развитие перфорации и перитонита;
2. развитие шока.

В последующем предложена классификация Walsh и Kleigman (1986), учитывающая стадийные изменения общеклинических, гастроэнтерологических и рентгенологических симптомов (см. табл.).

**КЛИНИКА НЭК**

В отечественной практике в клиническом течении НЭК принято выделять 4 стадии. Принципиальным отличием от классификации Бэлла является выделение стадии продрома, когда нет достоверных признаков НЭК. Большой вклад в изучение проблемы НЭК внесли представители отечественной школы детских хирургов, в частности Т.В. Красовская. Выделение данной стадии снижает риск несвоевременной диагностики и позволяет вовремя изменить тактику ведения больного.

1. Стадия продрома.
  - Вздутие живота.
  - Увеличивается объем застойного содержимого в желудке.
  - Срыгивание.
  - Стул зеленый со слизью.
  - Иногда сначала появляются симптомы со стороны дыхательной системы — увеличивается работа дыхания, требуются более жесткие параметры ИВЛ, возникают приступы апноэ.
2. Стадия клинических проявлений.
  - Вялое сосание.
  - Частое срыгивание, в том числе с примесью желчи.
  - Потеря в весе.
  - Урежение стула.
  - Кровь в стуле (определяемая визуально или по реакции на скрытую кровь).
  - Иногда стул жидкий, развивается эксикоз.
3. Стадия предперфорации.
  - Рвота кишечным содержимым и желчью.
  - Рвота «кофейной гущей».
  - Резкое вздутие живота.
  - Напряжение, болезненность передней брюшной стенки.
  - Отечность, синюшность передней брюшной стенки.
  - Перистальтика вялая или ее нет.
  - Стула нет или скудный с алой кровью.
  - Анус сомкнут, легкая ранимость слизистой кишки.
4. Стадия перфорации и перитонита.
  - Перитонеальный шок.
  - Признаки наличия воздуха в брюшной полости.

Детей с НЭК следует рассматривать как группу высокого риска по развитию сепсиса. У 84% детей с НЭК выявляются признаки системной воспалительной реакции. У 60% детей в период течения НЭК выявляются другие гнойно-воспалительные заболевания. Как минимум у 75% детей с НЭК наблюдается полиорганная недостаточность с вовлечением 2 и более систем; для НЭК типичны нарушения кислотно-щелочного равновесия — метаболический ацидоз, гипо- и гипергликемия, ДВС-синдром. Частота встречаемости системного воспаления и полиорганной недостаточности нарастает с прогрессированием заболевания.

Течение заболевания чаще циклическое, однако возможны рецидивы заболевания, в том числе после закрытия кишечных стом.

**Диагностика** основана на оценке вышеуказанных факторов риска, клинической картины, рентгенологическом исследовании. Также используется ультразвуковое исследование брюшной полости, в сомнительных случаях — лапароцентез.

Рентгенологические признаки НЭК.

1. Расширение кишечных петель (55–100% случаев).
  2. Снижение газонаполнения и асимметричное расположение кишечных петель
  3. Пневматоз кишечной стенки (19–98%).
  4. Газ в портальной системе (61% при тотальном поражении).
  5. Пневмоперитонеум (12–30%).
  6. Жидкость в брюшной полости (11%), косвенными признаками наличия которой являются:
    - сильное вздутие живота при отсутствии газонаполнения кишечных петель;
    - переполненные газом петли кишечника в центре брюшной полости;
    - разделение кишечных петель.
1. Персистирующая дилатация кишечных петель.
  2. Наличие неподвижной (статичной) петли.
  3. Токсическая дилатация толстой кишки.
  4. Расширение желудка.

Рентгеноконтрастное исследование с метризамидом используется для диагностики перфорации полого органа. В стадии реконвалесценции и при подготовке к оперативному вмешательству по закрытию ранее наложенной кишечной стомы для оценки проходимости кишечника используется рентгеноконтрастное исследование отводящего отдела.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости также могут быть выявлены газ в брюшной полости, наличие жидкости, симптом «мишени», утолщение стенок кишечных петель, пневматоз, газ в системе портальной вены.

Для комплексной диагностики и мониторинга состояния оценивается наличие следующих данных дополнительных методов обследования:

1. Признаков воспалительной реакции в клиническом анализе крови (лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофилез или нейтропения, лимфопения, сдвиг формулы влево, тромбоцитопения).
2. По данным биохимического анализа крови — воспалительного синдрома (повышение С-реактивного белка, прокальцитонина,  $\alpha 2$ -фракции глобулинов), гипонатриемии, признаков нарушения экскреторной функции почек, синдрома цитолиза, синдрома холестаза.
3. Метаболического ацидоза по данным КОС.
4. Положительная реакция на скрытую кровь в кале.
5. Признаков ДВС-синдрома в коагулограмме.
6. Положительных результатов посева крови.
7. Для подбора адекватной антибактериальной терапии показано проведение посевов из ануса, кишечной стомы (при ее наличии) с определением антибиотикочувствительности микрофлоры. Желательно определение метаболитов анаэробной флоры и грибов в крови.

## ЛЕЧЕНИЕ

При подозрении на НЭК немедленно проводят следующие *консервативные мероприятия*:

1. Прекращают энтеральное питание и отменяют прием препаратов *per os*.
2. Проводят декомпрессию желудка (назо- или орогастральный зонд открывают и опускают отверстие зонда ниже уровня желудка ребенка, объем и характер отделяемого фиксируют).
3. Проводят посиндромную терапию: респираторную поддержку, купирование нарушений гемодинамики, коррекцию КОС, электролитных нарушений, эксикоза, нарушений гемостаза, болевого синдрома.
4. Проводят полное парентеральное питание (соответственно постконцептуальному возрасту и с учетом наличия сепсиса, полиорганной недостаточности).
5. Текущие антибиотики заменяют с учетом возможной роли анаэробной флоры в сочетании с госпитальными штаммами  $G^-$  и  $G^+$  бактерий с последующей сменой с учетом чувствительности.

Проведение очистительных клизм при энтероколите может спровоцировать перфорацию кишечника.

*Показания к хирургическому лечению:*

1. Опухолевидное образование брюшной полости.
2. Воспалительные изменения брюшной стенки. Уплотнение, отек или фиброзное воспаление подкожной клетчатки брюшной стенки — грозные признаки, которые обычно появляются при наличии подлежащего абсцесса, перитонита или гангрены кишки.

3. Специфическая рентгенологическая картина (пневмоперитонеум, признаки асцита, симптом «статичной петли»).

4. Лабораторные данные. Остро возникшая тромбоцитопения, коагуляционные нарушения, тяжелая гипонатриемия и стойкий ацидоз подтверждают наличие некроза кишечной стенки.

5. Абдоминальный парацентез. О некрозе кишечной стенки свидетельствуют следующие данные: мутная жидкость коричневого цвета, выявление при окраске по Граму внеклеточных бактерий, большое число лейкоцитов, преобладание нейтрофилов — более 80%.

Возобновление ЭП у больных с НЭК проводится постепенно. Назначение ЭП возможно в случае полного купирования болевого синдрома, отсутствия признаков раздражения брюшины, синдрома срыгивания, геморрагического синдрома, восстановления перистальтики (обычно не ранее 3 суток), купирования системного воспаления и ДВС-синдрома. После устранения перечисленных клинических симптомов возможно начало энтерального питания. В ряде учреждений предваряют питание введением изоосмолярной жидкости: физиологического раствора или глюкозо-солевого раствора в объеме, соответствующем трофическому питанию (около 0,5 мл/кг/час), в течение 0,5–1 суток. При удовлетворительном усвоении жидкости: отсутствии застойного содержимого в желудке, срыгивания, нарастания вздутия живота, сохранении удовлетворительной перистальтики, наличии самостоятельного стула без примеси крови возможно назначение продуктов для энтерального питания. Появление перечисленных симптомов НЭК на любом из этапов проведения питания является показанием к его отмене и возобновлению полного парентерального питания. В качестве первого продукта для энтерального питания в случае наличия молока у матери возможно назначение нативного грудного молока собственной матери в сочетании с препаратами лактазы. При отсутствии нативного грудного молока после периода парентерального питания предпочтительно вскармливание смесями на основе гидролизата белка высокой степени в разведении водой 3:1 (25%-ная смесь), затем 1:1 (50%-ная смесь), потом в стандартной концентрации. После полного купирования воспалительного процесса и перевода на полное энтеральное питание смесями на основе гидролизата белка недоношенным постепенно вводятся смеси для недоношенных детей, доношенным детям — стандартные адаптированные смеси или безлактозные смеси в зависимости от наличия вторичной лактазной недостаточности. По показаниям назначаются панкреатические ферменты, проводится коррекция дисбиотических нарушений. Вскармливание детей, перенесших в связи с перфорацией или некрозом кишечника оперативное вмешательство, проводится по соответствующим

протоколам ведения детей с пострезекционным синдромом.

*Исходы.* У детей, перенесших НЭК, но не потребовавших резекции кишечника, могут сохраняться нарушения моторики кишечника, вторичная лактазная недостаточность в течение 1–3 месяцев после заболевания, но к 3 месяцам в большинстве случаев переваривающая и всасывательная функции нормализуются. У детей, перенесших резекцию кишечника в связи с некрозом кишки, перфорацией, перитонитом, прогноз будет определяться

объемом резекции (наиболее неблагоприятны варианты с обширной резекцией тощей кишки), уровнем наложения стомы (если первое оперативное вмешательство проводилось с выведением стомы), состоянием отдела кишки, находящегося дистальнее перфорации. Дети с НЭК являются наиболее многочисленной группой среди детей, формирующих синдром короткой кишки (кишечную недостаточность в связи с потерей поверхности всасывания).

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Walsh M, Kleigman R.* Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediat Clin N Amer*, 1986; 33: 179–201.
2. *Красовская Т.В., Кобзева Т.Н.* Диагностика и интенсивная терапия в хирургии новорожденных. — М., 2001.
3. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999.