

Martwicze zapalenie jelit: choroba dziedziczna czy nabyta?

David K. Stevenson, MD*,
Martin L. Blakely, MD†

Autorzy deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu

MARTWICZE ZAPALENIE JELIT

Martwicze zapalenie jelit (*necrotizing enterocolitis, NEC*) jest najstąbiej poznanym zaburzeniem występującym u wcześniaków. Choć nie wiadomo, kiedy zostało zaobserwowane po raz pierwszy, w 1964 r. opisali je Berdon i wsp. z Babes Hospital w Nowym Jorku,¹ a następnie rozszerzyli o swoje dalsze doświadczenia w kolejnych doniesieniach.^{2,3} Ciekawych obserwacji dotyczących stosunkowo dużej grupy wyleczonych z tej choroby dostarczyli też badacze z Seattle,⁴ a w późnych latach 60. ubiegłego stulecia odnotowano zwiększającą się częstość występowania tego zaburzenia.⁵ W tych późniejszych doniesieniach podkreślano rolę interpretacji wyników badań radiologicznych, a za najbardziej charakterystyczny obraz uznano śródścienną odmę jelit. Następnie zwrócono uwagę, że podjęcie postępowania zachowawczego zamiast interwencji chirurgicznej wymaga ustalenia tymczasowego rozpoznania zanim pojawią się ewidentne cechy odmy.⁶

Nawet w najwcześniejszych doniesieniach szczególną uwagę zwracała bardzo mała urodzeniowa masa ciała (*very low-birthweight, VLBW*) noworodków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży (<1500 g), choć chorowały również dzieci większe i dojrzalsze. Zarówno wówczas, jak i obecnie etiologia NEC pozostaje nieznana.^{7,8} Zasadniczą rolę wydaje się odgrywać niedokrwienie jelita, a także zakażenie bakteryjne i sposób karmienia. Chociaż zakażenie odgrywa ważną rolę, nie zawsze można wyodrębnić wywołujący je drobnoustrój. Mimo to okresowość pojawiania się choroby w żłobkach i możliwość ograniczenia jej występowania za pomocą środków kontrolujących zakażenia⁹ wyraźnie sugerują potencjalne znaczenie zakażenia (prawdopodobnie wirusowego). Dobrze znana jest możliwość uchronienia noworodków z VLBW przed NEC za pomocą ludzkiego mleka,¹⁰ a częstość występowania tej choroby zmniejsza też minimalne żywienie dojelitowe stosowane przez kilka dni.¹¹

Z jednej strony pomysł, że NEC jest rodzajem zapalnej choroby jelit, wydaje się atrakcyjny. Pewne dane sugerują, że leczenie kortykosteroidami przed urodzeniem może zmniejszyć częstość występowania NEC,^{12,13} co podtrzymałoby tę hipotezę. Badano też udział w powstawaniu NEC wolnych rodników tlenowych¹⁴ lub zwiększonych stężeń cytokin prozapalnych.¹⁵ Niedawne doniesienie wskazuje, że ochronny wpływ ludzkiego mleka może zależeć od zawartych w nim przeciwwzapalnych cytokin.¹⁶

W dziale Perspektywy historyczne David Stevenson przedstawia własne spostrzeżenia dotyczące tej problematycznej choroby. Jego ojciec był ważnym współautorem wczesnych doniesień pochodzących z Seattle, po czym obaj przedstawili wspólny pogląd w dwóch dodatkowych opracowaniach.^{17,18} Obecne doniesienie zawiera też chirurgiczny punkt widzenia, który opracował Martin Blakely.

Alistair G.S. Philip, MD, FRCP(E)
Redaktor NeoReviews

*Department of Pediatrics, Division of Neonatal and Developmental Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, Calif.

†Departments of Surgery and Pediatrics, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tenn.

Piśmiennictwo

- Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology*. 1964;83:879-887
- Mizrahi A, Barlow O, Berdon WE, Blank WA, Silverman WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pediatr*. 1965;66:697-705
- Touloukian RJ, Berdon WE, Amoury RA, Santulli TV. Surgical experience with necrotizing enterocolitis in infant. *J Pediatr Surg*. 1967; 2:389-398
- Stevenson JK, Graham CB, Oliver TK, Goldenberg VE. Neonatal necrotizing enterocolitis: a report of twenty-one cases with fourteen survivors. *Am J Surg*. 1969;118:260-272
- Bell RS, Graham CB, Stevenson JK. Roentgenologic and clinical manifestations of neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 43 cases. *Am J Roentgenol*. 1971;112:123-134
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187:1-7
- Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 1984;310:1093-1103
- Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res*. 1993;34:701-708
- Book LS, Overall JC Jr, Herbst JJ, Britt MR, Epstein B, Jung AL. Clustering of necrotizing enterocolitis: interruption of infection-control measures. *N Engl J Med*. 1977;297:984-986
- Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1990;336:1519-1523
- Berseth CL, Bisquera JA, Paje V. Prolonging small feeding volumes early in life decreased the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;111:529-534
- Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics*. 1984;73:682-688
- Halac E, Halac J, Begue EF, et al. Prenatal and post-natal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr*. 1990;117:132-138
- Saugstad OD. Oxygen toxicity in the neonatal period. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:881-892
- Edelson MD, Bagwell CE, Rozycki HJ. Circulating pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 1999;103:766-771
- Fituch CC, Palkowetz KH, Goldman AS, Schanler RJ. Concentration of IL-10 in preterm human milk and in milk from mothers of infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*. 2004;93:1496-1500
- Stevenson JK, Stevenson DK. Necrotizing enterocolitis in the neonate. *Surg Annu*. 1977;9:147-169
- Stevenson DK, Graham CB, Stevenson JK. Neonatal necrotizing enterocolitis: 100 new cases. *Adv Pediatr*. 1980;27:319-340

Wprowadzenie

Martwicze zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy nie uważa się za typowe zaburzenie dziedziczne. W rzeczywistości stan zdrowia wynika z interakcji między wrodzonymi predyspozycjami biologicznymi a czynnikami środowiskowymi – życie dosłownie polega na utrzymaniu równowagi między nimi. Ja (DKS) „odziedziczyłem” niejako tę chorobę po moim ojcu, chirurgu ogólnym, należącym do grona pierwszych chirurgów dziecięcych, stawiających czoła tej straszliwej dolegliwości, która osiąga najmniej dojrzałych i najmniejszych, przedwcześnie urodzonych noworodków. Owo dziedziczenie stało się jasne jeszcze zanim podjąłem decyzję o zostaniu lekarzem, po czym w pełni ukształtowało się podczas studiów medycznych, szkolenia w pediatrii, a następnie w neonatologii.

John Stevenson był jednym z pionierów chirurgii dziecięcej usiłujących znaleźć chirurgiczne rozwiązanie w czasach, gdy u małych wcześniaków ustalano rozpoznania, często beznadziejne. W grupie najbardziej niedojrzałych noworodków rozpoznanie NEC oznaczało (i nadal oznacza) bardzo duży wskaźnik umieralności. W związku z obserwowanym w latach 60. XX wieku, na oddziale intensywnej opieki nad noworodkiem (neonatal intensive care nursery, NICU) University of Washington, zwykle piorunującym i prowadzącym do zgonu przebiegiem choroby, podejmowane przez mojego ojca leczenie chirurgiczne było agresywne i radykalne. Proponował on przyjęcie dwuetapowej techniki, polegającej na wczesnej laparotomii i usunięciu całego, wyraźnie zmienionego martwiczo jelita, a następnie, zwykle po kilku dniach, wykonaniu wtórnej laparotomii, podczas której usuwano wszelkie dodatkowe fragmenty jelita. Takie postępowanie, opracowane przez utalentowanego, wprawnego i delikatnie operującego chirurga, ściśle współpracującego z neonatologami z University of Washington, znacząco zmniejszyło dotychczasową dużą umieralność w tej grupie dzieci. Te pierwsze doświadczenia przedstawiono w doniesieniu z 1969 r.¹ W tym czasie byłem w połowie studiów na Stanford University, interesowałem się głównie filozofią i naukami humanistycznymi i nie myślałem wiele o NEC. Patrząc wstecz, przypominam sobie rozmowę z ojcem na temat tej choroby, której pojęcie wróżyło stan zapalny i śmierć. Pamiętam konsternację ojca dotyczącą przyczyn powstawania tej choroby i jego przeczucia, że leczenie chirurgiczne, choć wyraźnie łagodziło jej przebieg, nie rozwiązuje problemu właściwie. Potem, w trakcie stażu specjalizacyjnego z pediatrii, a następnie po zajęciu się neonatologią, zacząłem dowiadywać się coraz więcej o NEC i w większym stopniu zdawałem sobie sprawę z konsternacji i frustracji ojca jako chirurga, bowiem w chwili rozpoznania choroba była już w schyłkowym stadium, a możliwości zapobiegania temu procesowi lub przerwania go dawno minęły.

Chirurdzy rzeczywiście stawali w obliczu trudnej decyzji, podejmując ryzyko związane z operacją i konieczno-

ścią jatrogennego okaleczenia niezwykle delikatnego chorego oraz usunięcia niemal całej martwiczej tkanki zagrażającej jego życiu. Wszyscy byli świadomi, że w trakcie operacji niełatwo odróżnić wyraźnie zmienione martwiczo jelito, nie można też wykonać prostej resekcji z uwagi na rozległość zmian jelitowych, gdyż prowadziłyby to do wystąpienia niepożądanych odległych powikłań, w tym zespołu krótkiego jelita i zgonu. Te dylematy chirurgów dziecięcych pojawiały się na sali operacyjnej po odsłonięciu jelita, gdy stawało się jasne, że zajęta jest duża jego część nie zaś tylko segmenty, a zakres uszkodzenia jelita waha się od typowej martwicy i perforacji do niewielkich przebarwień i krwotoków do ściany jelita. Chociaż uczono mnie, że zmiany zajmują zwykle dalszy odcinek jelita krętego i bliższą część okrężnicy, NEC może pojawić się w każdym miejscu między żołądkiem a odbytnicą. Ojciec sprytnie zauważył, że występowanie błony surowiczej umożliwia rozpoznanie chorej części jelita, zatem jak zwykle posłużył się warunkami anatomicznymi. Ponadto, zawsze byłem pod wrażeniem zręczności jego dłoni, które wydawały się wielkie w zestawieniu z małymi jelitami noworodka o bardzo małej urodzeniowej masie ciała. W czasach, gdy nie korzystano jeszcze z pomocy robotów, w trakcie operacji posługiwano się często zwykłym szkłem powiększającym. Ojciec operował delikatnie i szybko, a wysoką stawką było ratowanie życia.

Do dziś podejmowanie decyzji o operacji wcześniaka z NEC pozostaje trudne i powoduje nerwowość, ponieważ chirurg nadal podejmuje walkę z tą chorobą w późnym okresie jej przebiegu. Wiadomo na pewno, że utworzy kolejną ranę, przez którą musi usunąć jelito z wyraźnymi zmianami martwiczymi, co ma wydłużyć przeżycie, trzeba jednak uwzględnić wątpliwości i możliwość wystąpienia powikłań. Nie ma natomiast pewności, że uniknie się już występujących zmian. W końcu nie tak wiele się zmieniło od 30 lat, gdy po raz pierwszy zetknąłem się z tą chorobą dzięki ojcu chirurgowi. Potwierdzenie tej perspektywy wymaga jedynie powrotu do doniesienia opisującego 100 nowych chorych, u których rozpoznano to zaburzenie w latach 1969-1976.²

Lew Barness poprosił mnie o podzielenie się własnym doświadczeniem. Po śmierci ojca potrzebowałem pomocy chirurga, który mógłby uzupełnić mój komentarz. Ojciec na pewno by się zgodził. Nie jest to podróż, w którą można wyruszać samotnie.

Epidemiologia

NEC pozostaje jedną z plag dotykających noworodki, przede wszystkim urodzone przedwcześnie. Całkowita częstość jej występowania wśród noworodków z VLBW (tj. <1500 g) wynosi 6%, zaś wśród noworodków o ekstremalnie małej urodzeniowej masie ciała (extremely low-birthweight, ELBW) (tj. <1000 g) 8%.^{3,4} W grupie noworodków z ELBW wymagających operacji umieralność sięga 50%.⁵⁻⁹ W rzeczywistości choroba występuje częściej u najmniejszych i najbardziej niedojrzałych nowo-

rodków, a wśród właściwie rosnących wcześniaków częstość ta zwiększa się odwrotnie proporcjonalnie do wieku ciążowego i urodzeniowej masy ciała. Paradoksalnie, taka sama jest zależność między wiekiem ciążowym a urodzeniową masą ciała. Zatem noworodki z ELBW są obciążone największym ryzykiem wystąpienia tej choroby i wymagają przeprowadzenia operacji zagrażającej powikłaniami i zgonem.

Poza chorobowością związaną z przewodem pokarmowym NEC zwiastuje ubytki neurologiczne i opóźnienie rozwoju.^{2,10-12} U noworodków dotkniętych NEC urodzonych o czasie lub niemal o czasie (<10% przypadków) niemal zawsze występuje zamartwica i bardzo ciężka niewydolność serca, związana z zaburzeniem pojemności minutowej serca, z jaką można się zetknąć w przewodozależnych wadach lewego serca, których przed urodzeniem nie podejrzewano lub nie rozpoznano. Niejasna jest też rola zakażenia w przebiegu NEC. Chorobę postrzega się jako nietypowe zakażenie lub rodzaj uszkodzenia jelita powstający w związku z kolonizacją bakterii jelitowych, niekiedy naciekania przez szczepy oportunistyczne ściany jelita, przechodzenie do krwiobiegu oraz mózgu. W chwili rozpoznania większość dzieci nie ma jednak bakterii ani zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

NEC ujawnia się zwykle w ciągu pierwszych dwóch tygodni po urodzeniu, po wprowadzeniu karmienia mieszankami, może jednak pojawić się później, a także u dzieci karmionych pozajelitowo. Karmienie mlekiem matki nie zapewnia uniwersalnej ochrony. Częstość występowania w poszczególnych NICU jest różnaita, co trudno jasno wytłumaczyć. Sam przebieg kliniczny waha się od piorunującego i błyskawicznie zagrażającego życiu do podstępnego i stwarzającego napięcie oraz niepewność co do rozpoznania, pozostawiając czas na dyskusje i rozważenie, czy objawy radiologiczne rzeczywiście potwierdzają rozpoznanie. Ponieważ zagrożenie uszkodzeniem lub zgonem jest tak duże, zwykle wstrzymuje się odżywianie doustne nawet przy najmniejszym podejrzeniu choroby. Rozpoczyna się też pozajelitowe podawanie antybiotyku o szerokim zakresie działania, obejmującego również bakterie beztlenowe, oraz podejmuje inne nieswoiste działania wobec noworodków wykazujących nietypowe objawy choroby, a skłaniające ku jej rozpoznaniu. W ciągu 30 lat niewiele się zmieniło.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Towarzyszący NEC zespół objawów klinicznych nie jest swoisty. Należą doń wzdęcie brzucha, względne zwiększenie zalegania treści żołądkowej oraz dodatni wynik próby gwajakolowej w stolcu. Co ważne, skąpe stolce lub ich brak również składają się na obraz pozbawionego dynamiki jelita w przebiegu NEC. Zatem klasyczna triada objawów, z jaką spotykają się zwykle neonatolodzy, to wzdęcie brzucha, zwiększone zaleganie treści żołądkowej oraz skąpe stolce, wykazujące dodatni wynik próby gwajakolowej, lub brak stolca. Współlistnieje ona z objawami nieswoistej

choroby układowej. U noworodka, u którego stwierdza się nietolerancję pokarmu, letarg, bezdech, bradykardię i niestabilną temperaturę ciała, w rozpoznaniu różnicowym należy też uwzględnić niedrożność jelit, posocznice noworodkową lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, a także niektóre wady metaboliczne. Na obraz choroby mogą się również składać: oporna na leczenie kwasica metaboliczna oraz zmiany w układzie krwiotwórczym, takie jak granulocytopenia i małopłytkowość lub powikłane rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, a także zaburzenia elektrolitowe, np. hiponatremia. Typowe jest występowanie nieswoistych markerów stanu zapalnego, w tym zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego. Stan zapalny odgrywa zasadniczą rolę w patogenezie choroby, wpływa na uszkodzenia i towarzyszącą chorobowość.

Dalszym etapem w ustalaniu rozpoznania jest stwierdzenie patognomonicznych objawów radiologicznych. Najwcześniej pojawiają się objawy nieswoiste, co w połączeniu z obrazem klinicznym często jednak wystarczająco motywuje do rozpoczęcia leczenia. Rozdęcie jelit i poziomy płynów świadczą o adynamicznej niedrożności bez anatomicznej przeszkody. Niekiedy stwierdza się pogrubienie ściany jelita. Najbardziej swoistym objawem, nadal jedynym potwierdzającym rozpoznanie przed obejrzeniem jelita w trakcie operacji, jest śródścienna odma jelitowa (pneumatosis intestinalis, PI), występująca u większości chorych (90%), a także rzadziej spotykane (30%) pojawianie się gazu w żyłę wrotnej (hepatic portal venous gas, HPVG). Ustalenie rozpoznania wymaga obecności co najmniej jednej z trzech cech radiologicznych lub bezpośredniej kontroli jelita, w połączeniu z obrazem klinicznym. Obecnie rzadko rozpoznaje się chorobę dopiero na podstawie badania pośmiertnego. Rozwój objawów radiologicznych bywa gwałtowny i wyraźny lub podstępny i nieokreślony. Może być ich wiele lub występują pojedynczo. Ostatnio wyodrębniono kolejną jednostkę kliniczną, której patogenezę należy różnicować z NEC. Jest to izolowana perforacja jelita, patogeneza jej pozostaje jednak niepewna, a sposób leczenia jest dyskusyjny.

Radiolodzy często próbują określić stopień ciężkości zaburzenia na podstawie objawów radiologicznych. Należy jednak pamiętać, że jeśli powietrze dostaje się do przestrzeni pod błoną surowiczą jelita, będzie się przemieszczało w tej przestrzeni niezależnie od umiejscowienia uszkodzenia. Zatem obraz radiologiczny może świadczyć o rozległych, masywnych zmianach typu PI, towarzyszących bardzo ogniskowej martwicy. Ponieważ przebieg zespołu klinicznego może być różnie ciężki, nie musi on korelować z obrazem radiologicznym. Taki sam dystans należy zachować, poszukując miejsca uszkodzenia jelita jedynie na podstawie wyniku badania radiologicznego. Chociaż położenie zmienionej części jelita często próbuje się ustalić właśnie na podstawie tego badania, przemieszczanie się gazu w przestrzeni pod błoną surowiczą jelita praktycznie

u większości chorych uniemożliwia dokładne określenie miejsca uszkodzenia.

Niekiedy trudno odróżnić gaz w ścianie jelita od gazu zmieszanego z treścią w świetle jelita. Na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej (KUB) pęcherzyki występujące w obu rodzajach gazu są nie do odróżnienia. Uzupełnienie tego badania zdjęciem wykonanym poziomym promieniem zwiększa jednak możliwość wykazania przejrzystych, zakrzywionych linii, odpowiadających pęcherzykom w ścianie jelita. Zatem KUB i zdjęcie radiologiczne wykonane poziomym promieniem są cenne w rozpoznawaniu PI, choć nie są idealne w wykrywaniu wolnego powietrza pod przeponą. Oczywiście wolne powietrze można uwiidocznic w KUB w okolicy więzadła sierpowatego wątroby lub na zdjęciach wykonanych poziomym promieniem w okolicy pępka, tj. w najwyższym punkcie brzucha dziecka. W KUB bywa ono widoczne jako okrężny przezroczysty obszar, często niedostrzegany. W rozpoznawaniu wolnego powietrza pod przeponą bywa przydatne zdjęcie wykonane w pozycji leżącej na boku, zwykle jednak takie ułożenie przemieszcza jelito i interpretacja gazu w ścianie jelita jest trudna lub nieokreślona.

Śródścienną odmę jelitową obserwuje się najczęściej w prawym dolnym kwadrancie brzucha, co odpowiada uszkodzeniu końcowego odcinka jelita krętego i bliższej części okrężnicy. Może ono jednak wystąpić w każdym miejscu w przewodzie pokarmowym, od żołądka do odbytnicy. Również rozległość PI na zdjęciu radiologicznym nie koreluje z koniecznością wykonania operacji. Występowanie HPVG może jednak świadczyć o uszkodzeniu ściany jelita w większym zakresie, czemu towarzyszy większa chorobowość i konieczność podjęcia interwencji chirurgicznej. Chociaż perforacja ściany jelita jest bezwzględnym wskazaniem do operacji, trwa dyskusja, czy u małych noworodków z NEC należy wówczas stosować czasowy czy stały drenaż jamy otrzewnej.

Pochodzenie gazu składającego się na patognomiczny obraz radiologiczny NEC jest zawsze intrygujące. Chociaż część gazu przenikającego do ściany jelita, przestrzeni pod błoną surowiczą lub okolicy krocza może pochodzić z połkniętego powietrza, gaz ten zawiera duże ilości wodoru (H_2). W odpowiednich warunkach jest on wytwarzany przez drobnoustroje. Wykorzystując półilościowe techniki hodowli bakteryjnych, można wykazać, że wytwarzanie gazu zawierającego H_2 koreluje w przybliżeniu z wielkością kolonizacji w jelicie drobnoustrojów uwalniających H_2 . Jeśli gaz zawierający duże ilości H_2 przeniknie do krążenia, można się spodziewać gwałtownego zwiększenia wydalania H_2 podczas oddychania. Zatem występowanie gazu zawierającego H_2 w oddechu dziecka jest istotnym objawem kolonizacji drobnoustrojami wytwarzającymi H_2 , wśród których wiele może być patogenami. W istocie należy wykonywać serię testów wykrywających gaz zawierający H_2 w oddechu, aby rozpoznać nie tylko nieprawidłowe wchłanianie związane z relatywnie stałą zawartością cukru, ale również kolonizację

bakterii wytwarzających H_2 . Przyczyną HPVG jest prawdopodobnie przenikanie dużych ilości gazu zawierającego H_2 przez uszkodzoną błonę śluzową. Wprowadzając pojęcie HPVG sądziłem (DKS), że jest to zjawisko statyczne. Ojciec pouczył mnie jednak, że HPVG jest wyrazem szansy na znalezienie gazu podczas jego szybkiego przemieszczania się przez układ wrotny, w połączeniu z pojawianiem się drobnych pęcherzyków w łożysku naczyńowym krezki.¹³ Nic dziwnego, że zjawisku HPVG towarzyszy zwiększona umieralność. Prawdopodobnie odzwierciedla ono zwiększoną kolonizację bakterii wytwarzających H_2 w jelicie, zasięg uszkodzenia jelita lub uszkodzenie powierzchni błony śluzowej i przerwanie ciągłości jelita. Jeśli stosuje się antybiotyki o szerokim zakresie działania, utrzymywanie się H_2 w wydychanym powietrzu wskazuje na zakażenie opornymi drobnoustrojami lub niedostępność antybiotyku w organizmie. Śledzenie wskaźników wytwarzania gazu zawierającego H_2 u wcześniaków za pomocą seryjnych oznaczeń może dostarczyć informacji o wczesnych stadiach patogenezy NEC zanim pojawią się wyraźne radiologiczne cechy tej choroby, takie jak PI lub HPVG.¹⁴

Leczenie zachowawcze i podejmowanie decyzji o operacji

Wszystkie noworodki z NEC prawdopodobnie można leczyć zachowawczo, natychmiast wstrzymując karmienie doustne, jeśli wcześniej je włączono. Uzasadnione jest pozajelitowe podanie antybiotyków o szerokim zakresie działania, aby wyeliminować bakterie tlenowe i beztlenowe, najczęściej jednak pojedynczy szczep *Enterobacteriaceae*. Odsysanie treści żołądkowej odbarcza jelita, zaś podanie odpowiedniej ilości płynów uzupełnia ich objętość przemieszczoną do tzw. trzeciej przestrzeni w wyniku stanu zapalnego i obrzęku jelita, a także koryguje zaburzenia hematologiczne i elektrolitowe. Jeśli wzdęcie brzucha upośledza oddychanie lub dochodzi do bezdechu, konieczne jest wspomagane oddychanie. Antybiotyki podaje się zwykle przez 10-14 dni, z zastrzeżeniem, że gojenie wszelkich uszkodzeń błony śluzowej jelita, tj. odtworzenie jego nabłonka z krypt znajdujących się na szczytach kosmków, wymaga co najmniej 7-10 dni, czyli czasu dłuższego niż u dorosłych.¹⁵

Dla chirurga leczącego chorego na NEC najtrudniejsze jest podjęcie decyzji o operacji. Opiera się ona zwykle na danych klinicznych, radiologicznych i laboratoryjnych. Należy uwzględnić ogólny stan noworodka, który u małego wcześniaka może wpłynąć na decyzję o wprowadzeniu drenów do jamy brzusznej w pobliżu miejsca perforacji. Wolne powietrze w jamie brzusznej, wyraźne dowody świadczące o zapaleniu otrzewnej (takie jak obrzęk i rumień ściany brzucha), oporna na leczenie kwasica lub niewydolność oddechowa wymagająca wspomaganie oddechu, mogą skłonić chirurga do podjęcia interwencji operacyjnej. Pojawienie się PI lub HPVG nie jest samo w sobie wskazaniem do operacji, chociaż HPVG może

świadczą o ciężkości i zakresie przerwania błony śluzowej i uszkodzenia ściany jelita. Podczas operacji trudność sprawia oczywiście ocena żywotności jelita. Ponieważ NEC nie jest zaburzeniem odcinkowym i może występować wieloogniskowo, resekcję należy ograniczyć do wyraźnie zmienionych martwiczo fragmentów jelita, z wyłonieniem przetok kałowych (stomii) z bliższego i dalszego odcinka jelita. Możliwość progresji zmian martwiczych i nieszczelności zespolenia jelitowego po operacji sprawiają, że w NEC nie zaleca się podejmowania prób pierwotnego wytwarzania zespolenia jelitowo-jelitowego.

Im mniej dojrzały i mniejszy chory, tym intensywniejsza jest debata na temat laparotomii i drenażu jamy otrzewnej w NEC lub pojedynczej perforacji jelita. Chociaż dotąd jej nie rozstrzygnięto, w podejmowaniu decyzji o wykonaniu laparotomii lub drenażu jamy otrzewnej najważniejsze jest ustalenie patogenezy choroby umożliwiające odróżnienie NEC od pojedynczej perforacji jelita. Kluczowe znaczenie ma tu stosowanie procedur właściwych dla ustalenia odpowiedniego rozpoznania. Na razie nie ustalono pewnych objawów pozwalających na takie rozróżnienie przed operacją.

Leczenie chirurgiczne

Podobnie jak współautor tego artykułu (DKS), który nie jako odziedziczył zainteresowanie NEC po ojcu, doktorze Johnie K. Stevensonie, również ja (MLB) czuję się w jakiś sposób dotknięty tą dziedzicznością jako przedstawiciel kolejnej generacji chirurgów dziecięcych. Też podjąłem wyzwanie leczenia noworodków z NEC w dużym stopniu dzięki współpracy z doktorem Davidem Stevensonem i innymi neonatologami z National Institute of Child Health and Development's (NICHD) Neonatal Research Network.

Jak wspomniano wcześniej, wydaje się, że leczenie chirurgiczne i sposób postępowania znacząco się zmieniły od czasu, gdy w latach 60. i 70. XX wieku starszy dr Stevenson i wsp. przedstawili wyniki swojej pracy. Chociaż całkowita umieralność pooperacyjna wyraźnie się nie zmieniła, staranny przegląd doświadczenia chirurgicznego nabytego w ciągu ostatnich 30-40 lat ujawnia istotne różnice. W grupach chorych, przedstawianych przez doktora Stevensona w 1969 r. i wcześniej, mediana urodzeniowej masy ciała wyniosła 1530 g, a wieku ciążowego 32 tygodnie.¹ Wśród 21 chorych operowano 12, z których 9 przeżyło. Ważne w tym doniesieniu było spostrzeżenie, że u 5 spośród 12 (42%) operowanych wykonano resekcję jelita z ponownym jego zespoleniem (bez wytworzenia przetoki kałowej), starano się długo obserwować noworodki, a około 25% artykułu zajmuje omówienie potencjalnych etiologii NEC, co podkreśla znaczenie wyjaśnienia przyczyny tej choroby. Cechy te odróżniają omawiany artykuł od innych (w tym niektórych opracowanych przez MLB), w których nie obserwowano chorych poza okresem niemowlęcym ani nie poświęcano miejsca niejasnym przyczynom powstawania NEC.

Jednym z wniosków wynikających z tego bardzo wczesnego doświadczenia w chirurgicznym leczeniu NEC było zalecenie podejmowania wczesnej interwencji operacyjnej umożliwiającej uzyskanie korzystnych wyników. Autorzy kwestionowali jednak dobry wynik wczesnej operacji u noworodków z bardzo rozległą chorobą. To agresywne postępowanie przyniosło zaskakująco dobre wyniki, a przeżycie w tej grupie wyniosło 67%. Co ciekawe, w podręczniku chirurgii dziecięcej Roberta Grossa z 1953 r. nie wspomniano o NEC, mimo szczegółowego opisu bogatego doświadczenia chirurgicznego.¹⁶ Łącznie te opracowania przypominają, że chirurgiczne leczenie NEC oraz sama choroba stwarzają praktyczny problem od 40-50 lat, co stanowi dość krótki okres w porównaniu z wieloma innymi chorobami występującymi u ludzi.

Poza tym że dzieci operowane z powodu NEC są coraz mniejsze i bardziej niedojrzałe, istnieje prawdopodobnie choroba przypominająca NEC, o odmiennych cechach, znana jako pojedyncza perforacja jelita. Jest ona nabyta i pojawia się w przebiegu resuscytacji i leczenia wyjątkowo przedwcześnie urodzonych dzieci, a także podczas leczenia takich noworodków pewnymi metodami zachowawczymi (np. indometacyną z powodu przetrwałego przewodu Botalla lub steroidami z powodu zaburzeń układu oddechowego). Zdaniem większości chirurgów pojedyncza perforacja jelita oraz NEC to dwie odrębne jednostki chorobowe, chociaż jest to kontrowersyjne. Obrazy kliniczne są w dużym stopniu zbliżone i obecnie leczy się je podobnie zarówno zachowawczo, jak i operacyjnie. W przeprowadzonym niedawno badaniu obserwacyjnym próbowaliśmy prospektywnie odróżnić NEC od pojedynczej perforacji jelita i stwierdziliśmy, że jest to przynajmniej częściowo możliwe.¹⁷ Dzieci z pojedynczą perforacją jelita są w chwili urodzenia mniejsze i mniej dojrzałe, choroba jamy brzusznej ujawnia się u nich wcześniej, a jej objawy są charakterystyczne (np. nie występuje odma, a brzuch często nie jest wzdęty). Odróżnienie to wydaje się ważne z kilku powodów. Po pierwsze, w większości opracowań rokowanie po operacji pojedynczej perforacji jelita jest lepsze. Po drugie, typ chorego wpływa na wybór laparotomii lub drenażu jamy otrzewnej. Wielu chirurgów sądzi, że z punktu widzenia biologii leczenie pojedynczej perforacji jelita drenażem jamy otrzewnej jest bardziej uzasadnione niż stosowanie tej metody w NEC, gdzie niedokrwienie zajmuje co najmniej jeden segment jelita. Zdaniem innych chorych z pojedynczą perforacją jelita idealnie nadają się do laparotomii i są obciążeni niewielkim ryzykiem jej powikłań. Na koniec, ponieważ swoiste rozpoznanie wpływa na rokowanie (NEC lub pojedyncza perforacja), projektując i przedstawiając kolejne badania należałoby je rozróżnić. Na przykład, jeśli podczas randomizowanego badania porównuje się laparotomię z drenażem jamy otrzewnej bez przeprowadzenia przed operacją podziału na podgrupy w zależności od rozpoznania, możliwe że badane grupy nie będą zrównowa-

zone pod względem przedoperacyjnego rozpoznania. Zgodnie z tym, jeśli wyniki leczenia pojedynczej perforacji jelita są lepsze i w jednej z badanych grup przeważają chorzy z takim właśnie rozpoznaniem, uzyskany wynik może być błędnie uzależniony od metody leczenia, nie zaś od wstępnego rozpoznania. Ponadto, porównując grupy leczone w różnych ośrodkach istotne wydaje się przedstawienie struktury badanej kohorty z uwzględnieniem rozpoznania pojedynczej perforacji jelita lub NEC.

Jedną z największych kontrowersji wokół chirurgicznego leczenia dzieci chorujących na NEC wzbudza to, czy wykonywać laparotomię czy drenaż jamy otrzewnej. Doktor Stevenson przedstawił swoją grupę w 1969 r., a więc na blisko rok przed ukazaniem się doniesień o wykorzystywaniu drenażu otrzewnej. Ponieważ urodzone przedwcześnie noworodki z NEC lub pojedynczą perforacją jelita są w ciężkim stanie i obciążone dużym ryzykiem operacyjnym, w latach 70. XX wieku opracowano nową strategię chirurgiczną. Polegała ona na wprowadzeniu do jamy brzusznej drenu Penrose'a przez niewielkie nacięcie powłok, co można było zrobić na łóżku chorego, w znieczuleniu miejscowym. Domniemane korzyści takiego postępowania to mniejszy psychologiczny stres chorego, mniejsze ryzyko krwawienia w trakcie zabiegu, możliwość odwleczenia laparotomii i uzyskania przed nią pewnej poprawy, a niekiedy nawet jej uniknięcia. Chociaż metodę opracowano wstępnie jako uzupełnienie resuscytacji, coraz częściej staje się ona alternatywą dla laparotomii i sposobem ostatecznego leczenia NEC. W przeprowadzonym przez nas niedawno badaniu obserwacyjnym, z udziałem noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1000 g, dotkniętych NEC lub pojedynczą perforacją jelita, pierwotną interwencją chirurgiczną było najczęściej wprowadzenie drenu do jamy otrzewnej. Trwają dwa randomizowane badania poświęcone uzyskiwanym wśród noworodków wynikom (przeżyciu) po drenażu lub laparotomii. Mimo 30 lat stosowania drenażu otrzewnej i zaakceptowania tej metody w leczeniu tych chorób, są to pierwsze badania oceniające to zagadnienie. Moim zdaniem (MLB) każdy sposób chirurgicznego leczenia może się okazać przydatny, w zależności od liczby operowanych i cech choroby. Innym, pomijanym zagadnieniem związanym z wyborem metody leczenia i wymagającym wyjaśnienia jest długotrwała obserwacja i odległa ocena dzieci. Istnieje wiele przykładów metod skutecznych we wczesnym okresie po urodzeniu, których nie wykorzystuje się z uwagi na odległy szkodliwy wpływ, zwłaszcza zaburzenia neurologiczne i rozwoju.

Jednym ze zmiennych aspektów chirurgicznego postępowania w NEC jest usprawnienie metod prowadzenia badań klinicznych. Zaprojektowano dwa wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badania kliniczne porównujące laparotomię z drenażem. Jedno z nich organizował dr R. Lawrence Moss i uczestniczyło w nim wiele ośrodków ze Stanów Zjednoczonych. Było to jedno z pierwszych badań w chirurgii dziecięcej poświęconych temu zagadnieniu. Drugie badanie przeprowadzono

w Wielkiej Brytanii i wzięło w nim udział wiele ośrodków w różnych krajach. Oba badania powinny dostarczyć więcej dowodów niż dotychczas zebrano i pomóc w lepszym dobieraniu sposobu leczenia chirurgicznego. W ukończonym przez nas stosunkowo dużym badaniu obserwacyjnym podkreślamy potencjalne różnice w wynikach laparotomii i drenażu otrzewnej noworodków dotyczące układu nerwowego i rozwoju. Skupienie się na wpływie operacji przeprowadzonych w okresie noworodkowym na układ nerwowy i rozwój jest ważne i zalecane przez NICHD Neonatal Research Network.

Przyczyny

Dla kogoś, kto ma do czynienia z beznadziejnie chorymi noworodkami i operuje je co najmniej raz w tygodniu, największą frustracją jest niezrozumienie etiologii choroby, co sprawia, że wyniki leczenia się nie poprawiają. W innych dziedzinach medycyny, np. onkologii, odkrycia na polu etiologii i biologii poszczególnych chorób doprowadziły do wielu najważniejszych i znaczących osiągnięć. Jednym z najwyraźniejszych przykładów polepszenia wyników leczenia dzięki głębszemu zrozumieniu etiologii jest opracowanie mesylatu imatynibu. Ten lek swoiście hamuje kinazę tyrozynową, enzym odgrywający rolę w rozwoju przewłokłej białaczki szpikowej, jest też pierwszym lekiem dopuszczonym przez Food and Drug Administration do leczenia ukierunkowanego na cząsteczki przewodzenia sygnałów wewnątrzkomórkowych, swoistych dla rodzaju nowotworu. Określenie dokładnej patologii molekularnej cechującej NEC lub pojedynczą perforację jelita umożliwiłoby opracowanie swoistych metod ich ukierunkowanego leczenia, pozwoliłoby na wcześniejsze ich rozpoznawanie, a być może zapobiegłoby rozwojowi postaci tych chorób wymagających interwencji chirurgicznej.

Wydaje się, że zrozumienie etiologii NEC utrudnia kilka jej cech. Po pierwsze, wiele doświadczalnych modeli zwierzęcych nie naśladuje wystarczająco warunków występujących u ludzi. Po drugie, nie włożono wystarczająco wiele wysiłku w dostarczenie preparatów biologicznych (np. resekowanego jelita, krwi). Wyraźne poprawienie wyników leczenia noworodków chorujących na NEC wymaga znaczących kroków w kierunku zrozumienia biologii tego procesu chorobowego. Jednym ze sposobów jest dołączenie badań biologicznych do wszystkich badań klinicznych oceniających różne sposoby leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Podobnie jak w przedsięwzięciach podejmowanych przez Children's Oncology Group, wszystkie badania kliniczne z udziałem takich chorych powinny uwzględniać rozmaite aspekty biologii choroby. Należy stworzyć banki tkanek i ośrodki leczenia doskonalące się w rozpatrywaniu poszczególnych hipotez.

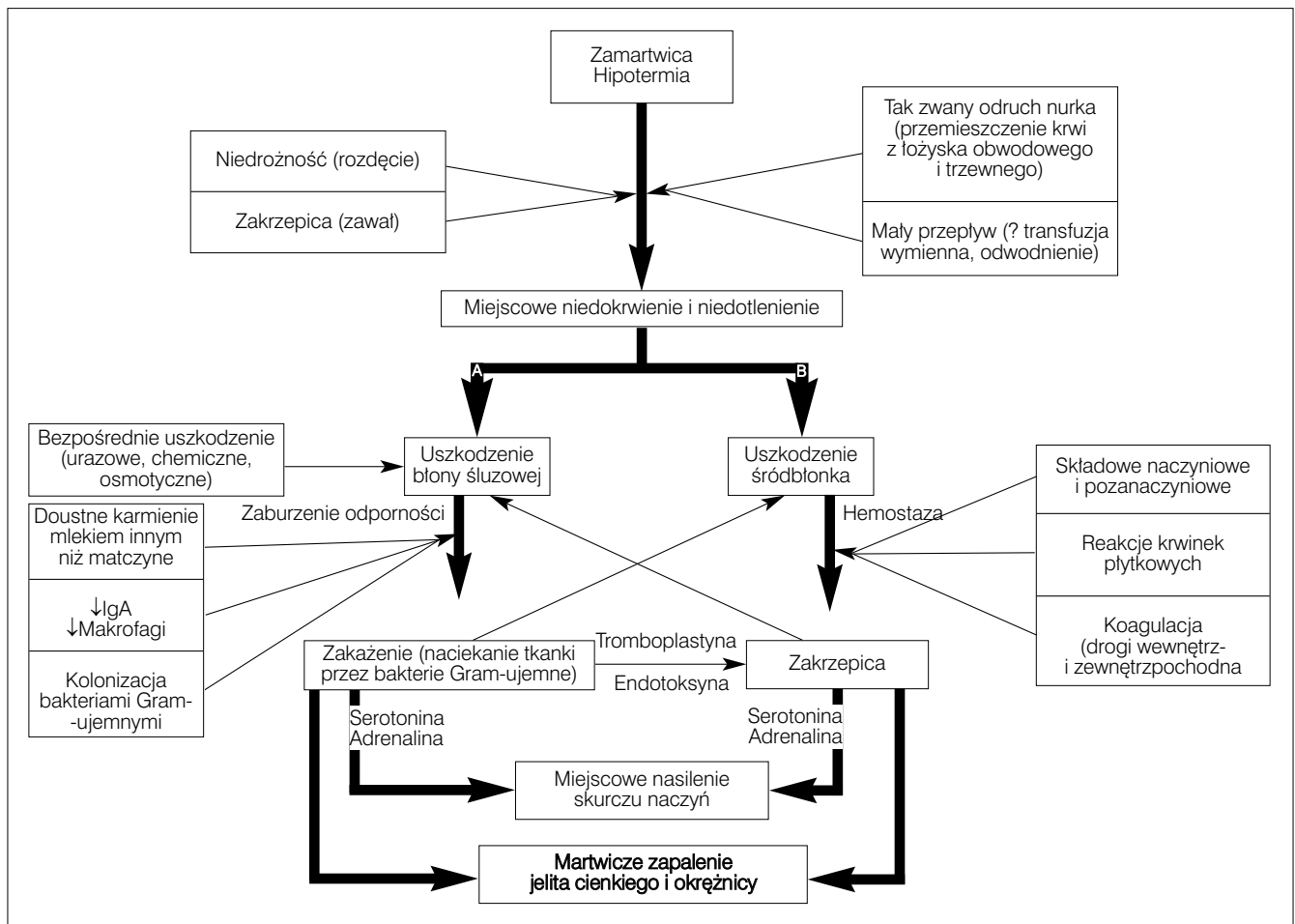
Patogeneza

Chociaż w ciągu ostatnich 30 lat niewiele zmieniło się w rozumieniu przyczyny występowania tej choroby za-

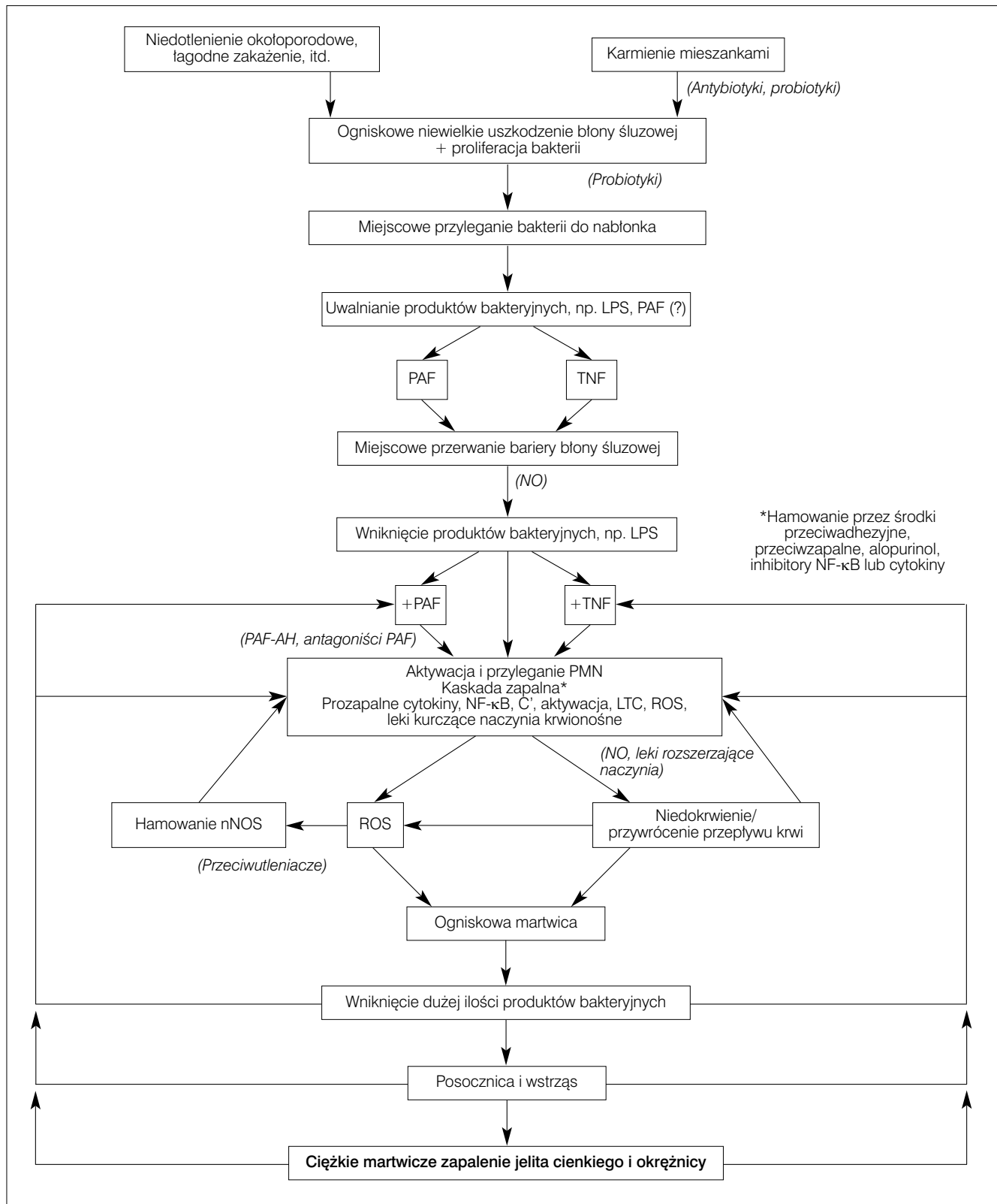
grążającej życiu noworodków, wiadomo o niej jednak nieco więcej. Opierając się na doświadczalnych badaniach na zwierzętach, zaproponowano wiele hipotez mechanizmów uszkadzających jelito w przebiegu NEC. Ogólny schemat patogenezy, zawierający rozmaite teorie, stworzono przed ponad 2 dekadami i pojęciowo jego zasadnicze cechy niewiele się zmieniły, zgodnie z ostatnimi badaniami założeń patogenetycznych, które mogłyby być ważne w występowaniu tej choroby u ludzkich noworodków. Zasadnicze znaczenie ma proces zapalny. Fakt, że zapalenie wywołuje martwicę jelita u jednych noworodków, u innych zaś nie, sugeruje istnienie interakcji między organizmem gospodarza a środowiskiem. Podejrzałem to od dawna (DKS) na podstawie niewielkich stężeń C3 i braku aktywacji dopełniacza u wcześniaków chorujących na NEC. Ocenę nowych hipotez etiologicznych ułatwią badania NEC prowadzone na różnych zwierzęcych modelach doświadczalnych.

W określaniu proponowanych mechanizmów patogenezy NEC przodują Caplan i wsp.^{18,19} Wszystkie one zaczynają się uszkodzeniem błony śluzowej z jakiegoś powodu (np. zamartwicy okołoporodowej lub zakaże-

nia po urodzeniu), po którym następuje naciekanie uszkodzonego nabłonka jelitowego przez bakterie, powodujące wytwarzanie endogennych produktów czynnika aktywującego krwinki płytkowe (platelet-activating factor, PAF), podobnych do PAF fosfolipidów oraz czynnika martwicy tkanek (tissue necrosis factor, TNF). Źródła PAF mogą być różne. Miejscowe zwiększenie przepuszczalności nabłonka jelita powoduje przeciek przez błonę śluzową i wnikanie bakterii lub ich produktów, prowadząc do rozlanego uszkodzenia. Rozważałem (DKS) też mechanizmy wyjaśniające rozlany charakter uszkodzenia, skupiając się na miejscowym uwalnianiu serotoniny i miejscowym skurczu naczyń. Kaskadę zapalną mogą wywołać interakcje między PAF a lipopolisacharydami lub TNF. Końcowy wynik zależy od równowagi między mechanizmami uszkadzającymi (związki pośredniczące w procesie zapalnym, cytokiny, niedokrwienie) a mechanizmami ochronnymi (głównie pobudzającymi syntezę tlenu azotu) (ryc. 1).² Ostatnio przedstawiona, bardziej szczegółowa analiza zdarzeń, nadal hipotetyczna, bardzo niewiele różni się od ogólnego schematu, który przedstawiliśmy wraz z ojcem przed ponad 20 laty (ryc. 2).¹⁹



RYCINA 1. Schemat przedstawiający teorię patogenezy martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy. Zmodyfikowany i przedrukowany za zgodą z: Stevenson DK, et al. *Adv Pediatr.* 1980;27:319-340.



RYCINA 2. Diagram przedstawia proponowaną patogenezę martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy (inhibitory wpisano kursywą i ujęto w nawiasy). PAF – czynnik aktywujący krwinki płytkowe, LPS – lipopolisacharydy, TNF – czynnik martwicy tkanek, PAF-AH – acetylohydrolaza PAF, NO – tlenek azotu, C' – dopełniacz, NF-κB – czynnik jądrowy κB, LTC – leukotrien C4, ROS – reaktywne formy tlenu, PMN – granulocyty obojętnochłonne. Zmodyfikowane za: Hsueh W, et al. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;6:6-23 i przedrukowane za zgodą.

Zapobieganie

Zapobieganiu NEC najbardziej sprzyja zrozumienie jego mechanizmów patogenetycznych. Wystąpieniu NEC towarzyszą poważna umieralność i chorobowość, co angażuje pediatrów i chirurgów. W badaniach na zwierzętach wykazano ukierunkowane działania przerywające różne procesy, żadnego z nich jednak nie wykorzystano dotąd w praktyce klinicznej. Z uwagi na wyraźną znaczącą rolę bakterii w patogenezie NEC sugeruje się inne sposoby opanowania źródeł kolonizacji.¹⁹ To probiotyczne działanie nadal jest przedmiotem badań i nie wiadomo, czy czasowa zmiana flory jelitowej wcześniaków mogłaby zapobiec rozwojowi NEC. Mało prawdopodobne, aby mogło to całkowicie uchronić przed NEC. Najpewniej konieczne jest działanie wielokierunkowe, odzwierciedlające wieloczynnikowe zapoczątkowanie ostatecznego przerwania złożonej kaskady procesu zapalnego, prowadzącego do trwałego uszkodzenia.

Komentarz podsumowujący

Chociaż pozornie mogłoby się wydawać, że leczenie NEC (lub pojedynczej perforacji jelita) nie uległo zasadniczym zmianom w ciągu ostatnich 30-40 lat, ostatnio zmieniło się sporo. Dzięki polepszeniu intensywnej opieki nad noworodkami populacja chorych znacznie się zmieniła, zwiększył się też odsetek przeżyć mniejszych i mniej dojrzałych dzieci. Odsetki całkowitych przeżyć są podobne, ale kohorta chorych jest początkowo obciążona większym ryzykiem. Bardzo ważną zmianą jest usprawnienie metod badawczych oceniających postępowanie zachowawcze i chirurgiczne. Dzięki prowadzonym obecnie randomizowanym badaniom klinicznym, a także badaniom potencjalnych mechanizmów biologicznych, prawdopodobnie następną generacją neonatologów i chirurgów dziecięcych opracuje lepsze sposoby postępowania wobec tej choroby.

Artykuł ukazał się oryginalnie w NeoReviews, Vol. 7, No. 3, March 2006, p. e125. Necrotizing Enterocolitis: An Inherited Or Acquired Condition?, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Stevenson JK, Graham CB, Oliver TK Jr, Goldenberg VE. Neonatal necrotizing enterocolitis. A report of twenty-one cases with fourteen survivors. *Am J Surg.* 1969;118:260-272
2. Stevenson DK, Graham CB, Stevenson JK. Neonatal necrotizing enterocolitis: 100 new cases. *Adv Pediatr.* 1980; 27:319-340
3. NICHD. ResearchNetwork NN. Summary Tables of Generic Database. 2003. Available at: <http://neonatal.rti.org/>
4. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1991;119:630-638
5. Cheu HW, Sukarochana K, Lloyd DA. Peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1988;23:557-561
6. de Souza JC, da Motta UI, Ketzner CR. Prognostic factors of mortality in newborns with necrotizing enterocolitis submitted to exploratory laparotomy. *J Pediatr Surg.* 2001;36:482-486
7. Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM. A 13-year experience with peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis perforation. *J Pediatr Surg.* 1990;25:1034-1036
8. Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg.* 1990;14:600-605
9. Robertson JF, Azmy AF, Young DG. Surgery for necrotizing enterocolitis. *Br J Surg.* 1987;74:387-389
10. Chwals WJ, Blakely ML, Cheng A, et al. Surgery-associated complications in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1722-1724
11. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2005;115:696-703
12. Stevenson DK, Kerner JA, Malachowski N, Sunshine P. Late morbidity among survivors of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 1980;66:925-927
13. Stevenson JK, Stevenson DK. Necrotizing enterocolitis in the neonate. *Surg Annu.* 1977;9:147-169
14. Stevenson DK, Shahin SM, Ostrander CR, et al. Breath hydrogen in preterm infants: correlation with changes in bacterial colonization of the gastrointestinal tract. *J Pediatr.* 1982;101:607-610
15. Cohn R, Sunshine P, De Vries P. Necrotizing enterocolitis in the newborn infant. *Am J Surg.* 1972;124:165-168
16. Gross RE. *The Surgery of Infants and Children: Its Principles and Techniques.* Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1953
17. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD neonatal research network. *Ann Surg.* 2005;241:984-989
18. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13:111-115
19. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6:6-23

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Józef Ryżko, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Jeden z autorów artykułu – David K. Stevenson – nawiązuje do działalności swojego ojca Johna Stevensona, który w latach 60. XX wieku zastosował dość radykalne, jak na ówczesne czasy, zabiegi operacyjne, polegające na resekcji martwiczo zmienionych odcinków jelit u wcześniaków i noworodków z małą i bardzo małą urodzeniową masą ciała z martwiczym zapaleniem jelit (necrotizing enterocolitis, NEC), ratując w ten sposób wielu z nich życie. Po latach i syn (DKS) też zainteresował się tym schorzeniem stwierdzając, że od czasu działalności ojca niewiele w terapii NEC się zmieniło.

Martwicze zapalenie jelit pojawiło się w piśmiennictwie pediatrycznym jako rezultat postępu medycyny, co spowodowało, że wcześniaki i noworodki, zwłaszcza te o bardzo małej masie urodzeniowej przestawały umierać w okresie okołoporodowym. Dlatego pierwsze opisy tej choroby pojawiły się dopiero w połowie lat 60. XX wieku. Martwicze zapalenie jelit jest najczęstszym nabytym stanem nagłym dotyczącym jamy brzusznej u noworodków. Występuje z częstością ocenianą na 1-3/1000 żywo urodzonych noworodków, z czego u 1/3 dochodzi do perforacji jelita.^{1,2} Najczęściej występuje u wcześniaków, przy czym częstość schorzenia wzrasta wraz z obniżaniem się masy urodzeniowej wcześniaka. Wśród noworodków z NEC wcześniaki z bardzo małą masą urodzeniową (VLBW) stanowią 42,2%, a urodzone z masą powyżej 2000 g – 0,11%.³

Etiologia schorzenia nie została do końca wyjaśniona. Martwica najczęściej dotyczy noworodków urodzonych przedwcześnie, a czynnikami sprzyjającymi ze strony noworodka są: niedotlenienie okołoporodowe, zespół zaburzeń oddychania, wstrząs, nawracające bezdechy, nieprawidłowości w żywieniu, wymienne przetaczanie krwi, jak też zespół aspiracji smółki. Ze strony matki natomiast wystąpieniu NEC u noworodka sprzyjają choroby ogólnoustrojowe (np. cukrzyca) oraz powikłania ciąży, takie jak zatrucie ciążowe, poród zabiegowy, zakażenie, przedwczesne odejście płynu owodniowego, krwawienia z dróg rodnych.⁴

W piśmiennictwie pediatrycznym (również i w omawianym artykule) podkreśla się, że warunkami wystąpienia NEC są, obok znacznej niedojrzałości noworodka, także niedotlenienie, zakażenie i wczesne karmienie dojelitowe. Ponad 90% dzieci z NEC było wcześniej karmionych sztucznie, z następową wczesną kolonizacją bakteryjną jelita i wytwarzaniem enterotoksyn. Podkreśla się rolę takich patogenów, jak *Klebsiella sp.*, *E. coli*,

Pseudomonas sp. oraz hiperosmolarności mieszanek dodatkowo uszkodzających błonę śluzową.

Przyczynę uszkodzenia jelit upatruje się w ich niedojrzałości anatomicznej, czynnościowej i immunologicznej, przede wszystkim z niedoborem sIgA oraz zwiększonej przepuszczalności jelita dla różnych antygenów, w tym patogenów oraz w spowodowanej tym aktywacji procesu zapalnego z uwolnieniem cytokin prozapalnych, takich jak czynnik aktywujący płytki (PAF) i czynnik martwicy nowotworów (TNF), a dalej całej kaskady mediatorów zapalenia, w tym i wolnych rodników tlenowych, co w rezultacie doprowadza do lokalnych zaburzeń przepływu krwi i uszkodzenia błony śluzowej jelita.

Objawy kliniczne NEC często przebiegają dramatycznie, ze znacznym pogorszeniem stanu ogólnego, objawami posocznicy, często ze wstrząsem septycznym i zespołem rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W badaniu przedmiotowym obserwuje się wzdęcie brzucha z obroną mięśniową i bolesnością palpacyjną, osłabieniem perystaltyki, wymiotami i obecnością krwi w kale. W badaniu laboratoryjnym zwraca uwagę leukocytoza ze znacznym wzrostem liczby niedojrzałych granulocytów, zwiększenie lub zmniejszenie liczby płytek krwi, podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego oraz cytokin prozapalnych (TNF, IL-6, PAF).^{3,4}

Potwierdzeniem rozpoznania jest badanie radiologiczne, które wykazuje ewolucję zmian od rozdęcia pętli jelitowych przez pogrubienie ściany z obecnością w niej gazu (pneumatoza jelit) aż do perforacji jelita włącznie.

Autorzy artykułu zwracają uwagę na inne, pozajelitowe objawy choroby, takie jak uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego i opóźnienie rozwoju dziecka.

Podręczniki neonatologii wyróżniają 3 stopnie ciężkości choroby wg Bella (tabela). Leczenie dopasowane jest do tej klasyfikacji. U części dzieci wystarczy leczenie zachowawcze (I i II stopień), ale u znacznego odsetka konieczne jest postępowanie chirurgiczne (III stopień), z usunięciem martwiczo zmienionych odcinków jelit.

Podstawą leczenia zachowawczego jest całkowite żywienie pozajelitowe i antybiotykoterapia oraz walka ze wstrząsem. Wskazaniami do leczenia chirurgicznego są objawy perforacji jelita, nasilające się zapalenie otrzewnej, obecność gazu w układzie żyły wrotnej.

Powikłaniami NEC są zwężenia i przetoki jelitowe, a także zespół krótkiego jelita i związane z tym zaburzenia wchłaniania jelitowego.

TABELA. Klasyfikacja NEC wg Bella (wg ³)

IA – podejrzenie	Zaleganie treści żołądkowej + wzdęcia brzucha
IB – podejrzenie	Jak IA + dodatnia próba benzydynamowa kału
IIA – postać lekka	Jak IA lub IB + brak perystaltyki
IIB – postać średnio ciężka	Jak IA, IB lub IIA + wzmożone napięcie mięśni brzucha (obrona mięśniowa)
IIIA – zaawansowana postać	Jak IA, IB, IIA, IIB + zapalenie otrzewnej
IIIB – zaawansowana postać	Jak IA, IB, IIA, IIB, IIIA + perforacja jelita

Istotne są działania profilaktyczne, a zwłaszcza zapobieganie porodom przedwczesnym i niedotlenieniu okołoporodowemu. Istotne jest wyrównywanie zaburzeń krążeniowo-oddechowych oraz opóźnienie karmienia doustnego i wolne zwiększanie dziennych objętości pokarmowych, a najważniejszą kwestią jest promocja karmienia piersią. Ochronne działanie mogą mieć przeciwzapalne cytokiny zawarte w pokarmie kobiecym. Nie wspomnę już o zapobieganiu zakażeniom szpitalnym.

W ostatnich latach wykazywano korzystny wpływ probiotyków w wielu stanach chorobowych, w tym w NEC. Wykazywano korzystny wpływ bakterii probiotycznych na zmniejszenie przepuszczalności błony śluzowej jelita, zwiększenie sIgA i korzystniejszą reakcję obronną organizmu. Potwierdziły to badania na szczurach.⁵ Wykazano modulujący wpływ probiotyków na mikroflorę jelitową,⁶ chociaż było doniesienie o posocznicy wywołanej pałeczką *Lactobacillus*.⁷ Stwierdzono modulujący wpływ bakterii na układ immunologiczny jelita, a także konkurujące oddziaływanie bakterii probiotycznych wobec czynników potencjalnie patogennych w walce o miejsce wiązania na błonie śluzowej, pewne oddziaływanie antybiotyczne i regeneracyjne na błonę śluzową (spermina, spermidyna, putrescyna).^{8,9}

Korzystny wpływ probiotyków na zmniejszenie się częstości NEC tłumaczony jest zmniejszeniem się liczby i inwazyjności szczepów patogennych. Projektowane są badania nad stosowaniem probiotyków w profilaktyce NEC odnośnie do rodzajów szczepów probiotycznych, liczby stosowanych bakterii, a także reakcji niepożąda-

nych.¹ Te próby wpisują się w cykl badań nad korzystną rolą probiotyków w leczeniu innych chorób jelit, takich jak biegunki zakaźne, nieswoiste zapalenia jelit, zespół jelita drażliwego. Te badania zaczęły przeżywać swój renesans pod koniec XX wieku i nadal cieszą się dużym zainteresowaniem. Pytania, które stawiane są przy stosowaniu ich w NEC, pozostają aktualne także i w innych zespołach chorobowych.

Piśmiennictwo

1. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, et al. Probiotics for necrotizing enterocolitis: A Systematic Review. 2007;45:569-576.
2. Kosloske AM. Epidemiology of necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr.* 1994; 296 (Suppl.):2-7.
3. Gadzinowski J, Szymankiewicz J. Podstawy neonatologii. Oddział Wielkopolski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, Poznań 2006.
4. Behrent J. Wybrane choroby układu pokarmowego noworodka. W: Wybrane zagadnienia z patologii noworodka. Red. U. Godula-Stuglik. Wyd. Śl.AM, Katowice 2003.
5. Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S, et al. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotising enterocolitis in neonatal rat model. *Gastroenterology.* 1999;117:577-583.
6. Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, et al. Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76:F101-107.
7. Thomson C, McCarter YS, Krause PJ, et al. Lactobacillus acidophilus sepsis in neonate. *J Perinatol.* 2001;21:258-260.
8. Madsen K, Cornish A, Soper P. Probiotic bacteria enhance murine and human epithelial intestinal barrier function. *Gastroenterology.* 2001;121:580-591.
9. Ryzko J. Zastosowanie probiotyków i prebiotyków w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit oraz zaburzeń czynnościowych jelita grubego. *Ped Wsp Gastr Hepat Żyw Dziec.* 2002;4 (1):55- 60.