



OXFORD MATERNAL
AND PERINATAL
HEALTH INSTITUTE



Maternal Health Task Force



Вскармливание недоношенных новорожденных и мониторинг их роста: внедрение протокола INTERGROWTH-21st

Модуль 2

Развитие желудочно-кишечного
тракта у недоношенных детей



После успешного завершения данного модуля Вам необходимо:

- Знать особенности желудочно-кишечного тракта недоношенных
- Иметь представление об анатомической и физиологической незрелости недоношенных детей и ее влияния на частоту осложнений
- Знать о важности некротизирующего энтероколита у недоношенных детей
- Знать различия между следующими биологическими жидкостями: околоплодными водами, человеческим грудным молоком после преждевременных и своевременных родов.
- Понимать физиологические процессы переваривания белков, жиров и углеводов у недоношенных детей



Развитие желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей

Обоснование необходимости изучения данного материала: знания о развитии желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей являются ключевыми, так как именно желудочно-кишечный тракт обеспечивает поступление питательных веществ, которые играют важную роль в физическом и неврологическом развитии детей.

Пищевая непереносимость и некротизирующий энтероколит (НЭК) влияют на рост и развитие недоношенных детей, а также на вероятность их выживания, что является обоснованием сделанного на данной теме акцента.



Незрелый желудочно-кишечный тракт у недоношенных детей

Развитие и созревание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – это длительный процесс, который начинается в раннем фетальном периоде и продолжается после родов (в том числе своевременных). ЖКТ проходит 5 фаз развития в процессе достижения зрелости:

Фаза 1 - Эмбриональная фаза органогенеза начинается с 5 недель гестации.

Фаза 2 - Формирование рудиментарной примитивной кишечной трубки и входного и выходного отверстий желудочно-кишечного тракта; в течение этой фазы плод начинает заглатывать околоплодные воды. Быстрый рост ЖКТ с формированием ворсинок и микроворсинок.

Фаза 3 - Активная дифференцировка клеток и селективный апоптоз на кончиках и в криптах ворсинок. Происходит в поздние сроки беременности.

Фаза 4 - Начинается после рождения. ЖКТ получает максимальную антигенную нагрузку и распознает «свое» и «чужое».

Фаза 5 - Начинается в периоде младенчества при переходе с питания молоком на прикорм, и продолжается в детстве. Это фаза развития слизистой оболочки, обеспечивающая зрелость ЖКТ.



Незрелый желудочно-кишечный тракт у недоношенных детей

Очевидно, что несмотря на незрелость пищеварительной системы у недоношенных детей, имеется физиологическая потребность в питании.

Непереносимость пищи и некротизирующий энтероколит часто возникают у недоношенных детей в связи с незрелостью желудочно-кишечного тракта. Эти состояния часто приводят к необходимости применения парентерального питания, использование которого связано возникновением следующих осложнений: увеличение риска сепсиса, атрофии желудочно-кишечного тракта и тромботическим осложнениям.

Нельзя рассматривать вопросы мониторинга роста и вскармливания недоношенных детей в отрыве от изучения особенностей растущего желудочно-кишечного тракта недоношенного ребенка и связанных с ними клинических последствий.

Кроме того, знания, касающиеся некротизирующего энтероколита, является ключевыми для всех специалистов, занимающихся ведением недоношенных детей.



Незрелый желудочно-кишечный тракт у недоношенных детей

Некротизирующий энтероколит (НЭК)

Это наиболее частое и тяжелое заболевание желудочно-кишечного тракта недоношенных детей, при котором незрелый ЖКТ имеет повышенную чувствительность к патогенным микроорганизмам. Возникающее воспаление приводит к деструкции слизистой оболочки и мезентериальной гипоперфузии, и, в конечном итоге, к некрозу. Резекция некротизированных тканей часто приводит к синдрому короткой кишки

Патофизиология НЭК является сложной, однако ведущую роль играют 3 основных фактора:

- Незрелость (обратно пропорциональна гестационному сроку).
- Бактериальная колонизация.
- Вид вскармливания – материнское молоко в отличие от искусственной смеси обладает защитными свойствами для ЖКТ.



Незрелый желудочно-кишечный тракт у недоношенных детей

Некротизирующий энтероколит (НЭК)

Диагностика

Имеется обратная взаимосвязь между гестационным сроком и началом/тяжестью симптомов НЭК.

У детей, рожденных в сроке беременности около 27 недель, симптомы НЭК развиваются через 5-6 недель от рождения. Однако, если роды случаются в сроке беременности близком к 37 неделям, развитие заболевания (НЭК) обычно происходит в течение первых 2х недель после родов.

Типичный новорожденный с НЭК – это недоношенный новорожденный, который нормально развивается, а затем у него внезапно появляются следующие патологические симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта:

Непереносимость питания,
Вздутие живота,
Стул с кровью

Системные проявления отражают наличие сепсиса.



Незрелый желудочно-кишечный тракт у недоношенных детей

Некротизирующий энтероколит (НЭК)

Диагностика

Развитие сепсиса может быть взаимосвязано с большим остаточным объемом в желудке (объем, который остается в желудке перед следующим энтеральным кормлением) ≥ 2 мл/кг или $>50\%$ от предыдущего объема пищи, что может указывать на наличие пищевой непереносимости.

Однако, данные, касающиеся использования остаточного объема желудка, как объективного критерия НЭК являются противоречивы, потому что существуют различные методы аспирации желудка и отсутствует стандартизация в процессе получения желудочного аспирата.

Обзорная рентгенограмма брюшной полости позволяет выявить наличие пневматоза кишечника (интрамуральный газ) на ранних стадиях НЭК, тогда как в тяжелых случаях заболевания может возникнуть пневмоперитонеум.

В клиническом анализе крови выявляется нейтропения и тромбоцитопения. Однако следует знать, что нет специфических гематологических маркеров НЭК.



Незрелый желудочно-кишечный тракт у недоношенных детей

Некротизирующий энтероколит (НЭК)

Вероятно, что НЭК у доношенных и поздних недоношенных детей имеет разную патофизиологию и факторы риска. У доношенных новорожденных ими являются: нарушенная перфузия кишечника, низкая оценка по шкале Апгар при рождении, длительный безводный промежуток, хориоамнионит, проведение заменных переливаний крови, врожденные пороки сердца, дефекты нервной трубки. У доношенных детей манифестация некротизирующего энтероколита происходит рано (Claud EC, 2009; Neu J, 2007).

Типичным является развитие НЭК в промежутке между 7-14 днями жизни, но иногда заболевание может развиваться через несколько недель после рождения. Чем более недоношенный ребенок, тем позже возникает НЭК (Claud EC, 2009; Neu J, 2007)



Незрелый желудочно-кишечный тракт у недоношенных детей

Анатомическая незрелость

При преждевременных родах внезапно прекращается зависимость плода от плаценты и околоплодных вод. Поэтому незрелый ЖКТ недоношенных, который, фактически, является фетальным, должен начать переваривать и абсорбировать пищу. Кроме того, энтеральное питание требует совместного функционирования иммунологических, эндокринных и экзокринных функций.

В то время, как длина кишечника почти в 2 раза увеличивается в течение третьего триместра беременности, а также значительно возрастает количество ворсинок, что приводит к увеличению абсорбирующей поверхности, очень недоношенные дети пропускают эту стадию развития ЖКТ.

Наряду с уменьшенной абсорбирующей способностью, преждевременная моторная функция также является фактором непереносимости энтерального питания. Незрелые нервные сплетения в кишечнике приводят к его отсроченному опорожнению и другим нарушениям, которые еще более усугубляют непереносимость, приводя к стазу, ведущему к бактериальной колонизации.

Незрелый барьер слизистой, незрелый врожденный иммунитет и повышенная проницаемость кишечника являются предпосылками для избыточного роста бактерий, который лишь усиливает повреждение тканей.



Незрелый желудочно-кишечный тракт у недоношенных детей

Физиологическая незрелость

Давление нижнего пищеводного сфинктера у недоношенных детей составляет лишь седьмую часть от такового у доношенных детей (4 см H₂O vs 28 см H₂O), что является фактором, приводящим к высокой частоте гастро-эзофагеального рефлюкса у недоношенных детей (Neu J, 2003).

Более медленное опорожнение желудка у недоношенных детей по сравнению с доношенными также способствует развитию ГЭР у недоношенных. Метоклопрамид и цизаприд увеличивают скорость опорожнения желудка. Установление зонда с обходом желудка (до тощей кишки) незначительно улучшает переносимость пищи, так как зрелость нервных сплетений кишечника формируется только между 33 и 34 неделями беременности. До этого активность сплетений дезорганизована (Neu J, 2003).

Транзит пищи от желудка до прямой кишки варьирует от 8 до 96 часов у недоношенных новорожденных по сравнению с со взрослыми (от 4 до 12 часов). У недоношенных детей, рецепторы к мотилину отсутствуют до 32 недель беременности и циклическое выделение мотилина не происходит (Neu J, 2003).

Чем более недоношенный ребенок, тем позднее у него случается первый стул (Ayede AI, 2011).

Ayede AI. Achieving optimal feeds for preterm babies, recommendations and realities in practice: nigerian perspective. Ann Ib Postgrad Med. 2011;9(1):1-7.

Neu J and Li N. The Neonatal Gastrointestinal Tract: Developmental Anatomy, Physiology, and Clinical Implications. NeoReviews 2003;4;7 DOI: 10.1542/neo.4-1-e7



Незрелый желудочно-кишечный тракт у недоношенных детей

Физиологическая незрелость

Глотание - это физиологический процесс, который начинается внутриутробно и околоплодные воды становятся первой пищей. Плод проглатывает около 250 мл/кг/день или всего 450-1000 мл/день околоплодных вод в третьем триместре беременности (Dasgupta S, 2016; Neu J 2003).

Околоплодные воды содержат большое количество аминокислот (аргинин, глутамин), белков (лактоферрин), минералов (железо, цинк). Объем околоплодных вод максимален (800 мл) в сроке беременности 28 недель. Как правило, околоплодные воды обеспечивают около 15% питательных нужд плода (Dasgupta S, 2016; Neu J 2003).



Незрелый желудочно-кишечный тракт у недоношенных детей

Физиологическая незрелость

Помимо питательных веществ околоплодные воды также содержат гормоны (гормон роста, пролактин), факторы роста (инсулиноподобный фактор роста-1; эпидермальный фактор роста), которые являются необходимыми для зрелости кишечника. Трофические эффекты околоплодных вод на желудочно-кишечный тракт сравнимы с грудным молоком (Dasgupta S, 2016; Neu J, 2003).

Нутритивная и трофическая роль околоплодных вод прерывается внезапно в момент преждевременных родов. Считается, что это внезапное прекращение большого поступления жидкости, при переходе из фетальной жизни к внеутробной, приводит к тяжелым последствиям (Neu J, 2003)

Соответственно, один из больших вопросов для дальнейших исследований – это использование синтетических или собранных околоплодных вод для энтеральной инфузии, чтобы способствовать развитию желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей и детей, выздоравливающих от НЭК (Dasgupta S, 2016)



Физиологические различия: околоплодные воды, молоко после преждевременных («преждевременное» молоко) и своевременных родов («своевременное» молоко)

«Преждевременное» заднее молоко более богато белком, жирными кислотами, калориями и жирорастворимыми витаминами, чем переднее молоко.

Оно также имеет повышенное содержание полиненасыщенных жирных кислот и жирорастворимых витаминов. Кормление недоношенных детей преимущественно задним молоком (после сцеживания переднего) способствовало большей прибавке веса.

Околоплодные воды содержат аминокислоты, белки, витамины, минералы, гормоны и факторы роста, но в гораздо меньших концентрациях, чем грудное молоко.

Однако, заглатываемые околоплодные воды обеспечивают до 15% питательных веществ для роста плода.



Физиологические различия: околоплодные воды, молоко после преждевременных и своевременных родов

Молоко у женщин после своевременных и преждевременных родов различается. Имеющиеся различия представлены в таблице:

Компонент	Молоко при преждевременных родах	Молоко при своевременных родах
Белок	Исходно выше, снижается со временем	Ниже
Жиры	Исходно выше, снижается со временем	Ниже
Свободные аминокислоты	Исходно выше, снижается со временем	Ниже
Натрий	Исходно выше, снижается со временем	Ниже
Кальций	Ниже, и не увеличивается со временем	Выше
Медь и цинк	Выше	Ниже



Физиологические различия: околоплодные воды, молоко после преждевременных и своевременных родов

Другие биоактивные молекулы также важны для врожденного иммунитета, получаемого из грудного молока. Они включают: цитокины, факторы роста и лактоферрин, которого больше в «недоношенном» по сравнению с «доношенным» молоком.

Лептин, продуцируемый молочными железами, секретируется в грудное молоко и, возможно, является важным для постнатального роста. Его концентрация не отличается в «преждевременном» и «доношенном» молоке.

Желчные соли стимулируют активность липазы. Их концентрация сходна в «преждевременном» и «своевременном» молоке, тогда как активность липопротеиновой липазы выше в последнем.



Физиологические различия: околоплодные воды, молоко после преждевременных и своевременных родов

Лактоза –углевод, содержание которого преобладает в грудном молоке и самый важный источник энергии (Underwood MA, 2013).

В «преждевременном» молоке, концентрация лактозы ниже, чем в «своевременном» и это может давать позитивный эффект на питание недоношенного ребенка, потому что данная особенность обеспечивает более низкую осмолярность молока. Также низкий уровень лактозы обеспечивает меньшее количество субстрата для хорошо известной лактазной недостаточности, которая часто развивается у новорожденных. (Gabrielli O, 2011).

Сложные олигосахариды, также известные как олигосахариды человеческого молока – второй преобладающий вид углеводов. Расщепляемые человеческой гликозидазой, они играют 3 главные роли (Underwood MA, 2013):

- Пребиотиков (стимулируют бактерий – комменсалов, содержащих бактериальные гликозидазы, чтобы расщепить олигосахариды человеческого молока)
- «Приманки» (структурно близок к гликанам на энтероцитах, что позволяет олигосахаридам человеческого молока конкурентно связываться с патогенами)
- Обеспечение фукозой и сиаловой кислотой, что считается важным для защиты организма хозяина и неврологического развития, соответственно.



Физиологические различия: околоплодные воды, молоко после преждевременных и своевременных родов

Олигосахариды человеческого молока присутствуют в больших концентрациях в «преждевременном» молоке по сравнению со «своевременным», и этот аспект проливает свет на возможную роль грудного вскармливания для недоношенных новорожденных, которые в связи с незрелостью их органов и систем, имеют более высокий риск различных заболеваний, особенно инфекционных (Gabrielli O, 2011).

Различные концентрации олигосахаридов человеческого молока после преждевременных и своевременных родов могут просто отражать старение клеток, ответственных за секрецию молока или они могут представлять собой программированную адаптацию состава молока для специфических потребностей ребенка (Gabrielli O, 2011).

Гликозаминогликаны – это полисахариды, которые действуют как приманки, обеспечивая места прикрепления для патогенных бактерий, чтобы предотвратить их адгезию к энтероцитам. «Преждевременное» молоко богаче гликозаминогликанами по сравнению со «своевременным» молоком (Underwood MA, 2013).



Незрелый желудочно-кишечный тракт недоношенных новорожденных и его клиническое значение

Физиологическая незрелость

Переваривание белков

Содержание белков в «преждевременном» молоке выше, чем в «своевременном» (см. раздел по грудному вскармливанию) (Neu J 2003; Dallas DC 2012). Человеческое молоко также содержит различные протеазы, такие как плазмин, концентрации которых выше в «преждевременном» молоке по сравнению со «своевременным». Уровень протеаз снижается с увеличением способности расщеплять протеины у ребенка, но их активность в молочных железах сбалансирована антипротеазами (Dallas DC, 2012).

Как только молоко из молочной железы попадает ребенку, процесс его переваривания естественным образом начинается в полости рта. Однако, применение зондового питания у недоношенных детей в связи с плохо координированным глотательно-дыхательным циклом, прерывает необходимый контакт между протеинами молока и потенциальными протеазами/антипротеазами во ротовой полости (Dallas DC, 2012).



Незрелый желудочно-кишечный тракт недоношенных новорожденных и его клиническое значение

Физиологическая незрелость

Переваривание белков

Расщеплению белков в желудке способствует очень высокая кислотность среды. Желудочный сок важен для денатурации белка, которая способствует дальнейшему протеолизу, и функционирует как барьер против микроорганизмов. Количество кислоты желудочного сока увеличивается в 2 раза между первой и четвертой неделями постнатальной жизни у недоношенных детей в связи с увеличением количества париетальных клеток. На ее продукцию также влияет режим вскармливания (Neu J 2003; Dallas DC, 2012).

Однако, недоношенные дети синтезируют меньше стимулированного пищей желудочного сока по сравнению с доношенными детьми. Данное различие исчезает к концу четвертой недели постнатальной жизни. Более того, грудное молоко (pH 7.0-7.6) имеет эффект буфера, поддерживающего pH желудка на нейтральном уровне. У недоношенных детей постпрандиальный pH желудка составляет от 5–7 в течение одного часа. Затем уровень pH снижается до 3–3.5 через 3 часа после еды (Neu J 2003; Dallas DC, 2012).

Использование H₂-блокаторов приводит к неблагоприятному эффекту, способствуя колонизации микроорганизмами дистальных отделов желудочно-кишечного тракта (Neu J 2003).



Незрелый желудочно-кишечный тракт недоношенного ребенка

Физиологическая незрелость

Переваривание белков

Протеолитическая активность некоторых ферментов также влияет на pH желудка. Пепсин оптимально гидролизуется при кислом pH.

Количество других ферментов и проферментов, необходимых для переваривания белков, таких как пепсин, трипсиноген и энтерокиназа, у недоношенных детей также снижено. Например, секреция пепсина полностью развивается от 3 до 8 месяцев постнатально и гораздо меньший его уровень у недоношенных детей ограничивает возможности переваривания белка (Neu J 2003).

Пищеварение в просвете облегчается многими другими протеолитическими факторами. В одном исследовании, активность энтерокиназы, необходимой для конверсии трипсиногена в трипсин, который в свою очередь конвертирует другой профермент в активную форму, составила 6% и 20% у родившихся в 26–30 недель беременности недоношенных и доношенных детей, соответственно (Dallas DC, 2012).



Незрелый желудочно-кишечный тракт недоношенного ребенка

Физиологическая незрелость

Переваривание жиров. Жиры обеспечивают около 50% небелкового энергетического содержания человеческого молока и искусственной смеси (Neu J, 2003).

Накопление жировой ткани у плода происходит в последнем триместре беременности, поэтому, недоношенные новорожденные имеют дефицит жировой массы, которая необходима для получения энергии и термогенеза (Ayede AI, 2011). Липиды также играют важную роль в неврологическом развитии, особенно докозагексаеновая и арахидоновая кислоты (Neu J, 2003).

Зрелость пищеварительной системы (функция переваривания, например, уровень ферментов и желчных солей, абсорбирующая способность или комбинация обоих) определяют количество абсорбированных липидов. Было показано, что доношенные дети выделяют около 10% жира с каловыми массами, тогда как недоношенные - 10-30%. Количество не всасываемого жира зависит, преимущественно, от гестационного и постнатального возраста и типа жиров (Abrahamse E, 2012).



Незрелый желудочно-кишечный тракт недоношенного ребенка

Физиологическая незрелость

Переваривание жиров. Некоторые липазы вовлечены в гидролиз жиров, которые включают язычную, желудочную, панкреатическую, эпителиальную липазы и липазы, найденные в человеческом молоке (липаза стимулируемая желчными солями). Данный вид липазы активируется в просвете кишечника при наличии желчных кислот. В отличие от более взрослых детей, доношенные и недоношенные дети имеют недостаточную функцию поджелудочной железы и, соответственно, сниженный уровень панкреатической липазы, которая влияет на переваривание жиров (Neu J, 2003).

Интересным является тот факт, что несмотря на низкий уровень желчных солей и панкреатической липазы у новорожденных, потребление жира у новорожденных (2.5–3.5 г/кг массы тела при рождении/день) от 3 до 5 раз выше по сравнению со взрослыми. Различные механизмы компенсируют данную относительную незрелость панкреатической, кишечной и гепатобилиарной систем у доношенных детей (Abrahamse E, 2012).

Однако, всасывание других жирорастворимых веществ, таких как холестерин и жирорастворимые витамины (A, D, E, K) почти полностью зависит от наличия желчи (Abrahamse E, 2012).



Незрелый желудочно-кишечный тракт недоношенного ребенка

Физиологическая незрелость

Переваривание углеводов. Лактоза является важнейшим углеводом грудного молока и источником энергии. Лактозы относительно мало в молозиве, однако ее количество возрастает с течением времени (см. выше) (Underwood MA, 2013).

Сахараза, мальтаза и изомальтаза обычно полностью активны у недоношенного ребенка, тогда как активность лактазы, уровень которой значимо возрастает с 24 до 40 недели беременности, может быть низкой (Neu J, 2003).

Например, активность лактазы у недоношенных детей, рожденных в сроке менее 34 недель, составляет лишь 30%, по сравнению с доношенными детьми (Ayede AI, 2011).

Впоследствии, лактазная активность представляет собой маркер зрелости кишечника, и может влиять на клинические исходы. Раннее энтеральное питание приводило к повышению активности кишечной лактазы у недоношенных детей (Neu J, 2003).

Несмотря на эти особенности развития, клинически выраженная непереносимость лактозы является нетипичной. Постнатальной адаптивной реакцией для переваривания углеводов является их ферментация с помощью кишечной флоры, что улучшает всасывание (Neu J, 2003).

Ayede AI. Achieving optimal feeds for preterm babies, recommendations and realities in practice: nigerian perspective. Ann Ib Postgrad Med. 2011;9(1):1-7.

Neu J and Li N. The Neonatal Gastrointestinal Tract: Developmental Anatomy, Physiology, and Clinical Implications. NeoReviews 2003;4;7 DOI: 10.1542/neo.4-1-e7

Underwood MA. Human milk for the premature infant. Pediatr Clin North Am. 2013 Feb;60(1):189-207.



Вы завершили изучение модуля «Развитие желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей» и теперь Вам следует:

- Знать особенности желудочно-кишечного тракта недоношенных
- Иметь представление об анатомической и физиологической незрелости недоношенных детей и ее влияния на частоту осложнений
- Знать о важности некротизирующего энтероколита у недоношенных детей
- Знать различия между следующими биологическими жидкостями: околоплодными водами, человеческим грудным молоком после преждевременных и своевременных родов.
- Понимать физиологические процессы переваривания белков, жиров и углеводов у недоношенных детей



Ссылки

- Abrahamse E, Minekus M, van Aken GA, van de Heijning B, Knol J, Bartke N, et al. Development of the Digestive System-Experimental Challenges and Approaches of Infant Lipid Digestion. *Food Dig.* 2012;3(1-3):63-77. Epub 2012/11/07. doi: 10.1007/s13228-012-0025-x.
- Ayede AI. Achieving optimal feeds for preterm babies, recommendations and realities in practice: nigerian perspective. *Ann Ib Postgrad Med.* 2011;9(1):1-7.
- Dasgupta S, Arya S, Choudhary S, Jain SK. Amniotic fluid: Source of trophic factors for the developing intestine. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):38-47. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.38.
- Dallas DC, Underwood MA, Zivkovic AM, German JB. Digestion of Protein in Premature and Term Infants. *J Nutr Disord Ther.* 2012;2(3):112. doi: 10.4172/2161-0509.1000112.
- Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, Giuliani F, Bertino E, Fabris C and Coppa G. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics* 2011;128:1520-31
- Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):629S-34S. PubMed PMID: 17284768
- Neu J and Li N. The Neonatal Gastrointestinal Tract: Developmental Anatomy, Physiology, and Clinical Implications. *NeoReviews* 2003;4;7 DOI: 10.1542/neo.4-1-e7
- Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(10):590-600. Epub 2016/08/18. doi: 10.1038/nrgastro.2016.119.
- Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Feb;60(1):189-207.