

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Рюмина И.И., Нароган М.В.,
Грошева Е.В., Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Дегтярев Д.Н.

ДИАГНОСТИКА И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

Список сокращений.

АД – артериальное давление
ДВС – диссеминированное сосудистое свертывание
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КОС – кислотно-основное состояние
НМТ – низкая масса тела при рождении
НЭК – некротизирующий энтероколит
ОАК – общий анализ крови
ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных
ПКТ – прокальцитонин
СДПД – спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением на выдохе
СРБ – С-реактивный белок
ТЭГ - тромбозластограмма
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении
Hb – гемоглобин
SatO₂ – парциальное насыщение крови кислородом

Определение

Некротизирующий энтероколит (НЭК, код по МКБ-10 – P77) - тяжелое заболевание периода новорожденности, которое представляет собой воспаление кишечной стенки с последующим её некрозом.

Частота выявления в среднем 1 – 5 : 1000 живорожденных детей, среди них 80-90% составляют недоношенные дети и дети с низкой массой тела при рождении (менее 2500 г) [1]. До 7% пациентов с массой тела при рождении от 500 до 1500 г и менее 32 недель гестации переносят НЭК [1,2]. Хирургические стадии НЭК встречаются в среднем у 50% заболевших детей [1,3]. Уровень смертности широко варьирует от 20 до 30%, в группе детей, перенесших хирургическое вмешательство - до 50% [4,5].

Этиология и патогенез [6,7,12,41,56,60,61].

- Ишемическое поражение кишечной стенки [16] вследствие:
 - гипоксии;
 - сердечно-сосудистых нарушений;
 - заменной трансфузии крови через пупочную вену;
 - ошибочного введения катетера в пупочную артерию;

- введения охлажденных и гиперосмолярных растворов;
- Микротравма слизистой оболочки кишечника вследствие:
 - энтеральной нагрузки гиперосмолярными молочными смесями [13,14,17,23];
 - «агрессивного» наращивания объема энтерального питания [20];
- Незрелость структур кишечной стенки [9,15]:
 - снижение секреции соляной кислоты, пепсина и слизи в желудке [3,8,9];
 - дефицит секреторного IgA;
 - неkoordinированная перистальтика [54];
- Неконтролируемый рост условно-патогенной микрофлоры [10,11,17,18,19,33].

Основные звенья патогенеза представлены на схеме 1.

Факторы риска [6,7,12,22,39,40,41,56,60,61].

- Недоношенность;
- НМТ, ОНМТ, ЭНМТ;
- ЗВУР с нулевым или ретроградным диастолическим кровотоком в артерии пуповины/маточной артерии;
- Врожденные пороки сердца;
- Гемолитическая болезнь новорожденных (особенно после заменного переливания крови) [26,27,28];
- Катетеризация пупочной вены;
- РДС;
- Интранатальная асфиксия тяжелая и средней тяжести;
- Быстрое увеличение объема энтерального питания [25,38,42,43];
- Клинико-анамнестические данные, свидетельствующие о повышенном риске развития бактериальной инфекции у плода и новорожденного.

При наличии у ребенка факторов риска вероятность развития НЭК возрастает, что требует обязательного учета при планировании и проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Профилактика [6,7,12,56,61].

- Снижение риска ишемии кишечной стенки – коррекция гиповолемии, гипоксии и гипотензии;
- Адекватное энтеральное питание с учетом гестационного возраста, раннее трофическое питание по единому утвержденному протоколу [41,42];
- Предпочтительно применение грудного нативного молока [21,23, 20,41,42,58];
- Снижение травматизации слизистых оболочек ЖКТ (пероральные гиперосмолярные растворы и лекарственные препараты, активная аспирация содержимого из желудка);
- Колонизация кишечника с использованием препаратов-пробиотиков [24,34,49,55,58].

Классификация НЭК [6,7,12,56,60].

В настоящее время активно применяется классификация НЭК по стадиям течения, предложенная Bell et al. (1978) [31], в модификации Walsh and Kliegman (1987) [32].

I стадия – начальных проявлений

I а – скрытая кровь в стуле

I б – явная кровь в стуле

II стадия – разгар заболевания

- II а – среднетяжелое течение
- II б – тяжелое течение с симптомами системной интоксикации
- III стадия – развитие осложнений
 - III а – некроз кишечника без перфорации
 - III б – перфорация кишечника.

Клинические проявления в зависимости от стадии заболевания (также см. таблицу 1) [6,7,12,37,43,47,50,51,56,60].

Сроки манифестации заболевания варьируют широко от рождения до 3 месяцев. Для глубоконедоношенных детей более характерно позднее начало заболевания (на 2-3 неделе жизни), торпидное течение, генерализация процесса и превалирование системных признаков. Ранняя манифестация (в течение первых 4-7 дней), бурное течение, склонность к отграничению воспалительного процесса и выраженные местные реакции наблюдаются у более зрелых пациентов [8,22,29,30].

Подозрение на манифестацию некротизирующего энтероколита устанавливается у пациентов из группы риска при сочетании одного неспецифического системного признака и одного симптома со стороны ЖКТ. Появление и прогрессирование симптомов оценивается в динамике при наблюдении пациента.

I стадия

Неспецифические (системные) симптомы:

- Изменения поведения (возбудимость или вялость)
- Лабильность температуры тела
- Тахикардия/брадикардия
- Приступы апноэ
- Нарушения микроциркуляции
- Нарушения свертываемости крови

Симптомы со стороны ЖКТ

- Вздутие живота
- Вялая перистальтика кишечника
- Появление и/или увеличение отделяемого по желудочному зонду/срыгивания
- Задержка стула (на фоне очистительных процедур – клизма, свеча)
- Изменение характера стула, появление примесей (слизи или крови)

II стадия

Нарастание выраженности неспецифических (системных) симптомов:

- Вялость, мышечная гипотония, адинамия
- Поверхностное дыхание, тахипноэ, приступы апноэ
- Тахикардия, поверхностный нитевидный пульс
- Нарушения микроциркуляции, гипоксемия, метаболический ацидоз
- Нарушения свертываемости крови

Симптомы со стороны ЖКТ

- Вздутие живота нарастает
- Отек и гиперемия передней брюшной стенки, цианотическая окраска
- Отсутствие перистальтики кишечника
- Застойное отделяемое по желудочному зонду / срыгивания
- Задержка стула или увеличение доли патологических примесей (слизь, кровь)

- Появление рентгенологических и ультразвуковых признаков активного воспаления кишечной стенки - пневматоз кишечника (стенок), отек, равномерное вздутие

III стадия

Системные проявления - сепсис:

- Адинамия
- Тахикардия, гипотония
- Тяжелый некорригируемый метаболический ацидоз
- Нарушения микроциркуляции, централизация кровообращения
- Развитие ДВС-синдрома
- Полиорганная недостаточность

Симптомы со стороны ЖКТ

- Напряжение и вздутие живота
- Отек и гиперемия передней брюшной стенки, цианотическая окраска
- Контурирование подкожной венозной сети
- Отсутствие перистальтики кишечника
- Появление рентгенологических и ультразвуковых признаков некроза и/или перфорации кишечника: асцит, неравномерное вздутие петель кишечника, газ в портальной системе печени, паралич кишечника, перфорация полого органа

Дифференциальная диагностика проводится со следующими состояниями [6,7,12,56]:

- нарушение моторики желудка и пищевода на фоне перенесенной интранатальной гипоксии;
- снижение моторики кишечника вследствие недоношенности, медикаментозной терапии матери (магнезия, наркотики);
- динамическая кишечная непроходимость (парез кишечника без признаков воспаления кишечной стенки) при сепсисе, тяжелом течении пневмонии;
- непроходимость кишечника (стеноз, атрезия, мальротация с заворотом средней кишки, инвагинация);
- изолированные перфорации полого органа (чаще желудка) при терапии индометацином и стероидами [44,45,46];
- тромбоз мезентериальных сосудов;
- врожденные нарушения метаболизма, вызывающие метаболический ацидоз, нарушения электролитного обмена, метаболизма глюкозы;
- кровоточивость слизистых ЖКТ вследствие гипоксических эрозий, геморрагической болезни новорожденных (и других нарушений свертывания), непереносимости компонентов питания (лактозы, белка коровьего молока и др.).

Алгоритм диагностических действий при подозрении на некротизирующий энтероколит [6,7,12,56].

Первичное обследование и наблюдение может быть проведено по месту пребывания ребенка (отделение патологии новорожденных, палата интенсивной терапии). Диагноз некротизирующего энтероколита на этом этапе в истории болезни не выставляется. Состояние трактуется как подозрение на манифестацию НЭК, которое требует лабораторно-инструментального подтверждения в течение 12-72 часов.

1. Исключить любую энтеральную нагрузку (лечебно-диагностическая процедура);

2. Установить зонд в желудок, оценить количество и характер отделяемого;
3. Оценить характер и количество стула, примеси. При отсутствии стула для оценки его наличия и характера у доношенных детей допустима осторожная очистительная клизма, у глубоконедоношенных детей предпочтительна слабительная свеча;
4. Наладить мониторинг жизненных функций организма (ЧСС, ЧД, АД, SatO₂);
5. УЗИ брюшной полости, почек и забрюшинного пространства [47,50,51];
6. Рентгенография органов грудной и брюшной полостей для оценки петель кишечника: предпочтительно в вертикальном положении, в тяжелом состоянии - в горизонтальном положении. По результатам обзорного рентгеновского снимка в горизонтальном положении при подозрении на свободный газ в брюшной полости – рентгенография в латеропозиции (на спине или на боку) [47]. В острой стадии НЭК противопоказаны рентгеновские исследования с контрастированием органов ЖКТ [60];
7. Глюкоза периферической крови;
8. КОС и газовый состав крови в динамике;
9. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, лейкоцитарной формулой, расчетом абсолютного числа нейтрофилов и нейтрофильного индекса;
10. Общий анализ мочи;
11. Биохимический анализ крови с СРБ [52,53];
12. При подозрении на сепсис ПКТ прикроватный или количественный;
13. Оценка результатов последних посевов + внеочередные посевы из стерильных (кровь) и нестерильных (зев, анус, моча) локусов;
14. В отдельных случаях диагностическое значение может иметь ПЦР-диагностика стерильных (кровь) и нестерильных (зев, анус, моча) локусов.

Алгоритм терапевтических действий при подозрении на некротизирующий энтероколит [6,7,12,56].

1. Исключить любую энтеральную нагрузку (лечебно-диагностическая процедура);
2. Дренаживание желудка (диаметр зонда максимально допустимый у пациента данного веса, канюлю зонда расположить ниже уровня тела ребенка, проводить учет характера и количества отделяемого);
3. Инфузионная терапия и парентеральное питание из расчета физиологической потребности ребенка по весу и сроку гестации;
4. Коррекция объема инфузионных растворов в случае увеличения патологических потерь по желудочному зонду и со стулом;
5. Антикоагулянтная терапия (профилактика тромбообразования) проводится под контролем результатов ТЭГ;
6. Антибактериальная терапия по индивидуальным показаниям.

Критерии постановки диагноза некротизирующего энтероколита при обследовании ребенка с подозрением на манифестацию заболевания.

Диагноз НЭК устанавливают только в случае комбинации клинических симптомов с полученными в результате обследования лабораторными маркерами инфекционно-воспалительного процесса и инструментальными признаками поражения кишечника.

Изолированные неспецифические и местные клинические симптомы, не подтвержденные лабораторно-инструментальными данными, а также изолированные неспецифические лабораторно-инструментальные данные без клинических проявлений не могут служить поводом установления диагноза некротизирующего энтероколита.

1. Клинические признаки НЭК (сочетание минимум одного системного и одного местного признака заболевания);

2. Лабораторные признаки инфекционно-воспалительного процесса (воспалительные изменения в клиническом анализе крови, гипергликемия, нарастание уровня лактата периферической крови, тенденция к метаболическому ацидозу, нарастание уровня СРБ в динамике и т.д.);
3. Инструментальные признаки воспаления кишечной стенки (ранние УЗИ-признаки в виде замедления перистальтики кишечника, участков утолщения кишечной стенки, появление небольших количеств межпетлевой жидкости; УЗИ-признаки прогрессирующего НЭК в виде пареза кишечника, отека и ригидности кишечной стенки, пневматоза, нарастания асцита, появления газа в сосудах системы воротной вены печени; ранние рентгенологические признаки НЭК – неравномерная пневматизация петель кишечника, «выпрямление» отдельных петель; рентгенологические признаки разгара НЭК – парез кишечника с отеком стенки, пневматоз, газ по ходу ветвей воротной вены и т.д.).

При отсутствии лабораторно-инструментального подтверждения диагноз НЭК снимают, формулируют предполагаемые причины изменения состояния ребенка и обосновывают соответствующую терапию.

При получении лабораторно-инструментального подтверждения устанавливают диагноз НЭК соответствующей стадии и проводят терапию.

Тактика ведения ребенка при подтвержденном диагнозе некротизирующего энтероколита I стадии [6,12,7,56,60].

1. Исключение любой энтеральной нагрузки до восстановления функции кишечника (см. ниже) в среднем на 3-5 суток;
2. Дренажное зондирование желудка продолжить (диаметр зонда максимально допустимый у пациента данного веса), канюлю зонда расположить ниже уровня тела ребенка, проводить учет характера и количества отделяемого без активной аспирации содержимого. При нарушении проходимости зонда допускается промывание его небольшими объемами жидкости (2,0-3,0 мл физиологического раствора) с пассивным ее выведением;
3. Обеспечить венозный доступ (периферический или центральный венозный катетер);
4. При дыхательной недостаточности - респираторная терапия (кислородотерапия, СДППД, ИВЛ);
5. Инфузионная терапия и парентеральное питание из расчета физиологической потребности ребенка данного веса и срока гестации с увеличением объема для коррекции патологических потерь (см. ниже);
6. Антибактериальная терапия (см. ниже);
7. Антикоагулянтная терапия под контролем ТЭГ;
8. Коррекция анемии, тромбоцитопении и дотация факторов свертывания крови по показаниям;
9. Очистительную клизму не проводить (риск провокации перфорации кишечника) до появления самостоятельного стула при разрешении пареза, слабительные свечи допустимы после 4-5 суток от манифестации заболевания;
10. Динамический контроль метаболического и электролитного статуса по показаниям;
11. Динамический контроль лабораторных показателей не реже 1 раза в неделю (см. Алгоритм диагностических мероприятий пп.9-14);
12. УЗИ органов брюшной полости не реже 2 раз в неделю (контроль), обязательно в случае клинического ухудшения состояния [47];
13. Обзорная рентгенография грудной и брюшной полостей по показаниям, обязательно в вертикальном положении или латеропозиции в случае клинического ухудшения состояния [47].

Тактика ведения ребенка при подтвержденном диагнозе некротизирующего энтероколита II стадии [6,12,7,56,60].

1. Исключение любой энтеральной нагрузки на 7-10 суток;
2. Дренирование желудка продолжить (диаметр зонда максимально допустимый у пациента данного веса), канюлю зонда расположить ниже уровня тела ребенка, проводить учет характера и количества отделяемого;
3. Обеспечить венозный доступ (центральный венозный катетер);
4. При дыхательной недостаточности - респираторная терапия (кислородотерапия, СДППД, ИВЛ) для нормализации парциального напряжения кислорода и углекислого газа в крови;
5. Кардиотропная и/или вазопрессорная терапия при нарушениях центральной гемодинамики;
6. Обезболивание наркотическими анальгетиками при выраженном болевом синдроме;
7. Инфузионная терапия и парентеральное питание из расчета физиологической потребности ребенка данного веса и срока гестации с увеличением объема для коррекции патологических потерь (см. ниже);
8. Антибактериальная терапия (см. ниже);
9. Антикоагулянтная терапия под контролем ТЭГ;
10. Коррекция анемии, тромбоцитопении и дотация факторов свертывания крови по показаниям;
11. Очистительную клизму не проводить (риск провокации перфорации кишечника) до появления самостоятельного стула при разрешении пареза, слабительные свечи допустимы после первых 4-5 суток острого периода;
12. Динамический контроль метаболического и электролитного статуса ежедневно (см. Алгоритм диагностических мероприятий пп.7,8);
13. Динамический контроль лабораторных показателей не реже 2 раз в неделю (см. Алгоритм диагностических мероприятий пп.9-14);
14. УЗИ органов брюшной полости не реже 2 раз в неделю (контроль), обязательно в случае клинического ухудшения состояния [47];
15. Обзорная рентгенография грудной и брюшной полостей через 48 часов после установленного диагноза, затем 1 раз в неделю (допустимо в горизонтальном положении при клинически спокойном течении), обязательно в вертикальном положении или латеропозиции в случае клинического ухудшения состояния [47].

Особенности инфузионной терапии при некротизирующем энтероколите.

Для коррекции патологических потерь требуется увеличение объема инфузионных растворов:

- Парез кишечника (вздутие живота, застойный характер отделяемого из желудка, отсутствие стула) или обильный жидкий стул – 20-40 мл/кг/сутки;
- Токсикоз с эксикозом в зависимости от степени – 20-40 мл/кг/сутки;
- Температура тела (на каждый градус выше 37°C) – 10 мл/кг/сутки;

Антибактериальная терапия при некротизирующем энтероколите [6,7,12,53,60,61].

Антибактериальные препараты подбирают индивидуально в каждом случае при участии клинического фармаколога в соответствии со следующими принципами:

1. Комбинация препаратов должна охватывать весь спектр микроорганизмов, поскольку в развитии НЭК чаще всего участвует их ассоциация – антимикробные средства с преимущественным действием против Грам - отрицательных, Грам - положительных бактерий и анаэробных микроорганизмов;

2. С целью усиления антианаэробного звена в терапию должен быть введен метронидазол;
3. При назначении препаратов следует учитывать результаты микробиологических посевов из стерильных и нестерильных локусов, а также типичную для отделения госпитальную микрофлору;
4. Контроль эффективности подобранной комбинации антибактериальных препаратов проводят через 48-72 часа после начала терапии (см. Алгоритм диагностических мероприятий пп.9-13) с последующим продолжением или сменой компонентов;
5. Антибактериальные препараты применяют до устойчивой стабилизации клинико-лабораторного статуса и восстановления функций ЖКТ, при НЭК I в течение 5-7 дней, при НЭК II не менее 14 дней.

Энтеральное питание в терапии некротизирующего энтероколита.

1. Возобновление энтеральной нагрузки при НЭК I возможно через 5-7 суток, при НЭК II - не ранее 7-10 дней от начала терапии по достижении клинико-лабораторных признаков реконвалесценции:
 - отсутствие вздутия и болезненности живота;
 - отсутствие патологического отделяемого из желудка;
 - разрешение пареза кишечника, появление самостоятельного стула;
 - нормализация лабораторных показателей;
 - отсутствие УЗИ-признаков активного воспаления кишечной стенки, асцита, восстановление перистальтики кишечника;
2. Для стартового вскармливания предпочтительно использование нативного или пастеризованного грудного молока, при его отсутствии или непереносимости рекомендуется питание лечебными молочными смесями на основе гидролизата белка [57,58,59];
3. Энтеральное вскармливание начинают с объема 10 мл/кг/сутки с контролем усвоения, без наращивания в течение первых трех суток.
4. Контроль остаточного содержимого желудка у пациентов на зондовом питании проводят по индивидуальным показаниям. При двукратном и более превышении полученного за контрольный период объема, появлении патологических примесей (кровь, застойное содержимое) питание следует прекратить. В остальных случаях следует вернуть жидкое содержимое в желудок и продолжить кормление.
5. У глубоконедоношенных незрелых детей без сосательного рефлекса питание предпочтительно вводить в желудок через зонд посредством инфузионной помпы в периодическом капельном режиме, подобранном индивидуально. Сроки расширения питания и перехода к периодическому болюсному режиму также индивидуальны, зависят от усвоения объема.
6. У доношенных и «зрелых» недоношенных детей с сохраненным сосательным рефлексом возможно вскармливание естественным путем через соску с расширением объема питания на 10-25 мл/кг/сутки. При вскармливании лечебной молочной смесью и хорошей переносимости по достижении физиологического объема для веса и возраста возможна замена лечебной молочной смеси на грудное материнское молоко или адаптированную для веса и срока гестации молочную смесь.

Алгоритм действий при прогрессирующем течении некротизирующего энтероколита.

Прогрессирующим течением заболевания считают клиническое и лабораторное ухудшение состояния ребенка с установленным ранее диагнозом НЭК (I и II стадий), а

также отсутствие клинического и лабораторного эффекта проводимой терапии и появление признаков трансмурального инфаркта/перфорации кишечной стенки [6,7,12,56].

Признаки трансмурального инфаркта кишечной стенки:

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

Признаки перфорации кишечника:

- те же + свободный газ в брюшной полости.

Всем детям с признаками прогрессирующего течения НЭК показана консультация детского хирурга с целью выявления или исключения осложнений и своевременного оказания хирургической помощи при наличии соответствующих показаний. Для адекватной оценки состояния ребенка детским хирургом и определения дальнейшей тактики лечения необходимо в срочном порядке организовать дополнительное обследование (см. Алгоритм диагностических мероприятий пп. 5-11) и пригласить консультанта. После совместного осмотра пациента и оценки результатов обследования обсуждается дальнейшая тактика лечения.

Осложнения течения некротизирующего энтероколита.

- Некроз кишечника без перфорации.
- Перфорация кишечника.
- Рецидив некротизирующего энтероколита. В этом случае наблюдается характерная клиническая картина, в терапии следует придерживаться предложенных принципов.

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

Прогноз.

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

Наряду с хорошим качеством жизни большинства детей, выживших после перенесенного НЭК (в том числе хирургической стадии), в старшем возрасте на первый план выходят последствия недоношенности: хронические заболевания легких и бронхолегочная дисплазия, задержка роста и психомоторного развития [35,36].

Список литературы:

1. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT et al. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20:498-506.

2. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009;44:1072-1076.
3. Guillet R, Stoll SJ, Curns AT et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117:e137-42.
4. 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;241:984-9; discussion 989-94.
5. Luig M, Lui K and the NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis – Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41:169-173.
6. *Gastroenterology and nutrition*/ed.by Josef Neu: Neonatology Questions and Controversies. Elsevier Saunders. 2008, 281-291.
7. *Gastroenterology and nutrition*/ed.by Josef Neu: Neonatology Questions and Controversies. Elsevier Saunders. 2012, 217-225.
8. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *New Engl J Med* 2011;364:255-264.
9. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006; 368:1271-1283.
10. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 2001; 15:1398-1403.
11. Morowits MJ, Poroyko V, Caplan M, et. al. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2010; 125:777-785.
12. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases/* ed. by G.Buonocore, R.Bracci, M.Weindling – Springer-Verlag Italia. – 2012, 1348 p.
13. Di Lorenzo M, Bass J, Krantis A. An intraluminal model of necrotizing enterocolitis in the developing neonatal piglet. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1138-1142.
14. Lin J. Too much short chain fatty acid cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Med Hypotheses* 2004; 62:291-293.
15. Hecht G. Innate mechanisms of epithelial host defense: spotlight on intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999; 277:351-358.
16. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when and how. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14:152-158.
17. Neu J. The “myth” of asphyxia and hypoxic-ischemia as primary causes of necrotizing enterocolitis. *Biol Neonate* 2005; 87:97-98.
18. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P et al. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91:48-55.
19. Hunter CJ, Camerini V, Boyle A et al. Bacterial flora enhance intestinal injury and inflammation in the rat pup model of necrotizing enterocolitis [dissertation/ master’s thesis]. Presented at PAS 2007. Childrens Hospital Los Angeles, Toronto, CA.
20. Lucas A, Cole TJ Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1990; 336:1519-1523.
21. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mother’s own milk in the feeding of extremely premature babies. *Pediatrics* 2005; 116: 400-406.
22. Wendy H. Y, Amuchou Singh Soraisham, Vibhuti S. S et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129:298-304.
23. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010;156(4):562–567.
24. Lin HC, Hsu CH, Chen HL et al. Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial . *Pediatrics* 2008; 122: 693-700.

25. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111: 529-534.
26. Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. *Physiology and pathophysiology. Clin Perinatol* 2002; 29:23-39.
27. Hall N, Ong EGP, Ade-Ajayi N et al. T-cryptantigen activation is associated with advanced necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2002; 37:791-793.
28. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1999; 99: E7.
29. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R et al. Necrotising enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol* 2004; 24: 494-499.
30. Sharma R, Hudak ML, Tepas III JJ et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2006; 26:342-347.
31. Bell JM, Ternberg JL, Feigin RD et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decision based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187:1-7.
32. Walsh MC, Kleigman RM. Necrotising enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
33. Nathakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA. Inflammation in the developing human intestine: a possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 6043-6048.
34. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birth weight: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet* 2007; 369: 1614-1620.
35. Lodha A, Asztalos E, Moore AM. Cytokine levels in neonatal necrotizing enterocolitis and longterm growth and neurodevelopment. *Acta Pediatr* 2010; 99:338-343.
36. Martin CR, Dammann O, Allred E et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr* 2010; 157:751-756.
37. Sharma R, Tepas J Jr, Hudak ML et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2007; 42:454-461.
38. Wiedmeier SE, Henry E, Baer VL et al. Center differences in NEC within one health-care system may depend on feeding protocol. *Am J Perinatol* 2008; 25:5-11.
39. Martinez-Tallo E, Claire N, Bancalari E et al. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate* 1997; 71:292-298.
40. Stout G1, Lambert DK, Baer VL et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. *J Perinatol* 2008; 28:556-560.
41. Schurr P, Perkins EM. The relationship between feeding and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Neonatal Netw* 2008; 27:397-407.
42. Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practices and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2013; 40:1-10.
43. Lambert DK, Christensen RD, Baer VL et al. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2012; 32:194-198.
44. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344:95-101.
45. Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (1) SIT is associated with early indomethacin exposure. *J Perinatol* 2006; 26:93-99.

46. Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (2) two populations of patients with perforations. *J Perinatol* 2006; 26:185-188.
47. Epelman M, Daneman A, Navarro OM et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlations. *Radiographics* 2007; 27:285-305.
48. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009; 29:57-62.
49. Awad H, Mokhtar H, Imam SS et al. Comparison between killed and living probiotic usage versus placebo for the prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in neonates. *Pak J Biol Sci* 2010; 13:253-262.
50. Kim W-Y, Kim W, Kim I-O et al. Sonographic evaluation of neonates with early-stage necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 2005; 35:1056-1061.
51. Silva CT, Daneman A, Navarro OM et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 2007; 37:274-282.
52. Evennett N, Alexander N, Petrov M et al. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2009; 44:2192-2201.
53. Pourcyrous M, Korones SB, Yang W et al. C-Reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 116:1064-1069.
54. Berseth CL. Gastrointestinal motility in the neonate. *Clin Perinatol* 1996; 23: 179-190.
55. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; 147:192-196.
56. Puri P., Höllwarth M. *Pediatric Surgery*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006.
57. Mihatsch WA, Franz AR, Hogel J et al. Hydrolysed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2002; 110:1199-1203.
58. Claud EC. Neonatal necrotizing enterocolitis – inflammation and intestinal immaturity. *Agents Med Chem* 2009; 8:248-259.
59. Johnson T1, Macdonald S, Hill SM et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006; 55: 356-361.
60. *Newborn Surgery (Third edition)*/ ed. by P.Puri. 2011; Hodder & Stoughton Ltd, London, UK, 1020 p.
61. Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 2008; 25:111-118.

Таблица 1. Клинические и рентгенологические признаки некротизирующего энтероколита в зависимости от стадии заболевания.

Стадия	Общие симптомы	Абдоминальные симптомы	Рентгенологическая картина
IA (подозрение на НЭК)	Нестабильность температуры, апноэ, брадикардия, вялость.	Незначительное вздутие живота, рвота, скрытая кровь в стуле	Норма или некоторое вздутие петель кишечника
IB (предполагаемый НЭК)	То-же	То-же + примесь ярко-красной крови в стуле	То-же
IIA (определенный НЭК, легкая форма, обратимая стадия)	То-же + незначительный метаболический ацидоз и склонность к тромбоцитопении	То-же + парез кишечника, болезненность при пальпации живота	Расширение петель кишечника, множественные уровни жидкости, пневматоз кишечной стенки
IIB (определенный НЭК, среднетяжелая форма, необратимая стадия)	То-же + метаболический ацидоз и тромбоцитопения	То-же + выраженное вздутие и напряжение живота, с (или без) отеком передней брюшной стенки	То-же с (или без) газом в v.porta, с (или без) асцитом
IIIA (прогрессирующий НЭК, тяжелая форма)	То-же + смешанный ацидоз, артериальная гипотензия, брадикардия, повторные апноэ, нейтропения, анурия, коагуляционные нарушения	То-же + симптомы перитонита, гиперемия передней брюшной стенки, кровавый стул, парез кишечника, болезненность при пальпации живота	То-же + всегда газ в v.porta и выраженный асцит
IIIB (прогрессирующий НЭК, перфорация)	То-же + декомпенсированный ДВС синдром	Разлитой перитонит, резкое вздутие живота, кровавый стул, парез кишечника, резкая болезненность при пальпации живота	То-же + пневмоперитонеум

Схема 1. ПАТОГЕНЕЗ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА

