

УДК: 616.348-002.4-053.31-07-08

НЕКРОТИЧНИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ
НОВОНАРОДЖЕНИХ
(ІЗ ЗАСАД ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ)

Т.К.Мавропуло, І.О.Македонський*

ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»,
КЗ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна
лікарня ім. проф. М.Ф.Руднева» ДОР*
(м.Дніпропетровськ, Україна)

Ключевые слова: некротичний ентероколіт, захворювання кишечника у новонароджених, алгоритм діагностики, лікування, доказова база.

Резюме. У статті із сучасних позицій аналізується одне з найбільш важких захворювань новонароджених - некротичний ентероколіт (НЕК). НЕК залишається важливою причиною захворюваності та смертності новонароджених і вражає головним чином недоношених дітей. При поліпшенні наслідків (ТОЧНІШЕ При покращенні виходу...) респіраторної патології, у НЕК є шанс стати провідною причиною смерті глибоконедоношених дітей. Але діагностика цього захворювання ускладнюється неспецифічністю клінічної картини і недостатньою точністю більшості додаткових методів обстеження. Оптимальне ведення новонароджених з НЕК є спільною проблемою неонатологів і дитячих хірургів. Багато досліджень, спрямованих на вивчення ефективності профілактичної допомоги та медикаментозної терапії НЕК, мають неоднозначні результати. Більше того, існують різні стандарти хірургічної допомоги. Метою цієї статті є огляд і оцінка наявних у даний час даних доказової бази відносно ведення новонароджених з НЕК. Розглядаються також фактори ризику розвитку захворювання.

Некротичний ентероколіт (НЕК) - набуте захворювання, яке проявляється важким пошкодженням кишечника внаслідок дії комбінації різних чинників на відносно незрілий кишечник. У 50% недоношених дітей під час перебування в неонатальних відділеннях фіксують ознаки непереносимості ентеральних годувань. Принаймні у чверті з таких дітей розвивається некротичний ентероколіт. НЕК діагностується у 4-11 % недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ): у 11,5 % з масою при народженні 401-750 г, у 9 % - з масою 751-1000 г, у 6% - з масою 1001-1250 г, у 4% - з масою 1251-1500 г. Тільки біля 10% всіх випадків НЕК приходить на долю новонароджених з масою більше 1500 г. Частота летальних випадків внаслідок НЕКу не змінилася за останні 20 років, становлячи від 10 до 50% і досягаючи 100% у пацієнтів з найбільш важким перебігом захворювання. Ті пацієнти, що вижили, часто потребують подовженої госпіталізації внаслідок різних ускладнень, що включають непрохідність кишечника, синдром короткої кишки, холестази (через тривале парентеральне харчування), затримку психомоторного розвитку в результаті недостатності кишечника і хронічних розладів харчування [1-4]. При поліпшенні виходів респіраторних захворювань у НЕК є шанс стати провідною причиною смерті глибоконедоношених дітей. Проте діагности-

ка цього захворювання ускладнюється неспецифічністю клінічної картини і недостатньою точністю додаткових методів обстеження. Багато досліджень, спрямовані на вивчення ефективності профілактичної допомоги, медикаментозної терапії та хірургічного лікування НЕК, мають неоднозначні результати. Найбільш суттєвими діагностичними проблемами на теперішній час є низька діагностична значимість клінічних ознак на ранніх стадіях захворювання; висока специфічність, але низька чутливість і погана негативна прогностична цінність рентгенологічних ознак НЕК; труднощі диференційної діагностики НЕК і сепсису, НЕК і ознак кишкової непрохідності іншої етіології, «блискавичного» перебігу НЕК і спонтанної кишкової перфорації, НЕК та синдрому меконіальної обструкції. Стратегічні проблеми включають такі моменти, як вирішальне значення високого індексу підозри в діагностиці при необхідності уникнення формування НЕК-фобії та гіпердіагностики, оцінка ризиків та вигоди запровадження превентивних технологій для профілактики розвитку та прогресування НЕК, необхідність узгодження міждисциплінарних питань тактики ведення новонароджених з НЕК.

Тож, метою даної наукової публікації є огляд і оцінка наявних у даний час доказової бази щодо алгоритму ведення новонароджених з НЕК (табл. 1).

Таблиця 1

Шкала рівнів доказовості (РД) досліджень

Рівні доказовості	Використані джерела*	
	[2]	[5]
Систематичний огляд або високоякісний мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), окреме високоякісне РКД. Рекомендації цього рівня є найбільш вірогідними і науково обґрунтованими.	A (I)	1a або 1b **
Високоякісний систематичний огляд когортних досліджень або досліджень „випадок-контроль”, високоякісне когортне дослідження або дослідження „випадок-контроль”. Рекомендації цього рівня мають високий рівень вірогідності та можуть бути підґрунтям для прийняття клінічного рішення.	B (II)	2a або 2b**
Достатньої якості систематичний огляд когортних досліджень або досліджень „випадок-контроль”, достатньої якості когортне дослідження або дослідження „випадок-контроль”. Рекомендації цього рівня можуть бути підґрунтям для прийняття клінічного рішення.	B (III)	3a або 3b**
Дослідження серії випадків. Слабкий дизайн дослідження. Рекомендації цього рівня використовуються для обґрунтування певних клінічних вирішень за відсутності доказів рівня A (I) і B (II-III).	C (IV)	4a або 4b**
Експериментальні дослідження або думка експертів, загальний огляд, консенсус, керівництво. Рекомендації цього рівня використовуються для прийняття клінічних рішень, якщо дослідження вищих рівнів не проводилися з етичних або інших причин	D (V)	5

Примітки: * - були вказані класифікації рівнів доказовості для терапевтичних втручань, запозичені з використаних документів;

** - a – високоякісні дослідження; b – дослідження нижчої якості.

Згідно сучасних уявлень, етіологія та патофізіологія НЕК недостатньо вивчені, але, ймовірно, є багатофакторними (РД 5a, 5b) [5-7]. У контексті превентивних технологій значимими є такі фактори ризику НЕК [1-22], як:

- низька вага при народженні внаслідок передчасних пологів (менше 28 тижнів гестації), затримка внутрішньоутробного розвитку (РД 4a);

- незрілість шлунково-кишкового тракту в контексті його моторики, травлення, перфузії, бар'єрних функцій та імунного захисту: незрілість моторної функції і «меконіальна непрохідність» недоношених з ДММТ (РД 5a), незрілість бар'єрних функцій (РД 5a, 5b), незрілість структурного компоненту (формування щільного шару ентероцитів та механізмів їх взаємодії, глікопротеїн-муцинового шару), незрілість біохімічного бар'єру (низький рівень IgA, лізоциму, фосфоліпази A2 і антимікробних пептидів, таких як дефензин і кателіцидіни) та інших механізмів (недостатня продукція соляної кислоти, зниження рівня лактази, зниження рівня жовчних кислот), дефіцит епідермального фактору росту і трансформуючого фактору росту (TGF)- β , більш високі концентрації прозапальних цитокінів, особлива роль фактору активації тромбоцитів (РД 5), який потрапляє у позаклітинний простір ентероцитів у відповідь на найрізноманітніші метаболічні напруження і діє як сигнал, що стимулює продукцію TLR4 (дисбаланс між рівнями TLR4 і TLR9 є одним з найбільш важливих чинників розвитку захворювання);

- зниження вісцерального кровотоку (РД 5) (є важливим, але не визначним чинником, оскільки неонатальний кишечний тракт підтримує кисневі по-

треби в першу чергу за рахунок збільшення кишечного вилучення кисню і в меншій мірі за рахунок збільшення мезентеріального кровотоку);

- затримка колонізації кишечника після народження, зниження мікробного різноманіття і більш високий ризик колонізації патогенними бактеріями (РД 4b); аномальна структура бактеріальної колонізації може бути пов'язана з тривалим емпіричним використанням антибіотиків широкого спектру дії, із затримкою або перериванням ентеральних годувань, а також впливом мультирезистентної госпітальної флори (РД 3a);

- інфекційний фактор: системна інфекція не є загальною характеристикою НЕК (менше 15% культур крові позитивні); взаємодії бактерій і бактеріальних продуктів з незрілим кишечником, як правило, приділяють більше уваги в патогенезі НЕК, ніж присутності конкретного бактеріального патогена (РД 5); при перитоніті в результаті локальної перфорації кишечника в культурах переважають *Candida spp.* і коагулазонегативні стафілококи; при перитоніті на тлі НЕК частіше виділяються ентеробактерії (РД 4b);

- конкретні стратегії годування або терміни введення годування: ризик прямого осмотичного ушкодження слизової кишечника; зміни вісцерального кровотоку при годуванні і збільшення ризику ішемічного пошкодження в регіонах з порушеною перфузією; сприяння бактеріальному росту залишків неперетравленої їжі в просвіті кишечника при незрілості моторики і травлення (РД 1b);

- деякі фармакологічні агенти (додатковий вітамін E (РД 1a), індометацин (РД 1b) і блокатори гістамін-2-рецепторів (H2) (РД 4b) можуть сприяти

ризиком НЕК у немовлят з ДДМТ;

- переливання консервованої крові (РД 4b) - трансфузійно-залежний НЕК (ТЗНЕК);

- материнська гіпертонічна хвороба під час вагітності, відшарування плаценти, низька ОША, використання пуповинних катетерів, лікування гіпотензії та відкритої артеріальної протоки, потреба у ШВЛ, наявність вроджених аномалій (РД 5a);

- генетична схильність (РД 5a)

Оскільки етіологія НЕК залишається невизначеною, вибір ефективної стратегії профілактики та лікування в кожному конкретному випадку є проблемним [1-5]. Основний принцип - акцент на визначення факторів ризику з метою збільшення ефективності профілактики і лікування. З точки зору практичної значущості найбільш ефективний спосіб зменшення захворюваності й смертності від НЕК є зменшення кількості передчасних пологів [5]. Дискутабельною є можливість розмежування ступенів ризику. Наприклад, включення в групу високого ризику недоношених новонароджених з вагою менше 750 г, недоношених дітей з від'ємним діастолічним мезентеріальним кровотоком на тлі ознак харчової непереносимості та недоношених новонароджених з повторними епізодами харчової непереносимості для прийняття відповідних тактичних рішень.

Основні діагностичні принципи включають [1-7, 13, 23-25]:

- Високий індекс клінічної підозри (моніторинг можливих місцевих або системних ознак) важливий для попередження розвитку прогресуючого НЕК та летальних наслідків. Рання діагностика проявів НЕК набуває особливого значення за умови його

блискавичного перебігу. Відсутність же достовірних «ранніх біомаркерів» перешкоджає здатності клініциста надійно розрізнити ранній НЕК. Багатоцентрове дослідження, яке включало 271327 живонароджених (з них 523 мали НЕК, 35 - з блискавичним перебігом) вказало на значущість таких ознак, як рентгенографічні ознаки повітря у воротній вені ($p=0,000$), зниження гематокриту $< 22\%$ ($p=0,000$), швидке наростання обсягу ентерального харчування > 20 мл/кг/добу ($p=0,003$), співвідношення незрілих та зрілих форм нейтрофілів $> 0,5$ ($p=0,005$), кількість лімфоцитів $< 4000/\mu\text{l}$ ($p=0,018$), збільшення концентрації фортифікатора грудного молока протягом 48 год. до маніфестації НЕК ($p=0,020$) (РД 4b) [23].

- Найменша дисфункція шлунково-кишкового тракту при наявності факторів ризику розвитку захворювання є підставою для проведення повного комплексу діагностичних заходів для підтвердження (виключення) НЕК. Відсутність інтоксикаційного та больового синдромів не повинні перешкоджати обстеженню (РД 5). У ретроспективному дослідженні (118 дітей с III ст. НЕК) найбільш ранні ознаки НЕК були неспецифічними. Апноє/брадикардія, мармуровість шкіри, подразливість були відмічені в середньому за $2,8 \pm 2,1$, $4,5 \pm 3,1$ і $5,4 \pm 3,7$ години відповідно до постановки діагнозу НЕК. Більш специфічними були такі ознаки, як кров в калі, збільшення обводу живота і збільшення шлункових залишків або блювота, які визначались за $2,0 \pm 1,9$, $2,8 \pm 3,1$ і $4,9 \pm 4,0$ годин відповідно до постановки діагнозу НЕК (РД 4b) [24].

- Клінічний моніторинг - оцінка динаміки клінічних проявів згідно класифікації НЕК по M.J.Bell 1978, M. Walsh, 1986 (РД 4b) (табл.2).

Таблиця 2

Класифікація НЕК за M.J.Bell 1978, M. Walsh, 1986 [25]

Стадії перебігу НЕК		Симптоми		
		Соматичні	З боку ШКТ	Рентгенологічні
1. НЕК, що підозрюється	1А	Нестабільна t° тіла, апноє, брадикардія, млявість.	Незначне здуття живота	Кишкові петлі виглядають як зазвичай або дещо розширені, можлива поява горизонтальних рівнів.
	1Б	Такі самі	Такі самі + домішка яркої червоної крові в калових масах.	Такі самі
2. Явний НЕК	2А-зворотня стадія	Такі самі	Такі самі + парез кишечника з або/без реакції на пальпацію черевної стінки.	Розширення кишкових петель з множинними горизонтальними рівнями, пневматоз кишкової стінки.
	2Б-незворотня	Такі самі + помірно виражений ацидоз і тромбоцитопенія	Такі самі	Такі самі + газ в портальній вені, асцит
3. Прогресуючий НЕК	3А	Такі самі + змішаний ацидоз, тромбоцитопенія, нейтропенія, артеріальна гіпотензія, порушення коагуляції.	Генералізований перитоніт, різке здуття живота, кривавий стілець, парез кишечника з реакцією на пальпацію черевної стінки	Здуття кишечника, множинні горизонтальні рівні в кишечнику, пневматоз стінки кишечника, газ в портальній вені, виражений асцит
	3Б	Такі самі + ДВЗ-синдром	Симптоми генералізованного перитоніту, різке здуття живота, кривавий стілець, парез кишечника з реакцією на пальпацію черевної стінки.	Здуття кишечника, множинні горизонтальні рівні в кишечнику, пневматоз стінки кишечника, газ в портальній вені, виражений асцит, пневмоперитонеум

Сучасні уявлення про діагностичну ефективність рентгенологічних досліджень зазначають, що [26-31]:

- Рентгенологічні ознаки НЕК мають високу специфічність, але низьку чутливість і низьку негативну прогностичну значущість (РД 4а). За наявності клінічної підозри на НЕК необхідне проведення рентгенограми черевної порожнини (РД, 4а, РД 4b). При обстеженні пацієнтів з підозрою на НЕК використовується оглядова рентгенографія - знімки у прямій проекції (залежно від тяжкості стану дитини обирається вертикальне чи горизонтальне положення) і латеропозиції на лівому боці. Серії рентгенограм (з інтервалом 6-8 годин) мають неоціненне значення при клінічному прогресуванні НЕК, особливо протягом перших 48 годин після початку захворювання. Перфорація кишечника зазвичай виникає з інтервалом в 1 день (медіана) після маніфестації клінічної картини НЕК. Кратність рентгенологічного спостереження може бути безпечно мінімізована після 2 днів клінічної маніфестації на тлі стабільних клінічних проявів (РД IV).

- Рентгенологічними ознаками НЕК вважаються: розширення петель кишечника (75% дітей з НЕК), пневматоз стінки кишечника (70-90% пацієнтів), наявність статичної (нерухомої) петлі кишечника, зниження газонаповнення і асиметричне розташування кишкових петель, асцит, пневмоперитонеум, повітря у воротній вені (9-20% дітей з НЕК), розширення шлунку, токсична дилатація товстої кишки.

- Рентгенологічні ознаки зворотного процесу (нехірургічної стадії): розширення кишечних петель з невеликими паретичними рівнями рідини, нерівномірне газонаповнення петель кишечника, обмежений пневматоз, зниження газонаповнення. Рентгенологічні ознаки хірургічної стадії: обширний пневматоз стінки кишечника, статична петля кишки на рентгенограмах, виконаних з інтервалом 6-8 годин, токсична дилатація кишки (шлунку), прогресивно наростаючий асцит, газ у воротній вені, пневмоперитонеум.

За допомогою черевного ультразвукового дослідження (УЗД) [32-35] досвідчений лікар може визначити більшу кількість діагностичної інформації швидше і з меншим ризиком для дитини, ніж повторні рентгенологічні дослідження (РД 5). Сучасні ультразвукові сканери дозволяють діагностувати пневматоз стінки кишки і газ у воротній вені (у вигляді бульбашок, присутніх у венозній системі) тоді, коли вони ще не видимі на рентгенограмах (РД 5). Ультразвукові симптоми НЕК включають пневматоз стінки кишки, газ у воротній вені, потовщення стінок кишечника, зниження перистальтики в уражених сегментах, асцит (оцінка кількості рідини та ступінь її прозорості), ознаки абсцесу або «прикритої» перфорації, зміни топографії й кровотоку вісцеральних судин.

Показаннями для проведення пункції черевної порожнини (лапароцентезу) вважають важкий

стан пацієнта і значне збільшенням обводу живота (підвищення внутрішньочеревного тиску може поставити під загрозу забезпечення дихальної функції) [30-36] (РД 5). Найбільш оптимальним слід вважати виконання лапароцентезу після (або під контролем) УЗД живота, що дозволяє уникнути пошкодження фіксованих до черевної стінки петель кишечника. Позитивний висновок лапароцентезу - принаймні 0,5 мл бурої рідини вільним потоком. Отриманий з черевної порожнини випіт аспірують для мікробіологічного і цитологічного дослідження.

Клінічний аналіз крові з неапаратним підрахунком лейкоцитарної формули, визначенням гематокриту та кількості тромбоцитів зазвичай повторюється принаймні кожні 6 годин, якщо клінічний стан пацієнта продовжує погіршуватися (РД 5). Раптове падіння тромбоцитів при загальній негативній динаміці стану пацієнта протягом 6-8 годин може бути ознакою розвитку некрозу кишечника (РД 5).

Метаболічний ацидоз, що зберігається більше 4 годин на тлі інтенсивної терапії, є ознакою погіршення і, як правило, свідчить про розвиток некрозу кишечника, сепсису. Дослідження електrolітів (Na⁺, K⁺, і Cl⁻) необхідне під час первинної оцінки, а потім через 6 годин залежно від тяжкості стану пацієнта. Гостра гіпонатріємія є тривожною ознакою (ознака капілярного витоку в «третьій простір»). Рівень глюкози зазвичай має тенденцію до підвищення на ранніх стадіях і нестабільність показників пізніше (РД 5). Отримання культури крові рекомендується перед початком антибіотикотерапії у будь-якого пацієнта при будь-яких ознаках або симптомах сепсису або НЕК. Кількісне визначення вмісту СРБ в момент призначення антибіотиків і в динаміці через 18-24 годин, при відміні антибіотиків може вважатись обґрунтованим і має добру прогностичну цінність негативного результату (РД 5).

Гістологічне дослідження виконують при проведенні лапаротомії з резекцією некротичних або перфорованих сегментів кишечника (можливість діагностики вроджених дисплазій стінки кишки!)

Як вже зазначалось раніше, високий індекс клінічної підозри (моніторинг можливих місцевих або системних ознак) важливий для попередження розвитку прогресуючого НЕК. Засобом протидії несприятливим наслідкам, таким як запізнена діагностика НЕК, гіпердіагностика, є превентивні дії. Внаслідок можливості блискавичного характеру НЕК мало ймовірно, що нові стратегії лікування забезпечать великі прориви у зниженні пов'язаної з НЕК летальності та захворюваності в ближньому майбутньому. Тож, для запобігання розвитку катастрофічних подій, пов'язаних з НЕК, ефективні профілактичні стратегії дадуть кращі результати (РД 5) [37].

50% недоношених дітей мають прояви харчової непереносимості, але менше однієї чверті з них розвивають НЕК. Тож, може бути виправданим

більш обережний і пильний підхід до ентерального харчування новонароджених груп ризику.

Сучасні дані стосовно профілактичних стратегій харчування включають обговорення та оцінку наступних компонентів:

1. Використання грудного молока [37-42]. У недоношених дітей з ДММТ споживання виключно грудного молока пов'язано зі значно нижчими показниками частоти НЕК і хірургічного НЕК (РД 2b). Вагітним з ризиком передчасних пологів слід надавати інформацію про захисні якості материнського молока і заохочувати їх до грудного вигодування (РД 2a, 2b, 4a). Матір слід заохочувати до годування її недоношеної дитини власним молоком і підтримання лактації і під час хвороби малюка (РД I). Використання грудного молока може бути ефективним також і в тих випадках, коли недоношені діти отримують не повний його об'єм, а як частину ентерального харчування (РД A/B). Але рекомендації щодо оптимальної дози або початку призначення материнського молока не можуть бути зроблені. Внаслідок відсутності мікробіологічних стандартів ставлення до практики пастеризації грудного молока також є невідзначеним.

2. Застосування сумішей пов'язано з підвищеним ризиком розвитку НЕК (РД A/B) [37-42]. Але коли власне материнське молоко недоступне, як альтернатива розглядаються суміші або донорське молоко (там, де його використання є дозволеним) (РД 1a, 2b). У разі відсутності грудного молока суміші для доношених дітей не повинні використовуватись у недоношених, оскільки вони дефіцитні для потреб недоношених щодо білків, калорій, вітамінів і мінералів (РД B). По можливості слід використовувати готову рідку суміш (РД 5). На сьогодні недостатньо даних для рекомендації рутинного призначення глибоконедошеним дітям сумішей з гідролізованим білком. У сполученні з грудним молоком чи в якості самостійного харчування можуть бути використані високогідролізовані суміші у дітей з ДММТ при порушеній харчовій толерантності (РД 5).

3. Відтермінування початку ентерального харчування (в якості превентивної стратегії) [5, 37-43]. У той час як окремі дослідження показали, що затримка в ініціації ентерального годування у недоношених дітей (більше 4 днів після народження) може допомогти у запобіганні НЕК, об'єднані оцінки статистично не підтримують рутинної затримки призначення ентерального харчування в цих дітей (РД B). Показаннями до відтермінування початку ентерального харчування (див. проект клінічного протоколу «Ентеральне харчування недоношених немовлят») є рефрактерні до інтенсивної терапії стійкі гіпоксемія ($SpO_2 < 88\%$ або $paO_2 < 45$ мм рт. ст.) і/або порушення кровообігу (середній артеріальний тиск менше гестаційного віку в тижнях, тривалість наповнення капілярів довше 3 секунд, стійкі бради- або тахікардія); тяжка асфіксія при народжен-

ні; підозрювана або діагностована хірургічна патологія травного каналу. Рішення може бути індивідуальним з урахуванням факторів ризику, особливостей динаміки стану. Обґрунтування рішення щодо початку ентерального харчування повинне бути вказане у медичній документації. Не є протипоказанням до початку/продовження ентерального харчування при відсутності інших клініко-параклінічних ознак «підозрюваного НЕК» антенатально встановлені порушення кровоплину в артерії пуповини у плода із затримкою внутрішньоутробного розвитку, низька ОША (без інших ознак тяжкої асфіксії), функціонуючі катетери у судинах пуповини, центральних судинах, необхідність інотропної підтримки, необхідність вентиляційної підтримки.

4. Мінімальне трофічне харчування [5, 41, 43, 50] не збільшує ризик НЕК або харчової непереносимості, може розглядатися в якості безпечної альтернативи «ентеральному голоду» до можливості початку прогресивного розширення об'єму годувань (РД I). ASPEN рекомендує починати мінімальне трофічне харчування у дітей з масою при народженні понад 1000 г у перші 2 дні життя. Але відсутні дані проведених досліджень, які достовірно підтверджують той факт, що мінімальне ентеральне харчування у недоношених дітей з ЕММТ (а надто менше 750 г) та клінічно нестабільних дітей покращує переносимість ентерального харчування і знижує ризик НЕК. Невідомі ризики та вигоди початку мінімального ентерального харчування в перші 2 доби життя. Неузгоджені рекомендації щодо часу призначення, оптимальної дози у новонароджених з ЕММТ. Діти з вагою при народженні менше 750 г, новонароджені групи ризику потребують таким чином обережного індивідуального підходу. Тож, раннє розширення годувань є безпечним і може бути розглянуте як альтернатива мінімальному ентеральному харчуванню незабаром після народження у клінічно стабільних немовлят з ДММТ (з масою вище 750 г) (РД I).

5. Швидкість розширення ентеральних годувань [5, 41, 43, 50]. Мета-аналіз досліджень (повільне щоденне розширення кроком 15-20 мл/кг, швидке розширення кроком 30-35 мл/кг) не виявив зв'язку між швидким розширенням годувань і розвитком НЕК. Практика показує, що і повільне (15-20 мл/кг/день) і швидке (30-35 мл/кг/день) розширення обсягу годувань можуть бути використані у недоношених дітей (РД IV). Час початку годування і швидкість його розширення навряд чи вплине на майбутній розвиток НЕК у загальній групі клінічно стабільних недоношених дітей. При готовності дитини (відсутності ознак непереносимості ентеральних годувань) рекомендується розширювати обсяги їжі на 15-35 мл/кг/день (РД 1a, PP D). Але проведені дослідження не включали немовлят з серйозними захворюваннями або новонароджених з вагою менше 750 г. Підхід до розширення обсягу ентерального харчування у та-

ких немовлят повинен бути індивідуальним з урахуванням факторів ризику і особливостей динаміки клінічних і параклінічних проявів (див. проект протоколу «Ентеральне харчування недоношених немовлят»). Необхідні рандомізовані контрольовані дослідження для визначення впливу швидкості розширення об'єму годувань на довгострокові клінічні результати у недоношених дітей та на захворюваність НЕК і смертність в підгрупі дітей з вагою менше 750 г (РД I, РР В).

6. Відміна ентерального харчування без достатнього клінічного обґрунтування не може бути використана в якості превентивної стратегії зменшення ризику розвитку НЕК [5, 41, 43, 50] (РД 1а).

7. Зв'язок харчової непереносимості і НЕК [37, 45]. Якщо клінічно стабільні немовлята розвивають харчову непереносимість при відсутності будь-яких інших клінічних або радіологічних ознак НЕК, можна забезпечити мінімальне ентеральне харчування, продовжуючи при цьому моніторинг стану дитини через певні проміжки часу, а не відмінити ентеральне харчування в цілому (РД II-2, РР I) (див. проект протоколу «Ентеральне харчування недоношених немовлят»). Ознаки зниженої толерантності до ентерального харчування: збільшення обводу живота (≥ 2 см) і/або блювота перетравленим молоком, шлунковий залишок $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування (> 2 мл/кг). Ознаки можливого розвитку НЕК (РД 5): збільшення обсягу шлункових залишків (наростання) протягом попередніх 6 діб, збільшення обсягу шлункових залишків від народження, приміс крові, зелені, наявність ознак системних порушень, рентгенологічні прояви НЕК.

8. Безперервне харчування в порівнянні з болюсним [41, 43]. Незважаючи на те, що переривчасте годування може мати деякі фізіологічні переваги, не вистачає доказів щоб рекомендувати переривчасте годування для зниження ризику НЕК, смертності або захворюваності у недоношених дітей (РД I).

9. Вплив фортифікаторів на НЕК [41, 43]. Збагачення грудного молока помірно покращує короткостроковий фізичний розвиток без значного збільшення ризику НЕК або поліпшення довгострокових результатів. Існують також деякі докази того, що саме грудне молоко на основі збагачувача знижує захворюваність НЕК (РД I). Після досягнення об'єму ентерального харчування вище 100 мл/кг/день на тлі продовження парентерального харчування, після досягнення об'єму ентерального харчування вище 150 мл/кг/день і припинення парентерального харчування до початку введення збагачувача грудного молока у дітей групи ризику було б розумним переконатись у наявності достатньої харчової толерантності у дітей групи ризику (див. проект протокол «Ентеральне харчування недоношених немовлят»).

10. Вплив осмотичного навантаження [43]. Збільшення осмолярності ентерального харчуван-

ня додаванням терапевтичних добавок, можливо, призводить до уповільнення шлункових випорожнень з невизначеним впливом на НЕК (урахування змін осмотичного навантаження при оральному призначенні медикаментозних засобів) (РД II).

11. Стандартні стратегії харчування [46]. Введення стандартизованого режиму харчування знижує частоту НЕК на 87% (РД II) «Обґрунтоване рішення що до тактики ентерального харчування (записане у медичній документації) може бути індивідуальним з урахуванням клінічно важкого стану або виникнення ускладнень у новонародженого» (див. проект протоколу «Ентеральне харчування недоношених немовлят»).

Сучасні дані стосовно профілактичних терапевтичних стратегій включають обговорення та оцінку наступних компонентів:

1. Ефективність застосування пробіотиків [5, 43, 47]. Існують рекомендації по рутинному використанню пробіотиків у недоношених дітей для зниження захворюваності важким НЕК (РД А/В). Ефективними були препарати пробіотиків, що містять окремо або у поєднанні біфідобактерії або лактобактерії. Хоча ніяких офіційних рекомендацій щодо складу, часу або тривалості прийому препаратів не було визначено, представляється доцільним призначення одного пробіотику в перші тижні життя за умов адекватної харчової переносимості і це повинно тривати протягом не менше двох тижнів. Висновки щодо використання пробіотиків у дітей з екстремально малою масою тіла не були зроблені.

2. Ефективність застосування пребіотиків [1, 5]. Кількість і якість доказів щодо ефективності використання конкретних пребіотиків у недоношених дітей обмежені і не дозволяють сформулювати висновки щодо використання пребіотиків в клінічній практиці.

3. Допологові стероїди [1, 2, 48]. Огляд літератури, присвячений оцінці впливу лікування кортикостероїдами в допологовому періоді на стан плода і неонатальну захворюваність та смертність, показав значне зниження захворюваності на РДС, ВШК з тенденцією до зниження захворюваності на НЕК. Рекомендується курс допологових кортикостероїдів до передчасних пологів (РД 1а).

4. Обмеження рідини [1, 2, 48]. Правильним є обережне обмеження споживання рідини у недоношених дітей, щоб фізіологічні потреби задовольнялись без значного зневоднення і дізелектролітемій. Ця практика може знизити ризики щодо відкритої артеріальної протоки і некротичного ентероколіту без значного збільшення ризику несприятливих наслідків (РД 1а).

5. Харчування за умов відкритої артеріальної протоки (ВАП) [1, 2, 48]. Затримка лікування та збереження гемодинамічно значущої ВАП корелюють з підвищеним ризиком НЕК у немовлят з дуже низькою масою тіла (РД 1а). У той же час, наявність гемодинамічно значущої ВАП без інших клініко-параклінічних ознак «підозрюваного

НЕК» не може бути підставою для відміни ентерального харчування. Після годування посилюється мезентеріальний кровотік, що має теоретично забезпечити захист кишкового тракту. Хоча і індометацин й ібупрофен використовуються для лікування ВАП, ібупрофен може бути кращим через його м'якший вплив на брижовий кровотік.

6. Ентеральна антибіотикопрофілактика [1, 2, 48]. Ентеральна антибіотикопрофілактика знижує частоту нових випадків захворювання на НЕК у новонароджених з низькою масою тіла при народженні. Проте залишається стурбованість з приводу небажаних наслідків, особливо пов'язаних з поширенням колонізації резистентними штамми бактерій. Відсутність інформації про наслідки подібних змін виключає можливість надання практичних рекомендацій (РД 1а). Рішення питання про призначення ентеральної антибіотикопрофілактики повинно враховувати епідситуацію у відділенні.

7. Підкислення шлункового вмісту [1, 2, 48]. Враховуючи відсутність доказів того, що гастроезофагальний рефлюкс є причиною апное у недоношених дітей, рекомендується обмежити використання Н2-блокаторів (до тих пір, поки не будуть отримані надійні дані, що вигоди їх використання переважають шкідливий вплив).

8. Профілактика розвитку НЕК, пов'язаного з гемотрансфузією [1, 2, 45, 48]. Хоча багато відділень змінюють практику ентерального харчування чи утримуються від нього до або під час переливання компонентів крові, у даний час немає переконливих доказів того, що це впливає на захворюваність НЕК.

9. Стимуляція моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту [1, 2, 48]. Розвитку непрохідності меконію слід уникати всіма засобами, але залишається неясним, чи можна цьому запобігти профілактично (наприклад, застосуванням регулярних ректальних клізм і призначенням Gastrographin через назогастральний зонд) (РД 5а). Необхідні подальші дослідження щодо ефективності цих заходів стосовно профілактики НЕК, профілактичне застосування гастрографіну не може в даний час бути рекомендованим (РД 1а). Використання щоденних гліцеринових супозиторіїв не скорочує час досягнення повного ентерального харчування у немовлят з гестаційним віком менше 32 тижнів (РД 1а).

10. Інші заходи [1, 2, 48]. Недостатньо даних у даний час для рекомендації додаткового введення довголанцюгових жирних кислот для зменшення ризику НЕК (РД 1). Проведені дослідження не довели користі глутаміну для профілактики НЕК (РД 1а). Недостатньо даних щодо рекомендації додаткового введення L-аргініну або довголанцюгових жирних кислот для скорочення ризику НЕК (РД 1). Пероральне введення IgG або комбінації IgG / IgA не привело до значного скорочення захворюваності НЕК (РД 1а).

Новонароджені діти з клінічними проявами

НЕК повинні знаходитись у відділенні інтенсивної терапії новонароджених III рівня (РД 5). Новонароджені діти з підозрою на НЕК і наявністю показань до динамічного хірургічного спостереження повинні бути переведені до закладів інтенсивної терапії новонароджених, де є доступним цілобове хірургічне спостереження (РД 5). Новонароджені з ознаками пневмоперитонеуму або наявністю газу ворітної вени повинні знаходитись у закладах інтенсивної терапії новонароджених, де може бути виконано хірургічне втручання (РД - 3b, 4a, 4 b) [5, 40]. Показаннями до консультації дитячого хірурга (РД IV) [5, 40, 48] є наявність будь-якої клінічної підозри на НЕК, будь-які ознаки прогресування проявів НЕК, повторні епізоди порушення моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту. Показаннями до динамічного хірургічного спостереження (РД IV) [5, 40, 48] є наявність будь-яких клінічних або рентгенологічних ознак «хірургічної стадії» НЕК, почервоніння і набряк черевної стінки, клінічне погіршення, незважаючи на проведення консервативного лікування (гіпотонія, гіповолемія, олігурія, метаболічний ацидоз, гіпонатріємія, гіперкаліємія, лейкопенія, нейтропенія, нейтрофільний зсув вліво, тромбоцитопенія, збільшення респіраторної підтримки, збільшення втрат рідини у третій простір, порушення коагуляції, позитивна культура крові), ознаки непрохідності кишечника.

Основою ведення пацієнтів зі стадією I або II НЕК є консервативне лікування, яке включає: клінічний, лабораторний та інструментальний моніторинг стану дитини, відміну ентерального харчування (тривалість визначається тяжкістю проявів) і проведення парентерального харчування, декомпресію кишечника (назогастральний зонд для вільного дренажу), антибіотики широкого спектру, у тому числі, проти анаеробних і грамнегативних мікроорганізмів, проведення інтенсивної терапії: підтримку параметрів водно-електролітного обміну зі строгим урахуванням балансу рідини, респіраторну підтримку з низьким порогом потреби в ШВЛ, гемодинамічну підтримку з низьким порогом для інотропної терапії, корекцію порушень гемостазу.

Скасування ентеральних годувань, декомпресія шлунку/кишечника і призначення парентерального харчування забезпечують підтримуючу терапію і запобігають подальшому пошкодженню кишечника (РД III) [5, 40, 49]. Але рекомендація «новонароджені не годуються ентерально протягом 3-5 днів при стадії I і 10-14 днів при стадіях II і III згідно класифікації по M.J.Bell 1978, M. Walsh, 1986» є емпіричною. Доцільним є індивідуальний підхід з урахуванням факторів ризику, динаміки клінічних та параклінічних проявів.

Хоча інфекційна етіологія НЕК є тільки одним з факторів ризику захворювання, клінічний консенсус вважає, що лікування антибіотиками є доцільним (РД 5). Призначення антибіотиків широкого спектру для парентерального введення по-

чинається при появі симптомів (після взяття зразків культури крові, сечі, можливо спинномозкової рідини). Рекомендації «... ампіцилін, гентаміцин і метронідазол; ампіцилін, цефотаксим і метронідазол або меропенем для лікування НЕК», «... використовувати ванкоміцин замість ампіциліну при підозрі на метицилін-резистентний золотистий стафілокок або ампіцилінстійкі ентерококи» (РД II) не враховують епідситуацію наших відділень і, як правило, тривале емпіричне застосування антибіотиків широкого спектру. Відсутні докази, на основі яких можливі рекомендації для уніфікованих протоколів антибактеріальної терапії при НЕК (зниження ризику прогресування чи повторних епізодів) (РД 1). Антибіотики широкого спектру повинні вводитись з урахуванням даних чутливості (РД II). Ретельний підбір антибіотиків для емпіричної терапії з урахуванням спектру найбільш поширеної госпітальної флори відділень інтенсивної терапії може покращити

прогноз при НЕК (РД 5). Антианаеробні антибіотики повинні використовуватись у дітей з III ст. НЕК (РД II). Антибіотики резерву відносно резистентної кокової флори слід використовувати у відділеннях інтенсивної терапії, що мають високий рівень колонізації даними мікроорганізмами. Необхідно мати сильний індекс підозри відносно грибкового сепсису, особливо у недоношених немовлят з тривалою антибактеріальною терапією, з клінічним або гематологічним погіршенням стану, незважаючи на адекватну антибактеріальну терапію або при наявності негативних бактеріальних культур. Тривалість призначення антибіотиків – до повного клінічного видужання і зниження рівня С-реактивного протеїну <10 мг/л (РД 5) [5, 36, 40, 48-49].

Узагальнені положення сучасних уявлень щодо дій в рамках діагностично-лікувального алгоритму можна представити наступним чином (табл. 3) [5, 36, 40, 48-50].

Таблиця 3

Діагностичні критерії та лікування некротичного ентероколіту

Діагностика та ознаки і симптоми	Стратегії лікування
<p>Підозрюваний/непідтверджений некротичний ентероколіт Підозрюваний НЕК у клінічно стабільного немовляти повинен розглядатися як НЕК до тих пір, поки не доведено протилежне</p>	
<p>Здуття живота без рентгенологічних ознак (інтестинальний пневматоз, газ у портальній вені або вільне внутрішньочеревне повітря) та ознаки харчової непереносимості (група високого ризику). Розвиток клінічних ознак харчової непереносимості (група високого ризику). Ознаки НЕК I А ст.</p>	<p>Аналіз наявності факторів ризику НЕК. Дитину слід перевести у ВІТН/ПІТН. Клінічне спостереження (динаміка проявів здуття живота та харчової непереносимості): вимірювання обводу живота (безпосередньо над пупком кожні 6 годин), контроль об'єму та характеру шлункового аспірату, випорожнень, перистальтичних шумів. Моніторинг життєво важливих функцій. Забезпечення постійного моніторингу кардіореспіраторного статусу, артеріального тиску (інвазивно чи неінвазивно кожні 2-4 години), температури, SpO₂, вимірювання балансу рідини. Декомпресія кишечника і короткочасне припинення ентерального харчування (наприклад, від 24 год. до 5 діб залежно від тяжкості проявів, конкретних ознак/симптомів). Постановка газовідвідної трубки, очисної клізми в будь-якій стадії НЕК тільки за призначенням хірурга (загроза перфорації). Забезпечення судинного доступу: центрального венозного (для проведення парентерального харчування, інфузійної терапії, введення інотропів, антибіотиків і препаратів крові), периферійного артеріального доступу (отримання культури крові, оцінка КЛС, газів крові, електролітів сироватки, інвазивний моніторинг артеріального тиску). Забезпечення периферійного артеріального доступу краще виконати при ще збережених периферичній перфузії і внутрішньосудинного об'єму до погіршення стану дитини. Налагодження парентерального харчування (3-5 днів). Рентгенографія органів черевної порожнини проводиться при підозрі на НЕК (знімки у прямій вертикальній (за можливості) або в лівій горизонтальній проекції у положенні лежачи). Повинні проводитися кожні 6-8 годин у разі погіршення клінічного стану дитини та зростання рентгенологічних симптомів НЕК. Моніторинг рівня лейкоцитів, нейтрофілів та тромбоцитів (раптове зниження їх рівня супроводжує прогресування захворювання), культура крові, С-реактивний білок (кількісний метод), бактеріологічне дослідження крові, біохімічне дослідження крові (електроліти, білок, глюкоза, креатинін, сечовина), газовий склад артеріальної (або капілярної) крові, КЛС (за можливості), рівень лактату. Короткий курс внутрішньовенних антибіотиків.</p>

Явний некротичний ентероколіт	
<p>Підозрюваний НЕК у клінічно нестабільного новонародженого або підтверджений НЕК у клінічно стабільної дитини потребує діагностики, стабілізації стану, моніторингу та лікування протягом 5-10 днів, консультації хірурга.</p> <p>Підтверджений НЕК у новонароджених з клінічним погіршенням стану вимагає термінової інтенсивної терапії та стабілізації стану, ретельного моніторингу клінічного, гематологічного і біохімічного статусу, динамічного хірургічного спостереження.</p>	
<p>Здуття живота (можуть бути зміни передньої брюшної стінки) з інтестинальним пневматозом і/або газом у воротній вені.</p> <p>Інші рентгенологічні ознаки, такі як фіксовані, розширені петлі, ознаки непрохідності кишечника, розширені петлі кишечника.</p> <p>Дитина «виглядає хворою». Ранні симптоми можуть бути неспецифічними.</p> <p>Зниження рівня тромбоцитів, нейтрофілів, лактацидоз.</p> <p>Епізоди брадикардії.</p> <p>Підвищення рівнів маркерів запалення.</p> <p>Кров у калі.</p>	<p>Дитину слід перевести у ВІН третього рівня.</p> <p>Декомпресія кишечника і припинення ентерального харчування протягом приблизно 7-10 днів, парентеральне харчування.</p> <p>Ретельний моніторинг клінічного стану. Клінічне спостереження (динаміка проявів здуття живота та харчової непереносимості): вимірювання обхвату живота (безпосередньо над пупком кожні 6 годин), контроль об'єму та характеру шлункового аспірату, випорожнень, перистальтичних шумів. Моніторинг життєво важливих функцій. Забезпечення постійного моніторингу кардіореспіраторного статусу, артеріального тиску (інвазивно чи неінвазивно кожні 2-4 години), температури, SpO₂.</p> <p>Вимірювання балансу рідини, моніторинг діурезу.</p> <p>Моніторинг рівня лейкоцитів, нейтрофілів та тромбоцитів (раптове зниження супроводжує прогресування захворювання), культура крові, СРБ (кількісний метод), бактеріологічне дослідження крові, біохімічне дослідження крові (електроліти, білок, глюкоза, креатинін, сечовина), газовий склад артеріальної (або капілярної) крові, КЛС (за можливості), рівень лактату.</p> <p>Катетеризація центральних судин.</p> <p>Внутрішньовенні антибіотики широкого спектру (з урахуванням анаеробної флори) протягом 7-10 днів.</p> <p>Ретельний моніторинг черевної рентгенограми (передньо-задній вид і в положенні лежачи на лівому боці).</p> <p>Динамічне хірургічне спостереження.</p> <p>Хворі діти можуть зажадати термінової реанімації, стабілізації стану, вентиляційної підтримки (розглянути необхідність переведення на штучну вентиляцію легень дітей, які знаходились на СРАР, щоб уникнути подальшого здуття живота) та інотропної підтримки (низький поріг потреби для інотропної підтримки), потребують інфузійної терапії, переливання компонентів крові.</p> <p>При наявності підозрюваного НЕКу у нестабільних немовлят або підтвердженого НЕК у клінічно стабільних новонароджених повинні проводитись заходи стабілізації стану та інтенсивної терапії, клініко-лабораторно-інструментальний моніторинг протягом 5-10 днів. З хірургами повинні бути розглянуті питання тактики ведення дітей, які не мають покращення у відповідь на консервативну терапію.</p> <p>При наявності підтвердженого НЕК у нестабільних новонароджених або при погіршенні клінічної ситуації потрібно проведення заходів термінової реанімації та стабілізації стану, ретельний контроль клінічного, гематологічного та біохімічного статусу; термінова консультація хірургічної та і транспортної бригади.</p> <p>Раннє обговорення з хірургічною бригадою тактики ведення та терміновості хірургічної оцінки/втручання (наприклад, при підозрі на перфوراцію/стриктуру).</p> <p>Забезпечення знеболення.</p>
«Хірургічний» некротичний ентероколіт	
<p>Стабільний характер непрохідності кишечника, парез кишечника з реакцією на пальпацію черевної стінки (можливо симптоми генералізованого перитоніту). Кал з кров'ю.</p> <p>Змішаний ацидоз, тромбоцитопенія, нейтропенія, дизелектролітемія, артеріальна гіпотензія, порушення коагуляції, ДВЗ-синдром.</p> <p>Рентгенологічні симптоми (вільний газ у брюшній порожнині, відсутність газу в кишечнику) в поєднанні з погіршенням клінічних та лабораторних показників (наприклад, зменшення кількості нейтрофілів і тромбоцитів).</p>	<p>Діагностичний лапароцентез.</p> <p>Перитонеальний дренаж (новонароджені в критичному стані, діти з вагою менше 600 г).</p> <p>Лапаротомія з резекцією при необхідності.</p>

На теперішній час оптимізація ведення новонароджених дітей з НЕК є спільною проблемою неонатологів і дитячих хірургів і, отже, потребує

їх сумісної роботи щодо практичної оцінки і узагальнення сучасних даних з метою розробки міждисциплінарного клінічного протоколу.

Література

1. Patel B. K., Shah J. S. Gastroenterology. Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Systemic Review. ISRN Gastroenterol. 2012; 2012: 562594.- Published online Sep 10, 2012.
2. Maheshwari A., Corbin L., Schelonka R L. Neonatal necrotizing enterocolitis. Research and Reports in Neonatology. 2011; 1: 39–53.
3. Gordon P., Christensen R., Weitkamp J. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion EJ.

Neonatal Res. 2012; 2 (4): 145-172.

4. Raval, M.V., Hall, N.J., Pierro, A., Moss, R.L. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-A review of randomized controlled trials. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2013: Volume 22, Issue 2: 117-121.

5. Necrotizing Enterocolitis (NEC) Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for Necrotizing Enterocolitis among very low birth weight infants. *Pediatric Evidence-Based Care Guidelines*, Cincinnati Children's Hospital Medical Center Guideline 28, pages 1-10, October, 2010

6. Lin, P. W.; Nasr, T. R.; and Stoll, B. J. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Seminars in Perinatology*. 2008; 32(2): 70-82.

7. Henry, M. C., and Moss, R. L.: Necrotizing enterocolitis. *Annual Review of Medicine*. 2009; 60: 111-24.

8. Mihatsch WA, Franz AR, Lindner W, Pohlandt F. Meconium passage in extremely low birthweight infants and its relation to very early enteral nutrition. *Acta Paediatr*. 2001; 90(4): 409-411

9. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD001241.

10. Siddiqui M, Drewett M, Burge DM. Meconium obstruction of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(2): 147-150

11. Gordon P., Christensen R., Weitkamp J. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion *EJ Neonatal Res*. 2012; 2 (4): 145-172.

12. Chaaban H., Malaeb S., Stonestreet B.S. Core Concepts: Intestinal Perfusion in the Perinatal Period *Neoreviews* 2013;14: 332.

13. Pezzati M, Dani C, Tronchin M, Filippi L, Rossi S, Rubaltelli FF. Prediction of early tolerance to enteral feeding by measurement of superior mesenteric artery blood flow velocity: appropriate- versus small-for-gestational-age preterm infants. *Acta Paediatr*. 2004; 93 (6): 797-802.

14. Maruyama K, Koizumi T, Tomomasa T, Morikawa A. Intestinal blood-flow velocity in uncomplicated preterm infants during the early neonatal period. *Pediatr Radiol*. 1999; 29(6): 472-477.

15. Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Abnormal gut blood flow velocities in neonates at risk of necrotising enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992; 15(1): 13-19.

16. Caplan MS, Hedlund E, Adler L, Hsueh W. Role of asphyxia and feeding in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Pathol*. 1994; 14(6): 1017-1028.

17. Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO, Sun J, et al. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J*. 2009; 3:944-954.

18. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123: 58-66.

19. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2011; 6: e20647.

20. Coates EW, Karlowicz MG, Croitoru DP, Buescher ES Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis *pediatrics*. 2005 Aug; 116(2): 241-6.

21. Parker L.A., Neu J., Murgas Torrazza R., Li Y., Scientifically Based Strategies for Enteral Feeding in Premature Infants. *NEOREVIEWS*. 2013; Vol. 14 No. 7 July 1: pp. 350-359.

22. Mohamed A, Shah PS et al. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics*. 2012; 129: 529-540.

23. Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, Henry E, Gordon PV, Besner GE, Wilkes J, Wiedmeier SE, Gerday E Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. *J Perinatol*. 2012; 32(3): 194.

24. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, et al. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2010; 30(1): 54-57.

25. Walsh M.C., Kliegman R.M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria // *Pediatric clinic of North America*. - 1986. - Vol. 33, N1. - P. 179-197

26. Tam, A. L.; Camberos, A.; and Applebaum, H.: Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *Journal of Pediatric Surgery*. 2002; 37(12): 1688-91.

27. Di Napoli, A.; Di Lallo, D.; Perucci, C. A.; Schifano, P.; Orzalesi, M.; Franco, F.; and De Carolis, M. P.: Inter-observer reliability of radiological signs of necrotising enterocolitis in a population of high-risk newborns. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2004; 18: 80-87.

28. Tam, A. L.; Camberos, A.; and Applebaum, H.: Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *Journal of Pediatric Surgery*. 2002; 37(12): 1688-91.

29. Frey EE, Smith W, Franken EA, Jr, Wintermeyer KA. Analysis of bowel perforation in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol*. 1987; 17(5):380-382.

30. Гаймоленко С.Г., Дручкова С.Л. Некротический энтероколит новорожденных: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика. *Забайкальский медицинский журнал*. 2014; 1: 13-22.

31. Travadi JN, Patole SK, Gardiner K. Pneumatosis coli, a benign form of necrotising enterocolitis. *Indian Pediatr*. 2003; 40(4): 349-351.

32. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Sep 2013; 98(5): 445-50.

33. Dilli D, Suna Oguz S, Erol R, Ozkan-Ulu H, Dumanli H, Dilmen U. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates? *Pediatr Surg Int*. 2011; 27(3): 321-327.

34. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2005; 40(2): 371-376.

35. Dordelmann M, Rau GA, Bartels D, et al. Evaluation of portal venous gas detected by ultrasound examination for diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94(3): 183-187.

36. Горбатьок О.М., Мартинюк Т.В., Артеменко О.С., Стадник Ш.О., Шатрова К.М. Сучасна діагностика некротичного ентероколіту та його ускладнень у новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013; 3(9): 82-88.

37. Butte M, Lindner U, Sauer H, Schonendorf D, Gortner L, et al. Conservative Enteral Feeding Policy and Necrotizing Enterocolitis (NEC) in VLBW Infants: A Single Center Experience. *J Pediatr Neonatal Care*. 2014; 1(1): 00002.

38. Sullivan, S. 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. *Journal of Pediatrics*. 2010; 156(4): 562-7.

39. Schanler, R. J.; Lau, C.; Hurst, N. M.; Smith, E. O. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005; 116(2): 400-6

40. Downard C. D., Renaud E., Peter S. D. St., Abdullah F., Islam S., Saito J. M., Blakely M. L., Huang E. Y., Arca M., Cassidy

L., Aspelund G. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *Journal of Pediatric Surgery*. November 2012; 47(11): 2111-2122.

41. Fallon E. M., Nehra D., Potemkin A. K., Gura K. M., Simpser E., Compher C., Puder M. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing Enterocolitis. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients. *J Parenter Enteral Nutr* published online 29 June 2012.

42. Cossey V., Vanhole C. Pasteurization of mother's own milk for preterm infants does not reduce the incidence of late-onset sepsis. *Neonatology*. 2013; 103(3): 170-6.

43. Ramani M., Ambalavanan N. Feeding Practices and NEC. *Clin Perinatol*. Mar 2013; 40(1): 1-10.

44. Bombell, S., and McGuire, W.: Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3): CD000504, 2009.

45. Parker L. A., Neu J., Torrazza R. M., Li Y. Scientifically Based Strategies for Enteral Feeding in Premature Infants. July 1, 2013; 14 (7): 350-359.

46. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90(2): 147-151.

47. Al Faleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD005496.

48. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 324-8.

49. Neu J., Walker A. Necrotizing Enterocolitis. *Engl J Med* 2011; 364: 255-64.

50. Rao S.C., Basani L., Simmer K., et al. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; CD006182.

НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ НОВОРОЖДЕННЫХ (С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ)

Т.К.Мавропуло, И.О.Македонський

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ
Украины», КУ «Днепропетровская детская город-
ская клиническая больница
им. проф. М.Ф.Руднева» ДОО
(г.Днепропетровск, Украина)

Резюме. В статье с современных позиций анализируется одно из наиболее тяжелых заболеваний новорожденных — некротический энтероколит (НЭК). НЭК остается важной причиной заболеваемости и смертности новорожденных и поражает в основном недоношенных детей. При улучшении исходов респираторных заболеваний, у НЭК есть шанс стать ведущей причиной смерти глубоко недоношенных детей. Однако диагностика этого заболевания затрудняется неспецифичностью клинической картины и недостаточной точностью большинства дополнительных методов обследования. Оптимальное ведение новорожденных с НЭК является общей проблемой неонатологов и детских хирургов. Многие исследования, направленные на изучение эффективности профилактической помощи и медикаментозной терапии НЭК, имеют неоднозначные результаты. Более того, имеются различные стандарты хирургической помощи. Целью этой статьи является обзор и оценка имеющихся в настоящее время данных доказательной базы ведения новорожденных с НЭК. Рассматриваются также факторы риска развития заболевания.

Ключевые слова: некротический энтероколит, заболевания кишечника у новорожденных, алгоритм диагностики, лечения, доказательная база.

NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS (FROM THE POINT OF THE VIEW OF EVIDENCE- BASED MEDICINE)

T.K.Mavropulo, I.O.Makedonsky

SI «Dnipropetrovs'k Medical Academy HM of
Ukraine»,
CI «Dnepropetrovs'k city clinical hospital N3 named
after prof. M.F.Rudneva»
(Dnipropetrovs'k, Ukraine)

Summary. The necrotizing enterocolitis (NEC) — one of the most severe conditions in newborns - was analyzed from the point of modern view in the article. NEC remains a major cause of morbidity and mortality of newborns and mainly affects premature infants. On the improvement of respiratory diseases outcomes NEC may be a leading reason of mortality of premature infants. However its diagnosis is complicated by variability of clinical finding and inadequate accuracy of majority of complementary diagnostic tests. The optimal treatment of newborns with NEC is a common problem for both neonatologists and pediatric surgeons. Many researches aimed at study of efficiency of prevention and medical therapy of NEC have ambiguous results. Moreover, there are different standards for surgical care. The aim of this article is review and evaluation of currently available evidence focusing on surgical care of newborns with NEC. Risk factors of the disease are considering.

Keywords: necrotizing enterocolitis, neonatal intestinal diseases, diagnostic algorithm, treatment algorithm, evidence.