

УДК: 616.348-002.4

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.4.58.2025.27

НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ:
ОБГОВОРЕННЯ ГОСТРИХ ПИТАНЬ
(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД, ЧАСТИНА 1)

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»
(м. Київ, Україна)**Резюме.**

Некротизуючий ентероколіт (НЕК) залишається значущою патологією неонатального періоду з високим рівнем захворюваності та летальності, особливо в популяції недоношених немовлят. Патофізіологічні механізми НЕК ще не повністю з'ясовані, проте поточна парадигма передбачає, що хвороба виникає як відповідь на вплив харчових та бактеріальних тригерів в умовах імунологічної та структурної незрілості організму дитини. Прогресування захворювання може призводити до перфорації кишечника, тяжкої інфекції та розвитку небезпечного для життя сепсису.

У цьому огляді представлено стислий виклад актуальних епідеміологічних даних, чинників ризику, а також підходів до клінічної діагностики та проявів НЕК. Проведено систематизацію сучасних профілактичних стратегій залежно від етіопатогенетичних факторів, розглянуто новітні методи терапії на основі клінічних та інструментальних даних.

Особлива увага приділяється запобіганню та лікуванню НЕК на початкових стадіях, включаючи ідентифікацію нових біомаркерів та розробку препаратів для стримування прогресії хвороби. У статті також обговорюються перспективи клінічного впровадження цих підходів та існуючі обмеження.

Ключові слова: некротизуючий ентероколіт; передчасно народжені; новонароджені; фактори ризику; профілактика; лікування.

Некротизуючий ентероколіт (НЕК) є серйозним захворюванням, що спричиняє відмирання тканин незрілого кишечника у новонароджених. Це захворювання найчастіше зустрічається у недоношених дітей: його частота становить приблизно 1 випадок на 1000 народжень [1], але різко зростає для немовлят, народжених із вагою менше 1500 г (до 11%) [2] та особливо менше 1000 г (до 22%) [3].

Цей стан характеризується ішемічним некрозом тонкої та товстої кишки, що спричиняє транслокацію кишкових мікроорганізмів у кровообіг, що часто призводить до розвитку сепсису та смерті дитини. НЕК залишається основною причиною захворюваності та смертності, особливо у недоношених немовлят з малою масою при народженні та новонароджених, які отримують ентеральне харчування, які мають найвищий ризик. Останні дослідження підтверджують високий ризик смерті від НЕК. Загалом помирає майже чверть (23,5%) діагностованих немовлят. Цей показник зростає більш ніж удвічі (до 50,9%), якщо найменші діти (ЕНМТ) потребують оперативного втручання [4]. Ті, хто виживає, часто стикаються з довгостроковими проблемами зі здоров'ям. Майже чверть (24,8%) усіх дітей з НЕК мають порушення нейророзвитку, а близько 15% страждають від кишкової недостатності. Після хірургічного втручання ризики значно вищі: порушення нейророзвитку спостерігаються у майже 60% пацієнтів, а кишкова недостатність – у більш ніж третини (35,3%) [4].

Етіологія НЕК багатофакторна і не повністю вивчена. Дотепер точні причини виникнення НЕК залишаються невідомими, але ключовим фактором ризику є народження дитини раніше фізіологічного терміну гестації [5]. Недоношені діти мають незрілу травну систему: їхній кишечник погано рухається (перистальтика), занадто проникний, а вироблення захисної шлункової кислоти та ферментів є недостатнім. Через це життєздатність кишкових тканин знижена [6]. У такій

вразливій кишці легко виникає запалення, яке швидко пошкоджує слизову оболонку, що може призвести до повного відмирання ділянки кишечника (некрозу) та його розриву (перфорації) [7]. Це викликає системну запальну реакцію в усьому організмі, що спричиняє серйозні вторинні ускладнення, зокрема проблеми із розвитком нервової системи та ураження легень. Інші важливі чинники, що сприяють розвитку НЕК, включають порушення кровообігу (ішемія та гіпоксія) в кишечнику; дисбаланс кишкової мікрофлори; вигодовування штучними сумішами (НЕК рідко трапляється у дітей, які отримують виключно грудне молоко) [8].

Сучасне мислення вказує на те, що патогенез НЕК включає складну взаємодію між дисбіотичними кишковими мікробами, що визначається зменшенням різноманітності бактерій, підвищеною імунною реактивністю слизової оболонки кишечника та генетичними факторами в деяких випадках. НЕК є причиною запальних процесів та подальшого некрозу тканин кишечника [9].

Діагностика НЕК на сьогоднішній день залишається комплексною процедурою, оскільки відсутні специфічні та високочутливі клінічні маркери. Зазвичай діагноз встановлюється на підставі сукупності характерних клінічних симптомів у недоношених дітей: гострий початок непереносимості годування, здуття живота, наявність видимої крові в калі та прояви системної запальної відповіді (сепсису), що включають зміни основних вітальних показників (ЧСС, ЧД, температура, артеріальний тиск) [10, 11].

Додаткові лабораторні дослідження використовуються для підтвердження діагнозу та оцінки системних змін. Враховуються результати визначення концентрації С-реактивного білка (CRP) та прокальцитоніну (PCT) в крові, параметри кислотно-лужного балансу та коагуляції, а також дані мікробіологічних культур крові, сечі, випорожнень та ліквору [9].

Для класифікації тяжкості захворювання в клінічній практиці широко застосовується шкала Белла [12].

Ця система інтегрує клінічну картину та рентгенологічні дані для поділу НЕК на три стадії (I, II та III). Модифікована версія шкали, представлена Kliegman і Walsh у 1986 році, є загальноновизнаним інструментом для стратифікації ризику та планування терапевтичних заходів [13].

Стадія I (стадія підозри) характеризується наявністю помірних кишкових симптомів, загальних неспецифічних ознак та початкових радіографічних змін. Стадія II (підтверджений НЕК) відзначається погіршенням загального стану пацієнта: спостерігається значне здуття живота, напруження та набряк черевної стінки, тромбоцитопенія, метаболічний ацидоз, а рентгенологічно підтверджується характерний пневматоз (наявність газу в стінці кишки). Лікувальна тактика на цьому етапі передбачає застосування консервативних методів: декомпресію шлунку через назогастральний зонд, інфузійну терапію та призначення антибактеріальних препаратів широкого спектра дії. Стадії I та II за шкалою Белла часто об'єднують під загальним терміном «медикаментозний НЕК», оскільки вони підлягають консервативному лікуванню.

Стадія III (прогресуюча стадія) є критичною фазою, що супроводжується розвитком перитоніту та гіпотензії на тлі подальшого погіршення симптоматики стадії II. Хоча не у всіх немовлят з НЕК розвивається сепсис, у дітей із важкими захворюваннями це відбувається однаково. Зокрема, новонароджені з прогресуючою або хірургічною стадією мають вдвічі більше шансів мати бактеріємію, підтверджену культурою, ніж ті, у кого є підозра або медична НЕК. Однак ознаки сепсису в передчасному періоді часто є незначними та неспецифічними, що робить клінічний діагноз надзвичайно складним.

Зазвичай, у вкрай тяжких випадках виникають метаболічний ацидоз та шок; візуалізаційні методи підтверджують пневмоперитонеум, що свідчить про перфорацію кишечника. У разі пошкодження слизової оболонки кишечника зазвичай відбувається бактеріальна транслокація в кров, що запускає НЕК-асоційований сепсис, який, як нещодавно повідомлялося, пов'язаний із більшою запальною реакцією та гемодинамічною підтримкою у недоношених дітей порівняно з доношеними немовлятами. Ця стадія також характеризується розвитком поліорганної недостатності [7]. Стадія III НЕК вимагає негайного хірургічного лікування [14]. За оцінками, від 20% до 50% пацієнтів із цією стадією потребують операції [15, 16]. Хірургічне втручання часто передбачає видалення значної частини кишечника, що є основним фактором ризику для розвитку синдрому короткої кишки (СКК). Пацієнти з СКК змушені тривалий час перебувати на парентеральному харчуванні (ПХ) [14]. Це, своєю чергою, асоціюється з підвищеною ймовірністю різноманітних ускладнень: порушень нейророзвитку, кишкової недостатності, аномалій розвитку кишкових структур, легеневих наслідків та холестатичних захворювань печінки, що виникають внаслідок системної запальної відповіді [1, 17-20]. Важливо зазначити, що саме проведення хірургічної процедури значно збільшує загальний рівень леталь-

ності від НЕК – показник смертності зростає з 3% до 30% [21].

Коротко про патофізіологію розвитку НЕК. Перехід від внутрішньоутробного до материнського та постнатального середовища являє собою комплексну взаємодію між новонародженим та колонізуючими мікробами, які протягом перших кількох тижнів життя можуть виступати потенційними патогенами [22]. Цей перехід є особливо складним для передчасно народжених дітей та немовлят із дуже низькою масою тіла при народженні, оскільки вони мають незрілу та недостатньо розвинену імунну систему. Описано унікальні характеристики неонатальної імунної системи, які включають зміни в сигнальних шляхах цитокінів, факторів росту та гормонів, нутритивні ефекти пробіотиків і грудного молока, а також відмінності в мікробній колонізації кишечника та інших слизових оболонок, що є специфічними для неонатального періоду [23].

Ці транзиторні процеси мають довгостроковий вплив на імунну систему, формуючи імунну активацію або толерантність, що, в свою чергу, визначає ризик розвитку НЕК [24]. Незважаючи на те, що патофізіологія НЕК залишається не до кінця вивченою, переважна більшість даних свідчить про те, що сигнальна відповідь на Toll-подібний рецептор 4 (TLR4) на кишковому епітелії, що виникає у відповідь на дисбіотичний мікробіом у недоношеному кишечнику, призводить до порушення імунної функції та загибелі епітеліальних клітин шляхом апоптозу, автофагії та некроптозу [25]. Крім того, порушення реституції слизової оболонки кишечника та зниження проліферації клітин призводять до незворотного пошкодження кишкового бар'єра, що спричиняє клінічні прояви НЕК [26].

Як адаптивний, так і вроджений компоненти імунної системи є незрілими у всіх новонароджених, при цьому ступінь незрілості є критичним у недоношених немовлят. Цей феномен пояснюється дефіцитом антигенного впливу, посиленими імуносупресивними механізмами саморегуляції, зниженням ефективності фізичних бар'єрів та порушенням функціональності більшості клітинних типів [26]. Низька кількість келихоподібних клітин і клітин Панета, тонший слизовий шар, зменшення рівнів IgG та опсонічної активності, а також низький вміст нейтрофілів і моноцитів корелюють із підвищеним інфекційним ризиком у цій вразливій популяції [27].

Вже точно відомий вплив стану мікробіоти у новонародженої дитини на розвиток НЕК. Сукупність мікроорганізмів, що населяють тонкий і товстий кишечник та перебувають у симбіотичних відносинах із хазяїном, визначається як мікробіом [28]. Після народження відбувається первинна колонізація кишечника новонародженого анаеробними видами (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* spp.). Подальше дозрівання мікробіоти характеризується збільшенням її багатства та різноманітності, досягаючи дорослого профілю (з домінуванням *Bacteroidetes* та *Firmicutes*) приблизно до віку 2-5 років [28]. При цьому зменшення популяції *Bifidobacterium* та загальне зниження різноманітності мікробіому асоційовані з підвищеним ри-

зиком розвитку таких захворювань, як НЕК та сепсис у немовлят [28].

Певна кількість наукових досліджень продемонструвала критичну роль кишкової мікробіоти у розвитку та функціонуванні імунної системи [29]. Бактеріальний компонент мікробіома виконує низку ключових функцій, зокрема бере участь у синтезі таких медіаторів, як пептидоглікани та коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК). Ці сполуки відіграють регуляторну роль у підтримці мукозального імунітету та посиленні захисних механізмів господаря проти інфекційних агентів [29].

Результати обсерваційних досліджень пацієнтів із НЕК/сепсисом вказують на прямий зв'язок між складом, різноманітністю мікробіоти та несприятливими клінічними наслідками, включаючи підвищену сприйнятливість до інфекцій та вищу летальність [29]. Зокрема, було виявлено, що у хворих на сепсис спостерігається значне збіднення анаеробних ферментаторів у кишечнику, що корелює зі зниженням концентрації фекальних КЛЖК. Крім того, при дисбіотичному стані мікробіома у септичних пацієнтів спостерігалось переважання представників філуму *Proteobacteria*, а також родів *Enterococcus* та *Staphylococcus* [29]. Кишкові мікроорганізми здатні взаємодіяти з імунними клітинами, розташованими поза межами кишечника, використовуючи різні механізми комунікації, зокрема розчинні медіатори, позаклітинні везикули, нейротрансмітери та гормони [29].

Дисбіоз бактеріальної флори може порушувати нормальну гомеостатичну сигналізацію між господарем та мікроорганізмами. Це, своєю чергою, призводить до низки патологічних змін: погіршення цілісності кишкового епітелію, ослаблення захисного слизового бар'єра та активації резидентних імунних клітин [30]. Особливо критичним є вплив дисбіозу на неонатальному етапі: у новонароджених він асоційований із розвитком запальних процесів у шлунково-кишковому тракті, що може потенційно призводити до НЕК [30].

Клінічні дослідження переконливо демонструють, що мікробіота кишечника у передчасно народжених (недоношених) немовлят є незрілою та характеризується нижчим рівнем різноманітності порівняно з доношеними дітьми [22].

Зокрема, Younge et al. повідомили, що у дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні, які демонструють затримку росту, профіль мікробіома відповідає метаболічному стану, аналогічному голодуванню, незважаючи на адекватне споживання калорій [31].

Крім того, мікробіом кишечника недоношених дітей із НЕК суттєво відрізняється від мікробіома немовлят без цього захворювання. Низка досліджень, присвячених аналізу фекальної мікробіоти, виявила типову зміну профілю мікробіоти перед початком НЕК: спостерігалось збільшення представників філуму *Proteobacteria* та одночасне зменшення кількості бактерій, що належать до філумів *Firmicutes* та *Bacteroidetes* [31].

Дисбіоз серед передчасно народжених немовлят обумовлений не лише незрілістю імунної системи та

кишечника, але й додатковими факторами ризику розвитку сепсису, такими як тривале використання центральних катетерів, затримка початку ентерального харчування та збільшена тривалість підтримки апаратом штучної вентиляції легень [28].

Показано також, що абераційний (аномальний) розвиток кишкового мікробіома, який характеризується низькою бактеріальною різноманітністю, підвищеною часткою *Proteobacteria* та *Firmicutes*, а також затримкою колонізації облигатними анаеробними видами, пов'язаний із вищим ризиком виникнення сепсису [28, 29]. Детальніше, було ідентифіковано різноманітні грам-негативні ентеробактерії (*Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., та *E. coli*) та грам-позитивні бактерії (*Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. та коагулазонегативні стафілококи), які є етіологічними агентами сепсису у недоношених дітей [32]. Цікавим є нещодавнє спостереження Stewart et al., які продемонстрували, що бактерія-збудник сепсису була численною в кишечнику дитини на момент встановлення діагнозу, а наявність *Bifidobacteria* асоціювалася із захистом від транслокації бактерій через кишковий епітелій у системний кровотік.

Механізми розвитку патології пов'язані з особливостями клітинних стінок бактерій. *Proteobacteria* містять велику кількість ліпополісахаридів (ЛПС). ЛПС ініціює виражену прозапальну відповідь після активації рецептора TLR4 через сигнальний шлях NF- κ B, що призводить до фагоцитозу та транслокації цих грам-негативних бактерій через бар'єр слизової оболонки кишечника. З іншого боку, *Firmicutes* є грам-позитивними мікробами, здатними виробляти коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК, або SCFA), які мають критичне значення для підтримки цілісності епітелію товстої кишки. Що стосується *Bacteroidetes*, то *Bacteroides fragilis* опосередковує перетворення Т-хелперів на регуляторні Т-клітини (Treg), які продукують інтерлейкін-10 (IL-10) – ключовий цитокін для імунорегуляції та підтримки гомеостазу [32].

Кілька досліджень висунули гіпотезу, що взаємодія між бактеріальною флорою в просвіті кишечника та незрілою судинною ендотеліальною мережею, розташованою під нею, може спричиняти порушення кишкової перфузії. Це, зрештою, призводить до розвитку ішемії кишечника та НЕК [24].

Як приклад можна навести роботи Askari et al., які провели систематичний огляд Кокрейн (2017 р.) та проспективний метааналіз (2018 р.). У цих дослідженнях порівнювалися ефекти нижчого (85%–89%) та вищого (91%–95%) рівнів цільової сатурації киснем у 4965 немовлят, народжених до 28 тижнів гестації. Результати не виявили суттєвої різниці між двома діапазонами сатурації щодо показників смертності та серйозної інвалідності. Однак було встановлено, що нижчий цільовий діапазон насичення киснем асоціювався зі значно вищою частотою виникнення НЕК [32].

Більш конкретні механізми були продемонстровані Yazji et al., які показали, що активація TLR4 на мезентеріальному ендотелії бактеріями, що транслювалися через кишковий бар'єр, призводить до зниження екс-

пресії eNOS (ендотеліальної синтази оксиду азоту). Цей процес викликає вазоконстрикцію (звуження судин) брижі та подальший розвиток ішемії кишечника.

Окрім цього, Bowker et al. продемонстрували зниження регуляції (даунрегуляцію) проангіогенних сигнальних шляхів, зокрема шляху фактора росту ендотелію судин (VEGF)/рецептора 2 VEGF (VEGFR2), у недоношених немовлят до того, як мікроциркуляторне русло кишечника встигає достатньо розвинути. При цьому відсутність сигналізації VEGFR2 у мишей слугує передумовою для розвитку НЕК. Перинатальний стрес, такий як перинатальне запалення, додатково знижує сигналізацію VEGFR2 та проліферацію ендотеліальних клітин, що посилює ішемічні та некротичні процеси. Chen et al. повідомили про підвищення маркерів гіпоксії – гіпоксія-індукованого фактора 1 α (HIF-1 α) та переносника глюкози 1 (GLUT1) – у пацієнтів із НЕК [33, 34].

Епітеліальні клітини шлунково-кишкового тракту по всій його довжині формують фізичний бар'єр, який перешкоджає транслокації бактерій, бактеріальних антигенів, травних ферментів та перевареної їжі. Після колонізації кишечника бактеріями індуковане TLR4 запалення в кишечнику призводить до пошкодження кишкового епітеліального бар'єра, бактеріальної транслокації і, зрештою, до сепсису. Цілісність епітеліального бар'єра підтримується завдяки формуванню щільних контактів (tight junctions, TJ) між сусідніми клітинами, які складаються з цитоплазматичних і трансмембранних білків, а також за допомогою активних транспортних механізмів [34].

У недоношених немовлят спостерігається даунрегуляція деяких білків щільних контактів, що призводить до порушення їхньої функції. Як було продемонстровано Yu et al., кишкова тканина, отримана від безмікробних мишей, яка була колонізована мікробіотою від недоношених немовлят, показала нижчу експресію

окудину (occludin) та білка ZO-1 у поєднанні з дезорганізацією структури білків TJ, що спричинило порушення функції щільних контактів. Крім того, Bein et al. дослідили зразки від пацієнтів із НЕК і виявили значну даунрегуляцію генів щільних контактів на додаток до підвищення експресії HIF-1A [34]. Отже, гіпоксичні умови, імовірно, ініціюють деструктивний процес епітеліального бар'єра. Міграція ентероцитів також порушується внаслідок активації TLR4, що супроводжується посиленням апоптозу (програмованої клітинної смерті), автофагії, зниженням клітинної проліферації та порушенням регенерації клітин, що додатково погіршує бар'єрну функцію епітелію.

Гострі питання щодо НЕК в неонатології ми продовжимо обговорювати в наступній частині.

Джерело фінансування. Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

BB-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія.

Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватись з лікарем та ознайомитися з листком-вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки: +380 44 4952866 (вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, patient.safety.ukraine@sandoz.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літера Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Література:

- Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotizing enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(6):498-506. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2006.00756.x>. PMID: 17052286.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>. PMID: 20732945; PMCID: PMC2982806.
- Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotizing enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(2): F182-F189. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313880>. PMID: 29317459.
- Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review. *J Pediatr.* 2020;220:86-92.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.11.011>. PMID: 31982088.
- Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):105. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0847-3>. PMID: 28410573; PMCID: PMC5391569.
- Filip R. An Update on the Role of Extracellular Vesicles in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis and Inflammatory Bowel Diseases. *Cells.* 2021;10(11):3202. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10113202>. PMID: 34831425; PMCID: PMC8622309.
- Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(10):590-600. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.119>. PMID: 27534694; PMCID: PMC5124124.
- Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of Necrotizing Enterocolitis. *Neonatology.* 2017;111(4):423-30. DOI: <https://doi.org/10.1159/000458462>. PMID: 28538238.
- Flahive C, Schlegel A, Mezzoff EA. Necrotizing Enterocolitis: Updates on Morbidity and Mortality Outcomes. *J Pediatr.* 2020;220:7-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.12.035>. PMID: 31955884.
- Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):255-64. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra1005408>. PMID: 21247316; PMCID: PMC3628622.

11. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):27-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.12.012>. PMID: 23415262; PMCID: PMC3575605.
12. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/0000658-197801000-00001>. PMID: 413500; PMCID: PMC1396409.
13. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)34975-6). PMID: 3081865; PMCID: PMC7131118.
14. Moschino L, Duci M, Fascetti Leon F, Bonadies L, Priante E, Baraldi E, et al. Optimizing Nutritional Strategies to Prevent Necrotizing Enterocolitis and Growth Failure after Bowel Resection. *Nutrients*. 2021;13(2):340. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020340>. PMID: 33498880; PMCID: PMC7910892.
15. Papillon S, Castle SL, Gayer CP, Ford HR. Necrotizing enterocolitis: contemporary management and outcomes. *Adv Pediatr*. 2013;60(1):263-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2013.04.011>. PMID: 24007848.
16. Henry MC, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Annu Rev Med*. 2009;60:111-24. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.050207.092824>. PMID: 18817461.
17. Sampah MES, Hackam DJ. Prenatal Immunity and Influences on Necrotizing Enterocolitis and Associated Neonatal Disorders. *Front Immunol*. 2021;12:650709. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.650709>. PMID: 33968047; PMCID: PMC8097145.
18. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol*. 2003;23(4):278-85. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210892>. PMID: 12774133.
19. Frost BL, Modi BP, Jaksic T, Caplan MS. New Medical and Surgical Insights Into Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Review. *JAMA Pediatr*. 2017;171(1):83-8. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2708>. PMID: 27893069.
20. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(2):e137-42. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1543>. PMID: 16390920.
21. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol*. 2008;14(14):2142-61. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.2142>. PMID: 18407587; PMCID: PMC2703838.
22. Chan KY, Leung KT, Tam YH, Lam HS, Cheung HM, Ma TP, et al. Genome-wide expression profiles of necrotizing enterocolitis versus spontaneous intestinal perforation in human intestinal tissues: dysregulation of functional pathways. *Ann Surg*. 2014;260(6):1128-37. DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000374>. PMID: 24368664.
23. Costello EK, Carlisle EM, Bik EM, Morowitz MJ, Relman DA. Microbiome assembly across multiple body sites in low-birthweight infants. *mBio*. 2013;4(6):e00782-13. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.00782-13>. PMID: 24169577; PMCID: PMC3809564.
24. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-107. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17228.1>. PMID: 30740215; PMCID: PMC6348433.
25. Hackam DJ, Sodhi CP. Bench to bedside – new insights into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(7):468-79. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00594-x>. PMID: 35347256.
26. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):367-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.003>. PMID: 23481106; PMCID: PMC4405627.
27. Idzikowski E, Connors TJ. Impact and Clinical Implications of Prematurity on Adaptive Immune Development. *Curr Pediatr Rep*. 2020;8(4):194-201. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40124-020-00234-5>. PMID: 33777505; PMCID: PMC7992365.
28. Masi AC, Stewart CJ. The role of the preterm intestinal microbiome in sepsis and necrotising enterocolitis. *Early Hum Dev*. 2019;138:104854. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104854>. PMID: 31481262.
29. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30(6):492-506. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>. PMID: 32433595; PMCID: PMC7264227.
30. Bozzetti V, Senger S. Organoid technologies for the study of intestinal microbiota-host interactions. *Trends Mol Med*. 2022;28(4):290-303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.02.001>. PMID: 35232671; PMCID: PMC8957533.
31. Claud EC, Keegan KP, Brule JM, Lu L, Bartels D, Glass E, et al. Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1(1):20. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-20>. PMID: 24450928; PMCID: PMC3971604.
32. Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, et al. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA*. 2018;319(21):2190-201. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.5725>. Erratum in: *JAMA*. 2018 Jul 17;320(3):308. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.9635>. PMID: 29872859; PMCID: PMC6583054.
33. Watson SN, McElroy SJ. Potential Prenatal Origins of Necrotizing Enterocolitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):431-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.006>. PMID: 34024450.
34. Duess JW, Sampah ME, Lopez CM, Tsuboi K, Scheese DJ, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2221470. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2221470>. PMID: 37312412; PMCID: PMC10269420.

NECROTIZING ENTEROCOLITIS: DISCUSSION OF ACUTE ISSUES (LITERATURE REVIEW, PART 1)

T. Znamenska, O. Vorobiova

SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary.

Necrotizing enterocolitis (NEC) remains a major pathological condition in the neonatal period, associated with high morbidity and mortality rates, particularly among premature infants. The pathophysiological mechanisms of NEC have not yet been fully elucidated; however, the prevailing paradigm posits that the disease develops in response to dietary and bacterial triggers in the setting

of immunological and structural immaturity of the infant intestine. Progression of the disease may result in intestinal perforation, severe infection, and life-threatening sepsis.

This review presents a concise overview of contemporary epidemiological data and risk factors, together with approaches to clinical diagnosis and manifestations of NEC. Modern preventive strategies have been systematically organised according to etiopathogenetic factors, and recent therapeutic modalities based on clinical and instrumental findings have been evaluated.

Particular emphasis is placed on the prevention and management of NEC at early stages, including the identification of novel biomarkers and the development of pharmacological agents to halt disease progression. Prospects for the clinical application of these approaches, along with existing limitations, are also discussed.

Keywords: Enterocolitis; Necrotizing; Birth; Premature; Newborns; Prevention; Risk Factors; Therapy.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувача відділу неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація неонатологів України» (м. Київ, Україна).

e-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Воробйова Ольга Володимирівна – д.мед.н., професор, провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251->

Contact Information:

Tetiana Znamenska – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine», Head of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine», President of the Association of Neonatologists of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Olga Vorobiova – DM, Professor, Leading Researcher of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>



Надійшло до редакції: 15.09.2025 р.
Підписано до друку: 27.11.2025 р.