

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

**НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ У ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ..... Ошибка! Закладка не определена.

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.

СИНТЕЗ НАСТАНОВИ..... Ошибка! Закладка не определена.

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ 10

1. Некротизуючий ентероколіт новонароджених: патологія та патогенез..... 10
 Список використаної літератури21
2. Некротизуючий ентероколіт новонароджених – клінічні прояви ..28
 Список використаної літератури41
3. Некротизуючий ентероколіт новонароджених: ведення.....46
 Список використаної літератури64
4. Некротизуючий ентероколіт новонароджених:
 профілактика.....68
 Список використаної літератури80

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Бут Марія Олександрівна	державний експерт експертної групи з питань медичної допомоги дітям і матерям Директорату медичного забезпечення Міністерства охорони здоров'я України
Слепов Олексій Костянтинович	керівник центру неонатальної хірургії природжених вад розвитку та їх реабілітації державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор (за згодою)
Добрянський Дмитро Олександрович	професор кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерт МОЗ, професор
Авраменко Тетяна Василівна	завідувач відділення акушерської ендокринології та патології плода державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», професор (за згодою)
Анікін Іван Олександрович	доцент кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького медичного університету
Бакаєва Олена Миколаївна	лікар-неонатолог відділення інтенсивного виходжування і ранньої реабілітації центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України
Батман Юрій Анастасович	заступник медичного директора з неонатології товариства з обмеженою відповідальністю «Пологовий будинок «Лелека», професор (за згодою)
Воробйова Ольга Володимирівна	провідний науковий співробітник відділу неонатології державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», експерт МОЗ, професор (за згодою)
Годованець Юлія Дмитрівна	професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, професор
Гончарь Маргарита Олександрівна	завідувач кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету, професор
Горбатюк	професор кафедри дитячої хірургії Національного

Ольга Михайлівна	університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Дудник Світлана Валеріївна	головний спеціаліст відділу розробки програми медичних гарантій управління фінансових гарантій медичного обслуговування Департаменту замовлення медичних послуг Національної служби здоров'я України (за згодою);
Дутчук Руслана Іванівна	головний спеціаліст відділу взаємодії із зовнішніми експертами управління фінансових гарантій медичного обслуговування Департаменту замовлення медичних послуг Національної служби здоров'я України (за згодою)
Знаменська Тетяна Костянтинівна	заступник директора з перинатальної медицини, завідувач відділення неонатології державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», професор (за згодою)
Кісельова Марія Миколаївна	завідувач кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, професор
Клименко Тетяна Михайлівна	завідувач кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, експерт МОЗ, професор
Корнійчук Олег Володимирович	завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2» (за згодою)
Мавропуло Тетяна Карлівна	завідувач кафедри госпітальної педіатрії та неонатології Дніпровського державного медичного університету, професор
Орлова Тетяна Олександрівна	завідувач відділення інтенсивної терапії глибоко недоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України
Павлишин Галина Андріївна	завідувач кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, професор
Похилько Валерій	проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної

Іванович	академії, експерт МОЗ, професор
Тишкевич Валерія Миколаївна	завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр м. Києва» (за згодою)
Яблонь Ольга Степанівна	завідувач кафедри педіатрії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, професор

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
----------------------------	---

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медикотехнологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Раманатан Рангасамі	Професор медичної школи Кеск Університету Південної Каліфорнії, Керівник відділу неонатології Медичного центру LAC+USC, асоційований директор Центру неонатальної медицини дитячої лікарні м. Лос- Анджелес, MD, FAAP, професор;
Боршевська- Корнацка	Голова Польського товариства неонатологів Керівник клініки неонатології й інтенсивної терапії новонароджених, Варшавський медичний університет,

Марія-Катажина д. м. н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік

Список скорочень

ВІНТ – відділення інтенсивної терапії новонароджених
 ГВ – гестаційний вік
 ДВЗ – дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВЗ)
 ДЛ - діагностична лапаротомія
 ДММТ – дуже мала маса при народженні
 дУЗД – ультразвукове дослідження з доплерографією
 ЕММТ – екстремально мала маса при народженні
 ЕНД – екстремально недоношені діти, діти, які народилися в терміні вагітності <28 тижнів
 ЕХ – ентеральне харчування
 МН – маса при народженні
 НЕК – некротизуючий ентероколіт
 ОГМ - олігосахариди грудного молока
 ПДЧП – первинний дренаж очеревини
 ПДЧП - первинний дренаж черевної порожнини
 ПКВ – постконцептуальний вік
 СКК – синдром короткої кишки
 СКП - SIP – спонтанна перфорація кишечника.
 СРХ - стандартизований режим харчування
 УЗД – ультразвукове дослідження
 ФНП - фактор некрозу пухлини
 ШВЛ – штучна вентиляція легень
 ШКТ – шлунково-кишковий тракт
 EGF - епідермальний фактор росту
 FRIES – синдром індукованого харчовими білками ентероколіту
 IFABP - кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти
 PAF – фактор активації тромбоцитів
 SIP - спонтанна перфорація кишечника
 TLR – толлоподібні рецептори

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Клінічна настанова «Некротизуючий ентероколіт у передчасно народжених дітей», яка ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічних настановах – третинних джерелах, а саме, «"Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", "Neonatal necrotizing enterocolitis: Management", "Neonatal necrotizing enterocolitis: Management", "Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention"» (джерело <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis> у відповідності з додатком 4 до Наказу МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 року «Зміни до методики розробки та впровадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини»).

Враховуючи відсутність світових аналогів клінічної настанови, вищезазначені документи використані в якості ключового прототипу вітчизняної настанови.

Доказовість рекомендацій настанови оцінено за допомогою системи GRADE.

Ми використали формат узагальнення відповідних стратегій надання медичної допомоги з наступним формулюванням обґрунтованих клінічних рекомендацій з використанням системи GRADE, яка відображає думку авторів стосовно сили доказів для кожної з рекомендацій.

Якість доказів і силу рекомендацій, які використано в настанові, наведено у *табл. 1*.

Таблиця 1. Якість доказової бази і сила рекомендацій

Якість доказів	
Висока	A
Середня	B
Низька	C
Дуже низька	D
Сила рекомендацій	
Сильна рекомендація застосовувати втручання	1
Слабка рекомендація застосовувати втручання	2

Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

1. Некротизуючий ентероколіт новонароджених: патологія та патогенез

Вступ

Некротизуючий ентероколіт (НЕК), найпоширеніша екстремальна патологія з боку шлунково-кишкового тракту новонародженої дитини. Це розлад, який проявляється ішемічним некрозом слизової оболонки кишечника [1]. Незважаючи на те, що рання діагностика і активне лікування цього розладу покращили клінічні результати, НЕК залишається причиною серйозних тривалих патологічних станів у тих новонароджених, які потребували інтенсивної терапії, особливо у недоношених з ГВ <32 тижні.

Хоча НЕК вперше був описаний у 1965 році, його етіологія та патогенез залишаються невизначеними [1].

Патоморфологія

Патоморфологія НЕК зумовлена змінами кишечника від важкого запалення та інфаркту [2]. Конкретні прояви варіюють, починаючи від пошкодження слизової оболонки і закінчуючи некрозом всієї товщини кишкової стінки та перфорацією кишечника (рис. 1).

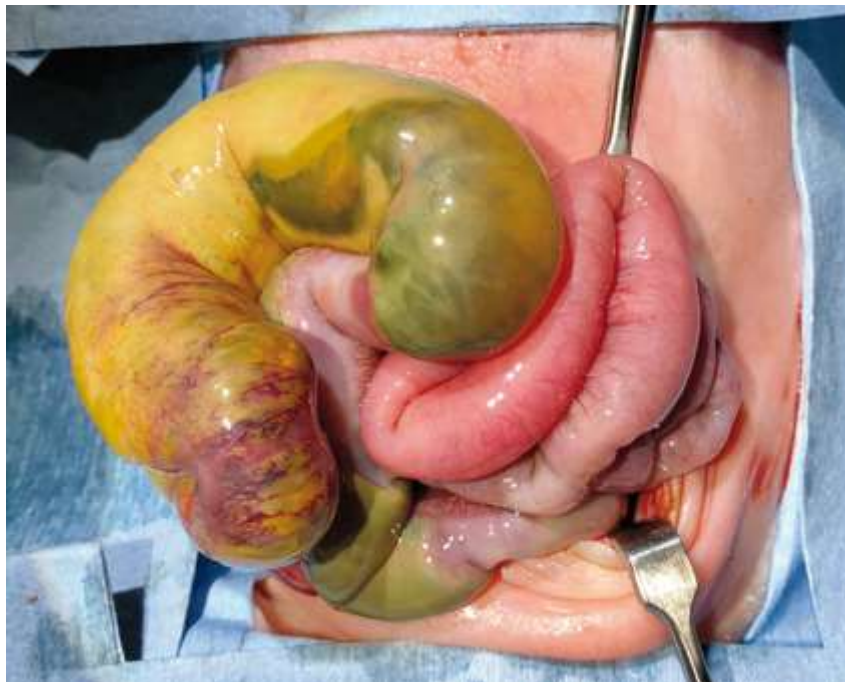


Рис.1 Некротизуючий ентероколіт: лапаротомія

Кінцева клубова кишка і товста кишка задіяні в більшості випадків, весь шлунково-кишковий тракт (ШКТ) уражається у важких випадках. При зовнішньому огляді кишечник здається роздутим з геморагічними змінами (рис. 1). Субсерозальні скупчення газів, які на рентгенограмах черевної порожнини виглядають як pneumatosis intestinalis, іноді виявляються вздовж мезентеріальної межі (рис. 2)

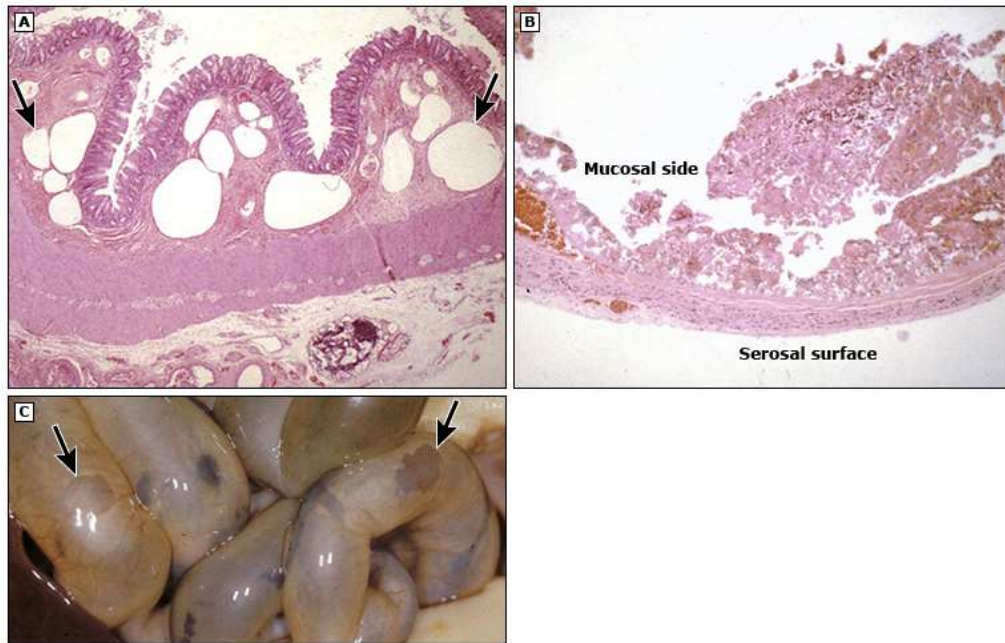


Рис. 2. (А) Гістологічний зріз тонкої кишки (початкове збільшення $\times 100$; окрас гематоксилін-еозин). Інтрамуральний газ визначає як округлі бульбашки в підслизовій оболонці (стрілки). Спостерігається гіперемія серози.

(В) Гістологічний зріз тонкої кишки (початкове збільшення, $\times 100$; окрас гематоксилін-еозин). Кишечник уражений набагато сильніше, ніж на зображенні А. На слизовій стороні стінки кишечника спостерігається некроз слизової, підслизової оболонки та м'язової тканини з внутрішньопросвітними некротичними кишкодженнями. Тільки сероза виглядає неушкодженою.

(С) Посмертна фотографія кишечника з важким НЕК. Стрілки вказують на ділянки стінки кишечника, де так багато некрозу та руйнування слизової, підслизової оболонки та м'язової тканини, що лише сероза залишилася недоторканою. Через ці ділянки серози можна побачити просвіт кишечника.

На антимезентеріальному краї виникає гангренозний некроз, і може розвинути перфорація. По мірі репарації кишечника з'являються потовщення стінок кишечника, фібринозні спайки та ділянки стенозу.

Основними гістологічними ознаками при НЕК є набряк слизової, крововиливи та трансмуральний некроз. Інші ознаки включають гостре запалення, вторинну бактеріальну інфільтрацію та скупчення газів. Судинні тромби рідкісні.

Патогенез НЕК

Патогенез НЕК є багатофакторним, і до кінця залишається невідомим. У 90% випадків НЕК трапляються у недоношених дітей, наявні докази багатофакторного механізму, який вимагає одночасної присутності незрілості кишкового тракту та імунної системи (підвищена сприйнятливість), тригерів, що призводять до дизбіозу (порушення нормального бактеріального пейзажу кишечника, флори [мікробіому], що призводить до посиленого росту

потенційно патогенних бактерій) та посиленої запальної реакції організму дитини з виділенням цитокінів та хемокинів:

- підвищена сприйнятливість внаслідок незрілості кишечника та імунної системи
- тригерні події або фактори, які сприяють змінам мікробіому кишкового тракту (мікробний дисбіоз та/або первинна інфекція) та порушенню бар'єрів слизової оболонки кишечника та мікросудин. До них належать:
 - відсутність грудного вигодовування, рідко компоненти грудного молока можуть викликати гіперчутливість або алергічну реакцію (наприклад, індукований харчовим білком ентероколіт або алергія на молочний білок);
 - ліки, які спричиняють травмування слизової оболонки кишечника або посилюють надмірний ріст мікробів (наприклад, антибіотики)
 - нестабільність кровообігу;
 - анемія.
- гіперзапальна реакція, опосередкована ефектами Toll-подібних рецепторів 4, які викликають зміни в кишковому тракті

Сприйнятливість: імунологічна та кишкова незрілість. Недоношені діти сприйнятливі до розвитку НЕК, оскільки імунологічна та кишкова незрілість збільшує ризик потенційного ураження слизової оболонки. Ризик НЕК зростає із зменшенням ГВ і є найбільшим у недоношених з ГВ<28 тижнів [3]. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis", section on 'Epidemiology'.)

Захист слизової кишечника забезпечується кількома взаємопов'язаними компонентами, деякі з яких створюють механічний бар'єр, а інші - біохімічний та імунологічний бар'єри [4-7]. Порушення слизового бар'єру дозволяє бактеріям отримати доступ до глибших тканин, що призводить до запалення. (Див. 'Host immune and inflammatory response' below.)

Підвищена сприйнятливість недоношених дітей до НЕК, обумовлена таким [4,7,8]:

- незрілий механічний бар'єр слизової з підвищеною проникністю та транслокацією бактерій у стінку кишечника (порівняно з доношеними дітьми):
 - кишковий муциновий бар'єр не сформований повністю у недоношених новонароджених. Муцин, який виділяється келихоподібними клітинами, перешкоджає зв'язуванню бактерій з епітелієм та посилює видалення бактерій [4, 7];
 - існує підвищена проникність стінки кишечника, швидше за все, через незрілість складу та функції щільних спайок [9]. Щільні місця з'єднання між епітеліальними клітинами підтримують напівпроникні властивості кишкового тракту.

- незрілий імунітет та біохімічний захист із зниженими концентраціями секреторного імуноглобуліну А (IgA; основні імунопротекторні антитіла кишечника), ферментів слизової (наприклад, пепсину та протеаз) та інших захисних речовин (наприклад, дефензинів, лактоферину) та підвищений рН шлунка, який сприяє надмірному росту бактерій [4, 7, 9, 10].
- незріла моторика кишечника; у недоношених дітей спостерігається дисфункція спорожнення шлунка та знижена моторика кишечника. Це призводить до затримки часу транзиту, що збільшує розмноження бактерій і викликає їх надмірний ріст [11].

Потенційні тригери і чинники ризику - постулюється, що тригерні події і фактори навколишнього середовища ініціюють кишкову травму в уразливого господаря (недоношеної дитини), яка викликає гіперзапальну відповідь.

Є вагомі докази того, що мікробний дисбіоз та годування сумішами (не грудним молоком), є факторами ризику розвитку НЕК [11-13]. Крім того, обмежені дані свідчать про те, що гіперосмолярні агенти та блокатори рецепторів гістаміну типу 2 (H₂), що підвищують рН кишечника, також є факторами ризику навколишнього середовища.

Ще менш зрозуміло: чи існує зв'язок між НЕК та первинною інфекцією, нестабільністю кровообігу чи анемією та переливанням еритроцитів.

Мікробний дисбіоз - є все більше доказів того, що порушення коменсальної бактеріальної колонізації із надмірним ростом бактерій, включаючи потенційно патогенні бактерії (мікробний дисбіоз), відіграє ключову роль у розвитку НЕК [8, 14-19]. Цікаво, що НЕК не розвивається внутрішньоутробно, незважаючи на докази, які підтверджують наявність мікробів у меконії, що може свідчити про необхідність присутності певних патогенних бактерій для розвитку НЕК. НЕК рідко виникає у новонароджених, які не починали ентерально харчуватись (харчування стимулює ріст і зміни мікробіому кишечника). Тип харчування (жіноче молоко порівняно з сумішшю на основі коров'ячого молока) може мати позитивний чи негативний вплив на мікробіом та подальший розвиток НЕК. (Див. 'Milk feeding' below and 'Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention', section on 'Human milk feeding'.)

Коменсальні бактерії мають симбіотичну роль в кишечнику, через Toll-подібні рецептори регулюючи експресію генів, які беруть участь у дозріванні кишечника та його функцій (наприклад, бар'єрної, травлення, ангіогенезу та вироблення IgA), а також у захисті від патологічних організмів [8, 10, 14, 20, 21]. Дослідження колонізації випорожнень кишечника показали, що дисбактеріоз за відсутності первинної інфекції призводить до пошкодження слизової оболонки, що впливає на дозрівання кишечника та збільшує його проникність, що в свою чергу сприяє більшій транслокації бактерій з просвіту кишки в кишкову стінку, що призводить до запальної реакції з

активацією цитокінів, апоптозу та некрозу [15, 17, 18]. (Див. 'Host immune and inflammatory response' below.)

Фактори росту, такі як епідермальний фактор росту (EGF), важливі для розвитку кишечника та збереження його бар'єрної. Результати досліджень на тваринах і на людях припускають захисну роль EGF у патогенезі НЕК за рахунок модуляції процесів запалення, подібну до Toll-подібних рецепторів 4 [22].

Антибіотикотерапія. У недоношених дітей антибіотикотерапія може сприяти дисбактеріозу. Дані спостережень показали, що прийом антибіотиків протягом перших 14 днів життя та / або тривалість, що перевищує п'ять днів, були пов'язані із підвищеним ризиком розвитку НЕК або смерті [23-27]. Однак у багатоцентровому проспективному дослідженні немовлят, які отримували емпіричну антибіотикотерапію протягом перших трьох днів життя, мали менший ризик розвитку НЕК порівняно з тими, хто не отримував ранньої антибіотикотерапії (3,9 проти 9%) [28]. Перевага ранньої антибіотикотерапії зберігалася після коригування типу та початку ентерального харчування, типу неонатального центру та терміну вагітності. Однак суттєві обмеження цього дослідження включали невелику кількість немовлят, які не отримували ранню антибіотикотерапію і яких було непропорційно мало для гестаційного віку та не включали інші потенційні незрозумілі фактори, такі як інші супутні захворювання (наприклад, відкрита артеріальна протока). Отже, залишається невизначеним, яким є вплив ранньої емпіричної антибіотикотерапії на мікробіом та його вплив на ризик розвитку НЕК.

Пробіотична терапія. Запропоновано використання пробіотичної терапії, щоб змінити мікробний дисбіоз та сприяти розвитку коменсальних кишкових бактерій, які гальмують запальні шляхи та зменшують ризик розвитку НЕК [8, 10]. Однак, виходячи з наявних доказів, використання пробіотиків слід обмежувати клінічними випробуваннями до тих пір, поки не з'являться однозначні докази, що підтверджують ефективність та безпеку пробіотичної терапії порівняно з іншими профілактичними методами та буде встановлений найбільш ефективний режим для недоношених дітей (тобто бактеріальний штам, дозування, час та тривалість терапії). (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention", section on 'Probiotics'.)

Коментар робочої групи: *мультидисциплінарною робочою групою було прийнято рішення щодо необхідності залучення додаткових джерел для аналізу даних.*

У 2019 р. Канадське педіатричне товариство підтвердило відсутність даних про безпеку та ефективність пробіотиків для немовлят з масою тіла при народженні <1000 г наступним чином: «Пробіотики можуть допомогти запобігти НЕК. До введення живих мікроорганізмів недоношеним новонародженим слід підходити з обережністю. Поряд із стимулюванням

грудного вигодовування, пробіотики можна розглядати для профілактики НЕК у недоношених дітей >1 кг, які перебувають у групі ризику НЕК. В даний час немає даних щодо немовлят з вагою <1000 г».

(Marchand V. Using probiotics in the paediatric population. *Paediatr Child Health*. 2012;17(10):575–576. (оновлено 18.06.19)

ESPGHAN нещодавно опублікувало на основі консенсусу вказівки щодо потенційного використання пробіотиків у недоношених дітей.

«1. Група умовно рекомендує, що у випадку впровадження пробіотичного продукту, місцеві мікробіологи повинні бути поінформовані, і вони повинні підтвердити свою здатність регулярно виявляти пробіотичну бактеріємію / фунгемію за допомогою стандартних методів посіву (дуже низька достовірність доказів).

2. Група умовно рекомендує не давати пробіотичні штами, які продукують D-лактат, так як його потенційний ризик або безпека не були належним чином вивчені у недоношених дітей і залишаються невизначеними (дуже низька достовірність доказів).

3. Група умовно рекомендує лише використання штамів, позбавлених будь-яких плазмід, що містять передані гени стійкості до антибіотиків (дуже низька достовірність доказів). Ця інформація повинна бути підтвердженою та наданою виробником.

4. Група умовно рекомендує лише використання пробіотичних продуктів, виготовлених згідно з cGMP для забезпечення правильної ідентифікації штаму з відсутністю забруднення (дуже низька достовірність доказів). Сертифікати повинні містити принаймні інформацію про ідентичність, чистоту, життєздатність та сприйнятливість до антибіотиків і профілі стійкості.

5. Група умовно рекомендує надавати батькам недоношених дітей достатньо інформації, щоб вони могли зрозуміти потенційні переваги та ризики введення пробіотиків (дуже низька достовірність доказів). Спілкування найкраще проводити віч-на-віч та доповнювати його використанням письмових матеріалів, що відповідають місцевому контексту.

6. Якщо всі умови безпеки дотримані, група умовно рекомендує використовувати *L rhamnosus* GG ATCC 53103 у дозі від 1 10⁹ КУО до 6 10⁹ КУО, оскільки це може зменшити 2 або 3 ст. НЕК (низька достовірність доказів).

7. Якщо всі умови безпеки дотримані, група умовно рекомендує використовувати комбінацію *B infantis* Bb-02, *B lactis* Bb-12 та *Str thermophilus* TH-4 у дозі від 3,0 до 3,5 10⁸ КУО (кожного штаму), оскільки це може зменшити 2 або 3 ст. НЕК (низька достовірність доказів).

8. Група дійшла висновку, що жодної рекомендації бути не може зроблено в будь-якому напрямку щодо використання *L reuteri* DSM 17938 у недоношених дітей для зменшення ризику смертності, 2 або 3 ст. НЕК або сепсису (дуже низька достовірність доказів). Додатково, *L reuteri* DSM 17938

- штам, що частково продукує D-лактат, для якого недостатньо даних про безпеку у недоношених дітей.

9. Група дійшла висновку, що жодної рекомендації бути не може зроблено в будь-якому напрямку щодо використання комбінації *B bifidum* NCDO 1453 (в даний час перекласифікований як *B longum*) та *L acidophilus* NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37 або NCIMB 30316) у недоношених дітей для зменшення ризику смертності, НЕК 2 або 3 ст. або сепсису (від дуже низької до помірної достовірність доказів). Додатково, *L acidophilus* NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37 або NCIMB 30316) є частково продукуючим D-лактат штамом, для якого недостатньо даних про безпеку у недоношених дітей.

10. Група умовно не рекомендує використовувати *B breve* BBG-001 для зниження ризику смертності, НЕК 2 або 3 ст., або сепсису (від низької до середньої достовірність доказів).

11. Група не рекомендує звичайне використання *S boulardii* з міркувань безпеки (відповідно до позиції Європейського медичного агентства, яке заборонило застосування *S boulardii* важко хворим пацієнтам з центральним венозним катетером або пацієнтам з ослабленим імунітетом через ризик розвитку фунгемії), а також через відсутність доказів ефективності (достовірність доказів від дуже низької до низької визначеності).

12. Група умовно рекомендує, що під час розгляду питання про використання пробіотичних штамів (або комбінації штамів) із доведеною ефективністю повинен бути обраний встановлений профіль безпеки, замість того, щоб концентруватися на призначення кількох штамів з різних родів (дуже низька визначеність доказів).

13. Група умовно рекомендує, що якщо вводяться пробіотики, слід застосовувати дози подібні тим, що застосовуються у відповідних РКД (дуже низька визначеність доказів). Пробіотичні продукти повинні супроводжуватися офіційними звітами про якість, що підтверджують життєздатність продукту до кінця терміну придатності.

14. Наявні дані чітко не вказують на оптимальний початок або тривалість лікування. Група умовно рекомендує визначати тривалість лікування залежно від контингенту пацієнтів, яким буде призначатись це лікування, та ризику хвороби, наприклад НЕК (дуже низька достовірність доказів).

15. Група умовно рекомендує, що у клінічних умовах використання одного штаму або комбінації штамів повинно базуватися на основі позитивних результатів добре проведених РКД (дуже низька достовірність доказів). Однак у дослідницьких умовах доцільно тестувати нові або нові штами комбінації штамів. (van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):664–680. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.059)

Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) дала умовну рекомендацію щодо використання певного пробіотичного штаму або комбінації штамів для профілактики НЕК у недоношених дітей, але не розглядала відсутність фармацевтичного препарату для цієї групи (Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):697–705). AGA пропонує використовувати певний пробіотичний штаб або комбінацію штамів для профілактики НЕК у недоношених дітей віком до 37 тижнів вагітності та малою масою при народженні. Проведено 63 дослідження, що порівнювали одно- та багатоштамові пробіотики з плацебо у пацієнтів із важким НЕК і включали множинні результати, такі як смертність від усіх причин, важкий НЕК (II стадія або більше), культурально підтверджений сепсис та тривалість госпіталізації. Комбінації *Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp. (*L. rhamnosus* ATCC 53103 та *B. longum* subsp. *infantis*; або *L. casei* та *B. breve*; або *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. Longum* subsp. *infantis*, *B. bifidum* та *B. longum* subsp. *longum*; або *L. acidophilus* та *B. longum* subsp. *infantis*; або *L. acidophilus* та *B. bifidum*; або *L. rhamnosus* ATCC 53103 та *B. longum* Reuter ATCC BAA-999; або *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. animalis* subsp. *lactis* та *B. longum* subsp. *longum*; або *B. animalis* subsp. *lactis* [включаючи DSM 15954], або *L. reuteri* [DSM 17938, або ATCC 55730], або *L. rhamnosus* [ATCC 53103 або ATC A07FA або LCR 35]) знизили смертність від усіх причин порівняно з плацебо (ВШ: 0,56, 95% ДІ: 0,39-0,80), тоді як тяжкий НЕК знижувався при призначенні комбінацій *Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp. (*L. rhamnosus* ATCC 53103 та *B. longum* subsp. *Infantis*; або *L. casei* та *B. breve*; або *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. longum* subsp. *infantis*, *B. bifidum* та *B. Longum* subsp. *longum*; або *L. acidophilus* та *B. longum* subsp. *infantis*; або *L. acidophilus* та *B. bifidum*; або *L. rhamnosus* ATCC 53103 та *B. longum* Reuter ATCC BAA-999; або *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. animalis* subsp. *lactis* та *B. longum* subsp. *Longum* (ВШ: 0,35; 95% ДІ: 0,20, 0,59), *B. animalis* subsp. *lactis* (включаючи штаб DSM 15954; ВШ: 0,31; 95% ДІ: 0,13, 0,74), *L. reuteri* (DSM 17938 або ATCC 55730; ВШ: 0,55; 95% ДІ: 0,34, 0,91) або *L. rhamnosus* (ATCC 53103 або ATC A07FA або LCR 35; ВШ: 0,44; 95% ДІ: 0,21, 0,90). Все підтверджено помірними або якісними доказами.

Існує низька або дуже низька якість доказів, що підтверджують сприятливі ефекти комбінацій *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. та *Enterococcus* spp. (*L. acidophilus*, *B. longum* subsp. *longum* та *E. faecalis*; або *L. gasseri* PTA-5845, *B. longum* subsp. *infantis* PTA-5843 та *E. Faecium* PTA-5844; або *L. acidophilus*, *B. longum* subsp. *longum* та *E. faecium*; або *L. acidophilus*, *B. Longum* subsp. *infantis* та *E. faecalis* (АБО: 0,28; 95% ДІ: 0,16, 0,49), комбінації *Bifidobacterium* spp. і *S. salivarius* subsp. *thermophilus* (*B. longum* subsp. *infantis*, *B. bifidum* та *S. salivarius* subsp. *thermophilus*; або *B. longum* subsp. *infantis* DSM 33361, *B. animalis* subsp. *lactis* DSM 15954 та *S. salivarius* subsp.

thermophilus TH-4) (АБО: 0,38; 95% ДІ: 0,19, 0,75) або *B. subtilis* та *E. faecium* (ВШ: 0,23; 95% ДІ: 0,08, 0,63) для зниження НЕК порівняно з плацебо.

Комбінації *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. та *S. boulardii* (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. longum* subsp. *longum* та *S. boulardii*; або *L. acidophilus*, *B. bifidum* та *S. boulardii*) скорочували термін досягнення повноцінного ентерального годування (MD: -3,30; 95% ДІ: -5,91, -0,69), це має помірні або якісні докази. Подібні наслідки, хоча засновані на низькій або дуже низькій якості доказів, були показані для комбінацій *Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp. (*L. casei* та *B. breve*; або *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. longum* subsp. *infantis*, *B. bifidum* та *B. longum* subsp.

longum; або *L. acidophilus* та *B. bifidum*; або *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. animalis* subsp. *lactis* та *B. longum* subsp. *longum*; MD: -2,15; 95% ДІ: -3,78, -0,51), або з *L. reuteri* (DSM 17938 або ATCC 55730; (MD: -2,62; 95% ДІ: -4,53, -0,71). Нарешті, *B. animalis* subsp. *lactis* та *L. reuteri* (DSM 17938 або ATCC 55730) значно скоротили госпіталізацію (MD: -13,00; 95% ДІ: -22,71, -3,29 та MD: -7,89, 95% ДІ: -11,60, -4,17 відповідно), це мало докази середньої чи високої якості.

У недоношених (гестаційний вік менше 37 тижнів) новонароджених з малою масою тіла при народженні ми пропонуємо використовувати комбінації *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp. (*L. rhamnosus* ATCC 53103 і *B. Longum* subsp. *Infantis*; або *L. casei* і *B. breve*; або *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. longum* subsp. *Infantis*, *B. bifidum* і *B. longum* subsp. *longum*; або *L. acidophilus* і *B. longum* subsp. *Infantis*; або *L. acidophilus* і *B. bifidum*; або *L. rhamnosus* ATCC 53103 і *B. longum* Reuter ATCC BAA-999; або *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. animalis* subsp. *lactis* і *B. longum* subsp. *longum*) або *B. animalis* subsp. *lactis* (включаючи DSM 15954), або *L. reuteri* (DSM 17938 або ATCC 55730), або *L. rhamnosus* (ATCC 53103 або ATCC A07FA або LCR 35) в порівнянні з іншими пробіотиками. Умовна рекомендація, середня / висока якість доказів

Згідно з даними COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN (Poindexter B. Use of Probiotics in Preterm Infants. Pediatrics Jun 2021, 147 (6) e2021051485; DOI: 10.1542/peds.2021-051485) під час досліджень використання пробіотиків для зменшення ризику розвитку НЕК та пізніх інфекцій дослідники використовували різні продукти в різних умовах та у різних цільових групах недоношених дітей. Найновіші сучасні випробування не продемонстрували зменшення НЕК у немовлят з найвищим ризиком розвитку цієї патології. На сьогодні фармацевтичний пробіотичний продукт недоступний у Сполучених Штатах. Довгострокова безпека залишається невідомою. З цих причин сучасні дані не підтверджують звичайне, універсальне введення пробіотиків недоношеним немовлятам, особливо тим, хто має масу тіла при народженні <1000 г. Центри, які приймають рішення про призначення пробіотиків недоношеним дітям, повинні обговорити з батьками потенційні ризики та переваги цієї терапії, а також ретельно

продумати формалізований процес інформованої згоди. Такі центри повинні розробити місцеві рекомендації щодо використання пробіотиків та провести оцінку місцевих наслідків, оскільки введення пробіотиків, як було показано, змінює флору центру та потенційно впливає на всіх немовлят, про яких доглядають у центрі. Клініцисти повинні пам'ятати про відсутність нормативних стандартів на комерційні пробіотичні препарати, що виготовляються у вигляді дієтичних добавок, та про можливість зараження патогенними видами.

Центри, які обирають вводити пробіотики, повинні ретельно документувати результати, побічні явища та безпеку.

Годування молоком. Більше 90% немовлят, у яких розвивається НЕК, годували молоком [29]. Незважаючи на те, що грудне молоко та штучні суміші можуть служити субстратами для розмноження бактерій у кишечнику, ризик розвитку НЕК більший при використанні суміші на основі коров'ячого молока. Новонароджені, особливо недоношені, не розвинули здатність повністю перетравлювати та засвоювати поживні речовини. В результаті бактеріальне бродіння молочних продуктів, неповністю перетравлених вуглеводів та ліпідів (наприклад, відновлюючих речовин, органічних кислот, жирних кислот з коротким ланцюгом, вуглекислого газу та газоподібного водню) у кишечнику недоношених дітей може спричинити пошкодження слизової оболонки [30]. Незріла моторика у недоношених дітей може посилити цей процес, затягуючи час транзиту. Дані досліджень на тваринних моделях показали, що суміш казеїну, органічних кислот з низьким рН призвела до пошкодження слизової оболонки з інфільтрацією клітинними елементами та вазоактивними сполуками [31].

Непрямими доказами підтвердження ролі харчування є той факт, що існує зворотній зв'язок між НЕК з ГВ. Наприклад, середній вік початку НЕК у немовлят із ГВ менше 26 тижнів становив 23 дні порівняно із середнім віком 11 днів для більш зрілих немовлят із ГВ більше 31 тижнів [32]. Існує два основні можливі пояснення цієї знахідки. Перше передбачає, що оскільки більшості недоношених дітей потрібно більше часу для початку ентерального харчування, їм потрібно більше часу, щоб досягти критичного об'єму їжі, необхідного для розвитку НЕК. Інше пояснення полягає в тому, що з ростом відбуваються зміни, які роблять немовля у міру дорослішання більш схильним до запалення кишечника або порушення регуляції імунної системи. Незважаючи на те, що НЕК пов'язаний з ентеральним харчуванням, не схоже, що фактори, пов'язані з харчуванням, є важливими у розвитку НЕК. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention", section on "Timing and advancement of feeding".)

- Швидкість збільшення об'єму ентерального харчування. Рандомізоване дослідження немовлят з малою масою при народженні не повідомило про різницю в частоті НЕК при повільному та швидкому розширенні ентерального харчування [33].

- Терміни початку ентерального харчування. Мета-аналіз продемонстрував, що затримка введення ентерального харчування (після чотириденного віку) не була пов'язана зі зниженням ризику НЕК і що ця затримка пов'язана з більш тривалим часом досягнення повного ентерального харчування [34].
- Мінімальне трофічне харчування. Забезпечення мінімального ентерального або трофічного харчування не збільшує захворюваність на НЕК [35-37].
- Молозиво. Введення молозива в ротову порожнину не асоціюється з будь-яким збільшенням НЕК.

Орофарингеальне введення молозива (ОФМ) проводять наступним чином. Невелику кількість молозива, як правило, 0,2 мл (14 крапель), вводять повільно (протягом 2 хвилин) через шприц в ротову порожнину на слизову внутрішньої поверхні лівої та правої щік немовляти (або у небагатьох дослідженнях слизову щік змочували ватним тампоном). Процедури проводять кожні 2-6 годин, починаючи з 24-48 годин життя протягом 48 годин (Rodriguez NA, Vento M, Claud EC, Wang CE, Caplan MS. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:453. Published 2015 Oct 12. doi:10.1186/s13063-015-0969-6).

Поміщення невеликого об'єму молозива безпосередньо на слизову оболонку щік недоношених немовлят протягом перших 48 годин життя (орофарингеальне використання молозива, ОФМ) може забезпечити імунологічні фактори та фактори росту, що стимулюють імунну систему та посилюють ріст кишечника. Ці переваги можуть потенційно знизити ризик НЕК та покращити виживання та довгострокові результати. Жодних побічних ефектів не було пов'язано з ОФМ. Однак, дослідники не виявили суттєвого впливу ОФС на частоту НЕК (RR 1,42, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,50-4,02; шість досліджень, 335 немовлят; $P = 0,51$; $I^2 = 0\%$; дуже низька якість доказів), частоту пізніх інфекцій (RR 0,86, 95% ДІ 0,56-1,33; шість досліджень, 335 немовлят; $P = 0,50$; $I^2 = 0\%$; дуже низька якість доказів) та частоту смерті перед випискою з лікарні (RR 0,76, 95% ДІ від 0,34 до 1,71; шість досліджень, 335 немовлят; $P = 0,51$; $I^2 = 0\%$; дуже низька якість доказів), тривалість перебування в лікарні (середня різниця (MD) 0,81, 95% ДІ -5,87-7,5; чотири дослідження, 293 немовляти; $P = 0,65$; $I^2 = 49\%$). Кількість днів до повного ентерального харчування зменшилась у групі ОФС на -2,58 дня (95% ДІ -4,01-1,14; шість досліджень, 335 немовлят; $P = 0,0004$; $I^2 = 28\%$; дуже низька якість доказів). (Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 7;9(9):CD011921. doi:10.1002/14651858.CD011921.pub2. PMID: 30191961; PMCID: PMC6513592).

Порівнювали ОФМ із плацебо або відсутністю втручання у недоношених дітей (ГВ <34 тижнів або маса при народженні <1500 г).

Загалом, дев'ять РКД ($p = 689$) були включені в огляд. Мета-аналіз не показав статистичної значущості з точки зору захворюваності на НЕК ($RR = 0,59$, 95% ДІ = $0,33-1,06$, $p = 0,08$), LOS ($RR = 0,78$, 95% ДІ = $0,60-1,03$, $p = 0,08$) та рівень смертності ($RR = 0,63$, 95% ДІ = $0,38-1,05$, $p = 0,07$). Час досягнення повноцінного ентерального харчування значно зменшився ($MD = -3,60$, 95% ДІ = $-6,55-0,64$, $p = 0,02$) та зменшився час перебування у лікарні ($MD = -10,38$, 95% ДІ = $-18,47-2,29$, $p = 0,01$). Результати показують, що ОФМ не зменшує частоту НЕК, пізнього неонатального сепсису та смерті у недоношених дітей, але існує тенденція до позитивного ефекту. ОФМ рекомендується як звичайний сестринський догляд за недоношеними дітьми, які знаходяться у ВІТН (Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. Eur J Clin Nutr. 2020;74(8):1122-1131. doi:10.1038/s41430-019-0552-4)

Грудне молоко - Грудне/жіноче молоко, порівняно з молочними сумішами, є більш захисним проти НЕК у недоношених дітей, оскільки воно містить компоненти (що не містяться у сумішах), які зменшують запалення, не вводячи чужорідні антигени в ШКТ. Ці захисні фактори включають олігосахариди, лактоферин, лізоцим, фактор активації тромбоцитів ацетилгідролазу, секреторний IgA, цитокіни (інтерлейкін [IL] -10, IL-11), епідермальні фактори росту (EGF) [38], нуклеотиди, глютамін та такі антиоксиданти, як вітамін Е, каротин та глутатіон. Крім того, мікроби людського молока (пребіотики) у поєднанні з олігосахаридами людського молока (пребіотики), мабуть, синергічно впливають на розвиток мікробіому кишечника новонародженого [39]. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention", section on 'Human milk feeding'.)

Годування грудним молоком також частіше пов'язано з ростом непатогенних бактерій (коменсальних бактерій) порівняно з сумішшю [40]. На слизову оболонку кишечника жіноче молоко впливає менше, фактори росту жіночого молока (наприклад, EGF) усувають порушення в слизовій оболонці. Жіноче молоко покращує перистальтику кишечника, що дозволяє уникнути застою молока та зменшити проникність кишечника. Жіноче молоко також стимулює систему захисту слизової, запобігаючи місцевій імунній активації.

Ліки

Гіперосмолярні засоби - введення гіперосмолярних препаратів та/або сумішей може спричинити пошкодження слизової оболонки та може призвести до НЕК [41-43].

- Пероральні ліки, такі як теофілін, полівітаміни або фенobarбітал, містять гіпертонічні добавки, які можуть подразнювати слизову оболонку кишечника.

- Введення гіперосмолярних контрастних речовин у кишечник для діагностичних рентгенологічних досліджень може спричинити пошкодження слизової внаслідок переміщення рідини в просвіт кишечника, розтягнення кишечника та ішемії. Для уникнення цього ускладнення слід застосовувати ізотонічні контрастні речовини.
- Слід уникати застосування гіперосмолярних сумішей, які мають концентрацію вище рекомендованої або містять кілька добавок, у перші кілька тижнів після народження, бажано до досягнення повного обсягу ентерального харчування.

Агенти, що знижують шлункову кислотність - антагоністи рецепторів гістаміну типу 2 (H₂), такі як циметидин, ранітидин та фамотидин, пов'язані з вищою частотою НЕК. Це було проілюстровано у звіті Національної інституції охорони здоров'я дітей та розвитку людини (NICHD) Неонатальної дослідницької мережі [44]. У цьому дослідженні були обстежені 11072 недоношених немовлят (маса при народженні від 401 до 1500 г) з 1998 по 2001 рр. Частота НЕК становила 7,1%. Немовлята з НЕК порівняно з контролем частіше отримували антагоністи H₂ (співвідношення шансів 1,71, 95% ДІ 1,34-2,19). Можливим поясненням цього є той факт, що шлункова кислотність, яка може зменшити ризик НЕК, пригнічуючи ріст бактерій [45], було пониженою за рахунок використання антагоністів H₂. Подальші дослідження підтвердили негативні наслідки кислотної блокади із збільшенням рівня зпхворюваності серед тих, хто отримував цей клас препаратів [46].

Недоведені чинники ризику

Первинна інфекція. Повідомляється, що НЕК асоціюється з первинними інвазіями кишечника патогенними кишковими бактеріями. У цих невеликих серіях досліджень бактерії, як правило, виявлялись у дистальних відділах шлунково-кишкового тракту, були вилучені з крові та порожнини очеревини пацієнтів з НЕК. До цих організмів належать *кишкова паличка*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* та *Clostridioides* (раніше *Clostridium*) *difficile* [47-49].

На додаток до цих бактерій, віруси та грибкові патогени були виділені в деяких спорадичних випадках НЕК та при епідемічних спалахах [50-52]. Частинки вірусів були виділені з випорожнень немовлят із НЕК та їх доглядачів, включаючи їх матерів, акушерок та медсестер. Травма, спричинена збудниками інфекції, може посилюватися медіаторами запалення. (Див. 'Host immune and inflammatory response' below.)

Застосування молекулярних методів може виявитися корисним інструментом для оцінки ролі інфекції в патогенезі НЕК. У невеликому проспективному дослідженні аналізували зразки калу у 12 немовлят з ГВ до 34 тижнів, які потрапили до відділення інтенсивної терапії новонароджених, використовуючи ланцюгову полімеразну реакцію та гель-електрофорез [53].

Clostridium perfringens було виявлено протягом перших двох тижнів життя у трьох немовлят, які пізніше розвинули НЕК, але у дев'яти без НЕК не було виявлено.

Нестабільність кровообігу. Вже давно припускають, що ішемічне ураження шлунково-кишкового тракту є ключовим фактором розвитку НЕК. Однак у більшості недоношених новонароджених з НЕК не було явної перинатальної гіпоксично-ішемічної події [54]. Зміни кровообігу в обсерваційних дослідженнях у недоношених дітей були пов'язані із вродженими вадами серця [55, 56], поліцитемією [57, 58], трансфузією еритроцитів [59-61] та обмінними переливаннями [62]. Зниження кровопостачання кишечника може сприяти патогенезу НЕК у немовлят, які зазнали дії кокаїну [63]. Крім того, існують невеликі дослідження, які повідомляють про недостатню перфузію кишечника як антенатально, так і постнатально [55, 64].

Ці спостереження недостатні, щоб остаточно показати, що ішемія є фактором, що сприяє розвитку НЕК у недоношених дітей. Тим не менше, все ще існує думка, що незначне зменшення кровотоку та подальша реперфузія, що відбувається у відповідь на гіпоксію, може сприяти пошкодженню кишечника.

Анемія та переливання еритроцитів. Хоча попередні обсерваційні дослідження та систематичні огляди зазначали зв'язок між переливанням еритроцитів та підвищеним ризиком НЕК [59-61, 65-69], результати великого багатоцентрового обсерваційного когортного дослідження показали, що важка анемія, а не переливання еритроцитів була пов'язана з НЕК [70].

У цьому дослідженні 598 немовлят з дуже малою масою тіла (≤ 1500 г) багатоваріантний аналіз не показав різниці в частоті НЕК (визначена як стадія НЕК 2 або більше) між немовлятами, які мали переливання крові і розвиток НЕК протягом тижня проти тих, хто цього не мав. На відміну від цього, ризик НЕК був підвищений у немовлят з важкою анемією (рівень гемоглобіну ≤ 8 г / дл) протягом тижня до розвитку НЕК порівняно з тими, у кого не було тяжкої анемії (скориговане співвідношення ризику для конкретної причини 5,99, 95% ДІ 2-18). На відміну від попередніх звітів, у цьому дослідженні враховано незрозумілі фактори, включаючи масу при народженні, тип неонатального центру, грудне вигодовування менше 10 днів, тяжкість захворювання та тривалість антибіотикотерапії.

Ці результати свідчать про те, що клінічно значуща анемія пов'язана з підвищеним ризиком розвитку НЕК, а переливання еритроцитів є лише сурогатним маркером анемії. Однак обсерваційний характер цього дослідження унеможливорює визначення причинно-наслідкових зв'язків між НЕК та значною анемією, а також не враховує всіх потенційних незрозумілих факторів (наприклад, тривале годування груддю понад 10 днів).

Подальший огляд літератури повідомив, що зведені дані включених опублікованих досліджень не продемонстрували зв'язку між НЕК та переливанням еритроцитів [71]. Однак загальна якість доказів була оцінена

як низька і дуже низька через невідповідність досліджень, відсутність узгоджених визначень та неоднорідність груп пацієнтів.

Деякі дані свідчать про те, що утримання від ентерального харчування під час переливання може зменшити ризик розвитку НЕК, але факти залишаються невизначеними щодо оптимального управління ентеральним харчуванням під час переливання [72-73]. Тим не менше, поки не буде адекватних даних, щодо найкращої практикою, автори використовують стандартизований консервативний підхід, який передбачає утримання від двох годувань після початку переливання крові. В інших ВІТН годування під час переливання не відмінюють. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention", section on 'Avoidance of severe anemia'.)

Показання та введення переливання еритроцитів новонародженому більш детально обговорюються окремо. (Див. "Red blood cell transfusions in the newborn".)

Імунна та запальна реакція господаря. Дослідження все частіше показують, що перебільшена запальна імунна реакція, ініційована вродженою імунною системою на тригери навколишнього середовища, є важливим патогенним компонентом у розвитку НЕК. У недоношених дітей з ГВ <32 тижнів спостерігається дефіцит опосередкованого антитілами імунітету, оскільки імуноглобуліни не проникають через плаценту до другого триместру з лінійним збільшенням рівня по мірі збільшення терміну вагітності [7, 74]. Як результат, вроджена імунна система є основною імунологічною захисною системою у дуже недоношених дітей. Толлоподібні рецептори (TLR), знайдені на верхівковій межі епітеліальних клітин кишечника, є головним компонентом вродженого імунітету, включаючи TLR-4, який зв'язується з ліпополісахаридом (LPS, компонентом грамнегативних бактерій). У пацієнтів з НЕК перебільшена та неконтрольована сигналізація TLR, індукована інфекційними агентами, особливо грамнегативними бактеріями та подразниками слизової, призводить до помітного запалення, що спричиняє вивільнення цитокінів та хемокінів. Ці медіатори запалення ще більше погіршують пошкодження слизової, збільшують проникність судин та залучають клітини запалення, які призводить до апоптозу та клітинного некрозу кишечника [10, 75]. Дослідження показали, що рівень цитокінів є підвищеним у недоношених новонароджених з НЕК та корелює з тяжкістю захворювання НЕК і включає фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІЛ-18) та фактор активації тромбоцитів (РАФ). Ці медіатори запалення підвищують проникність судин і залучають клітини запалення [10, 76-79].

Цей каскад клітинних подій може бути опосередкований принаймні частково РАФ, який синтезується багатьма типами клітин, включаючи макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли та ендотеліальні клітини [80]. В тваринних моделях введення РАФ викликає некроз кишечника, а також системну гіпотензію, синдром капілярного витікання, легенеvu гіпертензію, нейтропенію та тромбоцитопенію [80]. Концентрація РАФ плазми крові вища

у немовлят, які годуються молоком, однак ацетилгідролаза, присутня в грудному молоці, розщеплює PAF [80]. Активність ацетилгідролази в плазмі нижча у немовлят із НЕК порівняно з контролем та може сприяти підвищенню концентрації PAF [76].

Хоріоамніоніт. Хоріоамніоніт - це антенатальний прозапальний процес із залученням плаценти та плодових оболонок, який може відігравати важливу роль у патогенезі НЕК. Однак дані не дозволяють визначити, чи є це значним фактором клінічного ризику, що ілюструється наступним:

- Мета-аналіз досліджень, що вивчали взаємозв'язок між НЕК та хоріоамніонітом підтвердженням гістологічно, не виявив суттєвого зв'язку між підтвердженням хоріоамніонітом та НЕК [81]. Однак аналіз підгрупи продемонстрував зв'язок між НЕК та підтвердженням гістологічним хоріоамніонітом, який включав ураження плода.
- Опубліковані ретроспективні дослідження повідомили суперечливі результати щодо внеску хоріоамніоніту в патогенез НЕК [82-83].

Резистентність кишкових судин. Пошкодження слизової оболонки та запалення можуть змінити баланс ендогенних вазоактивних речовин, що може сприяти розвитку НЕК із змінами кишково-судинного опору та мікроциркуляції [6, 84-64]. Дані обмежені щодо ролі оксиду азоту, первинного вазодилататора, та ендотеліну-1, потужного судинозвужувального засобу, у патогенезі НЕК.

- Ендотелін-1 (ЕТ-1) - У патоморфологічному дослідженні резекованих зразків кишечника у немовлят із підозрою на НЕК спостерігався підвищений рівень ЕТ-1 в районах, які продемонстрували гістологічні ознаки, які відповідають НЕК, порівняно з неушкодженою тканиною того самого зразка [86]. Крім того, артеріоли мали посилену вазоконстрикцію в постраждалих ділянках в порівнянні з неураженою тканиною.
- Оксид азоту (NO). Обмежені дані про роль NO суперечливі.
 - В одному звіті експресія гена та білка індукцибельної NO-синтази (iNOS) виявлялася частіше в апікальних ентероцитах у немовлят, які перенесли хірургічну резекцію з приводу НЕК, ніж при атрезії кишечника або інших незапальних станах [85]. Ці результати дозволяють припустити, що підвищений NO може сприяти порушенню функції кишкового бар'єру, транслокації бактерій та прямому пошкодженню кишечника.
 - На відміну від цього, в іншому дослідженні повідомлялося, що хоча ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) була присутня у зразках немовлят, які перенесли хірургічну резекцію при НЕК та контрольних пацієнтів з атрезією кишечника, функція eNOS була порушена, що призвело до зменшення вироблення NO в артеріолах в зразках НЕК порівняно з контролем [87]. Артеріоли у пацієнтів з НЕК не змогли нормально розширитися у відповідь на стимуляцію ацетилхоліном або посилений артеріолярний кровотік.

Патогенез НЕК у доношених новонароджених. НЕК у доношених новонароджених або немовлят з масою тіла при народженні >2500 г, як правило, асоціюється із основними захворюваннями, такими як вроджені вади серця, первинні дефекти шлунково-кишкового тракту, перинатальна асфіксія, поліцитемія, сепсис, гіпотонія, ендокринні розлади та респіраторні захворювання [88-96]. Крім того, є дані, що немовлята з синдромом абстиненції новонароджених можуть мати ризик розвитку НЕК [89]. Незважаючи на те, що основний механізм розвитку НЕК у доношених дітей невідомий, передбачається, що порушення мезентеріальної оксигенації через слабку перфузію або ціаноз є основним фактором, що сприяє розвитку НЕК, поряд із годуванням штучними сумішами [55, 89, 93, 95]. Як результат, патогенез НЕК у доношених дітей, ймовірно, відрізняється від процесу, що відбувається у недоношених дітей.

REFERENCES

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364:255.
2. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990; 117:S6.
3. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol* 2017; 41:7.
4. Hodzic Z, Bolock AM, Good M. The Role of Mucosal Immunity in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Front Pediatr* 2017; 5:40.
5. de la Cochetiere MF, Piloquet H, des Robert C, et al. Early intestinal bacterial colonization and necrotizing enterocolitis in premature infants: the putative role of Clostridium. *Pediatr Res* 2004; 56:366.
6. Udall JN Jr. Gastrointestinal host defense and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117:S33.
7. Denning TL, Bhatia AM, Kane AF, et al. Pathogenesis of NEC: Role of the innate and adaptive immune response. *Semin Perinatol* 2017; 41:15.
8. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* 2008; 63:117.
9. Ford HR. Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2006; 41:294.
10. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006; 368:1271.
11. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13:590.
12. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr* 2017; 17:105.

13. Gephart SM, Hanson C, Wetzel CM, et al. NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotizing enterocolitis. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3:23.
14. Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2015; 78:232.
15. Warner BB, Deych E, Zhou Y, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet* 2016; 387:1928.
16. Okogbule-Wonodi AC, Gross GW, Sun CC, et al. Necrotizing enterocolitis is associated with ureaplasma colonization in preterm infants. *Pediatr Res* 2011; 69:442.
17. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr* 2012; 101:1121.
18. Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 2017; 5:31.
19. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol* 2017; 41:29.
20. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291:881.
21. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, et al. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2010; 125:777.
22. Good M, Sodhi CP, Egan CE, et al. Breast milk protects against the development of necrotizing enterocolitis through inhibition of Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium via activation of the epidermal growth factor receptor. *Mucosal Immunol* 2015; 8:1166.
23. Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, et al. Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2018; 203:62.
24. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159:392.
25. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr* 2014; 165:23.
26. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, 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.
27. Rina P, Zeng Y, Ying J, et al. Association of initial empirical antibiotic therapy with increased risk of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr* 2020; 179:1047.

- 28.Li Y, Shen RL, Ayede AI, et al. Early Use of Antibiotics Is Associated with a Lower Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Preterm, Very Low Birth Weight Infants: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study. *J Pediatr* 2020; 227:128.
- 29.Berseth CL. Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:170.
- 30.Sylvester KG, Kastenberger ZJ, Moss RL, et al. Acylcarnitine Profiles Reflect Metabolic Vulnerability for Necrotizing Enterocolitis in Newborns Born Premature. *J Pediatr* 2017; 181:80.
- 31.Clark DA, Miller MJ. Intraluminal pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117:S64.
- 32.Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129:e298.
- 33.Dorling J, Abbott J, Berrington J, et al. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2019; 381:1434.
- 34.Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD001970.
- 35.La Gamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 G at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21:271.
- 36.Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, et al. Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics* 1999; 103:434.
- 37.Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD000504.
- 38.Caplan M. Is EGF the Holy Grail for NEC? *J Pediatr* 2007; 150:329.
- 39.Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol* 2018; 9:361.
- 40.Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo JE, et al. Diet during Pregnancy and Infancy and the Infant Intestinal Microbiome. *J Pediatr* 2018; 203:47.
- 41.Tuladhar R, Daftary A, Patole SK, Whitehall JS. Oral gastrografin in neonates: a note of caution. *Int J Clin Pract* 1999; 53:565.
- 42.Sann L, Baltassat P, You JE, et al. [Role of a hypertonic theophylline solution and blood transfusion in necrotizing colitis]. *Pediatric* 1985; 40:267.
- 43.Book LS, Herbst JJ, Atherton SO, Jung AL. Necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants fed an elemental formula. *J Pediatr* 1975; 87:602.
- 44.Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117:e137.
- 45.Carrion V, Egan EA. Prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:317.

46. Manzoni P, García Sánchez R, Meyer M, et al. Exposure to Gastric Acid Inhibitors Increases the Risk of Infection in Preterm Very Low Birth Weight Infants but Concomitant Administration of Lactoferrin Counteracts This Effect. *J Pediatr* 2018; 193:62.
47. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1991; 119:630.
48. Cassir N, Benamar S, Khalil JB, et al. *Clostridium butyricum* Strains and Dysbiosis Linked to Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1107.
49. Heida FH, van Zoonen AG, Hulscher JB, et al. A Necrotizing Enterocolitis-Associated Gut Microbiota Is Present in the Meconium: Results of a Prospective Study. *Clin Infect Dis* 2016; 62:863.
50. Dittmar E, Beyer P, Fischer D, et al. Necrotizing enterocolitis of the neonate with *Clostridium perfringens*: diagnosis, clinical course, and role of alpha toxin. *Eur J Pediatr* 2008; 167:891.
51. Stuart RL, Tan K, Mahar JE, et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with norovirus genotype GII.3. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:644.
52. Panesso-Gómez S, Shimamura M, Conces M, et al. Detection of Cytomegalovirus in Intestinal Tissue of Infants with Necrotizing Enterocolitis or Spontaneous Intestinal Perforation. *J Pediatr* 2019; 214:34.
53. Turcios-Ruiz RM, Axelrod P, St John K, et al. Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by norovirus in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2008; 153:339.
54. Nowicki P. Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117:S14.
55. Carlo WF, Kimball TR, Michelfelder EC, Border WL. Persistent diastolic flow reversal in abdominal aortic Doppler-flow profiles is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis in term infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2007; 119:330.
56. Fisher JG, Bairdain S, Sparks EA, et al. Serious congenital heart disease and necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Am Coll Surg* 2015; 220:1018.
57. Hakanson DO, Oh W. Necrotizing enterocolitis and hyperviscosity in the newborn infant. *J Pediatr* 1977; 90:458.
58. Nowicki PT, Oh W, Yao A, et al. Effect of polycythemia on gastrointestinal blood flow and oxygenation in piglets. *Am J Physiol* 1984; 247:G220.
59. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, et al. Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? *Transfusion* 2010; 50:1106.
60. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr* 2010; 157:972.

61. Blau J, Calo JM, Dozor D, et al. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr* 2011; 158:403.
62. Touloukian RJ, Kadar A, Spencer RP. The gastrointestinal complications of neonatal umbilical venous exchange transfusion: a clinical and experimental study. *Pediatrics* 1973; 51:36.
63. Farrar HC, Kearns GL. Cocaine: clinical pharmacology and toxicology. *J Pediatr* 1989; 115:665.
64. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow B, et al. Antenatal umbilical Doppler abnormalities: an independent risk factor for early onset neonatal necrotizing enterocolitis in premature infants. *Acta Paediatr* 2008; 97:327.
65. Christensen RD. Association between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 158:349.
66. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID 3rd, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol* 2011; 31:176.
67. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, et al. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics* 2011; 127:635.
68. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics* 2012; 129:529.
69. Stritzke AI, Smyth J, Synnes A, et al. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F10.
70. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA* 2016; 315:889.
71. Hay S, Zupancic JA, Flannery DD, et al. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. *Semin Perinatol* 2017; 41:80.
72. Keir AK, Wilkinson D. Question 1 * do feeding practices during transfusion influence the risk of developing necrotising enterocolitis in preterm infants? *Arch Dis Child* 2013; 98:386.
73. Talavera MM, Bixler G, Cozzi C, et al. Quality Improvement Initiative to Reduce the Necrotizing Enterocolitis Rate in Premature Infants. *Pediatrics* 2016; 137.
74. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:985646.
75. Caplan MS, Hsueh W. Necrotizing enterocolitis: role of platelet activating factor, endotoxin, and tumor necrosis factor. *J Pediatr* 1990; 117:S47.
76. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 116:960.

- 77.Harris MC, Costarino AT Jr, Sullivan JS, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994; 124:105.
- 78.Edelson MB, Bagwell CE, Rozycki HJ. Circulating pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1999; 103:766.
- 79.Sharma R, Tepas JJ 3rd, 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.
- 80.Caplan MS, MacKendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. *Clin Perinatol* 1994; 21:235.
- 81.Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, et al. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2013; 162:236.
- 82.Lee JY, Park KH, Kim A, et al. Maternal and Placental Risk Factors for Developing Necrotizing Enterocolitis in Very Preterm Infants. *Pediatr Neonatol* 2017; 58:57.
- 83.Duci M, Frigo AC, Visentin S, et al. Maternal and placental risk factors associated with the development of necrotizing enterocolitis (NEC) and its severity. *J Pediatr Surg* 2019; 54:2099.
- 84.MacKendrick W, Caplan M, Hsueh W. Endogenous nitric oxide protects against platelet-activating factor-induced bowel injury in the rat. *Pediatr Res* 1993; 34:222.
- 85.Ford H, Watkins S, Reblock K, Rowe M. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997; 32:275.
- 86.Nowicki PT, Dunaway DJ, Nankervis CA, et al. Endothelin-1 in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2005; 146:805.
- 87.Nowicki PT, Caniano DA, Hammond S, et al. Endothelial nitric oxide synthase in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2007; 150:40.
- 88.Velazco CS, Fullerton BS, Hong CR, et al. Morbidity and mortality among "big" babies who develop necrotizing enterocolitis: A prospective multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg* 2017.
- 89.Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol* 2013; 40:69.
- 90.Lambert DK, Christensen RD, Henry E, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol* 2007; 27:437.
- 91.Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:1.
- 92.Bolisetty S, Lui K, Oei J, Wojtulewicz J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2000; 89:1226.

93. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2000; 106:1080.
94. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1039.
95. Bubberman JM, van Zoonen A, Bruggink JLM, et al. Necrotizing Enterocolitis Associated with Congenital Heart Disease: a Different Entity? *J Pediatr Surg* 2019; 54:1755.
96. Spinner JA, Morris SA, Nandi D, et al. Necrotizing Enterocolitis and Associated Mortality in Neonates With Congenital Heart Disease: A Multi-Institutional Study. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:228.

Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis

2. Епідеміологія і діагностичні ознаки НЕК

Епідеміологія

Справжній рівень захворюваності на НЕК невідомий через недостатньо достовірні дані [2]. Зокрема, було важко встановити поширеність підозрюваного НЕК (наприклад, стадії Bell I). (Див. 'Severity of NEC: Modified Bell staging criteria' below). У Сполучених Штатах рівень захворюваності на підтверджений або важкий НЕК (Bell II і Bell III) оцінюється приблизно в 1-3 на 1000 живонароджених [3, 4].

Понад 90% випадків трапляються у немовлят з дуже малою масою при народженні (МТН <1500 г), народжених у термін вагітності менше 32 тижнів, частота НЕК зменшується із збільшенням терміну вагітності (ГВ) та маси тіла при народженні.

Недоношені діти. Зафіксована частота НЕК у недоношених новонароджених із ГВ <32 тижнів у різних відділеннях інтенсивної терапії новонароджених варіюється в межах від 2 до 7,5% [5-7]. Хоча існує невизначеність причин цієї мінливості, припускають, що використання різних визначень НЕК та варіацій у догляді за новонародженими є важливими чинниками, що сприяють цьому.

Незважаючи на загальну мінливість, дані в рамках досліджень з різних куточків світу постійно показують, що захворюваність зростає із зменшенням МТН та ГВ [3, 5, 6, 8]. Частота НЕК зростає у п'ять разів у немовлят із екстремально малою масою (ЕММТ) (МТН <1000 г), які народились екстремаль недоношеними (ГВ <28 тижнів) у порівнянні із загальною частотою захворюваності у недоношених новонароджених з ММТ (ГВ <32 тижнів) [5, 6].

Вплив ГВ на захворюваність на НЕК було проілюстровано дослідженням Національної інституції охорони здоров'я дітей та розвитку людини (NICHD), яке включало когорти екстремально недоношених дітей (ГВ від 22 до 28 тижнів), народжених у 2012 році [3]. У цій когорті із загальною частотою захворюваності на НЕК 9% частота II та III стадій НЕК

були в зворотному відношенні до ГВ у немовлят, які вижили через 12 годин після пологів:

- ГВ 22 тижні - 11 %
- ГВ 23 тижні – 16%
- ГВ 24 тижні – 11%
- ГВ 25 тижнів – 9%
- ГВ 26 тижнів – 10%
- ГВ 27 тижнів – 8%
- ГВ 28 тижнів – 8%

У США захворюваність на НЕК знижується протягом десятирічного періоду з 2005 по 2014 рік [9]. Крім того, за той самий проміжок часу варіація захворюваності на НЕК серед ВІТН звузилась. Ці результати можуть бути зумовлені діяльністю з покращення якості, спрямованою на зменшення ризику НЕК [10-12]. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention".)

Повідомлені показники смертності коливаються від 15 до 30%, і вони також зворотно пов'язані з ГВ та МТН [13]. У США ризик розвитку НЕК та загальної смертності є найвищим у недоношених немовлят чоловічої статі, народжених від афроамериканських матерів [4, 14, 15].

Доношені діти. Хоча більшість дітей з НЕК недоношені, приблизно у 10% випадків НЕК трапляється у доношених дітей [16, 17]. У ретроспективних дослідженнях доношені діти, у яких розвивається НЕК, зазвичай отримують годування сумішами і мають супутню патологію [16, 18-22]. Супутні захворювання можуть впливати на перфузію кишечника і включають вроджені вади серця [23], первинні шлунково-кишкові розлади, сепсис, обмеження росту плода та перинатальну гіпоксію. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Pathogenesis: Term infant'.)

Клінічні симптоми

Недоношені діти. Більшість недоношених дітей, у яких розвивається НЕК, як правило, здорові, добре харчуються та ростуть до розвитку НЕК [24]. Найчастішою ознакою НЕК є раптова зміна толерантності до годування, що може проявлятися численними клінічними ознаками, переліченими нижче. Хоча шлункові залишки часто спостерігаються на ранніх стадіях НЕК, немає жодних доказів того, що рутинне вимірювання залишкових обсягів шлунка у безсимптомних немовлят є корисним для запобігання або виявлення настання НЕК або сприяння розширенню ентерального харчування [1, 25-27]. У одноцентровому дослідженні 141 немовлят 74 були рандомізовані для проходження перевірок шлункових залишків, тоді як у інших не було перевірок залишків. Група, що не мала перевірок залишків, змогла досягти більш високих показників ентерального харчування і споживала більше їжі на 5 і 6 тижнях. Ця група мала вищу середню масу і була виписана раніше, ніж група з контролем залишків. Крім того, не було

відмінностей у ризику розвитку НЕК, сепсису пізнього початку чи смерті [27]. Як результат, багато відділень інтенсивної терапії новонароджених більше не перевіряють регулярно залишки шлунку у здорових недоношених дітей. (Див. "Approach to enteral nutrition in the premature infant", section on 'Feeding intolerance'.)

Інші ознаки НЕК включають такі абдомінальні та неспецифічні системні дані:

- До абдомінальних ознак належать розтягнення живота, збільшення залишкового обсягу шлунка, болючість, блювота (зазвичай жовчна), діарея, ректальна кровотеча (гематокезія) та аспірат з жовчю з шлункових зондів [28, 29].

До додаткових неспецифічних клінічних ознак відносяться еритема черевної стінки, крепітація і напруження черевної стінки.

- Неспецифічні системні ознаки включають апное, дихальну недостатність, млявість або нестабільність температури. Гіпотонія в результаті септичного шоку може бути в найважчих випадках. Від 20 до 30 % немовлят з НЕК мають асоційовану бактеріємію [30]. (Див. "Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation", section on 'Clinical manifestations'.)

Час маніфестації. Час появи симптомів варіює і обернено пропорційно залежить від ГВ [8,31]. Існує бімодальний розподіл (ранній та пізній початок) на основі ГВ [8]. Наприклад, середній вік початку НЕК у немовлят із ГВ менше 26 тижнів становить 23 дні (пізній початок), а для тих, у кого ГВ перевищував 31 тиждень, середній вік початку становить 11 днів (ранній початок). Залишається невизначеним, чому існує зворотна залежність між ГВ та терміном початку НЕК. Запропоновані пояснення включають той факт, що глибоко недоношеним дітям потрібно більше часу, щоб почати ентеральне харчування, а отже, більше часу, щоб досягти критичної кількості харчової маси, необхідної для розвитку НЕК, і той факт, що зміни по мірі росту і дозрівання роблять немовля більш схильним до запалення кишечника або порушення імунної регуляції (наприклад, вплив антибіотиків широкого спектру дії, який призводить до дисбактеріозу). (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Potential triggers and risk factors'.)

Лабораторні ознаки. Лабораторні ознаки у немовлят, які страждають на НЕК, часто включають анемію, тромбоцитопенію, прояви внутрішньосудинної коагулопатії (ДВЗ) і в 20% випадків позитивний посів крові [30,32,33]. (Див. 'Laboratory evaluation' below.)

Доношені діти. Дані щодо клінічних проявів НЕК у доношених дітей обмежені. Дослідження серій випадків свідчать про те, що НЕК розвивається у доношених немовлят із серйозною хворобою або станом (наприклад, вродженими хворобами серця, сепсисом), яких годують не жіночим молоком [17-19, 21, 23, 34-37]. Більшість доношених немовлят, у яких розвивається

НЕК, вже знаходяться у ВІТН [34]. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Pathogenesis: Term infant').

Представлені ознаки та симптоми НЕК схожі з ознаками, що спостерігаються у недоношених дітей, включаючи шлунковий аспірат з жовцю або блювоту, розтягнення живота та ректальну кровотечу [34].

У доношених немовлят, як правило, НЕК починається рано, із середнім початком симптомів у віці від 7 до 12 днів життя [34].

ДІАГНОСТИКА

Взагалі, клінічний діагноз НЕК базується на наявності найбільш характерних клінічних особливостей (здуття живота, блювота жовцю або шлунковий аспірат з жовцю, а також ректальна кровотеча [гемопозитивний або кров'янистий стілець без анальної тріщини]), візуалізація газу в кишковій стінці (pneumatosis intestinalis), пневмоперитонеуму або статичних петель кишечника [38]. Доствірний діагноз НЕК ставлять на підставі гістологічних ознак запалення кишечника, інфаркту та некрозу, виявлених в хірургічних або посмертних зразках кишечника. (Див. 'Clinical symptoms and signs' above and 'Characteristic findings of NEC' below and "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Pathology').

Однак для переважної більшості тих, хто вижив, патоморфологічний діагноз недоступний, оскільки їх стан покращується в результаті лікування. У цих пацієнтів постановка клінічного діагнозу НЕК залишається складною через відсутність єдиної патогномонічної ознаки або тесту. Хоча лабораторні тести зазвичай не використовуються для постановки діагнозу НЕК внаслідок їх недостатньої специфічності, вони можуть бути використані для підтвердження клінічного діагнозу НЕК. (Див. 'Laboratory evaluation' below.)

РАДІОЛОГІЧНА ОЦІНКА

Візуалізація черевної порожнини. Як зазначалося вище, рентгенологічна візуалізація черевної порожнини є критично важливою для постановки клінічного діагнозу НЕК. Зокрема, виявлення пневматозу кишечника є діагностичною ознакою НЕК. Оглядова рентгенографія черевної порожнини є найкращим методом візуалізації, оскільки вона є основою для діагностики НЕК та постановки стадії захворювання і є легко доступною. Однак доплерівська ультразвукова діагностика все частіше використовується для діагностики НЕК, особливо коли є однозначні дані рентгенографії черевної порожнини.

Рентгенографія черевної порожнини. Рентгенограма черевної порожнини зазвичай використовується для підтвердження діагнозу НЕК та відстеження прогресування захворювання. Однак їй часто бракує чутливості та специфічності [1, 39], тому рентгенографія черевної порожнини самотійно не може бути використана для постановки або виключення діагнозу НЕК. Результати рентгенографії потрібно інтерпретувати в контексті інших клінічних симптомів пацієнта. В результаті, коли

рентгенологічні ознаки є двозначними, рішення щодо лікування повинні базуватися на клінічних ознаках та динаміці проявів. Наприклад, немовля з сильно роздутим животом і погіршенням гематологічних та біохімічних ознак все ще буде вважатися кандидатом на операцію, незалежно від відсутності ознак перфорації кишечника або пневматозу кишечника на рентгенограмі черевної порожнини.

Крім того, рентгенографія черевної порожнини не така чутлива у екстремально недоношених дітей (ГВ <28 тижнів), оскільки рентгенологічні дані варіюються залежно від ГВ. В обсерваційному дослідженні 202 немовлят із НЕК газ в кишковій стінці (pneumatosis intestinalis) був виявлений у всіх немовлят із ГВ ≥ 37 тижнів, але у немовлят із ГВ ≤ 26 тижнів був виявлений лише у 29% [40]. Портальний венозний газ також частіше виявлявся у немовлят з ГВ ≥ 37 тижнів у порівнянні з тими, хто мав ГВ ≤ 26 тижнів (47% проти 10%). Таким чином, рентгенографія черевної порожнини може бути не такою корисною у найбільш незрілих немовлят. У цих немовлят рішення про лікування повинно базуватися на клінічній підозрі, оскільки підтверджуючих рентгенологічних даних може не бути.

Характерні рентгенологічні ознаки НЕК. Наступні рентгенологічні ознаки є характерними для більшості немовлят з НЕК (рис. 1) [29].

- Аномальний характер газонаповнення з розширеними петлями кишечника, який відповідає проекції ілеусу, зазвичай спостерігається на ранніх стадіях НЕК. Це неспецифічна картина, яка також може спостерігатися при інших станах, таких як септична кишка.

- Pneumatosis intestinalis, який вважається суттєвою ознакою НЕК, проявляється у вигляді бульбашок газу в стінці тонкої кишки і спостерігається у більшості пацієнтів з II та III стадіями Bell (табл. 1) [41]. Хоча існують інші стани, крім НЕК, при яких пневмоз кишечника може виявлятися пізніше в житті (наприклад, тифліт, ішемічна кишка, алергія на білок коров'ячого молока, синдром ентероколіту внаслідок непереносимості харчових білків [FPIES]). Пневматоз у недоношених новонароджених свідчить про НЕК до тих пір, поки не доведено протилежне. Однак цю знахідку може бути важко інтерпретувати на рентгенограмі, оскільки наповнений повітрям кал може імітувати появу пневматозу.

- Зазвичай пневмоперитонеум з'являється, коли у пацієнтів з III В стадією НЕК відбувається перфорація кишечника. Значна кількість внутрішньоочеревинного повітря може спричинити появу симптому "м'яча" на рентгенограмі в положенні на спині. Цей симптом являє собою велику напівпрозору ділянку в центральній частині живота, яка виявляється праворуч від середньої лінії, перекриває печінку, з відмітками від її зв'язки. Пневмоперитонеум є неспецифічним ознакою і може спостерігатися при інших станах кишечника, таких як спонтанна перфорація кишечника (SIP).

- Статична петля, петля кишечника, яка залишається у фіксованому положенні і яку можна побачити в ортогональних проекціях (передньозадній

та бічній), свідчить про некроз кишки та/або перфорацію за відсутності пневматозу кишечника.

- Портальний венозний газ, тимчасова ознака потрапляння в портальну систему бактеріального газу, який окреслює гілки судинного дерева. Раніше вважалося, що це є предиктором поганого наслідку та показанням до хірургічного втручання, але це не підтвердилось подальшими дослідженнями [42].

Рентгенографія. Рентгенограми черевної порожнини проводять у положенні лежачи на спині [43]. У немовлят із більш запущеною хворобою, у яких є підозра на пневмоперитонеум, також роблять знімки в поперечній проекції лежачи на спині або в боковому положенні лівою стороною вниз для виявлення вільного повітря в животі, особливо над печінкою. Після первинної оцінки отримують серійні рентгенограми, щоб відстежувати перебіг захворювання, як правило, кожні 8-12 годин протягом перших кількох днів або до того, як стан дитини покращиться.

Коментар робочої групи

За наявності клінічної підозри на НЕК потрібне рентгенологічне обстеження органів черевної порожнини первинно в прямій проекції (і на лівому боці у разі підозри на наявність пневмоперитонеуму, не виявленого на рентгенограмі у прямій проекції).

Подальші рентгенологічні обстеження дитини з ознаками прогресування НЕК здійснюють з інтервалом 8-12 год у тих самих положеннях. Рентгенологічне дослідження з використанням водорозчинного контрасту виконують, якщо є підозра на наявність анатомічної непрохідності кишечника (після консультації дитячого хірурга).

Ультразвукове дослідження (УЗД) черевної порожнини - УЗД черевної порожнини допомагає в діагностиці та лікуванні НЕК [44-50].

Переваги УЗД над оглядовими рентгенограмами включають [44, 51]:

- Ультразвук є більш чутливим для виявлення скупчення рідини
- УЗД з доплерографією (дУЗД) є динамічним і дозволяє візуалізувати в реальному часі товщину стінок кишечника, перистальтику та перфузію.

Однак використання УЗД обмежується мінливістю досвіду оператора, відсутністю цілодобової доступності та недостатнім досвідом застосування даних УЗД для прийняття управлінських рішень (наприклад, хірургічного втручання). Потрібна додаткова підготовка персоналу, щоб використати можливі переваги повторних ультразвукових досліджень для виявлення потенційно ішемізованої кишки [51, 52].

Наступні УЗД симптоми можна спостерігати у немовлят з НЕК. Наявність вільного повітря, вогнищеве накопичення рідини, збільшення товщини стінок кишечника та підвищена ехогенність стінок кишечника пов'язані з більш важким НЕК [44, 46, 53].

- Зміни товщини стінок кишечника. Потовщення стінок кишечника та посилення кровотоку є початковими змінами, що спостерігаються при збільшенні запалення. Потоншення стінки кишечника з центральним ехогенним вогнищем та гіпоехогенним ободом (псевдо-нирковий знак) може свідчити про некроз кишки та неминучу перфорацію.

- Підвищена ехогенність стінок кишечника свідчить про запалення, набряк та посилену перфузію ураженої кишки.

- Наявність пневматозу кишечника. Ультразвукове виявлення дрібних бульбашок повітря в стінці кишечника, як при пневмозі кишечника, може бути просторово розмежоване з бульбашками повітря в калі, які можуть бути неправильно діагностовані на рентгенограмах. УЗД також може виявити переривчасті бульбашки газу в паренхімі печінки та портальній венозній системі, які не виявляються на рентгенограмах.

- Зміни перфузії стінок кишечника (рис.3). УЗД і кольорова доплерографія була використана для діагностики НЕК. У невеликому дослідженні кольорова дУЗД була більш чутливою, ніж рентгенографія черевної порожнини, при виявленні некрозу кишечника та змін перфузії стінок кишечника, що було підтверджено при лапаротомії [47].

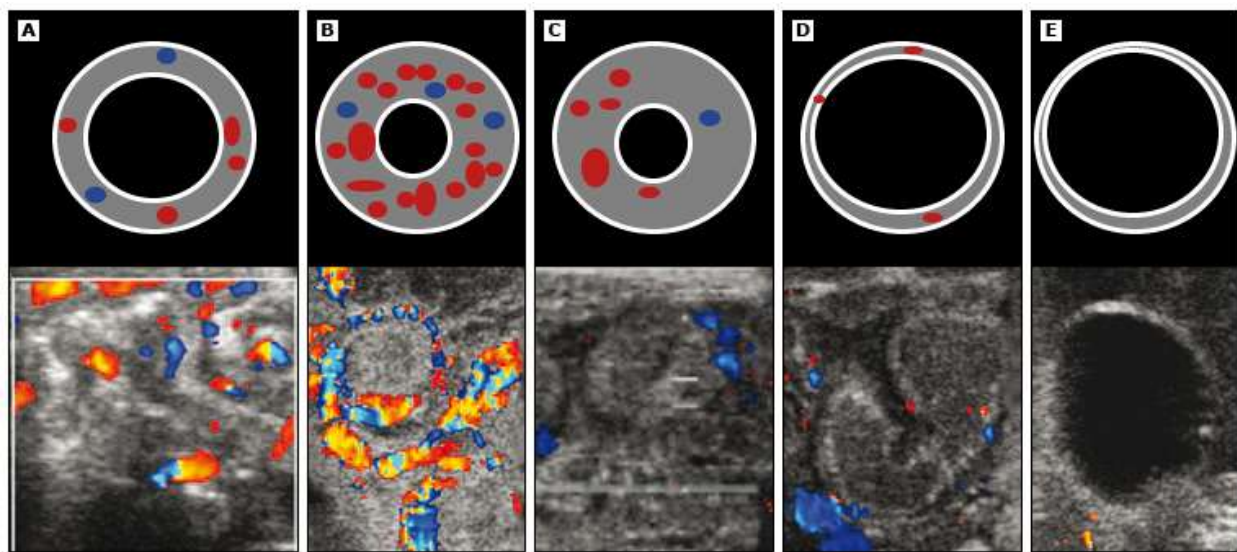


Рис. 3. Послідовність кольорових доплерівських сонограм (внизу), які демонструють зростаючу ступінь вираженості НЕК, що супроводжується спрощеними діаграмами поперечного розрізу петлі кишечника (зверху), які демонструють перфузію і товщину стінки кишки. Перехід від фази потовщення стінок кишечника та гіперемії (В) до потоншення стінки кишечника та відсутності перфузії (Е) може зайняти різний час у різних пацієнтів. Однак це може бути надзвичайно швидким процесом, і кінцеві результати дійсно можуть бути присутніми на сонограмах живота при маніфестації патології.

(А) Нормальний кровоплин нормальної кишки. Діаграма показує нормальну товщину стінок кишечника та перфузію.

(В) Потовщення стінок кишечника та гіперемія при НЕК.

(С) Потовщення стінок кишечника зберігається, але перфузія зменшується.

(D) У міру прогресування процесу у більш постраждалих новонароджених слизова починає розшаровуватися, а стінка кишечника стає значно тоншою, хоча деяка перфузія зберігається.

(E) Процес продовжується, стінка кишечника стає асиметрично стоншеною, а кровотік припиняється.

Epelman M, Daneman A, Navarro OM, et al. RadioGraphics 2007; 27: 285-305.

- Перфорація кишечника - ознаки вільного повітря, потовщення стінок кишечника та ознаки асцити вказують на наявність перфорації кишечника.

Наявні дані свідчать про те, що УЗД має високу специфічність, але низьку чутливість для багатьох з цих ознак [54]. Потрібні додаткові дослідження для визначення оптимальних можливостей рентгенологічного обстеження або комбінації цих методів для підтвердження НЕК у немовлят групи ризику.

Коментар робочої групи

Ультразвукове дослідження є доповненням до рентгенологічного і може запобігти проведенню серії рентгенограм. Сучасні ультразвукові сканери дозволяють діагностувати пневматоз стінки кишки і газ в воротній вені (у вигляді бульбашок, наявних у венозній системі) тоді, коли їх ще не видно на рентгенограмах.

Ультразвукове дослідження органів і судин черевної порожнини виконують додатково до рентгенологічного, а також у разі погіршення стану дитини.

Контрастна клізма – протипоказана. Контрастні клізми не рекомендуються за підозри на НЕК, оскільки це може призвести до перфорації кишечника з екстравазацією контрастного матеріалу в очеревину.

ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА

Хоча лабораторні тести не використовуються для діагностики НЕК, дані лабораторних обстежень можуть допомогти діагностувати та встановити ступінь тяжкості захворювання та допомогти в лікуванні немовлят із НЕК.

Аналізи крові. Наведені нижче аналізи крові, хоча і неспецифічні, можуть бути використані як допоміжний доказ для діагностики та допомогти у лікуванні НЕК. Зокрема, низький рівень тромбоцитів, метаболічний ацидоз та підвищення рівня глюкози в сироватці крові пов'язані з НЕК [32, 33].

- Загальний аналіз крові - при підозрі на НЕК проводиться загальний аналіз крові з оцінкою лейкоцитарної формули. Зміни рівня лейкоцитів є неспецифічними, хоча абсолютна кількість нейтрофілів менше 1500/мкл частіше спостерігається у пацієнтів з НЕК та пов'язана з поганим прогнозом [55, 56]. Тромбоцитопенія є частою ознакою і може призвести до значної кровотечі. На ранніх стадіях НЕК зниження кількості тромбоцитів корелює з некрозом кишки та погіршенням захворювання, тоді як зростання кількості тромбоцитів часто сигналізує про поліпшення стану [32].

- Дослідження коагуляції. Дослідження коагуляції не проводять регулярно, але їх слід проводити, якщо у немовляти є тромбоцитопенія або кровотеча, оскільки дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВЗ) є частим симптомом у немовлят із тяжким НЕК. ДВЗ підтверджується зниженням кількості тромбоцитів, подовженням протромбінового та часткового тромбoplastинового часу, зниженням сироваткового V фактора та концентрації фібриногену і збільшенням продуктів розщеплення фібрину (D-димерів). У пацієнтів із ДВЗ-синдромом та значними кровотечами застосовується замісна терапія. (Див. "Disseminated intravascular coagulation in infants and children".)

- Біохімія сироватки крові. Регулярно вимірюють електроліти сироватки, азот сечовини крові, креатинін та рН. Зміни рівня електролітів часто неспецифічні. Однак стійка гіпонатріємія (рівень натрію в сироватці крові менше 130 ммоль/л), підвищення рівня глюкози та метаболічний ацидоз свідчать про некроз кишки або сепсис [33].

- Інші тести:

- Аналіз газів артеріальної крові проводиться у немовлят з ознаками дихальних розладів.
- Динаміка рівнів лактату можна використовувати для відстеження метаболічного ацидозу як показника прогресування захворювання або покращення стану.

Діагностика сепсису. Діагностика сепсису (посів крові, і, якщо є показання, культура спинномозкової рідини) виконується при підозрі на НЕК, тому що сепсис може виявлятися при ознаках НЕК або його необхідно виключити при проведенні диференційної діагностики [57]. Результати культуральних досліджень використовуються для управління антибіотикотерапією. (Див. "Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation", section on 'Evaluation' and "Neonatal necrotizing enterocolitis: Management", section on 'Antibiotic therapy' and "Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome", section on 'Antimicrobial therapy'.)

Посів очеревинної рідини. Діагностичний парацентез черевної порожнини потрібен для отримання рідини для посіву та фарбування по Граму у немовлят з важким асцитом або при підозрі на перитоніт. У цих випадках ідентифікація кишкових організмів у очеревинній рідині підтверджує діагностику перитоніту внаслідок перфорації кишечника та допомагає визначити відповідну антибіотикотерапію [58].

Аналізи калу: як правило, не корисні. Проведення при ліжкових тестів калу (дослідження на приховану кров і відновлюючі речовини, вимірювання альфа-1-антитрипсину) не є клінічно корисними, так як вони неспецифічні [59]. Наприклад, прихована кров у калі зазвичай зустрічається у недоношених дітей. Під час обстеження немовлят з масою <1800 г 58% з них мали принаймні один позитивний аналіз калу на приховану кров протягом шести тижнів [60].

Потенційні прогностичні біомаркери - існує цілий ряд можливих біомаркерів, які можуть допомогти при ранньому прогнозуванні перебігу НЕК, діагностиці НЕК та/або визначенні тяжкості НЕК. Однак жоден з цих біомаркерів не продемонстрував достатньої специфічності та чутливості, щоб бути корисним для раннього виявлення НЕК або моніторингу прогресування захворювання [61-63]. Багато перспективних біомаркерів націлені на неспецифічні запальні фактори (С-реактивний білок, фактор активації тромбоцитів або цитокіни, такі як інтерлейкіни [IL-6, IL-8] або tumor necrosis factor-beta), які також підвищені при сепсисі та кишковій непрохідності [61]. Все ще існує необхідність пошуку ранніх біомаркерів для виявлення ранніх ознак розвитку НЕК до настання тяжких наслідків.

Поточні зусилля дослідників були зосереджені на наступних потенційних маркерах діагностики НЕК:

- Кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти (IFABP) - це невеликий цитоплазматичний білок, який міститься в ентероцитах, які забезпечують засвоєння та транспорт жирних кислот. Загибель ентероцитів призводить до виходу IFABP в кровообіг. Хоча рівні IFABP у плазмі дуже специфічні для ураження кишечника, він, як видається, має лише середню чутливість щодо діагностики НЕК [64].

- Біомаркери калу для діагностики НЕК. Ранні зміни мікробіому кишечника немовлят, які перебувають у групі ризику розвитку НЕК, можуть призвести до виявлення важливого попередника, який може допомогти у ранній діагностиці НЕК, і, можливо, бути потенційним профілактичним втручанням [65, 66]. Наприклад, фекальний кальпротектин, що міститься в запальних клітинах кишечника, виробляється при запаленні кишечника. Рівні фекального кальпротектину добре корелюють із тяжкістю захворювання НЕК, але досі не було доведено, що він може бути корисним для раннього виявлення НЕК [67-69]. Потенційним обмеженням є термін забору калу, оскільки відбір проб калу повинен бути здійснений під час підозри на НЕК і той факт, що необхідно враховувати варіацію його нормативних значень залежно від терміну вагітності [70]. Крім того, діагностична корисність кальпротектину може залежати від патогенезу захворювання.

- МікроРНК пропонуються як можливі біомаркери пошкодження шлунково-кишкового тракту, включаючи НЕК [71].

ТЯЖКІСТЬ НЕК: МОДИФІКОВАНІ КРИТЕРІЇ BELL

Модифіковані критерії стадій НЕК за Bell дають єдине клінічне визначення НЕК, виходячи з тяжкості системних, кишкових, рентгенологічних та лабораторних ознак, і є найбільш часто використовуваними діагностичними та стадійними критеріями на практиці (таблиця 1) [55, 72]. Це визначення корисне для порівняння результатів досліджень; однак лікування спрямоване на клінічні ознаки, а не на конкретну стадію НЕК. Крім того, ці критерії були розроблені в 70-х роках минулого століття, і є проблема гіпердіагностики. Наприклад, діагноз

pneumatosis intestinalis часто є помилковим і може бути пов'язаним з повітрям, що міститься в калі в просвіті кишечника.

Тим не менше, критерії Bell - це стандарт, який використовується в більшості відділень інтенсивної терапії новонароджених. Кожна стадія включає характеристики попередньої стадії плюс додаткові ознаки, які свідчать про зростаючу важкість захворювання:

- Підозрюваний НЕК, стадія I, характеризується неспецифічними системними ознаками, такими як нестабільність температури, апное та млявість. Черевні ознаки включають збільшення шлункових залишків, здуття живота, блювоту та стілець з кров'ю (гемопозитивний). Рентгенограми черевної порожнини можуть бути нормальними або демонструвати розширення кишечника, що відповідає легким появам кишкової непрохідності. Хоча терапія не змінюється, I стадія поділяється на випадки з відсутністю крові в стільці (стадія IA) або з наявністю кривавого стільця (стадія IB). Однак серед фахівців у цій галузі існують розбіжності щодо того, чи недоношена дитина з ознаки I стадії Bell, насправді має НЕК чи неспецифічну непереносимість ЕХ [73].

- Доведений НЕК, II стадія, охоплює ознаки I стадії плюс відсутність звуків кишечника з болючістю живота або без неї. Біль у животі присутній, і у деяких немовлят спостерігається целюліт черевної стінки або абдомінальна маса в правому нижньому квадранті. Немовлята зі стадією IIА мають слабкі прояви хвороби, тоді як ті, хто має стадію IIВ НЕК, помірно хворі, а також мають легкий метаболічний ацидоз та тромбоцитопенію. Дані візуалізації черевної порожнини включають розширення кишечника, непрохідність, асцит та пневматоз кишечника, що є визначальною особливістю II стадії. (Див. 'Abdominal radiography' above.)

- Прогресуючий НЕК, стадія III, є найбільш важкою формою. При стадії IIIА кишечник інтактний, тоді як стадія IIIВ характеризується перфорацією кишечника, що візуалізується у вигляді пневмоперитонеуму на рентгенограмі черевної порожнини. Немовлята з прогресуючим НЕК важко хворі. На додаток до ознак менш важких стадій, вони зазвичай мають гіпотонію, брадикардію, важкі апное та ознаки перитоніту (наприклад, здуття живота та помітна болючість). Лабораторні ознаки включають комбінований респіраторний та метаболічний ацидоз, нейтропенію та дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію (ДВЗ).

Приблизно в третині випадків є підозра на НЕК, але не підтверджена (стадія I), і симптоми у цих немовлят поступово зникають. Слід зазначити, що у багатьох дослідженнях захворюваності пацієнти з I стадією не включаються, оскільки залишається невизначеним, чи був у них НЕК чи ні. У 25-40% випадків прогресування НЕК протікає з ознаками перитоніту та сепсису та швидким розвитком ДВЗ-синдрому та шоку (III стадія).

Таблиця 1

Класифікація НЕК по M.J.Bell 1978, M. Walsh 1986

Стадії перебігу НЕК		Симптоми		
		Системні ¹	З боку ШКТ	Рентгенологічні
НЕК, що підозрюється*	ІА	Нестабільна t° тіла, апное, брадікардія, млявість.	Незначне здуття живота	Кишкові петлі виглядають як зазвичай або дещо розширені, можлива поява горизонтальних рівнів.
	ІБ	Такі самі	Такі самі + домішка яскраво червоної крові в калових масах	Такі самі
Явний НЕК	ІА-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.
	ІБ-незворотня	Такі самі + помірно виражений ацидоз і тромбоцитопенія	Такі самі	Такі самі + газ в портальній вені, асцит
Прогресуючий НЕК	ІІА	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
	ІІБ	Такі самі + ДВЗ-синдром	Ознаки генералізованого 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

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Диференційний діагноз некротизуючого ентероколіту (НЕК) включає інші стани, що викликають ректальну кровотечу, розтягнення живота, затримку шлункового транзиту або перфорацію кишечника [74]. НЕК відрізняється від цих інших захворювань рентгенологічними ознаками

пневматозу кишечника та комбінованими клінічними ознаками здуття живота, блювоти жовцю або жовчного аспірату шлунку та ректальної кровотечі (гемопозитивний або сильно кривавий стілець).

- Інфекційний ентерит - патогенні організми, включаючи *Campylobacter*, *Clostridioides* (раніше *Clostridium*) *difficile*, *Salmonella* та *Shigella* іноді викликають інфекційний ентероколіт новонароджених. Ці організми ідентифікуються за допомогою культур стільця, хоча незрозуміло, чи мають вони причинну роль. Вірусний ентерит у грудному віці характеризується частим, іноді кров'янистим стільцем, здуттям живота та вторинним сепсисом. До загальних збудників належать ротавірус та ентеровірус. (Див. "Nosocomial viral infections in the neonatal intensive care unit", section on 'Gastrointestinal viruses'.)

- Спонтанна кишкова перфорація у новонародженого - це перфорація, яка зазвичай виявляється в кінцевій клубовій кишці або товстій кишці. Трапляється переважно у немовлят з дуже малою масою тіла (ДММТ) (МТН <1500 г). Спонтанну кишкову перфорацію відрізняють від НЕК відсутністю пневматозу кишечника на знімках черевної порожнини, клінічними ознаками гіпотонії і розтягування живота, класичним синюшним забарвленням черевної стінки (на відміну від найбільш часто спостерігаємих у немовлят з НЕК клінічних проявів еритеми черевної стінки, крепітації та ущільнення черевної стінки). Крім того, спонтанна перфорація кишечника зазвичай трапляється у дітей з ЕММТ т ДММТ порівняно рано (протягом першого тижня життя) і не залежить від годування, тоді як ЕК виникає пізніше у житті та після початку ентерального харчування (Див. "Spontaneous intestinal perforation of the newborn".)

- Анатомічні або функціональні стани, що викликають кишкову непрохідність, можуть призвести до ентероколіту. Ці розлади включають хворобу Гіршпрунга, атрезію клубової кишки, заворот кишок [75], меконієвий ілеус та інвагінацію кишечника. Рентгенографія черевної порожнини відрізняє ці сутності від НЕК. (Див. "Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung disease)" and "Intestinal malrotation in children" and "Intestinal atresia".)

- Анальні тріщини можуть призвести до ректальної кровотечі. Цей стан, як правило, є доброякісним, хоча діагноз НЕК повинен бути ретельно розглянутий у будь-якого недоношеного немовляти, у якого в калі є прихована або явна кров. Огляд заднього проходу підтверджує діагноз тріщин. (Див. "Lower gastrointestinal bleeding in children: Causes and diagnostic approach", section on 'Neonatal period'.)

- Апендицит новонароджених є рідкісним розладом із високою захворюваністю та смертністю, швидше за все, через затримку діагностики [76]. Прояви можуть бути такими ж, як і при НЕК, а діагноз може бути встановлений лише при лапаротомії. (Див. "Acute appendicitis in children: Clinical manifestations and diagnosis", section on 'Neonates (0 to 30 days)').

- У немовлят із сепсисом може бути запалення кишки, яке важко відрізнити від ранніх ознак НЕК (стадія І). (Див. "Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation", section on 'Clinical manifestations'.)

- Непереносимість білка коров'ячого молока нечаста у недоношених дітей і рідко трапляється до шеститижневого віку, але може бути неправильно діагностована як НЕК [77]. Характеризується здуттям живота та посиленням стільцем, який може перерости у кров'янистий стілець, а у важких випадках може бути присутнім пневматоз кишечника. Ця ситуація часто асоціюється повторними епізодами непереносимості ЕХ з частими курсами парентерального харчування до того, як симптоми зникнуть після заміни харчового субстрата на білковий гідролізат або суміш кристалічних амінокислот. (Див. "Milk allergy: Clinical features and diagnosis".)

- Синдром індукованого харчовими білками ентероколіту (FPIES) може імітувати НЕК у недоношених дітей, оскільки обидва стани можуть демонструвати пневматоз, низький рівень альбуміну, анемію та підвищення маркерів запалення [78]. Однак у пацієнтів з НЕК зазвичай (але не завжди) спостерігаються лейкопенія та тромбоцитопенія, тоді як у хворих на гострий FPIES зазвичай характерні тромбоцитоз, лейкоцитоз та еозинофілія. У пацієнтів з FPIES симптомів зникають при зміні дієти харчового субстрата на повний білковий гідролізат або суміш на основі кристалічних амінокислот (Див. "Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)").

REFERENCES

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med 2011; 364:255.
2. Zani A, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. F1000Res 2015; 4.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. JAMA 2015; 314:1039.
4. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, et al. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. Paediatr Perinat Epidemiol 2006; 20:498.
5. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. J Pediatr Surg 2010; 45:1391.
6. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2018; 103:F182.
7. Han SM, Hong CR, Knell J, et al. Trends in incidence and outcomes of necrotizing enterocolitis over the last 12 years: A multicenter cohort analysis. J Pediatr Surg 2020; 55:998.

8. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129:e298.
9. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, et al. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr* 2017; 171:e164396.
10. Patel AL, Panagos PG, Silvestri JM. Reducing Incidence of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* 2017; 44:683.
11. Talavera MM, Bixler G, Cozzi C, et al. Quality Improvement Initiative to Reduce the Necrotizing Enterocolitis Rate in Premature Infants. *Pediatrics* 2016; 137.
12. Patel AL, Trivedi S, Bhandari NP, et al. Reducing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants using quality-improvement methods. *J Perinatol* 2014; 34:850.
13. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1072.
14. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F147.
15. Llanos AR, Moss ME, Pinzón MC, et al. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16:342.
16. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol* 2004; 24:494.
17. Overman RE Jr, Criss CN, Gadepalli SK. Necrotizing enterocolitis in term neonates: A different disease process? *J Pediatr Surg* 2019; 54:1143.
18. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1039.
19. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol* 2007; 27:437.
20. Li QY, An Y, Liu L, et al. Differences in the Clinical Characteristics of Early- and Late-Onset Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: A Retrospective Case-Control Study. *Sci Rep* 2017; 7:43042.
21. Velazco CS, Fullerton BS, Hong CR, et al. Morbidity and mortality among "big" babies who develop necrotizing enterocolitis: A prospective multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg* 2017.
22. Polin RA, Pollack PF, Barlow B, et al. Necrotizing enterocolitis in term infants. *J Pediatr* 1976; 89:460.
23. Spinner JA, Morris SA, Nandi D, et al. Necrotizing Enterocolitis and Associated Mortality in Neonates With Congenital Heart Disease: A Multi-Institutional Study. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:228.

- 24.Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res* 1993; 34:701.
- 25.Cobb BA, Carlo WA, Ambalavanan N. Gastric residuals and their relationship to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113:50.
- 26.Li YF, Lin HC, Torrazza RM, et al. Gastric residual evaluation in preterm neonates: a useful monitoring technique or a hindrance? *Pediatr Neonatol* 2014; 55:335.
- 27.Parker LA, Weaver M, Murgas Torrazza RJ, et al. Effect of Gastric Residual Evaluation on Enteral Intake in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2019; 173:534.
- 28.Walsh MC, Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis: a practitioner's perspective. *Pediatr Rev* 1988; 9:219.
- 29.Yu VY, Tudehope DI, Gill GJ. Neonatal necrotizing enterocolitis: 1. Clinical aspects. *Med J Aust* 1977; 1:685.
- 30.Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984; 310:1093.
- 31.Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1991; 119:630.
- 32.Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, et al. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2005; 25:14.
- 33.Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg* 2006; 41:792.
- 34.Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol* 2013; 40:69.
- 35.Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:1.
- 36.Bolisetty S, Lui K, Oei J, Wojtulewicz J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2000; 89:1226.
- 37.McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2000; 106:1080.
- 38.Vermont Oxford Manual of Operations: Data Definitions & Infant Data Forms https://public.vtoxford.org/wp-content/uploads/2017/04/Manual_of_Operations_Part2_v22-1.pdf (Accessed on January 31, 2018).

39. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007; 27:285.
40. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2006; 26:342.
41. Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff AA. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants. Absence of identifiable risk factors. *J Pediatr* 1982; 100:440.
42. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005; 40:371.
43. Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiol Clin North Am* 1999; 37:1187.
44. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 2007; 37:274.
45. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F445.
46. Muchantef K, Epelman M, Darge K, et al. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. *Pediatr Radiol* 2013; 43:1444.
47. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology* 2005; 235:587.
48. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol* 2018; 48:658.
49. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M, et al. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg* 2017; 7:336.
50. Bömelburg T, von Lengerke HJ. Sonographic findings in infants with suspected necrotizing enterocolitis. *Eur J Radiol* 1992; 15:149.
51. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2017; 41:70.
52. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13:590.
53. Garbi-Goutel A, Brévaut-Malaty V, Panuel M, et al. Prognostic value of abdominal sonography in necrotizing enterocolitis of premature infants born before 33 weeks gestational age. *J Pediatr Surg* 2014; 49:508.
54. Cuna AC, Lee JC, Robinson AL, et al. Bowel Ultrasound for the Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis: A Meta-analysis. *Ultrasound Q* 2018; 34:113.
55. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:409.

- 56.Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, et al. Early-Onset Neutropenia in Small-for-Gestational-Age Infants. *Pediatrics* 2015; 136:e1259.
- 57.Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2014; 164:61.
- 58.Kosloske AM, Goldthorn JF. Paracentesis as an aid to the diagnosis of intestinal gangrene: experience in 50 infants and children. *Arch Surg* 1982; 117:571.
- 59.Pinheiro JM, Clark DA, Benjamin KG. A critical analysis of the routine testing of newborn stools for occult blood and reducing substances. *Adv Neonatal Care* 2003; 3:133.
- 60.Abramo TJ, Evans JS, Kokomoor FW, Kantak AD. Occult blood in stools and necrotizing enterocolitis. Is there a relationship? *Am J Dis Child* 1988; 142:451.
- 61.Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27:3.
- 62.Garg BD, Sharma D, Bansal A. Biomarkers of necrotizing enterocolitis: a review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31:3051.
- 63.Goldstein GP, Sylvester KG. Biomarker Discovery and Utility in Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* 2019; 46:1.
- 64.Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Pediatr* 2016; 83:1410.
- 65.Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 2017; 5:31.
- 66.Itani T, Ayoub Moubareck C, Melki I, et al. Preterm infants with necrotising enterocolitis demonstrate an unbalanced gut microbiota. *Acta Paediatr* 2018; 107:40.
- 67.Zhang M, Zhang X, Zhang J. Diagnostic Value of Fecal Calprotectin in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Clin Lab* 2016; 62:863.
- 68.Aydemir O, Aydemir C, Sarikabadayi YU, et al. Fecal calprotectin levels are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:2237.
- 69.Nakayuenyongsuk W, Christofferson M, Stevenson DK, et al. Point-of-Care Fecal Calprotectin Monitoring in Preterm Infants at Risk for Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr* 2018; 196:98.
- 70.MacQueen BC, Christensen RD, Yost CC, et al. Reference intervals for stool calprotectin in preterm neonates and their utility for the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2018; 38:1379.
- 71.Ng PC, Chan KYY, Yuen TP, et al. Plasma miR-1290 Is a Novel and Specific Biomarker for Early Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis-Biomarker Discovery with Prospective Cohort Evaluation. *J Pediatr* 2019; 205:83.

72. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187:1.
73. Gordon P, Christensen R, Weitkamp JH, Maheshwari A. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. *EJ Neonatol Res* 2012; 2:145.
74. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol* 2007; 27:661.
75. Yarkin Y, Maas C, Franz AR, et al. Epidemiological study on intestinal volvulus without malrotation in VLBW infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104:F415.
76. Riffaud L, Ndikumana R, Azzis O, Cadre B. Glial heterotopia of the face. *J Pediatr Surg* 2008; 43:e1.
77. Cordova J, Sriram S, Patton T, et al. Manifestations of Cow's-Milk Protein Intolerance in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:140.
78. Lenfestey MW, de la Cruz D, Neu J. Food Protein-Induced Enterocolitis Instead of Necrotizing Enterocolitis? A Neonatal Intensive Care Unit Case Series. *J Pediatr* 2018; 200:270.

Neonatal necrotizing enterocolitis: Management

3. НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ НОВОНАРОДЖЕНИХ: НАДАННЯ ДОПОМОГИ

Ведення дітей з НЕК включає консервативне лікування всіх пацієнтів, а в деяких випадках і хірургічне втручання. Однак не існує чіткого консенсусу на основі клінічних даних, щодо якого визначаються пацієнти, які потребують хірургічного втручання, за винятком дітей, які мають ознаки перфорації кишечника. Більшість фахівців цієї галузі продовжують ґрунтувати рішення на тяжкості захворювання, використовуючи модифіковані критерії Bell (таблиця 1). Однак ця загальноновживана схема класифікації, яка є корисною для визначення НЕК при проведенні досліджень, не була затверджена в алгоритмі клінічного ведення, в тому числі для визначення тих дітей, кому слід проводити оперативне втручання.

Наступний підхід до ведення дітей з НЕК ґрунтується на тяжкості захворювання:

- Тільки допоміжне консервативне лікування поводить пацієнтам із стадією Bell I (підозрюваний НЕК) та більшістю випадків стадії II НЕК (явна, але не запущена хвороба).

- Хірургічне втручання проводиться пацієнтам з НЕК III стадії Bell (запущена хвороба та перфорація кишечника). Хірургічне втручання також проводиться пацієнтам зі стадією Bell II, які не реагують на консервативне лікування [1]. (Див. 'Referral and indications for surgery' below.)

Догляд за новонародженим з НЕК (або підозрою на НЕК) краще за все повинен здійснюватись мультидисциплінарною командою, яка включає

хірурга-консультанта, який має допомогти неонатологічній групі в оцінці та лікуванні немовляти та вирішити, чи потрібна операція та коли [1]. У центрах, де хірургічна допомога недоступна, слід запланувати випереджальнувальне транспортування дитини до центру з вищим рівнем допомоги, перш ніж дитина стане занадто нестабільною для переведення.

КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ

При підозрі на НЕК слід негайно розпочати консервативне лікування всіх немовлят із НЕК. Він складається з наступного:

- Допоміжний догляд
- Емпірична антибіотикотерапія
- Повторні обстеження і ретельний лабораторний та рентгенологічний моніторинг

Допоміжний догляд та антибіотикотерапія зосереджені на обмеженні прогресування захворювання та розпочинаються у всіх пацієнтів, в тому числі і тих, хто, можливо, потребує хірургічного втручання. Повторні обстеження і лабораторні та рентгенологічні дослідження відстежують перебіг хвороби і використовуються для того, щоб визначити, чи є клінічне поліпшення чи відбувається поступове погіршення стану.

Допоміжний догляд - Допоміжний догляд включає в себе наступне:

- «Відпочинок кишечника» з припиненням ентерального харчування - Оскільки у пацієнтів з НЕК втрачається моторика кишечника (розвивається парез кишечника) через запалення та потовщення стінок кишечника, «відпочинок кишечника» (припинення годування) є важливим елементом лікування, оскільки це зменшує навантаження на кишечник шляхом зменшення вмісту в просвіті кишки під час кишкового застою. Типова тривалість «відпочинку кишечника» паралельна курсу лікування антибіотиками і становить від 10 до 14 днів. Ентеральне харчування поновлюється поступово у міру поліпшення клінічного стану немовляти.

- Декомпресія шлунка за допомогою переривчастого назогастрального відсмоктування - Шлункова декомпресія забезпечує «відпочинок кишечника», назогастральне відсмоктування забезпечується до тих пір, поки будуть зберігатись ознаки парезу кишечника і ознаки пневматозу на рентгенограмі черевної порожнини.

- Повне парентеральне харчування - Під час «відпочинку кишечника» потрібно парентеральне харчування до тих пір, поки не відновиться адекватне ентеральне харчування. Може знадобитися центральний венозний катетер для забезпечення достатнього парентерального споживання калорій. (Див."Parenteral nutrition in premature infants".)

- Інфузійна терапія - парентеральна рідина потрібна для корекції втрат в третій простір, оскільки трансмуральне запалення кишечника незмінно призводить до синдрому капілярного витоку та втрати внутрішньосудинної рідини. (Див."Fluid and electrolyte therapy in newborns".)

- Серцево-судинна та респіраторна підтримка - оцінка та підтримка як серцево-судинної (наприклад, інотропна підтримка на додаток до заміщення рідини), так і дихальної системи (наприклад, додатковий кисень та механічна вентиляція) за необхідності. Критично хворі немовлята часто потребують як серцево-судинної, так і дихальної підтримки. (Див. "Overview of mechanical ventilation in neonates" and "Respiratory support, oxygen delivery, and oxygen monitoring in the newborn".)

- Інші заходи - Деяким немовлятам може знадобитися додаткова корекція гематологічних (наприклад, дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції) та метаболічних відхилень (наприклад, метаболічного ацидозу). (Див. "Disseminated intravascular coagulation in infants and children", section on 'Treatment'.)

Антибіотикотерапія - всім немовлятам із підозрою або встановленим НЕК пропонується розпочати лікування антибіотиками широкого спектру після отримання відповідних зразків для мікробіологічного дослідження.

Хоча антибіотикотерапія не оцінювалась у клінічних випробуваннях, вона є рутинною терапією НЕК на основі клінічного досвіду та наступних результатів спостережень [2-6]:

- Документована бактеріємія у 20-30 % випадків НЕК
- Виявлення патогенних бактерій у патологічних зразках та перитонеальній рідині випадків НЕК
- Наявність внутрішньостінного газу, що виробляється патогенними бактеріями в кишечнику
- Ефективність антибактеріальних засобів в експериментальних тваринних моделях внутрішньочеревного сепсису та НЕК
- Ефективність ентеральних та парентеральних антибіотиків для запобігання НЕК
- Докази зміни мікробіому кишечника у немовлят, що мають НЕК

Вибір режиму та тривалість антибіотикотерапії - Оскільки у 20-30 % новонароджених з НЕК спостерігається супутня бактеріємія, використовуються емпіричні схеми антибактеріальної терапії, які діють на патогенні мікроорганізми, що викликають пізню бактеріємію (визначається як сепсис у віці ≥ 72 год). Антитакеріальні препарати, діють на анаероби, слід додавати при підозрі на перфорацію кишечника (на основі наявності ознак перитоніту або рентгенологічних ознак пневмоперитонеуму) [7]. (Див. "Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation", section on 'Late-onset sepsis'.)

Однак в одному ретроспективному багатоцентровому когортному дослідженні не було різниці в комбінованих наслідках патології (смерть або кишкові стриктури) між пацієнтами, яким призначали анаеробну антимікробну терапію, порівняно з контролем - пацієнтами, які не отримували анаеробних антибіотиків [8]. Серед немовлят, які перенесли хірургічне втручання, смертність була менш вірогідною у групі, яка зазнала

анаеробної антимікробної терапії (співвідношення шансів 0,71, 95% ДІ 0,52-0,95). Це дослідження мало деякі основні обмеження, оскільки відповідність була складною, що призвело до виключення майже 60% вибіркової сукупності.

Таким чином, хоча лікування антибіотиками широкого спектру є загальноновизнаним, недостатньо доказів, що підтверджують певний режим антибіотикотерапії, в тому числі необхідність антианаеробної антибактеріальної терапії [9]. Як результат, у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) немає консенсусу щодо відповідного режиму антибактеріальної терапії. Вибір антибактеріальних засобів повинен обумовлюватись чутливістю до антибіотиків мікроорганізмів у певному ВІТН (місцевою антибіограмою).

• Початкова емпірична терапія антибіотиками - Емпіричні комбінації антибіотиків широкого спектру, що використовуються для лікування НЕК, включають, але не обмежуючись цим, наступний вибір [10, 11]:

- Ампіцилін, гентаміцин (або амікацин) та метронідазол
- Ампіцилін, гентаміцин (або амікацин) та кліндаміцин
- Ампіцилін, цефотаксим (за наявності) та метронідазол (цефтазидим є альтернативним вибором для цефотаксиму)
- Піперацилін-тазобактам і гентаміцин (або амікацин)
- Ванкоміцин, піперацилін-тазобактам та гентаміцин
- Меропенем

Ванкоміцин можна застосовувати замість ампіциліну в центрах, де спостерігається велика поширеність метицилінорезистентного золотистого стафілокока (MRSA) або стійких до ампіциліну ентерококів. Центри зі значними показниками резистентності до гентаміцину повинні застосовувати амікацин замість гентаміцину.

Не рекомендується застосовувати пероральні аміноглікозиди, оскільки таке лікування може призвести до розвитку стійких штамів бактерій, і не було доведено, що воно є більш корисним, ніж стандартне лікування [12, 13].

• Коригування та тривалість антибактеріальної терапії - Схеми антибактеріальної терапії модифікуються в залежності від результатів посівів крові, перитонеальної рідини або хірургічних зразків. Зазвичай достатньо 10–14-денного курсу, якщо захворювання не ускладнюється перитонітом. (Див."Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis", section on 'Sepsis evaluation'.)

• Підозра на грибкову інфекцію - при підозрі на грибкову інфекцію слід застосовувати флуконазол або амфотерицин В. (Див."Clinical manifestations and diagnosis of Candida infection in neonates" and "Treatment of Candida infection in neonates" and "Unusual fungal infections in the neonate".)

Автори статті застосовують емпіричну комбінацію ванкоміцину, гентаміцину та метронідазолу протягом перших 48 годин. Для випадків НЕК стадії Bell I через велику різницю в проявах патології можна зупинити антибактеріальну терапію на ранній стадії та відновити її, залежно від

перебігу захворювання (таблиця 1). Для стадії Bell II або вище, навіть якщо результати мікробіологічного дослідження негативні, продовжують терапію, щоб пройти повний курс антибіотиків загалом 10 або 14 днів.

Коментар робочої групи

Спочатку призначають бактерицидні антибіотики широкого спектра: напівсинтетичні пеніциліни, аміноглікозиди і метронідазол. Підбір антибіотиків для емпіричної терапії здійснюють з урахуванням місцевих епідеміологічних даних щодо поширення певних штамів мікроорганізмів. Антибіотики резерву відносно резистентної кокової флори слід використовувати у відділеннях, які мають високий рівень колонізації цими мікроорганізмами. Антибіотики, які діють на анаеробні мікроорганізми, доцільно використовувати у дітей з прогресуючим/хірургічним НЕК. Необхідним є високий індекс підозри щодо грибкового сепсису.

Антибіотики вводять внутрішньовенно. Тривалість призначення антибіотиків – до повного клінічного одужання і зниження рівня С-реактивного про-теїну <10 мг/л.

Зміна антибактеріальної терапії має бути обґрунтованою в історії хвороби і проводиться не скоріше 36 год від моменту початкового призначення.

В Україні станом на 10.2021р. згідно інструкції для медичного застосування лікарський засіб кліндаміцин не застосовують недоношеним дітям та новонародженим, оскільки препарат містить бензиловий спирт. Недоношені немовлята та немовлята з низькою масою тіла при народженні можуть бути більш схильними до розвитку токсичності. Не слід застосовувати препарати, що містять бензиловий спирт, для лікування недоношених або доношених новонароджених немовлят без нагальної потреби. Бензиловий спирт може спричинити токсичні та алергічні реакції у немовлят та дітей віком до 3 років. Комбінований лікарський засіб піперацилін+тазобактам згідно інструкції для медичного застосування призначають дітям віком від 2 років, лікарський засіб меропенем - дітям віком від 3 місяців.

Моніторинг реакції на терапію - повторний клінічний огляд, а також лабораторні та рентгенологічні дослідження відстежують перебіг захворювання і використовуються для визначення того, чи є клінічне поліпшення чи погіршення стану. Якщо спостерігається значне прогресування захворювання з відсутністю реакції на консерватичне лікування, можна розглянути можливість хірургічного втручання.

Повторні клінічні огляди. Ретельні повторні клінічні оцінки є важливою частиною лікування при підозрі на НЕК, оскільки клінічні ознаки НЕК можуть швидко змінюватися. Зокрема, розпізнавання змін життєво важливих показників (почастішання серцебиття та частоти дихання, мінливість артеріального тиску) та огляд живота можуть свідчити про

прогресування захворювання та необхідність негайної рентгенологічної та хірургічної оцінки. Зміни, які передбачають можливу перфорацію кишечника, такі як еритема живота або синюшність, помітна розтягнутість живота та підвищена болючість, повинні призвести до подальшої термінової оцінки та змін у терапевтичному лікуванні. Частота обстежень повинна обумовлюватись клінічним перебігом та швидкістю прогресування НЕК. Обстеження живота проводять, як правило, кожні дві години.

Лабораторний моніторинг - Лабораторний моніторинг залежить від результатів первинної оцінки та клінічного стану немовляти. При підозрі на НЕК (стадія Bell I) або встановлення діагнозу (стадії Bell II і III) пропонується розгорнутий аналіз крові, оцінка кількості тромбоцитів, вимірювання рівня електролітів та креатиніну в сироватці крові, азоту сечовини крові та кислотно-лужного стану, який включає рівень лактату. Ці тести повторюються кожні 12- 14 годин залежно від тяжкості захворювання. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis", section on 'Laboratory evaluation'.)

Низька кількість тромбоцитів, метаболічний ацидоз, низький вміст моноцитів та підвищення рівня глюкози в крові пов'язані з НЕК. Якщо ці дослідження спочатку є ненормальними, нормалізація передбачає поліпшення стану немовляти та відповідь на консервативне лікування. І навпаки, постійно ненормальні результати або погіршення результатів свідчать про відсутність реакції на консервативну терапію та потенційне погіршення клінічного стану пацієнта. Конкретні відхилення, такі як тромбоцитопенія, можуть вимагати більш частого тестування для оцінки потреби та відповіді на лікування.

Автори використовують «консервативний поріг» для переливання тромбоцитів (кількість тромбоцитів нижче 25000 клітин / мл), оскільки виникає занепокоєння щодо вищих порогових значень, а також потенційного ризику накопичення прозапальних медіаторів у збережених тромбоцитах [14-16]. (Див. "Neonatal thrombocytopenia: Clinical manifestations, evaluation, and management", section on 'Platelet transfusion'.)

Деякі клініцисти контролюють кал на кров, щоб стежити за перебігом захворювання, але немає підтверджуючих доказів того, що такий підхід передбачає результат. Автори не виявили, що моніторинг калу на кров корисний для прийняття клінічних рішень.

Візуалізація черевної порожнини

Рентгенографія - Хоча рентгенографічний контроль черевної порожнини має низьку чутливість щодо діагностики та прогресування захворювання (зображення 1), серійні дослідження використовуються для сприяння постійній оцінці життєздатності та дисфункції кишечника у поєднанні з клінічним моніторингом, описаним вище. Автори проводять рентгенограму черевної порожнини в положенні лежачи на спині кожні 6-12

годин під час початкової фази захворювання, і частіше, якщо є клінічні ознаки, що свідчать про подальше погіршення.

Рентгенологічні проекції, які слід отримати залежно від статусу немовляти, включають наступне.

- Передньо-задня [AP].
- Бічна проекція для виявлення вільного повітря - Немовля кладуть лівим боком вниз, щоб візуалізувати наявність вільного повітря над печінкою.
- Поперечний знімок дитини, яка лежить на спині - якщо немовля не переносить пересування і в нього підозрюється пневмоперитонеум, роблять поперечний знімок в положенні на спині, щоб виявити наявність вільного повітря.
- Ортогональні види (під прямим кутом та поперечні види) - для ідентифікації фіксованих петель.

Рентгенологічні симптоми, які контролюються на предмет прогресування захворювання, включають збільшення розтягування кишечника, особливо фіксовану дилатовану петлю кишечника, що є дуже підозрілим при загрозі перфорації кишечника, потовщення стінок кишечника, наявність асцити та ознаки перфорації. Немовлята з важким запаленням кишечника можуть мати рентгенологічний вигляд безгазового живота, що може приховувати зміни, що відбуваються на рівні тканин, включаючи перфорацію кишечника та великий некроз тканин.

Рентгенологічні зміни є складовою діагностики стадій за Bell (таблиця 1):

- I стадія - нормальна ширина кишки, паретична кишка
- II стадія
 - II стадія A - розширення кишечника, непрохідність кишки, пневматоз кишечника
 - II стадія B - те саме, що II A плюс асцит
- III стадія
 - III стадія A - така ж, як стадія II A плюс асцит
 - III стадія B - те саме, що II A плюс асцит та пневмоперитонеум

Поліпшення рентгенографічної картини черевної порожнини зазвичай корелює із покращенням інших клінічних ознак та симптомів. У цих пацієнтів рентгенографічне обстеження роблять рідше і припиняють, коли зникає пневматоз кишечника та нормалізується картина кишечника.

УЗД - Ультразвукове дослідження використовується в деяких центрах як доповнення до повторної рентгенографії, однак воно не є універсальним через брак належної підготовки спеціалістів. Сонографія надає інформацію в реальному часі про архітектуру та функції кишечника, включаючи товщину стінок кишечника, розтягнення, регіональний кровотік та виявлення пневматозу кишечника, вільної рідини та нежиттєздатних петель кишечника з НЕК [17]. Динамічний характер УЗД кишечника дозволяє оцінити моторику

та перфузію, що не виявляється при статичній візуалізації. Як результат, УЗД може бути корисним для виявлення пацієнтів з важким некрозом, які мають ризик перфорації кишечника і є кандидатами на хірургічне втручання (Рис. 1) [18]. Автори використовують ультразвук для моніторингу змін структури кишечника (товщини / розтягування стінок кишечника) та його функцій. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis", section on 'Abdominal ultrasonography'.)

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Показання до хірургічного втручання. Хірургічне втручання виконується для контролю цілості кишечника та резекції некротичної кишки, максимізуючи довжину життєздатної кишки [1]. Вирішення питання про необхідність хірургічного втручання та терміни хірургічного втручання у важкохворої дитини потребують обговорення. Хірургічне втручання у хворого немовляти може допомогти зберегти життєздатність кишечника, але нестійкий пацієнт може не перенести хірургічне втручання.

Коли підозрюється або підтверджується діагноз НЕК, звертаються до дитячого хірурга для надання допомоги неонатологічній групі в оцінці та лікуванні немовляти. Рішення щодо хірургічного втручання приймає ця мультидисциплінарна команда.

Показання - Єдиним абсолютним показанням до хірургічного втручання є докази пневмоперитонеуму, виявленого за допомогою візуалізації органів черевної порожнини, що вказує на перфорацію кишечника внаслідок важкого некрозу. Однак виявлення перфорації кишечника не є простим, оскільки перфорація може відбуватися без рентгенологічних симптомів [1, 19, 20].

Хірургічна операція також підходить для немовлят з важким незворотним некрозом, які мають високий ризик перфорації або інших важких ускладнень НЕК. Однак у клінічній практиці важко виявити таких немовлят. На підставі клінічного досвіду передбачається, що ці пацієнти мають погіршення клінічного стану, незважаючи на максимальний обсяг консервативного лікування

Було б бажано виявити пацієнтів групи ризику щодо перфорації. Однак жоден показник не був достатньо чутливим та специфічним, щоб точно визначити пацієнтів групи ризику, яка потребує хірургічного втручання. Як результат, були розроблені клінічні бальні системи, які включають безліч показників, щоб краще визначити "клінічне погіршення стану" та виявити пацієнтів з незворотним важким некрозом [20-22]. Дослідження з використанням цих бальних систем показують, що пацієнти з множинними стійкими клінічними (наприклад, абдомінальна еритема, абдомінальна маса, що пальпується, гіпотонія), рентгенологічними (наприклад, фіксована петля кишечника та важкий пневматоз кишечника) та лабораторними відхиленнями (наприклад, позитивний посів крові, ацидоз, нейтрофільний зсув, тромбоцитопенія, гіпонатріємія) найчастіше потребують хірургічного

лікування [20-22]. Однак необхідні подальші проспективні дослідження для перевірки цих бальних систем за відсутності пневмоперитонеуму, перш ніж рекомендувати їх рутинне використання в клінічній практиці.

Підхід авторів - хірургічне втручання виконується, коли є дані про перфорацію при візуалізації черевної порожнини, а саме на підставі наявності пневмоперитонеуму. Хірургічне втручання проводиться за відсутності пневмоперитонеуму, коли триває клінічне погіршення стану, незважаючи на максимальний обсяг консервативного лікування, на підставі моніторингу реакції на консервативне лікування.

Підхід авторів до визначення необхідності хірургічного втручання такий: оцінюють відповідь на консервативну терапію та визначають необхідність хірургічного втручання наступним чином:

- Проводять УЗД черевної порожнини, коли діагноз НЕК ставиться або підозрюється, наступні дослідження проводять для оцінки змін структури стінки кишечника, моторики та перфузії. Ця практика може бути недоступною в інших закладах через відсутність адекватно навченого персоналу. Однак, все частіше використовуються серійні ультразвукові обстеження з отриманням додаткової інформації щодо перфузії на додаток до змін стінки кишечника та зі зменшенням опромінення [17]. (Див. 'Ultrasonography' above.)

- Автори приймають рішення про хірургічне втручання на основі загальної оцінки, використовуючи комбінацію клінічних (наприклад, гіпотонія, абдомінальне утворення), лабораторних (стійка тромбоцитопенія та ацидоз) та результатів візуалізації (наприклад, нова знахідка асцити, фіксована петля кишечника, включаючи УЗД ознаки зменшення або відсутності перистальтики та зменшення перфузії кишечника), що свідчить про погану реакцію або відсутність реакції на консервативну терапію.

Хірургічні втручання - Основними хірургічними втручаннями, які проводяться у немовлят з НЕК, є первинний дренаж черевної порожнини (ПДЧП) або діагностична лапаротомія (ДЛ) з резекцією ураженої області кишок. Хоча лапаротомія проводиться все частіше, невідомо, яка з цих двох процедур є найбільш ефективною. Через відсутність даних вибір втручання різниться залежно від клінічного закладу та ґрунтується на клінічному досвіді та уподобаннях хірургічного персоналу та центру.

Первинний дренаж ЧП - Первинний дренаж очеревини (ПДЧП) проводиться біля ліжка в відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Головна мета цієї процедури полягає у забезпеченні зниження внутрішньобрюшного тиску за рахунок деякої евакуації забрудненого асцитом повітря та калу, а також отримання додаткового часу, щоб деякі ділянки кишка могли відновитися перед резекцією нежиттєздатної кишки.

Зокрема, ПДЧП може бути найкращим початковим хірургічним втручанням у немовлят з екстремально малою масою при народженні (ЕММТ) (МН <1000 г), які, як правило, хворіють частіше, оскільки це втручання можна проводити біля ліжка під місцевою анестезією. ПДЧП асоціюється з дещо вищою смертністю, ніж лапаротомія, можливо, тому, що ПДЧП, як правило, виконується у пацієнтів з найтяжчим захворюванням, яких неможливо транспортувати до операційної [23].

Після введення знеболюючих препаратів проводиться підготовка живота та проведення місцевої анестезії. Невеликий поперечний розріз робиться в точці МакБерні (посередині між пупком і переднім верхнім клубовим гребінем у правому нижньому квадранті). Шари черевної стінки тупо розсікаються, щоб потрапити в порожнину очеревини. У багатьох випадках буде приплив повітря та наявність меконію. Беруть культури, порожнину очеревини рясно зрошують теплим сольовим розчином, а дренаж Пенроуза акуратно вводять у живіт і закріплюють.

Місце дренажу спостерігається протягом наступних днів. Якщо немає даних про стійкий кишковий або меконієвий дренаж із місця зливу, дренажну трубку щодня виводять, поки вона не буде видалена. Після повернення функції кишечника можна розпочати пробне годування або визначити прохідність шлунково-кишкового тракту за допомогою контрастного рентгенівського дослідження.

Лапаротомія - лапаротомія зазвичай включає резекцію ураженого сегмента кишечника (рис. 1), а також проведення проксимальної ентеростомії (зазвичай це ілеостомія) та дистальної слизової нориці. Зазвичай для цього потрібне транспортування до операційної та загальний наркоз. Більшості немовлят знадобиться реанастомоз, який зазвичай проводять через чотири-шість тижнів після початкової процедури, залежно від клінічного стану немовляти. Як правило, перед реанастомозом проводять контрастне рентгенівське дослідження для виявлення кишкових стриктур. (Див. 'Stricture formation' below.)

Якщо НЕК вражає лише короткий сегмент кишечника і ділянка резекції обмежена, деякі хірурги проводять первинний анастомоз. Ця процедура дозволяє уникнути розвитку ускладнень, пов'язаних з ілеостомами, включаючи порушення рідинного та електролітного обміну, затримку відновлення орального годування, поганий ріст, стеноз ділянки ентеростомії та необхідність повторних хірургічних втручань для реанастомозу. Альтернативний підхід - розміщення перитонеального дренажа замість резекції та ентеростомії [24].

Коли уражена значна довжина кишечника, резекція обмежується сегментами явного некрозу або перфорації, щоб уникнути ризику розвитку синдрому короткої кишки. Якщо потенційна життєздатність деяких сегментів невизначена, одним із підходів є розміщення дренажів очеревини та

планування другої операції через два-три дні з метою повторної оцінки стану некротичних сегментів кишечника.

Порівняння процедур - Обмежені дані свідчать про те, що дві доступні хірургічні процедури (первинна лапаротомія та первинний дренаж очеревини) мають схожі результати [25-30]:

- Систематичний огляд та мета-аналіз виявили два дослідження, в яких порівнювали ПДЧП та лапаротомію у немовлят з дуже малою масою тіла (ДММТ) з МН <1500 г та не виявили відмінностей у смертності протягом 28 днів після первинної процедури (відносний ризик [RR] 0,99, 95 % ДІ 0,64-1,52) та смертності до 90 днів (RR 1,05, 95% 0,71-1,55) [25-27]. Приблизно половина дітей групи ПДЧП не мали покращень після перенесеної лапаротомії. Однак обсяг вибірки в цих дослідженнях невеликий, і, можливо, були пропущені значні клінічні відмінності між групами.

- Оглядове когортне дослідження, проведене Національним інститутом охорони здоров'я дитини та розвитку людини (NICHD) Неонатальної дослідницької мережі, не продемонструвало жодної різниці у рівні смертності між двома хірургічними підходами у немовлят з ЕММТ (МН <1000 г) як з НЕК, так і зі спонтанною перфорацією кишечника (СКП) [29]. Дев'ять із 37 (24%) вижилих, яким проводили ПДЧП, потребували подальшої лапаротомії. Однак ПДЧП асоціювався з підвищеним ризиком комбінованого результату, який включав смерть або порушення розвитку нервової системи у віці 18-22 місяців ПКВ. Однак це не було рандомізоване дослідження, і вибір лікування базувався на оцінці лікуючого дитячого хірурга та неонатологічної групи. Як наслідок, існували потенційно важливі відмінності між двома групами лікування на початковому рівні, які впливали на результат у пацієнтів, які перенесли лапаротомію, оскільки ПДЧП виконувався у немовлят, які були більш недоношеними (ГВ 24,7 проти 25,7 тижнів), які більш вірогідно мали артеріальну гіпотонію, вимагали більшої респіраторної підтримки та частіше мали передопераційний діагноз СКП.

- Ретроспективний аналіз бази даних недоношених новонароджених у дитячих лікарнях, яким було виконано хірургічне втручання з приводу НЕК до 32 тижнів ГВ, повідомив про подібні наслідки щодо смерті або синдрому короткої кишки у немовлят, які перенесли лапаротомію, порівняно з тими, хто мав ПДЧП (43 проти 46 %), що було підтверджено багатоваріантним аналізом (співвідношення шансів [ВШ] 0,89, 95% ДІ 0,57-1,38) [30]. Рівень летальності був нижчим для тих, хто мав лапаротомію (29 проти 41 %), але ця різниця не була достовірною після багатоваріантного аналізу, який коригував ступінь тяжкості передопераційного стану (ВШ 0,76, 95% ДІ 0,48-1,21). Слід зазначити, що цей аналіз не включав немовлят з тотальним ураженням кишечника, які мають найвищий рівень летальності. Однак летальність була подібною після включення цієї групи (43 проти 44%).

Як зазначалось у систематичному огляді, який включав два клінічні дослідження, хоча наявні факти свідчать про неоднозначні результати двох хірургічних підходів, суттєва різниця могла бути упущена через малий обсяг вибірок [25]. Тому не можна давати твердих рекомендацій, і необхідні великі контрольовані дослідження, щоб однозначно відповісти на питання, яка з процедур є кращою. Дослідження втручань при НЕК (NEST) завершило реєстрацію і, як очікується, додасть додаткову інформацію з цих питань. Однак, поки не буде доступна додаткова інформація, вибір втручання ґрунтується на досвіді хірургічного персоналу та центру.

Підхід авторів - для пацієнтів, які, як було вирішено, потребують хірургічного втручання, хірурги пропонують первинну діагностичну лапаротомію, включаючи постановку стоми для відновлення кишечника, як найкращу процедуру. У деяких випадках, коли є гемодинамічна нестабільність, ставлять ПДЧП. У більшості випадків при ПДЧП необхідна повторна операція для видалення нежиттєздатної кишки та створення стом для відновлення кишечника.

Постійне лікування, включаючи підтримуюче лікування та антибіотикотерапію, проводиться всім пацієнтам з хірургічними втручаннями. У всіх дітей, які мають клінічне покращення після хірургічного втручання, перед початком годування проводять контрастне дослідження для виявлення утворення стриктури кишечника. Це особливо важливо для немовлят, яким проводилось лише ПДЧП, оскільки їх кишечник не оцінювався візуально. Якщо під час спостереження виникають проблеми з годуванням, немовлят слід обстежити на наявність стриктури кишечника.

Пацієнтам, які не реагують належним чином на початкове хірургічне втручання та оптимальну медичну допомогу, може знадобитися додаткове хірургічне втручання для видалення залишків некротичної кишки.

Коментар робочої групи

Основним показанням до оперативного втручання у передчасно народженої дитини з НЕК є перфорований або некротизований кишечник.

Немовлят з некротизованим кишечником ідентифікують на підставі клінічних, лабораторних і радіологічних даних. Найбільш переконливою ознакою некрозу кишечника, що вказує на необхідність оперативного втручання, є пневмоперитонеум. Показаннями до хірургічного втручання також є: асцит; позитивні дані парацентезу черевної порожнини (каламутна коричнева або зеленкувата внутрішньочеревна рідина з великою кількістю лейкоцитів і бактерій); прогресування ознак НЕК, незважаючи на максимальний обсяг консервативного лікування; стабільний характер непрохідності кишечника; запалення і набряк передньої черевної стінки, парез кишечника з реакцією на пальпацію черевної стінки (можливі

симптоми поширеного перитоніту). Відносними показаннями до хірургічного втручання вважають: ознаки фіксованої дилатованої кишкової петлі не рентгенограмах в динаміці, наявність газу у порталній вені, поширений пневматоз кишкової стінки, ущільнення у черевній порожнині, яке виявляють під час пальпації (свідчить про наявність внутрішньочеревного абсцесу або конгломерату спаяних між собою некротизованих кишкових петель); неефективність консервативної терапії протягом 3-4 днів (стабільний характер непрохідності кишечника, здуття живота, рентгенологічна відсутність газу в кишечнику, стійкий метаболічний ацидоз, швидке зменшення кількості тромбоцитів, коагуляційні порушення, тяжка гіпонатріємія).

Вибір виду первинного оперативного втручання залежить від клінічного стану і маси тіла дитини. Якщо маса дитини <1500 г і/або її клінічний стан значно порушений, може використовуватись дренивання черевної порожнини (як очікувальний захід).

Для пацієнтів у тяжкому стані з ознаками НЕК і значного збільшення обводу живота слід розглянути необхідність лапароцентезу з посівом вмісту черевної порожнини (виконує лікар дитячий хірург після УЗД обстеження/або під контролем УЗД живота, щоб запобігти пошкодженню фіксованих до черевної стінки петель кишечника). Дренивання черевної порожнини у дитини у вкрай нестабільному клінічному стані можна здійснювати у ВІТН ЗОЗ без хірургічного відділення за умови відповідного вирішення консилиуму у складі неонатологів, дитячих хірургів, анестезіологів та можливості забезпечити цілодобове динамічне хірургічне спостереження.

Після вирішення щодо потреби операції необхідно оптимізувати стан па-цієнта: забезпечити адекватну інфузійну терапію, усунути будь-яку клінічно значущу анемію або коагулопатію (продукти крові маю бути доступними під час операції), забезпечити адекватний діурез не менше 1 мл/кг/год, мінімізувати втрати тепла.

УСКЛАДНЕННЯ

Гострі ускладнення - НЕК асоціюється з наступними значними ускладненнями під час гострої стадії захворювання та після одужання.

- Інфекційні ускладнення - сепсис, менінгіт, перитоніт та утворення абсцесів
- Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція, яка сприяє виникненню кишкових або позакишкових кровотеч
- Дихальні та серцево-судинні ускладнення - Гіпотонія, шок та дихальна недостатність
- Метаболічні ускладнення - Гіпоглікемія та метаболічний ацидоз

Найпоширенішими пізніми ускладненнями шлунково-кишкового тракту є звуження кишечника (через утворення стриктур) та синдром короткої кишки.

Зокрема, шлунково-кишкові ускладнення часті у тих, хто мав операцію з приводу НЕК. В огляді літератури про шлунково-кишкові наслідки у 4260 пацієнтів, які пережили операцію з приводу НЕК, були відзначені наступні ускладнення та їх частота [31]:

- Стриктури - 24 % (95% ДІ 17-31 %)
- Кишкова недостатність - 13% (95% ДІ 3-15%)
- Повторний НЕК - 8% (95% ДІ 7-19 %)
- Спайки кишки - 6% (95% ДІ 4-9 %)

Формування стриктур - хоча деякі ділянки звуження кишечника спонтанно розсмоктуються, інші стають більш стенотичними і утворюють стриктури, які вимагають хірургічної резекції.

Кишкові стриктури трапляються у 9-36% немовлят, які отримують консервативне або хірургічне лікування, і не пов'язані з тяжкістю НЕК, наявністю пневматозу кишечника або ГВ [32-35]. Більшість стриктур формуються в товстій кишці, хоча поширюються на клубову і порожню кишку, і стриктури на багатьох ділянках є загальним явищем [35]. Зазвичай стриктури розвиваються протягом двох-трьох місяців після гострого епізоду, але іноді виявляються протягом 20 місяців.

У немовлят із кишковими стриктурами також може розвинутися надмірний ріст бактерій в тонкій кишці. В результаті надмірного бактеріального росту та самих стриктур у пацієнтів можуть бути повторні інфекції, кров'янистий стілець, затримка росту та симптоми непрохідності кишечника.

Стриктури частіше спостерігаються після ентеростомії порівняно з первинним анастомозом [31]. Проводять контрастне обстеження для виявлення звуження кишечника або стриктури перед закриттям ентеростоми та реанастомозом кишечника (зазвичай це робиться через чотири-шість тижнів після гострого епізоду НЕК), або якщо розвивається непереносимість харчування [37, 38].

Синдром короткої кишки (СКК) - синдром неонатального короткого кишечника, визначається довжина кишечника менше 25% від нормального показника [39], зустрічається приблизно 9% дітей, які перенесли операції по приводу НЕК, і призводить до значної мальабсорбції [33]. Ріст захворюваності на СКК зростає із зменшенням ГВ [40].

НЕК є найпоширенішою причиною кишкової недостатності у новонароджених через СКК [41]. Ці немовлята також піддаються ризику

розвитку сепсису [42] та пов'язаної з кишковою недостатністю та повним парентеральним харчуванням метаболічної хвороби печінки. Трансплантація кишечника та печінки проводилася як рятувальна процедура у пацієнтів із цими ускладненнями. (Див. "Pathophysiology of short bowel syndrome" and "Management of short bowel syndrome in children" and "Chronic complications of short bowel syndrome in children".)

У багатоцентровому проспективному дослідженні наступні фактори прогнозували підвищений ризик розвитку синдрому короткої кишки у немовлят після операції з приводу НЕК [43]:

- Парентеральні антибіотики в день діагностики НЕК
- Маса при народженні (МН) <750 г.
- ШВЛ в день діагностики НЕК
- Ентеральне харчування до діагностики НЕК
- Значна резекція тонкої кишки (використовується комбінована оцінка на основі: фактичного відсотка резекції тонкої кишки, чи проводилась розвантажувальна ієюностомія, якою була тривалість її використання).

Рідкісні ускладнення - Рідкісні ускладнення НЕК включають ентероцеле, ентерельний свищ та внутрішньочеревний абсцес.

Наслідки

Летальність - досягнення інтенсивної терапії новонароджених, рання діагностика та агресивне лікування покращили результат немовлят із НЕК. Однак на НЕК припадає приблизно 10% смертей немовлят, які знаходяться у ВІТН [23, 44]. У систематичному огляді літератури загальний рівень летальності немовлят із підтвердженим НЕК (II та III стадії Bell) (таблиця 1) становив 23,5% [44]. Ризик зростав у немовлят, які перенесли операцію (до 40%) та екстемально недоношених дітей (ЕММТ) (термін вагітності <28 тижнів) (51% летальності).

Недоношені діти - Летальність зростає із зменшенням ГВ та у тих дітей, хто переніс хірургічне втручання [23, 40, 40-47]. Летальність у немовлят з ЕММТ, які перенесли операцію, становить 50% [44].

Зростання рівня летальності внаслідок збільшення недоношеності було продемонстровано ретроспективним дослідженням Оксфордської мережі штату Вермонт [45]. У цьому дослідженні 71808 недоношених немовлят, які народилися між січнем 2005 та груднем 2006 року, були розділені на групи по масі кроком по 250 г на чотири вагові категорії. Ризик НЕК та летальності пацієнтів з НЕК зменшувався із збільшенням МН, як показано нижче:

- Маса при народженні (МН) 501-750 г - 12% ризику НЕК, 42% летальності від НЕК
- МН 751-1000 г - 9% ризику НЕК, 29% летальності від НЕК
- МН 1001-1250 г - 6% ризику НЕК, 21% летальності від НЕК

- МН від 1251 до 1500 г - 3% ризику НЕК, 16% летальності від НЕК

На додаток до зниження МН, ГВ та хірургічного втручання, інші зареєстровані фактори ризику включають необхідність ШВЛ, лікування вазопресорними препаратами [48]. Фактори ризику фульмінантної хвороби (швидке прогресування до смерті протягом 48 годин від початку) включали порталний венозний газ, анемію, швидку ескалацію годування, нейтрофільний зсув вліво (I/T нейтрофілів), низький рівень лімфоцитів [49].

Доношені діти - Ретроспективні дані свідчать про рівень смертності 11% у немовлят з НЕК і МН >2500 г [50]. Порівняно висока смертність у цих немовлят пояснюється пов'язаними факторами ризику, які включають великі вроджені аномалії, хромосомні аномалії та сепсис.

Довготерміновий результат - Приблизно у половини тих, хто пережив НЕК, немає довгострокових наслідків. Однак у решти тих, хто вижив, довготривала захворюваність включає шлунково-кишкові ускладнення (Див. 'Late gastrointestinal complications' above), порушення росту та погіршення результатів нейророзвитку [44, 51].

Фізичний розвиток - Залишається невизначеним, чи пов'язане консервативне чи хірургічне лікування НЕК із поганим довгостроковим фізичним розвитком у немовлят із ЕММТ (МН <1000 г).

- У великому багатоцентровому дослідженні, проведеному Національним інститутом охорони здоров'я дітей та розвитку людини (NICHD) Неонатальної дослідницької мережі, у немовлят, які перенесли операцію, частіше спостерігалася значна затримка росту порівняно з немовлятами без НЕК [52]. Немовлята з ЕММТ, які мали консервативне лікування, не відрізнялися за фізичним розвитком від тих, хто не мав НЕК.

- На відміну від цього, дані Вермонтської Оксфордської мережі показали, що показники важкого порушення фізичного розвитку (визначеного як <-3й процентиль ваги за віком) були вищими у немовлят із НЕК, які отримували консервативне лікування (56%) або хірургічне лікування (61%), порівняно з тими, у кого не було НЕК (36%) [53]. До 18-24 місяців спостереження показники були однаковими для трьох груп, хоча чверть когорти мала серйозні порушення фізичного розвитку.

- Немовлята, які виписуються з кишковою стомою, мають більш високий ризик погіршення фізичного розвитку [54]

Порушення неврологічного розвитку - ті діти, які вижили з НЕК (лікувалися консервативно або хірургічно), мають ризик порушення

психомоторного розвитку до шкільного віку [44, 52, 55-58]. У систематичних оглядах немовлята з НЕК мали вдвічі більше шансів мати порушення неврологічного розвитку порівняно з групою контролю того ж віку без НЕК [55, 57, 59]. Немовлята з НЕК мали підвищений ризик розвитку ДЦП, когнітивних порушень та тяжких вад зору. Пацієнти, які отримували хірургічне лікування, мали гірший результат розвитку нервової системи, ніж пацієнти, які отримували консервативне лікування.

Результати невеликого дослідження 48 недоношених дітей (ГВ <30 тижнів) свідчать про те, що гірший результат нейророзвитку, пов'язаний з НЕК, може бути пов'язаний із зниженням оксигенації мозкової тканини протягом усього періоду перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених [60]. Однак необхідні подальші дослідження, щоб перевірити ці висновки та встановити, чи існує якась причинно-наслідковий зв'язок.

Діагностично-лікувальний алгоритм при НЕК визначається тяжкістю захворювання (таблиця 1). Ведення дітей з НЕК (або підозрою на нього) забезпечує багатопрофільна група, яка включає дитячих хірургів (B1).

Діагностично-лікувальні дії слід розпочинати негайно при підозрі на НЕК та у всіх немовлят із доведеним НЕК (B1).

Лікувальні дії включають наступне:

- Допоміжне лікування - Допоміжне лікування включає відпочинок кишечника з припиненням ЕХ, декомпресію шлунка з періодичним відсмоктуванням, початок парентерального харчування, корекцію метаболічних, рідинних / електролітних та гематологічних порушень, а також стабілізацію серцевої та дихальної функції (B1).

- Антибіотикотерапія - Отримавши відповідні зразки для мікробіологічного дослідження, рекомендується курс парентеральних антибіотиків, що охоплюють широкий спектр аеробних та анаеробних кишкових бактерій (B1). Емпіричний режим антибіотикотерапії повинен охоплювати мікроорганізми, що викликають пізній сепсис, оскільки 20-30 % немовлят з НЕК мають супутню бактеріємію. Обраний режим повинен враховувати моделі стійкості грамнегативних кишкових організмів в окремій установі (B1) (Див. 'Antibiotic therapy' above.)

- Клінічний статус дитини повинен контролюватися, щоб визначити, чи реагує пацієнт на консервативне лікування, чи НЕК продовжує прогресувати, а також щоб визначитись, чи потрібно (і коли потрібно) хірургічне втручання. Моніторинг передбачає повторні клінічні огляди та рентгенограми черевної порожнини, повторні лабораторні дослідження (наприклад, кількість

лейкоцитів та тромбоцитів, а також КЛС, глюкоза) (Див. 'Monitoring response to therapy' above.)

●Хірургічне втручання потрібне або тоді, коли відбувається перфорація кишечника, або коли спостерігається невинне клінічне погіршення, незважаючи на консервативне лікування, що передбачає поширений і незворотний некроз. Обмежені дані свідчать про те, що дві доступні хірургічні процедури (первинна лапаротомія (рис 1) та первинний дренаж очеревини) мають схожі результати. Як результат, вибір втручання ґрунтується на досвіді та уподобаннях хірургічного персоналу в центрі. Первинна лапаротомія є початковим хірургічним втручанням для НЕК, але ПДЧП можна проводити «біля ліжка», особливо у немовлят з екстретально малою масою (ЕММТ) (МТ <1000 г), які є гемодинамічно нестабільними (Див. 'Surgical management' above.)

●Прогноз НЕК покращився завдяки профілактиці та лікуванню, показники виживання становлять приблизно 70-80 %. Ризик смерті зростає із зменшенням терміну вагітності. У довгостроковій перспективі приблизно половина тих, хто вижив, не має значних наслідків. У інших довгострокові наслідки включають шлунково-кишкові ускладнення (наприклад, синдром короткої кишки, кишкові стриктури), порушення росту та нейророзвитку (Див. 'Outcome' above and 'Complications' above.)

REFERENCES

1. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2017; 41:70.
2. Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984; 310:1093.
3. Faix RG, Polley TZ, Grasela TH. A randomized, controlled trial of parenteral clindamycin in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1988; 112:271.
4. Bell MJ, Ternberg JL, Bower RJ. The microbial flora and antimicrobial therapy of neonatal peritonitis. *J Pediatr Surg* 1980; 15:569.
5. Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 2008; 25:111.
6. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; :CD000405.
7. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006; 368:1271.
8. Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK Jr, et al. Anaerobic antimicrobial therapy after necrotizing enterocolitis in VLBW infants. *Pediatrics* 2015; 135:e117.

9. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD007448.
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:133.
11. Smith MJ, Boutzoukas A, Autmizguine J, et al. Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants With Complicated Intraabdominal Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40:550.
12. Egan EA, Mantilla G, Nelson RM, Eitzman DV. A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1976; 89:467.
13. Hansen TN, Ritter DA, Speer ME, et al. A randomized, controlled study of oral gentamicin in the treatment of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1980; 97:836.
14. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med* 2019; 380:242.
15. Fustolo-Gunnink SF, Fijnvandraat K, van Klaveren D, et al. Preterm neonates benefit from low prophylactic platelet transfusion threshold despite varying risk of bleeding or death. *Blood* 2019; 134:2354.
16. Patel RM, Josephson CD, Shenvi N, et al. Platelet transfusions and mortality in necrotizing enterocolitis. *Transfusion* 2019; 59:981.
17. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007; 27:285.
18. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol* 2018; 48:658.
19. Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg* 1994; 29:663.
20. Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, et al. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *Am Surg* 2015; 81:438.
21. Tepas JJ 3rd, Sharma R, Leaphart CL, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *J Pediatr Surg* 2010; 45:310.
22. Khalak R, D'Angio C, Mathew B, et al. Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2018; 38:1644.
23. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 2014; 218:1148.

24. Moore TC. Successful use of the "patch, drain, and wait" laparotomy approach to perforated necrotizing enterocolitis: is hypoxia-triggered "good angiogenesis" involved? *Pediatr Surg Int* 2000; 16:356.
25. Rao SC, 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.
26. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006; 354:2225.
27. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, et al. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008; 248:44.
28. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, et al. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg* 2010; 45:324.
29. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics* 2006; 117:e680.
30. Yanowitz TD, Sullivan KM, Piazza AJ, et al. Does the initial surgery for necrotizing enterocolitis matter? Comparative outcomes for laparotomy vs. peritoneal drain as initial surgery for necrotizing enterocolitis in infants <1000 g birth weight. *J Pediatr Surg* 2019; 54:712.
31. Hau EM, Meyer SC, Berger S, et al. Gastrointestinal sequelae after surgery for necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104:F265.
32. Schwartz MZ, Richardson CJ, Hayden CK, et al. Intestinal stenosis following successful medical management of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1980; 15:890.
33. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, et al. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg* 1995; 30:994.
34. Lemelle JL, Schmitt M, de Miscal G, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: a retrospective and multicentric review of 331 cases. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396:70.
35. Heida FH, Loos MH, Stolwijk L, et al. Risk factors associated with postnecrotizing enterocolitis strictures in infants. *J Pediatr Surg* 2016; 51:1126.
36. Schimpl G, Höllwarth ME, Fotter R, Becker H. Late intestinal strictures following successful treatment of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396:80.
37. Radhakrishnan J, Blechman G, Shrader C, et al. Colonic strictures following successful medical management of necrotizing enterocolitis: a prospective

- study evaluating early gastrointestinal contrast studies. *J Pediatr Surg* 1991; 26:1043.
38. Wiland EL, South AP, Kraus SJ, Meinzen-Derr J. Utility of gastrointestinal fluoroscopic studies in detecting stricture after neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59:789.
 39. Wales PW, de Silva N, Kim J, et al. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg* 2004; 39:690.
 40. Murthy K, Yanowitz TD, DiGeronimo R, et al. Short-term outcomes for preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2014; 34:736.
 41. Salvia G, Guarino A, Terrin G, et al. Neonatal onset intestinal failure: an Italian Multicenter Study. *J Pediatr* 2008; 153:674.
 42. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, et al. Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure. *J Pediatr* 2012; 160:54.
 43. Duro D, Kalish LA, Johnston P, et al. Risk factors for intestinal failure in infants with necrotizing enterocolitis: a Glaser Pediatric Research Network study. *J Pediatr* 2010; 157:203.
 44. Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review. *J Pediatr* 2020; 220:86.
 45. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1072.
 46. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364:255.
 47. Allin BSR, Long AM, Gupta A, et al. One-year outcomes following surgery for necrotising enterocolitis: a UK-wide cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103:F461.
 48. Clark RH, Gordon P, Walker WM, et al. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2012; 32:199.
 49. Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, et al. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2012; 32:194.
 50. Velazco CS, Fullerton BS, Hong CR, et al. Morbidity and mortality among "big" babies who develop necrotizing enterocolitis: A prospective multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg* 2017.
 51. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, et al. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:F318.
 52. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 115:696.
 53. Hong CR, Fullerton BS, Mercier CE, et al. Growth morbidity in extremely low birth weight survivors of necrotizing enterocolitis at discharge and two-year follow-up. *J Pediatr Surg* 2018; 53:1197.

54. Chong C, van Druten J, Briars G, et al. Neonates living with enterostomy following necrotising enterocolitis are at high risk of becoming severely underweight. *Eur J Pediatr* 2019; 178:1875.
55. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F193.
56. Martin CR, Dammann O, Allred EN, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr* 2010; 157:751.
57. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:583.
58. Humberg A, Spiegler J, Fortmann MI, et al. Surgical necrotizing enterocolitis but not spontaneous intestinal perforation is associated with adverse neurological outcome at school age. *Sci Rep* 2020; 10:2373.
59. Matei A, Montalva L, Goodbaum A, et al. Neurodevelopmental impairment in necrotising enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105:432.
60. Howarth C, Banerjee J, Leung T, et al. Cerebral Oxygenation in Preterm Infants With Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics* 2020; 146.

Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention

НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ НОВОНАРОДЖЕНИХ: ПРОФІЛАКТИКА

Зусилля щодо мінімізації частоти або тяжкості НЕК спрямовані на зменшення впливу факторів ризику та пошук заходів, які дозволять запобігти цій патології. Оскільки НЕК виникає майже виключно у недоношених дітей, запобігання передчасним пологам матиме вплив на рівень захворюваності на НЕК. На жаль, ця мета ще не досягнута.

Кілька досліджень та оглядів пропонують заходи щодо запобігання НЕК [2-5], однак якість доказів, що підтверджують ці заходи, різняться.

- Рекомендовані заходи. У клінічній практиці застосовуються такі заходи, оскільки є добрі та помірні докази того, що вони ефективні [6]:

- антенатальні кортикостероїди, в основному застосовуються для зниження ризику розвитку РДС новонароджених;
- годування грудним молоком

- Пропоновані заходи. Рівень доказовості нижчий, менша впевненість в тому, що наступні втручання зменшують ризик розвитку НЕК. Однак багато з цих заходів регулярно використовуються у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН)

- Використання стандартизованого протоколу годування, включаючи застосування молозива.

- Уникання непотрібного та тривалого вживання антибіотиків.

Уникання засобів, що знижують кислотність шлунку (наприклад, блокаторів рецепторів гістаміну 2 [H₂]).

Уникнення важкої анемії.

Уникання низької сатурації кисню (від 85 до 89%).

Інші заходи включають уникнення гіперосмолярних засобів та лікування поліцитемії, якщо вона є

- Не рекомендується рутинно - опубліковані дані не доводять, що введення наступних препаратів ефективно для профілактики НЕК. Як результат, ці заходи не слід застосовувати регулярно, поки не з'являться докази, що свідчать про користь.

Пробіотики. Хоча є вагомі докази того, що пробіотична терапія зменшує НЕК, залишаються проблеми щодо вибору препарату, дозування, тривалості терапії та безпеки препарату. Як наслідок, його використання не рекомендується на основі наявних даних.

Імуноглобуліни

Харчові добавки:

- Лактоферин
- Олігосахариди людського молока

РЕКОМЕНДОВАНІ ЗАХОДИ НА ПІДСТАВІ ДОКАЗІВ ДОСТАТНЬОЇ ЯКОСТІ

Антенатальні кортикостероїди. Антенатальні кортикостероїди знижують ризик розвитку респіраторного дистрес-синдрому (РДС) та смертності у недоношених дітей. Крім того, вплив антенатальних кортикостероїдів знижує ризик розвитку НЕК, внутрішньошлуночкових кровотеч та ретинопатії недоношених [7]. Як результат, антенатальні кортикостероїди слід призначати всім жінкам, яким загрожує передчасні пологи, протягом семи днів. (Див. "Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery".)

Годування грудним молоком - використання жіночого молока знижує ризик розвитку НЕК порівняно з інтактною сумішшю на основі коров'ячого молока (рис. 1) [6, 8, 9]. По можливості слід використовувати нативне материнське молоко, оскільки воно забезпечує оптимальну користь жіночого молока. Додаткова обробка (пастеризація, заморожування) та зберігання, необхідні для донорського жіночого молока, зменшують деякі захисні переваги, які надає материнське молоко. Однак, якщо молоко матері недоступне, слід використовувати донорське жіноче молоко, оскільки є докази середньої якості (на підставі систематичного огляду літератури), що донорське жіноче молоко пов'язане з меншим ризиком розвитку НЕК, ніж суміші на основі коров'ячого молока [8, 10]. Захисний ефект жіночого молока, як видається, залежить від дози, при цьому більш високе споживання жіночого молока призводить до пропорційно вищого захисту від розвитку НЕК [11].

Переваги жіночого молока порівняно з коров'ячим, які, як вважають, знижують ризик розвитку НЕК, включають [12]:

- Зниження рН шлунка.
- Посилення перистальтики кишечника.
- Сприяння імунологічному дозріванню, забезпечуючи секреторним IgA [13], лактоферином та олігосахаридами, тим самим знижуючи ризик та ступінь мікробного дисбіозу, важливого фактора в патогенезі НЕК. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Susceptibility: Immunologic and intestinal immaturity' and "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Microbial dysbiosis'.)

Підхід авторів - у центрі переважно використовують материнське молоко і, якщо це недоступно, надають пастеризоване донорське молоко як проміжний етап, поки не буде достатньої кількості материнського молока. Ця практика узгоджується із заявою Американської академії педіатрії (AAP) 2012 року щодо політики годування груддю [14, 15]. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Milk feeding' and "Nutritional composition of human milk and preterm formula for the premature infant" and "Human milk feeding and fortification of human milk for premature infants".)

РЕКОМЕНДОВАНІ ЗАХОДИ

Стандартизоване харчування. Стандартизований режим харчування (СРХ) забезпечує послідовний підхід до початку трофічного годування, терміни та швидкість розширення харчування, а також критерії, коли слід утримуватись від ентерального харчування та його відновлювати. Систематичні огляди обсерваційних досліджень показали, що введення СРХ знижує показники НЕК [16, 17]. В одному метааналізі 15 досліджень (18160 недоношених) частота НЕК після впровадження СРХ була нижчою порівняно з попереднім періодом (відношення ризиків 0,22, 95% ДІ 0,13-0,36) [16]. Сприятливий ефект виявивлявся при використанні різних протоколів харчування, включаючи різні швидкості та терміни розширення, а також протягом різних періодів часу, тому важливість цього втручання представляється безпосереднім застосуванням стандартизованого режиму харчування. Хоча основний механізм цього позитивного ефекту невідомий, він може базуватися на зменшенні мінливості режимів розширення ентерального харчування серед декількох постачальників та підтримці постійної лінійної швидкості розширення харчування, а не на використанні періодів прискорення або уповільнення харчування.

Терміни та розширення ентерального харчування. Оптимальний час початку мінімального ентерального (трофічного) харчування та об'єм їжі для зменшення частоти НЕК залишаються невизначеними. Однак, виходячи з наявних даних, раннє введення та розумне розширення об'ємів ентерального харчування, як видається, не збільшує ризик НЕК.

- Терміни початкових трофічного харчування (мінімального трофічного харчування, МТХ) - систематичний огляд обстежень немовлят з дуже малою масою тіла (ДММТ) (МН <1500 г) виявив, що наявних даних недостатньо, щоб визначити, чи було раннє трофічне харчування (до 96 годин після пологів) пов'язаним зі зменшенням частоти НЕК [18]. МТХ забезпечує немовлятам дуже малу кількість молока, щоб допомогти дозріванню кишкового тракту. (Див. "Approach to enteral nutrition in the premature infant", section on 'Trophic feeds'.)

- Строки розширення ентерального харчування - систематичний огляд обстежень немовлят з ДДМТ виявив, що відтермінування введення прогресивного ентерального харчування понад чотири дні життя не зменшує ризик розвитку НЕК [19].

- Швидкість розширення ентерального харчування - Дослідження SIFT на 2804 немовлятах з дуже малою вагою при народженні не повідомило про різницю в ризику розвитку НЕК між двома групами немовлят, випадково розподіленими групу повільного (18 мл/кг/день) і швидкого збільшення (30 мл/кг/день) швидкості ентерального харчування (5,6 проти 5%), скориговане співвідношення ризиків [RR], 0,88; 95% ДІ 0,68-1,16) [20]. (Див. "Approach to enteral nutrition in the premature infant", section on 'Rate of volume increase'.)

Молозиво. Орофарингеальне введення молозива полягає у введенні крапель молозива матері у рот немовляти протягом першого дня життя. Більшість із цих ранніх об'ємів молозива всмоктуються безпосередньо у роті, частина потрапляє до шлунково-кишкового тракту [21]. Мета-аналізи повідомляють, що молозиво не зменшує ризик розвитку НЕК [22, 23]. Однак аналізи були обмежені невеликою кількістю пацієнтів та низькою частотою випадків НЕК. Потрібні подальші дослідницькі зусилля, щоб визначити, чи є користь від молозива людини у запобіганні НЕК.

Підхід авторів - немовлята мають індивідуальний протокол розширення ентерального харчування на основі МН (SPIN - протокол розширення ентерального харчування). Медична група отримає поінформовану згоду батьків немовлят з ДММТ на отримання донорського жіночого молока, коли материнське молоко недоступне або воно в недостатній кількості. У центрі всім немовлятам з ДДМТ гарантовано жіноче молоко, матері чи донора, до коригованого терміну вагітності (ПКВ) 34 тижні. Починають з орального введення молозива всім пацієнтам і починають ентеральне годування неукріпленим молоком матері або донорським жіночим молоком у перші два-п'ять днів після народження.

Багато центрів, включаючи авторів, переоцінюють наслідки дослідження SIFT щодо швидкості розширення ентерального харчування, особливо оскільки їхні показники НЕК були вищими, ніж у центрі авторів публікації. Тим часом швидкість розширення ЕХ, яку використовують автори, залежить від МН та ГВ. Наприклад, глибоко недоношені немовлята (ГВ <26 тижнів), у яких найбільший ризик розвитку НЕК, отримуватимуть

лише МТХ (8-10 мл/кг на день) протягом перших кількох днів, тоді як більш зрілі немовлята негайно розпочнуть розширення ЕХ. Об'єм ЕХ збільшується, коли немовля є клінічно стабільним, і переноситься ЕХ зі швидкістю 15-30 мл/кг. (Див. "Approach to enteral nutrition in the premature infant" and "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Overview: Multifactorial process' and "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Human milk' and "Human milk feeding and fortification of human milk for premature infants".)

Інші стратегії. Є помірні докази того, що тривалий вплив системних антибіотиків та використання блокаторів рецепторів гістаміну 2 (H_2) є факторами ризику для НЕК. Також виявлено, що важка анемія (при переливанні еритроцитів, що, швидше за все, є сурогатним маркером), збільшує ризик розвитку НЕК. Однак відсутні прямі дані, які демонструють, що зменшення цих факторів ризику призводить до зниження рівня НЕК. Тим не менше, уникнення тривалого прийому антибіотиків та блокаторів H_2 є розумним втручанням, яке слід регулярно застосовувати у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, щоб зменшити ризик розвитку НЕК. Даних недостатньо, щоб надати чіткі вказівки щодо лікування важкої анемії та переливання крові.

Уникання тривалого використання антибіотиків - в основному дані обсерваційних досліджень, свідчать про те, що тривала емпірична терапія антибіотиками збільшує ризик розвитку НЕК [24-26]. У мета-аналізі 13 досліджень (7901 немовлят) емпірична антибіотикотерапія протягом п'яти і більше днів збільшувала ризик розвитку НЕК (скориговане RR 1,51, 95% ДІ 1,22-1,87) [26]. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Microbial dysbiosis'.)

Однак раннє припинення введення антибіотиків у немовлят з негативними результатами посівів має бути збалансовано занепокоєнням щодо того, що такі результати посівів можуть бути ненадійними, оскільки об'єм крові, необхідний для точного виявлення бактеріємії, може бути недоступним для екстремально малих немовлят. (Див. "Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation", section on 'Blood culture'). Тим не менше, ці висновки дозволяють припустити, що обмеження тривалості антибіотикотерапії у немовлят із стерильними результатами посівів зменшує ризик НЕК та смерті у немовлят з ЕММТ. (Див. "Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation", section on 'Duration and response to therapy'.)

Уникання блокаторів гістаміну 2. Шлункова кислотність може зіграти певну роль у запобіганні каскаду інфекційних та запальних явищ, що ведуть до НЕК. У новонароджених висококислое середовище жорстко регулює кількість патогенних мікробів, які колонізують кишечник. Блокатори H_2 , такі як циметидин, ранітидин та фамотидин, пригнічують шлункову кислотність. Дані спостережень великих серій випадків повідомляють, що блокатори H_2 пов'язані з підвищеним ризиком розвитку НЕК [27, 28]. Крім того, вплив

інгібіторів шлункової кислотності може також асоціюватися з підвищеним ризиком пневмонії та сепсису. В результаті, виходячи з цих обмежених даних, автори пропонують уникати блокаторів H_2 у немовлят з ДММТ. (Див. "Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation", section on 'Duration and response to therapy'.)

Зв'язок між блокаторами H_2 та НЕК було продемонстровано в дослідженні NICHD у 11072 немовлят з ДММТ, народжених з 1998 по 2001 рік. Як повідомлялося, немовлята з НЕК порівняно з відповідним контролем, частіше отримували антагоністи H_2 (співвідношення шансів [ВШ] 1,71, 95% ДІ 1,34-2,19) [27].

Даних про інгібітори протонної помпи щодо захворюваності на НЕК є небагато, оскільки вони рідко використовуються. Однак автори пропонують уникати інгібіторів протонної помпи, оскільки вони також зменшують вироблення шлункової кислоти і, як очікується, матимуть подібний вплив на мікробну флору в кишечнику. (Див. "Gastroesophageal reflux in premature infants", section on 'Acid suppression'.)

Уникнення важкої анемії - автори пропонують заходи низького ризику, щоб уникнути анемії, які включають затримку затискання пуповини та обмеження флеботомії, коли це можливо. Якщо важка анемія розвивається і вимагає переливання, автори рекомендують діяти обережно з ЕХ в безпосередній період після переливання, щоб мінімізувати ризик щодо НЕК (обмежені докази).

Численні дослідження спостерігали зв'язок НЕК з переливанням крові протягом 48 годин, що викликало занепокоєння щодо причинно-наслідкових зв'язків [29]. Однак залишається незрозумілим (оскільки дані суперечливі), чи є ризик розвитку НЕК при переливанні еритроцитів реальним чи він пов'язаний із серйозною анемією, а не з переливанням [29, 30]. Було вказано, що важка анемія, з гематокритом менше 25, спричиняє травму кишечника через гіпоксичні або імунологічні механізми, а подальше переливання крові може спровокувати розвиток НЕК через додаткові зміни в'язкості крові, запалення та перфузії кишечника.

Хоча недостатньо доказів для того, щоб дати якісь тверді рекомендації щодо годування під час переливання крові, системний огляд літератури свідчить про те, що користь від зберігання ЕХ під час переливання крові може бути корисною [31]. (Див. "Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis", section on 'Anemia and RBC transfusion'.)

Тим не менше, поки не буде адекватних даних для керівництва з найкращої практики, авторами у центрі застосовується стандартизований консервативний підхід, який передбачає відміну двох годувань після початку переливання крові. Оскільки немовлят у відділенні (автори) годують болюсно кожні три години, переливання крові супроводжується дев'ятигодинним періодом без ентерального харчування. В ідеалі переливання проводиться через окрему периферичну внутрішньовенну лінію, яка дозволяє проводити інфузію розчину декстрози. У пацієнтів, які не мають

іншого внутрішньовенного доступу, рівень периферичної глюкози перевіряють після перших трьох годин переливання. Якщо рівень глюкози <50 мг/дл, трансфузію припиняють і дають болюсно 10% глюкозу 2 мл/кг. Потім переливання відновлюється до завершення.

СТРАТЕГІЇ, ЩО НЕ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ РУТИННО

Пробіотики - Пробіотики, визначені Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як «живі мікроорганізми, які при введенні їх у достатній кількості приносять користь для здоров'я господаря», є одним із найбільш вивчених профілактичних заходів НЕК. У ряді досліджень та мета-аналізів вони продемонстрували свою ефективність у запобіганні НЕК [32-34]. Однак бракує консенсусу щодо оптимального режиму та недостатньо даних для екстремально недоношених дітей (ГВ <28 тижнів), а рівень доказів мав низьку якість через помітну неоднорідність та потенційну упередженість клінічних випробувань, що призвело до значних питань без відповіді [33]. Отже, виходячи з наявної інформації та невирішених проблем, автори не пропонують рутинне використання пробіотиків для профілактики НЕК. Автори пропонують обмежити використання пробіотиків для профілактики НЕК лише добре продуманими клінічними випробуваннями [35].

Однак, незважаючи на наведені нижче занепокоєння щодо безпечного призначення пробіотиків, терапія пробіотиками продовжує застосовуватися. Якщо використовується пробіотична терапія, Європейське товариство дитячої гастроентерології гепатології та харчування (ESPGHAN) Комітет з питань харчування та Робоча група ESPGHAN з пробіотиків та пребіотиків надали поради щодо вибору конкретних штамів та питань безпеки, які необхідно вирішити перед введенням [36]. Крім того, якщо використовуються пробіотики, необхідний моніторинг безпеки до та після введення. У США Управління з контролю за продуктами та ліками (FDA) не затвердило жоден пробіотичний продукт як терапевтичний засіб для профілактики НЕК.

Невідповідності або постійні занепокоєння щодо рутинного використання пробіотиків включають:

- Неузгоджені дані, включаючи потенційні відмінності у вигоді на основі гестаційного віку (ГВ) та маси тіла при народженні (МТ) - Зокрема, пробіотики можуть бути не такими ефективними у немовлят з екстремально малою масою (ЕММТ) (МТ <1000 г), які є найбільш вразливими до НЕК порівняно з більш зрілими немовлятами. Це було продемонстровано в систематичному огляді та мета-аналізі 23 клінічних випробувань, які були оцінені як помірної та доброї якості, в результаті яких було зроблено висновок, що загалом недоношені діти, які отримували пробіотики порівняно з контролем, мали нижчу смертність від усіх причин (4,9 проти 6,8 %); відносний ризик [RR] 0,72, 95% ДІ 0,57-0,92) та рідше важкий НЕК (3,9 проти 6,6%; 95% 0,43-0,74) [37]. Однак різниці в летальності від НЕК не спостерігалося (1 проти 1,7%; RR 0,64, 95% 0,38-1,07). Крім того, у немовлят

з ЕММТ не було різниці між групами за смертністю від усіх причин (8,9 проти 14,3%; RR 0,78, 95% ДІ 0,50–1,20) та частотою важкого НЕК (8,9 проти 10,6%; RR 0,86, 95% ДІ 0,65-1.16). Однак у кількох оглядах літератури зазначається відсутність достатніх даних для немовлят з ЕММТ [33,34].

- Відсутність встановленого оптимального штаму, режиму дозування та строків прийому - Результати вищезазначеного огляду 2017 року не змогли відповісти на важливе питання про оптимальні пробіотичні штами та дози та тривалість терапії [37]. В результаті автори дійшли висновку, що стандартизований режим рутинного використання неможливо визначити на основі наявних даних. Подальше опубліковане обсерваційне дослідження одного третинного центру Сполучених Штатів повідомило, що рутинне введення *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 немовлятам з дуже малою масою при народженні (МН <1500 г) не зменшило частоту НЕК серед немовлят у періоди до та після здійснення профілактичної пробіотичної терапії [38], тоді як ретроспективне дослідження недоношених дітей (ГВ <29 тижнів) від Канадської мережі новонароджених припустило, що пробіотики, при домінуючому застосуванні препарату з багатьма штамми, були пов'язані зі зменшенням ризику розвитку НЕК [39]. Мета-аналіз мережі за підсумками 2020 року дійшов висновку, що комбінована пробіотична терапія була ефективнішою, ніж окремий штам пробіотиків [34].

- Серйозні побічні ефекти включають бактеріємію штамом бактеріального пробіотику або забруднення пробіотичним продуктом. Це є незвичайною, але серйозною та потенційно смертельною несприятливою подією, про що свідчать наступні повідомлення про випадки:

- Повідомлення про випадки бактеріємії *Bifidobacterium longum* у двох недоношених дітей продемонструвало, що штами, виділені від кожного пацієнта, були отримані з пробіотичних препаратів, що давались пацієнтам для профілактики НЕК [40].

- Повідомлялося про смертельний випадок мукормікозу у недоношених дітей, які отримували пробіотичну добавку Solgar ABC Dophilus Powder для профілактики НЕК [41]. Дослідження тієї ж партії невідкритих Solgar ABC Dophilus Powder Центром контролю та профілактики захворювань (CDC), Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) та Департаментом охорони здоров'я та захисту споживачів штату Коннектикут виявило забруднення *Rhizopus oryzae*. (Див. "Mucormycosis (zygomycosis)".)

- Відсутність регламенту контролю якості для забезпечення узгодженості та безпеки продукту, необхідного для будь-яких затверджених ліків. Існує плутанина щодо класифікації пробіотиків, а отже, і їх регулювання. Вони є харчовою добавкою, харчовим інгредієнтом чи медикаментозним препаратом? Пробиотики повинні проходити такі ж правила щодо його виготовлення та розподілу, як і будь-які інші ліки, що застосовуються в популяціях високого ризику, таких як недоношені діти. Суворий контроль якості вимагає від виробника виготовлення продукту з

підтвердженням таксономії бактерій та кількості колоній. Однак в одному дослідженні вміст 15 із 16 комерційно доступних продуктів відрізнявся від списку інгредієнтів [42]. Суворе регулювання лікарських засобів гарантуватиме, що пацієнт отримує перелічені види та підвиди та не отримуватиме жодних шкідливих забруднень у відновленому продукті перед введенням, як це було підкреслено у нещасному смертельному випадку мукормікозу.

Навіть якщо є однозначні докази користі без надмірної шкоди від використання пробіотиків, проблеми, на які слід звернути увагу перед тим, як рекомендувати рутинне застосування для запобігання НЕК, включають необхідність встановлення стандартного режиму оптимального штаму та дозування та заходів контролю якості [43-45].

Імуноглобуліни - пероральні імуноглобуліни можуть знижувати частоту НЕК, пригнічуючи вивільнення прозапальних цитокінів [46]. Однак, виходячи з наявних доказів, терапія імуноглобулінами не повинна застосовуватися, оскільки бракує доказів, що свідчать про користь від цієї терапії. Це було проілюстровано в мета-аналізі п'яти досліджень, в яких повідомлялося, що пероральне введення комбінації IgG або IgG / IgA не зменшило частоту певних НЕК (відносний ризик [RR] 0,84, 95% ДІ 0,57-1,25), підозрюваного НЕК (RR) 0,84, 95% ДІ 0,49-1,46), необхідності хірургічного втручання (RR 0,21, 95% ДІ 0,02-1,75) або смертей від НЕК (RR 1,1, 95% ДІ 0,47-2,59) [47].

Харчові добавки. Профілактичне використання кількох харчових добавок (наприклад, лактоферину та олігосахаридів), одержуваних з жіночого молока, вивчалось, щоб визначити, чи можуть вони знизити рівень НЕК. Однак дані або обмежені, або не підтримують використання цих заходів для запобігання НЕК.

Лактоферрин. Лактоферрин, залізовв'язуючий глікопротеїн і компонент вродженої реакції ссавців на інфекцію, використовувався як профілактичний засіб для профілактики НЕК. Це основний сироватковий білок у молозиві, грудному молоці, сльозах та слині. Однак ми не рекомендуємо регулярне використання лактоферину для профілактики НЕК на основі наявних літературних даних, які не свідчать про користь. Дані, узагальнені систематичним оглядом, повідомляли, що добавки лактоферину недоношеним немовлятам не впливали на ризик НЕК Bell II та Bell III [48]. У мета-аналізі 7 досліджень (4874 недоношених дітини) подібні показники НЕК Bell II та III стадій спостерігались у групах немовлят, яким призначили лактоферин та плацебо (RR 1,10, 95% ДІ 0,86-1,41). Відсутність ефективності профілактичного лактоферину також спостерігалася при оцінці первинних результатів інфекції пізнього початку (сепсису) (29 проти 31%, скориговане RR 0,95, 0,86-1,04). (Див. "Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation", section on 'Potential prophylactic therapy'.)

Олігосахариди жіночого молока є ще одним перспективним, але недоведеним компонентом профілактики НЕК. Існує понад 150 таких сполук, які представляють третій за поширеністю компонент у жіночому молоці [49]. Питання про те, що ОГМ можуть запобігти НЕК, підняли дослідження на моделях тварин, в яких ЕХ грудним молоком та сумішами, доповнені ОГМ, запобігали пошкодженню кишечника, тоді як ЕХ сумішшю із синтетичними олігосахаридами або без них не могли запобігти ушкодженню кишечника [50]. Однак у багатоцентровому когортному дослідженні аналіз грудного молока, що дається недоношеним немовлятам, продемонстрував, що у немовлят, у яких розвинувся НЕК, рівень певного класу ОГМ, що називається дисіалілакто-N-тетраоза (DSLNT), нижчий, ніж у відповідному контролі, хоча не було різниці між двома групами щодо загальної кількості ОГМ [51].

Інші добавки. Амінокислоти аргінін та глютамін вивчалися як можливі заходи для запобігання НЕК:

- Аргінін - У систематичному огляді літератури парентеральне або ентеральне введення аргініну виявилось захисним, з меншим рівнем НЕК у групі, яка отримувала аргінін, порівняно з даними плацебо (ВШ 0,38, 95% ДІ 0,23-0,64) [52]. Не було різниці у побічних ефектах та результатах розвитку нервової системи між цими двома групами. Тим не менше, даних недостатньо, щоб рекомендувати добавки аргініну для профілактики НЕК через невелику кількість пацієнтів, які були залучені до клінічних випробувань. Крім того, аргінін надається немовлятам, які отримують загальне парентеральне харчування, що включає більшість немовлят із ЕММТ, які є найбільш вразливими щодо НЕК.

- Глютамін - У рандомізованому багатоцентровому дослідженні було встановлено, що парентеральне введення глютаміну не є ефективним щодо зменшення рівня НЕК у 721 недоношених новонароджених із масою тіла ≤ 1000 г [53].

В результаті, глютамін і аргінін повинні НЕ даватись рутинно, щоб запобігти НЕК. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи ефективний або глютамін, або аргінін для запобігання НЕК.

Показано, що інші добавки, отримані з людського молока, включаючи поліненасичені жирні кислоти, еритропостин, епідермальний фактор росту та ацетилгідролазу, виконують захисну роль проти НЕК на експериментальних моделях, але ці результати потребують підтвердження в клінічних випробуваннях [54-57].

РЕЗЮМЕ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

Зусилля щодо мінімізації частоти або тяжкості НЕК у недоношених дітей спрямовані на зменшення впливу факторів ризику та заохочення годування грудним молоком.

- Антенатальні кортикостероїди - Вагітні жінки віком до 34 тижнів вагітності, які мають високий ризик передчасних пологів,

повинні отримувати антенатальні кортикостероїди, які знижують ризик розвитку НЕК (A1) (Див. "Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery".)

- Грудне молоко в порівнянні з інтактним коров'ячим молоком та молочними сумішами пов'язане з меншим ризиком розвитку НЕК. Недоношеним немовлятам, яким загрожує розвиток НЕК, рекомендується розпочинати ентеральне харчування материнським молоком (A1). Якщо материнське молоко недоступне або його використання протипоказано, слід використовувати пастеризоване донорське жіноче молоко. (A1) (Див. 'Human milk feeding' above.)
- Пропонуємо застосовувати стандартизований режим ЕХ у немовлят з ДДМТ (МТН <1500 г) (B2). Використання стандартизованого протоколу забезпечує послідовний підхід до початку ЕХ, часу та швидкості розширення годування, а також критерії, коли слід відмінити та відновлювати ЕХ. (Див. 'Standardized feeding protocol' above.)
- Слід уникати у недоношених дітей призначення препаратів, що зменшують кислотність у шлунку (B2). (Див. 'Avoidance of histamine 2 blockers' above.)
- У немовлят із стерильними культурами крові рекомендуємо уникати тривалих курсів антибіотиків, щоб зменшити частоту НЕК (B2). (Див. 'Avoidance of prolonged antibiotic use' above.)
- Залишається невизначеним, чи є підвищеним ризик НЕК через важку анемію (гематокрит <25%) чи внаслідок подальшого переливання еритроцитів. Хоча даних недостатньо, пропонуємо зберігати ЕХ під час і після переливання еритроцитів, щоб мінімізувати ризик НЕК (ступінь C2). (Див. 'Avoidance of severe anemia' above.)
- Пробіотики в дослідницьких умовах пов'язані зі зниженням ризику розвитку НЕК, але відсутність встановленого режиму оптимального дозування, відсутність регулювання контролю якості для забезпечення узгодженості та безпеки продуктів, обумовлюють відсутність рекомендації щодо рутинного використання (C2) (Див. 'Probiotics' above.)
- Рекомендуємо не застосовувати пероральні імуноглобуліни для профілактики НЕК у недоношених дітей (B2) (Див. 'Immunoglobulins' above.) та лактоферин для профілактики НЕК у недоношених дітей (B1). (Див. 'Lactoferrin' above.)

Коментар робочої групи

Передчасно народженим дітям з терміном гестації 28-32 тиж і/або масою тіла при народженні 1000-1500 г профілактично призначати пробіотики з доведеною ефективністю і безпекою одночасно з початком ЕХ після підтвердження толерантності до МЕХ. Продовжувати профілактичне призначення пробіотиків зазначеній вище категорії немовлят до моменту виписки зі стаціонару за умови адекватної харчової переносимості.

REFERENCES

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med 2011; 364:255.
2. Patel AL, Panagos PG, Silvestri JM. Reducing Incidence of Necrotizing Enterocolitis. Clin Perinatol 2017; 44:683.
3. Talavera MM, Bixler G, Cozzi C, et al. Quality Improvement Initiative to Reduce the Necrotizing Enterocolitis Rate in Premature Infants. Pediatrics 2016; 137.
4. Patel AL, Trivedi S, Bhandari NP, et al. Reducing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants using quality-improvement methods. J Perinatol 2014; 34:850.
5. Nathan AT, Ward L, Schibler K, et al. A quality improvement initiative to reduce necrotizing enterocolitis across hospital systems. J Perinatol 2018; 38:742.
6. Gephart SM, Hanson C, Wetzel CM, et al. NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotizing enterocolitis. Matern Health Neonatol Perinatol 2017; 3:23.
7. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, et al. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. BMJ 2017; 356:j1039.
8. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2019; 7:CD002971.
9. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, et al. Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? J Pediatr 2016; 169:76.
10. Trang S, Zupancic JAF, Unger S, et al. Cost-Effectiveness of Supplemental Donor Milk Versus Formula for Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2018; 141.
11. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wragg L, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. J Perinatol 2009; 29:57.
12. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! Semin Perinatol 2017; 41:36.
13. Gopalakrishna KP, Macadangdang BR, Rogers MB, et al. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Nat Med 2019; 25:1110.

- 14.Kantorowska A, Wei JC, Cohen RS, et al. Impact of Donor Milk Availability on Breast Milk Use and Necrotizing Enterocolitis Rates. *Pediatrics* 2016; 137:e20153123.
- 15.Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 129:e827.
- 16.Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol* 2017; 37:827.
- 17.Viswanathan S, Merheb R, Wen X, et al. Standardized slow enteral feeding protocol reduces necrotizing enterocolitis in micropremies. *J Neonatal Perinatal Med* 2017; 10:171.
- 18.Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD000504.
- 19.Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD001970.
- 20.Dorling J, Abbott J, Berrington J, et al. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2019; 381:1434.
- 21.Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, et al. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants. *Adv Neonatal Care* 2010; 10:206.
- 22.Sadeghirad B, Morgan RL, Zeraatkar D, et al. Human and Bovine Colostrum for Prevention of Necrotizing Enterocolitis: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2018; 142.
- 23.Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9:CD011921.
- 24.Cotten CM, Taylor S, Stoll B, 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.
- 25.Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159:392.
- 26.Rina P, Zeng Y, Ying J, et al. Association of initial empirical antibiotic therapy with increased risk of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr* 2020; 179:1047.
- 27.Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117:e137.

28. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics* 2012; 129:e40.
29. Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27:47.
30. Bajaj M, Lulic-Botica M, Hanson A, Natarajan G. Feeding during transfusion and the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol* 2019; 39:540.
31. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding Feeds and Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2017; 8:764.
32. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, et al. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology* 2020; 159:467.
33. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10:CD005496.
34. Chi C, Li C, Buys N, et al. Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-analysis. *Pediatrics* 2021; 147.
35. Poindexter B, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics* 2021; 147.
36. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:664.
37. Thomas JP, Raine T, Reddy S, Belteki G. Probiotics for the prevention of necrotising enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review. *Acta Paediatr* 2017; 106:1729.
38. Kane AF, Bhatia AD, Denning PW, et al. Routine Supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2018; 195:73.
39. Singh B, Shah PS, Afifi J, et al. Probiotics for preterm infants: A National Retrospective Cohort Study. *J Perinatol* 2019; 39:533.
40. Bertelli C, Pillonel T, Torregrossa A, et al. *Bifidobacterium longum* bacteremia in preterm infants receiving probiotics. *Clin Infect Dis* 2015; 60:924.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Health Alert Network. Fatal gastrointestinal mucormycosis in an infant following ingestion of contaminated dietary supplement – Connecticut, 2014. <http://www.bt.cdc.gov/han/han00373.asp> (Accessed on November 25, 2014).

- 42.Lewis ZT, Shani G, Masarweh CF, et al. Validating bifidobacterial species and subspecies identity in commercial probiotic products. *Pediatr Res* 2016; 79:445.
- 43.Soll RF. Probiotics: are we ready for routine use? *Pediatrics* 2010; 125:1071.
- 44.Neu J. Routine probiotics for premature infants: let's be careful! *J Pediatr* 2011; 158:672.
- 45.Millar M, Wilks M, Fleming P, Costeloe K. Should the use of probiotics in the preterm be routine? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:F70.
- 46.Wolf HM, Eibl MM. The anti-inflammatory effect of an oral immunoglobulin (IgA-IgG) preparation and its possible relevance for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396:37.
- 47.Foster JP, Seth R, Cole MJ. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD001816.
- 48.Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3:CD007137.
- 49.Moukarzel S, Bode L. Human Milk Oligosaccharides and the Preterm Infant: A Journey in Sickness and in Health. *Clin Perinatol* 2017; 44:193.
- 50.Jantscher-Krenn E, Zharebtsov M, Nissan C, et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotising enterocolitis in neonatal rats. *Gut* 2012; 61:1417.
- 51.Autran CA, Kellman BP, Kim JH, et al. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Gut* 2018; 67:1064.
- 52.Shah PS, Shah VS, Kelly LE. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD004339.
- 53.Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113:1209.
- 54.Yu Y, Shiou SR, Guo Y, et al. Erythropoietin protects epithelial cells from excessive autophagy and apoptosis in experimental neonatal necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2013; 8:e69620.
- 55.Shiou SR, Yu Y, Chen S, et al. Erythropoietin protects intestinal epithelial barrier function and lowers the incidence of experimental neonatal necrotizing enterocolitis. *J Biol Chem* 2011; 286:12123.
- 56.Yang J, Watkins D, Chen CL, et al. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and mesenchymal stem cells act synergistically to prevent experimental necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg* 2012; 215:534.
- 57.Lu J, Pierce M, Franklin A, et al. Dual roles of endogenous platelet-activating factor acetylhydrolase in a murine model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2010; 68:225.