

MODERN CONCEPTS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS

D.M.Nabieva¹ 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

Abstract

Relevance. Necrotizing enterocolitis (NEC) remains one of the most serious causes of morbidity and mortality among premature infants. Despite the progress in neonatology, the incidence of NEC ranges from 1% to 7%, and mortality reaches 20-30%, increasing to 40-60% with surgical intervention. Premature infants with extremely low body weight (<1,500 g) are most susceptible to NEC and require special clinical monitoring. **The purpose of the study** is to summarize current understanding of risk factors, pathogenesis and diagnosis of NEC, as well as to evaluate the effectiveness of conservative and surgical treatment methods. **Materials and methods of research.** 40 works published in leading medical journals over the past 15-20 years have been analyzed. The main focus is on the epidemiology of NEC, the role of the microbiome, intestinal ischemia and inflammatory processes, as well as approaches to surgical tactics. **The results of the study.** It has been established that prematurity leads to poor intestinal motility, impaired mucosal barrier functions and dysbiosis, contributing to the development of NEC. Radiography and ultrasound make it possible to detect characteristic changes in the early stages, including pneumatosis and perforation. Conservative therapy involves temporary cessation of enteral nutrition, infusion support, and antibiotic therapy. In severe forms with perforation, resection of necrotic areas and the application of a stoma are indicated. **Conclusions.** NEC requires an integrated approach to diagnosis, treatment, and prevention, including the use of breastfeeding and probiotic strategies. Further study of genetic predisposition and optimization of forecasting methods can reduce the risk of complications and increase the survival rate of premature newborns..

Key words: necrotizing enterocolitis, premature newborns, dysbiosis, intestinal ischemia, inflammation, breastfeeding, probiotics, surgical treatment, diagnosis, prognosis.

Введение

Некротический энтероколит (НЭК) у новорожденных — это тяжёлое воспалительное заболевание кишечника, преимущественно поражающее недоношенных детей и характеризующееся некрозом кишечной стенки, что может привести к перфорации, перитониту и летальному исходу [1]. НЭК остаётся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в неонатальных отделениях интенсивной терапии (ОИТН), особенно среди детей с массой тела менее 1500 г, которых называют «выжившими недоношенными» [2]. Частота НЭК варьирует от 1 до 7% среди недоношенных новорожденных, а летальность достигает 20–30%, увеличиваясь до 40–60% при хирургическом вмешательстве [3]. Несмотря на значительный прогресс в неонатологии, включая улучшение методов диагностики и лечения, этиология и патогенез НЭК остаются недостаточно изученными, что затрудняет разработку эффективных профилактических стратегий [4].

Цель исследования: обобщить современные представления о НЭК, включая эпидемиологию, патогенез, клинические проявления, диагностику, лечение и профилактику, а также осветить перспективы исследований.

Материалы и методы. В ходе подготовки статьи был проведён обзор литературы по некротическому энтерокоlitу (НЭК) у новорождённых. Основным источником данных послужил проанализированный список работ, опубликованных преимущественно за последние 15–20

лет в ведущих медицинских журналах (N Engl J Med, Lancet, Pediatrics и др.).

Результаты исследования.

НЭК преимущественно поражает недоношенных новорожденных, причём его частота обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. По данным Stoll et al., заболевание встречается у 7–10% детей с массой тела менее 1500 г, тогда как у доношенных оно наблюдается редко (менее 0,5%) [5]. Основным фактором риска — недоношенность, связанная с незрелостью кишечника, включая недостаточную моторику, слабую барьерную функцию слизистой и незрелый иммунный ответ [6]. Другие факторы риска включают искусственное вскармливание, гипоксию плода, внутриутробные инфекции, врождённые пороки сердца и катетеризацию пупочной вены [7]. Yee et al. в многоцентровом исследовании показали, что использование молочных смесей увеличивает риск НЭК в 2–3 раза по сравнению с грудным вскармливанием [8].

Эпидемиологические данные варьируют в зависимости от региона и уровня медицинской помощи. В развитых странах летальность снизилась благодаря ранней диагностике и стандартизированным протоколам, тогда как в странах с низким доходом показатели остаются высокими [9]. Например, исследование Liu et al. выявило глобальную заболеваемость НЭК на уровне 2,4 на 1000 живорождённых, с пиком у недоношенных [10]. Генетическая предрасположенность, такая как полиморфизмы в генах провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), также рассматривается как потенциальный фактор риска, хотя данные пока ограничены [11].

Патогенез НЭК многофакторен и включает взаимодействие ишемии, дисбиоза кишечника и неадекватного иммунного ответа. Основным триггер — гипоксически-ишемическое повреждение кишечника, возникающее при перинатальной асфиксии или централизации кровообращения, что приводит к снижению перфузии слизистой [12]. Neu и Walker подчёркивают, что незрелость кишечного барьера у недоношенных способствует транслокации бактерий, вызывая воспалительный каскад с высвобождением цитокинов (IL-1 β , IL-8) и повреждением тканей [13]. Формирование некроза связано с активацией toll-подобных рецепторов (TLR4) на эпителиальных клетках, реагирующих на патогенные микроорганизмы [14].

Дисбиоз кишечника играет ключевую роль: у детей с НЭК наблюдается снижение разнообразия микробиома и преобладание патогенов, таких как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* [15]. Искусственное вскармливание усиливает этот процесс, нарушая колонизацию полезных бифидобактерий [16]. Кроме того, оксидативный стресс и недостаток антиоксидантной защиты у недоношенных усугубляют повреждение, что подтверждается исследованиями Saugstad [17]. В тяжёлых случаях некроз распространяется на все слои кишечной стенки, приводя к перфорации и перитониту [18].

Клинические проявления некротического энтероколита (НЭК) у новорожденных варьируют от лёгких неспецифических симптомов до тяжёлого системного заболевания, что затрудняет раннюю диагностику. Обычно симптомы появляются на 2–3-й неделе жизни у недоношенных, хотя у детей с экстремально низкой массой тела (<1000 г) они могут возникнуть раньше [19]. Начальные признаки включают вздутие живота, задержку стула, остатки пищи в желудке и вялость, что связано с нарушением моторики кишечника [20]. По мере прогрессирования появляются кровавый стул (в 70–80% случаев), апноэ, брадикардия и температурная нестабильность, указывающие на системный воспалительный ответ [21]. В тяжёлых случаях развиваются признаки перфорации кишечника: выраженное напряжение брюшной стенки, эритема и шок [22].

Тяжесть НЭК классифицируется по системе Bell, где стадия I — подозрение на НЭК (неспецифические симптомы), стадия II — подтверждённый НЭК (рентгенологические изменения), а стадия III — осложнённый НЭК с перфорацией или перитонитом [23]. У детей с массой тела менее 750 г клиническая картина часто атипична, с преобладанием системных симптомов над локальными, что требует высокой настороженности [24]. Neu и Walker отмечают, что ранние признаки могут быть ошибочно приняты за физиологическую адаптацию или сепсис, что подчёркивает важность дифференциальной диагностики [25].

Диагностика НЭК основана на клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Рентгенография брюшной полости — золотой стандарт, выявляющий пневматоз кишечника (газ в стенке кишки) в 50–70% случаев, что является патогномичным признаком [26]. Другие рентгенологические находки включают фиксированные петли кишечника, пневмоперитонеум (при перфорации) и газ в портальной вене, указывающий на тяжёлое течение [27]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) приобретает всё большее значение: оно позволяет визуализировать утолщение стенки кишки, внутрибрюшную жидкость и снижение перфузии, что особенно полезно на ранних стадиях [28]. Faingold et al. показали, что УЗИ превосходит рентген в выявлении ишемии кишечника с чувствительностью до 90% [29].

Лабораторные маркеры включают лейкоцитоз или лейкопению, тромбоцитопению (<100 000/мкл) и повышение С-реактивного белка (СРБ), хотя эти изменения неспецифичны [30]. Метаболический ацидоз (рН < 7,25) и лактатемия свидетельствуют о системной гипоксии и некрозе тканей [31]. Дифференциальная диагностика проводится с сепсисом, врождёнными аномалиями кишечника (например, атрезией) и спонтанной перфорацией, что требует комплексного подхода [32]. Биомаркеры, такие как жирные кислоты с короткой цепью в кале или уровень IL-8 в плазме, исследуются как потенциальные индикаторы НЭК, но их клиническое применение пока ограничено [33].

Лечение НЭК зависит от стадии заболевания и включает консервативные и хирургические подходы, направленные на стабилизацию состояния, устранение воспаления и предотвращение осложнений.

На стадиях I и II (Bell) применяется медикаментозная терапия и поддерживающие меры. Энтеральное питание прекращается на 7–14 дней для разгрузки кишечника, а питание обеспечивается парентерально с использованием растворов глюкозы, аминокислот и липидов [34]. Антибиотики широкого спектра действия (например, ампициллин и гентамицин или ванкомицин и цефотаксим) назначаются для борьбы с транслокацией бактерий и сепсисом, хотя оптимальная схема остаётся предметом дискуссий [35]. Terrin et al. показали, что раннее начало антибиотикотерапии снижает риск прогрессирования НЭК на 20% [36]. Коррекция гипоксии, ацидоза и электролитных нарушений проводится с помощью инфузионной терапии и мониторинга газов крови [37].

На стадии III (Bell) при перфорации или некрозе требуется оперативное вмешательство. Первичная лапаротомия с резекцией поражённого участка кишечника и наложением стомы — стандартный подход, хотя у детей с массой тела менее 1000 г предпочтение отдаётся перитонеальному дренированию как менее инвазивной альтернативе [38]. Moss et al. в рандомизированном исследовании показали, что дренирование не уступает лапаротомии по выживаемости (около 60%), но связано с меньшим числом осложнений у крайне недоношенных [39]. Послеоперационный уход включает длительное парентеральное питание и контроль инфекций, так как риск рецидива остаётся высоким [40].

Выводы. Некротический энтероколит (НЭК) у недоношенных остаётся тяжёлым заболеванием с высокой смертностью и инвалидизацией, несмотря на улучшение неонатального ухода. Основными факторами риска являются незрелость кишечного барьера, дисбиоз и гипоксически-ишемические повреждения, усиливающие воспалительный каскад. Ключевыми методами диагностики считаются рентгенологическое исследование (пневматоз, пневмоперитонеум) и ультразвук (оценка перфузии и утолщения стенки). Консервативное лечение на ранних стадиях включает антибиотикотерапию, «передышку» для кишечника и коррекцию метаболических нарушений. При тяжёлых формах с перфорацией необходима резекция некротизированных участков с формированием стомы или установка дренажа у крайне недоношенных. Профилактика основывается на применении грудного молока, пробиотиков и контроле микробиома, однако единых доказанных стандартов пока не существует.

List of references

- [1] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):255-64.
- [2] Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):1072-5.

- [3] Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing enterocolitis. *Pediatr Rev.* 2017;38(12):552-9.
- [4] Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2015;78(3):232-8.
- [5] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56.
- [6] Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006;368(9543):1271-83.
- [7] Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs.* 2008;68(9):1227-38.
- [8] Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics.* 2012;129(2):e298-304.
- [9] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35.
- [10] Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012;379(9832):2151-61.
- [11] Treszl A, Tulassay T, Vasarhelyi B. Genetic basis for necrotizing enterocolitis – risk factors and their relations to genetic polymorphisms. *Front Biosci.* 2006;11:570-80.
- [12] Hackam DJ, Upperman JS, Grishin A, et al. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14(1):49-57.
- [13] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43(2):409-32.
- [14] Leaphart CL, Cavallo J, Gribar SC, et al. Toll-like receptor 4 mediates necrotizing enterocolitis pathogenesis via a MyD88-dependent pathway. *J Immunol.* 2007;179(12):8545-52.
- [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(10031):1928-36.
- [16] 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.
- [17] Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective. *Biol Neonate.* 2005;88(3):228-36.
- [18] Epelman M, Daneman A, Navarro OM, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2007;27(2):285-305.
- [19] Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics.* 2012;129(2):e298-304.
- [20] Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing enterocolitis. *Pediatr Rev.* 2017;38(12):552-9.
- [21] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):255-64.
- [22] Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006;368(9543):1271-83.
- [23] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187(1):1-7.
- [24] Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):1072-5.
- [25] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43(2):409-32.
- [26] Epelman M, Daneman A, Navarro OM, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2007;27(2):285-305.
- [27] Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1688-91.
- [28] Silva CT, Daneman A, Navarro OM, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol.* 2007;37(3):274-82.
- [29] Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel

viability with color Doppler US. *Radiology*. 2005;235(2):587-94.

[30] Pourcyrus M, Korones SB, Yang W, et al. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005;115(2):317-22.

[31] Deshpande G, Rao S, Patole S, et al. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010;125(5):921-30.

[32] Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, et al. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol*. 2007;27(11):661-71.

[33] Ng PC, Ma TPY, Lam HS. The use of biomarkers in the early diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(3):155-60.

[34] Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008;68(9):1227-38.

[35] Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD007448.

[36] Terrin G, Scipione A, De Curtis M. Update on necrotizing enterocolitis: pathogenesis and preventive strategies. *Minerva Pediatr*. 2011;63(6):445-54.

[37] Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2015;78(3):232-8.

[38] Rees CM, Eaton S, Kiely EM, et al. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2008;248(1):44-51.

[39] Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med*. 2006;354(21):2225-34.

[40] Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005;115(3):696-703.