

Диагностика и лечение некротического энтероколита у недоношенных

Ю.И. Кучеров, Ю.В. Жиркова, Т.Н. Шишкина, И.А. Михалев, А.В. Арса, Л.И. Чеботаева

НИИ детской хирургии Научного центра здоровья детей РАМН; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Necrotizing enterocolitis in premature infants: Diagnosis and treatment

Yu.I. Kuchеров, Yu.V. Zhirkova, T.N. Shishkina, I.A. Mikhalev, A.V. Arsa, L.I. Chebotaeva

Research Institute of Pediatric Surgery, Research Centre of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Некротический энтероколит остается одной из главных причин заболеваемости и смертности преимущественно среди недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Процент новорожденных с некротическим энтероколитом за последние годы имеет тенденцию к увеличению, что связано с интенсивным развитием неонатологии и реаниматологии. Диагностика на ранних стадиях заболевания у маловесных детей крайне затруднена. Активное изучение наиболее значимых диагностических факторов на ранних этапах заболевания является одной из первых задач неонатологов. Рентгеновское исследование служит наиболее достоверным диагностическим методом при появлении клинической картины некротического энтероколита. При развитии хирургической стадии болезни процент летальности среди недоношенных с экстремально низкой массой тела резко возрастает. Выбор наиболее оптимального метода хирургического лечения у таких детей остается важной задачей детских хирургов.

Ключевые слова: дети, недоношенные с низкой и экстремально низкой массой тела, некротический энтероколит.

Necrotizing enterocolitis remains a major cause of morbidity and mortality among low and extremely low birth weight premature infants. There has been a trend within recent years to increase the percentage of newborn babies with necrotizing enterocolitis, which is associated with the intensive development of neonatology and intensive care. It is extremely difficult to make the diagnosis in low birth weight infants in the early stages of the disease. To study actively the most important diagnostic factors in the early stages of the disease is one of the first tasks of neonatologists. X-ray examination is the most reliable diagnostic method when the clinical manifestations of necrotizing enterocolitis appear. When the disease develops its surgical stage, mortality rate increases dramatically among extremely low birth weight premature infants. Choice of the best surgical treatment in these babies remains an important challenge faced by pediatric surgeons.

Key words: children, low and extremely low birth weight premature infants, necrotizing enterocolitis.

Некротический энтероколит новорожденных — неспецифическое воспалительное заболевание, вызываемое инфекционными агентами на фоне незрелости механизмов местной защиты и гипоксически-ишемического повреждения слизистой кишечника, склонное к генерализации с развитием системной воспалительной реакции [1].

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6: 18–25

Адрес для корреспонденции: Кучеров Юрий Иванович — д.м.н., проф., зав. отделением хирургии и реанимации новорожденных НИИ детской хирургии Научного центра здоровья детей РАМН, проф. каф. детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Жиркова Юлия Викторовна — д.м.н., гл.н.с. того же отделения, проф. каф. детской анестезиологии и интенсивной терапии факультета усовершенствования врачей указанного университета

Михалев Иван Александрович — врач-детский хирург того же отделения Чеботаева Лидия Игоревна — врач-анестезиолог-реаниматолог того же отделения

Арса Анна Вайсеровна — врач-анестезиолог-реаниматолог того же отделения

Шишкина Татьяна Николаевна — асп. Научного центра здоровья детей РАМН

119991 Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

В 1944 г. W. Heinrich (Швейцария) описал 62 случая некротического энтероколита у новорожденных; все дети умерли, этиология заболевания не раскрыта (цит. по [2]). Лишь в 1969 г. J. Lloyd в Детройте высказал предположение, что развитие болезни связано с неонатальной гипоксией [3]. До сих пор причина и патогенез этого грозного заболевания до конца не изучены, поэтому, по определению Д. Клоэрти (2002), некротический энтероколит новорожденных — острый некротический кишечный синдром неясной этиологии. В его патогенезе в качестве ведущего звена следует рассматривать гипоксию и нарушение мезентериального кровотока, приводящие к нарушению барьерной функции слизистой кишечника, транслокацию микробов в кровеносное русло, воспаление, запускаящее каскад цитокиновых реакций, изъязвление слизистой, некроз и перфорацию [2, 4–10]. При этом возникает ряд вопросов: ишемия ли запускает все вышеописанные процессы или воспаление, которое посредством провоспалительных цитокинов вызывает вазоконстрикцию и далее приводит к перфорации стенки кишки? По-

чему не описано ни одного случая внутриутробного некротического энтероколита (при наличии хронической внутриутробной гипоксии плода) и, наконец, если первопричина в ишемии, почему заболевание развивается на 7–14-е сутки жизни ребенка, а не в наиболее критическую точку ишемии — внутриутробно, интранатально и в ранний неонатальный периоды [2, 11]?

Заболеваемость некротическим энтероколитом у новорожденных, по данным разных авторов, колеблется от 0,3 до 3 на 1000 детей. Количество новорожденных с некротическим энтероколитом за последние годы имеет тенденцию к увеличению [1, 2, 4, 5, 7, 12–15]. Это связано с интенсивным развитием неонатологии и реаниматологии, что позволяет выхаживать глубоконедоношенных детей. Известно, что частота встречаемости патологии и уровень летальности прямо пропорциональны степени зрелости новорожденного. Подавляющее большинство (90%) этих детей — недоношенные с массой тела менее 1500 г, поэтому некротический энтероколит называют «болезнью выживших недоношенных». Это подтверждает тот факт, что в странах, где уровень рождения недоношенных детей низкий (Япония, Швейцария), это заболевание встречается реже — с частотой 2,1% среди всех детей, поступающих в неонатологические отделения интенсивной терапии [16].

В настоящее время показатели смертности не намного лучше, чем при первом описании данного заболевания W. Heinrich в 1944 г. Так, несмотря на интенсивные совместные усилия неонатологов, детских хирургов, анестезиологов-реаниматологов, а также развитие современных технологий выхаживания и лечения новорожденных, уровень летальности колеблется от 28 до 60% [2].

На данный момент существует несколько классификаций некротического энтероколита. Наиболее часто используется классификация M. Bell в модификации M. Walsh и R. Kliegman [1, 4, 7, 9, 12, 13, 17].

Стадии некротического энтероколита:

стадия 1 — «подозреваемый некротический энтероколит» или продромальная;

1А — характеризуется следующими симптомами: неустойчивая температура тела, апноэ, брадикардия, вялость; незначительное вздутие живота; рентгенологически кишечные петли выглядят обычно или слегка расширены, возможно появление горизонтальных уровней;

1Б — характеризуется примесью яркой красной крови в каловых массах;

стадия 2 — «явный некротический энтероколит» характеризуется двумя составляющими:

2А — «обратимая стадия», появление признаков 1-й стадии + парез кишечника + рентгенологически пневматоз кишечника;

2Б — «необратимая стадия», те же симптомы + рентгенологически газ в портальной системе;

стадия 3 — «прогрессирующий некротический энтероколит»:

3А — признаки перитонита, расширение кишечных петель, множественные горизонтальные уровни, пневматоз кишечной стенки;

3Б — генерализованный перитонит с его осложнениями (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, синдром полиорганной недостаточности, сепсис), пневмоперитонеум.

Ранние симптомы заболевания неспецифичны и вариабельны — от признаков интолерантности к энтеральному питанию до катастрофического течения с клинической картиной сепсиса, шока и перитонита. Доминируют синдром угнетения ЦНС, апноэ и признаки нарушенной перфузии тканей — положительный симптом «белого пятна», периферический цианоз, ацидоз, гипергликемия, температурная нестабильность. Обычны метеоризм, задержка эвакуации желудочного содержимого, диарея, стул с примесью крови. Прогрессирующий процесс проявляется эритемой и отеком брюшной стенки, растущим напряжением абдоминальных мышц. У недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела клиническая картина еще более неспецифична [2, 5, 7, 9, 12, 13, 16–18].

При появлении клинической картины некротизирующего энтероколита наиболее достоверным диагностическим методом, отражающим стадию течения процесса в кишечнике, является рентгеновское исследование. Подозрение на развитие заболевания предполагает динамическое рентгенологическое обследование пациента в течение первых суток с интервалом 6–8 ч, затем снимки выполняют по показаниям. Рентгенологические признаки некротизирующего энтероколита: неравномерное вздутие кишечных петель, пневматоз кишечной стенки (кистозный или линейный), газ в портальной системе печени, наличие гипостатичной петли кишки, пневмоперитонеум, наличие жидкости в брюшной полости. Пневматоз и газ в портальной системе печени — самые частые признаки некротизирующего энтероколита.

Для стадии 1 характерна лишь повышенная пневматизация кишечных петель.

При прогрессировании заболевания (стадия 2) определяется увеличение расстояния между кишечными петлями, что свидетельствует о появлении отека кишечной стенки и нарастании явлений перитонита. Кишечные петли четко контурируются, благодаря повышенному газонаполнению, контуры их выпрямляются вследствие отека и ригидности.

Пневматоз кишечника (скопление пузырьков газа в толще тканей кишечной стенки) — один из характерных признаков некротизирующего энтероколита. Микроскопически газовые пузырьки определяются

в интерстициальной ткани кишечной стенки, а также по ходу лимфатических сосудов и мелких ветвей портальной вены, макроскопически могут быть обнаружены под висцеральной брюшиной. Пневматоз, как правило, ассоциирован с локальным инфарктом кишечной стенки и участками предперфорации и перфорации. Обычно это явление сопровождается симптомами генерализованного перитонита. Этот признак отсутствует лишь у 10% пациентов с подтвержденным диагнозом некротизирующего энтероколита. Рентгенологически выделяют два вида пневматоза: кистозный и линейный. Кистозная форма имеет вид гранул или пены и представлена газом в подслизистом слое. Линейный пневматоз может присутствовать вместе с кистозным или развивается сразу же после него. Небольшие пузырьки газа собираются в мышечном или субсерозном слое в виде тонкой прямой или изогнутой линии.

При прогрессировании пневматоза кишечника газовые пузырьки определяются по ходу воротной вены, что также отражает наличие трансмурального инфаркта. Газ в портальной системе печени ассоциируется с плохим прогнозом. В случаях тотального поражения кишечника газ в портальной системе печени присутствует у 61% пациентов.

Наличие растянутой газом «неподвижной» петли кишечника на серии рентгенограмм свидетельствует о ее некрозе (стадия 3 некротизирующего энтероколита). Такая петля может быть единичной, реже представлена конгломератом в каком-либо отделе брюшной полости. Полипозиционное рентгенологическое исследование пациента позволяет дифференцировать повышенное газонаполнение кишечных петель от их ишемического поражения. Перфорация кишечника или желудка проявляется снижением пневматизации кишечных петель и появлением свободного газа в брюшной полости. На рентгенограммах свободный газ определяется в виде «серпа» под правым и левым куполом диафрагмы в вертикальном положении пациента, скопления под передней брюшной стенкой на боковых рентгенограммах в положении пациента лежа, симптома «футбольного мяча» (скопления вокруг серповидной связки печени) при фронтальном снимке в положении лежа. Свободный газ в брюшной полости выявляется только в 40% случаев от всех имеющихся перфораций. Отсутствие на рентгенограмме свободного газа в брюшной полости может наблюдаться в случае «прикрытой» перфорации, нетипичной локализации отверстия в сальниковой сумке. Пневмоперитонеум может возникать без перфорации полого органа у ослабленных больных, многие из которых находились на искусственной вентиляции легких по поводу легочной патологии (баротравма приводит к разрыву альвеол и проникновению воздуха через средостение в брюшную полость). Такая ситуация встречается в 10–15% случаев. Этот момент

нужно учитывать при дифференциальной диагностике некротического энтероколита.

Асцит в виде затемнения в отлогах местах брюшной полости сопровождает развитие перитонита и является очень неблагоприятным признаком, свидетельствующим о реакции брюшины на инфекционный процесс. К рентгенологическим признакам наличия жидкости в брюшной полости относятся:

- сильное вздутие живота при сниженном газонаполнении кишечных петель;
- концентрация переполненных газом петель кишечника в центре брюшной полости;
- увеличение расстояния между петлями кишечника.

Расширение желудка и дилатация толстой кишки связаны с влиянием токсичных агентов (бактериальных токсинов) на пораженную слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а также обструкцией пилоруса на фоне отека. Применение рентгеноконтрастного исследования пассажа по желудочно-кишечному тракту с его замедлением и определением «немой» петли, а также ирригографии для обнаружения признаков отека стенок кишечника и язв на поверхности слизистой ограничено в связи с высоким риском осложнений [1, 4, 9, 12].

В последнее время большое внимание уделяется повышению внутрибрюшного давления при прогрессирующем некротическом энтероколите и развитию синдрома интраабдоминальной гипертензии. В 2004 г. на конференции WSACS (World Society of the Abdominal Compartment Syndrom) интраабдоминальная гипертензия была определена следующим образом: это устойчивое повышение внутрибрюшного давления до 12 мм рт.ст. и более, которое регистрируется как минимум при трех стандартных измерениях с интервалом 4–6 ч. Интраабдоминальная гипертензия является продромальной фазой развития синдрома брюшной полости (или синдрома интраабдоминальной гипертензии). Синдром интраабдоминальной гипертензии — это полиорганная недостаточность, обусловленная повышением внутрибрюшного давления в ограниченном пространстве, которое ведет к нарушению кровообращения, гипоксии и ишемии расположенных в этом пространстве органов и тканей, способствуя выраженному снижению их функциональной активности вплоть до полного ее прекращения [7].

Информативным методом для диагностики является ультрасонография, позволяющая выявить расширение кишечных петель, расслоение и утолщение кишечной стенки, свободную жидкость и газ в брюшной полости. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в режиме доплерографии позволяет оценить кровоток в сосудах бассейна верхней брыжеечной артерии и в некоторых случаях провести четкую градацию стадий некротического энтероколита, переход в не-

кроз кишечной стенки, что требует активной хирургической тактики [5, 6, 9, 19]. Простота выполнения, хорошая переносимость и отсутствие ионизирующего излучения делают этот метод диагностики незаменимым, помогающим решить вопрос об оперативном вмешательстве [4, 20].

В 1984 г. С. Merritt, J. Goldschnuth и M. Sharp описали наличие газа в портальной вене у 12 новорожденных с некротическим энтероколитом, диагностированным с помощью УЗИ. У 5 из этих детей отсутствовали рентгенологические признаки некротического энтероколита. Авторы описали два признака, характерные для этой патологии: высокоэхогенные частицы (микропузыри) в воротной вене и высокоэхогенные «бляшки» в печеночной паренхиме.

УЗИ необходимо проводить всем пациентам, особенно с неспецифическими рентгенологическими или сомнительными для некротического энтероколита клиническими признаками. С помощью данного метода можно также диагностировать локализацию свободной жидкости в брюшной полости с целью проведения парацентеза [2, 6, 9, 18, 21, 22].

Среди диагностических лабораторных тестов наиболее постоянными и информативными являются изменения в гемограмме (лейкоцитоз/лейкопения, сдвиг лейкоформулы влево, тромбоцитопения), повышение содержания С-реактивного протеина, ацидоз, электролитный дисбаланс [1, 8—10, 14, 16, 23, 24]. К сожалению, все они не специфичны для этой патологии.

По данным зарубежных авторов, активно изучается роль воспалительных маркеров в развитии некротического энтероколита [8, 25—34]. Среди большой группы потенциальных молекулярных прогностических факторов особое место занимают система матриксных металлопротеиназ, лактоферрин, кальпротектин, протеин, связывающий жирные кислоты. Матриксные металлопротеиназы — цинксодержащие эндопептидазы, которые синтезируются в латентной форме и активируются путем протеолитического расщепления аминоконцевого домена или конформационных изменений, вызванных окислительным стрессом. В физиологических условиях активность матриксных металлопротеиназ стехиометрически (1:1) регулируется их тканевыми ингибиторами [25, 26, 35—37]. К сожалению, в доступной медицинской литературе, особенно в русскоязычной, этот вопрос практически не освещен. Учитывая многообразие эффектов компонентов системы матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов в тканях, их изучение в качестве факторов прогноза и течения некротического энтероколита у детей представляется актуальным.

Кальпротектин — белок, содержащий в своем составе ионы кальция и цинка и обладающий бактерио-

статическим и фунгицидным действием *in vitro*. Кальпротектин является неинвазивным количественным прямым маркером активности воспалительного процесса в кишечнике при неспецифических язвенных колитах, коррелирует с гистологической и эндоскопической картиной. Этот показатель используется для мониторинга ответа на лечение, выявления рецидивов, доказательства факта вовлечения тонкого отдела кишечника в воспалительный процесс [25, 38—41].

Белок, связывающий жирные кислоты, — цитозольный водорастворимый белок, высвобождаемый из зрелых энтероцитов тонкой и толстой кишки, когда целостность мембраны клетки нарушается. Из-за маленького размера белок проходит через гломерулярный фильтр и может быть обнаружен в моче в минимально быстрые сроки. В последнем исследовании ученых из Чикагского университета уровень указанного белка был выше у детей с некротическим энтероколитом по сравнению с детьми, не имеющими данного заболевания, с чувствительностью до 93%. Кроме того, у детей с перфорацией стенки кишки уровень белка, связывающего жирные кислоты, был значительно выше, чем у детей без перфорации [27]. Следовательно, данный белок также может служить прогностическим фактором в лечении некротического энтероколита.

Лечение

В зависимости от стадии заболевания лечение делится на консервативное и оперативное. При отсутствии некроза и перфорации пациентов можно вести консервативно. Когда некротический энтероколит подозревается или доказан, ребенка снимают с кормления и переводят на полное парентеральное питание, устанавливают для декомпрессии назогастральный зонд [1, 2, 4, 5—7, 9, 12, 13, 17, 18, 42—44]. Зарубежные авторы упоминают о назначении ингибиторов воспалительных цитокинов при появлении признаков некротического энтероколита, в то время как в нашей стране данного опыта не имеется. По мнению некоторых авторов, для восстановления поврежденной слизистой применяют эпителиальный фактор роста (EGF), гепаринотерапию, интерлейкин-10, эритропоэтин, гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор (G-CSF), также пробиотики. Ряд исследований на животных показал положительный эффект при введении иммуноглобулина А, L-аргинина, нитроглицерина как источника оксида азота, пентоксифиллина как ингибитора фактора роста некроза опухоли [2, 32, 33, 45—50].

Обязательным компонентом терапии являются антибиотики широкого спектра действия. Предпочтение отдается цефалоспорином III поколения в сочетании с аминогликозидами. Альтернативой им служат имипенемы с метронидазолом. Однако бесконтрольное использование антибиотиков показало неэффектив-

ность терапии. Антибиотики должны действовать не только против бактерий, встречающихся при некротическом энтероколите, но и против нозокомиальной флоры [2, 4, 7, 9, 12, 14, 15, 18, 19, 21, 43, 51–53].

Один из самых сложных вопросов — определение критериев для выполнения хирургического лечения. Практически все хирурги единодушны в том, что перфорация или некроз кишки служит показанием к операции. В идеале операция должна быть произведена только после четкого ограничения зон некроза, но до развития перфорации. В то же время диагностика некроза кишечника до развития перфорации очень сложна [2, 7, 15, 17, 19, 21, 22, 54].

По данным зарубежных авторов, летальность остается высокой и составляет от 18 до 40% [22, 54, 55], достигая при обширных некрозах кишечника 95–100% [55]. Для лечения некротического энтероколита у новорожденных чаще всего применяются два метода: резекция некротизированных участков кишечника с энтеростомией либо с первичным анастомозом [7, 15, 17, 21, 22, 43]. Между сторонниками этих двух методов происходит активная дискуссия. В последнее время некоторыми авторами обсуждается вопрос первичного перитонеального дренирования путем лапароцентеза [2, 15, 19, 22, 54]. В 1977 г. перитонеальное дренирование как метод лечения некротического энтероколита было описано S. Ein и его коллегами. Изначально такая операция была предложена для стабилизации состояния пациентов с тяжелым течением заболевания, чтобы в дальнейшем

выполнить лапаротомию. Позже перитонеальное дренирование стали выполнять как отдельный метод лечения. В настоящее время нет четких критериев, когда необходимо выполнять лапаротомию после перитонеального дренирования, а когда вести больного только на дренаже.

Анализируя отдаленные результаты лечения, можно сказать, что самым распространенным осложнением является синдром короткой кишки [56]. Практически каждый четвертый новорожденный, перенесший некротический энтероколит, страдает данным синдромом. Это осложнение распространяется и на детей, которые не подвергались хирургическому лечению. У недоношенных, которые получали консервативную терапию, несмотря на нормальную длину кишки, всасывательная способность на участках, которые были вовлечены в воспалительный процесс, остается низкой. Кроме того, главной проблемой у новорожденных, выживших после некротического энтероколита, остаются неврологические нарушения. Они проявляются нарушением зрения, слуха, задержкой психомоторного развития и др. Такие дети имеют трудности с адаптацией в социальной среде [9].

Таким образом, лечение детей с некротическим энтероколитом является сложной проблемой с высоким уровнем летальности. Многие спорные вопросы, касающиеся патогенеза, диагностики, хирургической тактики, остаются открытыми и требуют решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головкин О.К., Левицкая Е.М., Линчевский Г.Л. Особенности ведения новорожденных с некротизирующим энтероколитом. Архив клинической и экспериментальной медицины 2002; 11: 2: 241–244. (Golovko O.K., Levickaja E.M., Linchevskij G.L. Features of management of necrotizing enterocolitis in infants. Arkhiv klinicheskoy i ehksperimental'noj meditsiny 2002; 11: 2: 241–244.)
2. Parigi G.B. Pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. Lecture. Dept. of Paediatric Surgery. University of Pavia and «S. Matteo». Research Hospital: Pavia, 2010; 11.
3. Farrugia M.K., Morgan A.S., McHugh K. et al. Neonatal Gastrointestinal Perforation. Arch Dis Childh Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 1: 75.
4. Караваева С.А. Диагностика и особенности клинического течения некротического энтероколита у детей. Вестн хир 2002; 4: 41–46. (Karavaeva S.A. Diagnostics and features of clinical course of necrotizing enterocolitis in children. Vestn khir 2002; 4: 41–46.)
5. Пулин А.М. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных. Мир медицины 2000; 10: 34–36. (Pulin A.M. Ulcero-necrotic enterocolitis in infants. Mir meditsiny 2000; 10: 34–36.)
6. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. М 1996; 345–355. (Ashkraft K.U., Holder T. M. Pediatric surgery. M 1996; 345–355.)
7. Федоров Д.А. Хирургическое лечение некротизирующего энтероколита у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск 2012; 23. (Fedorov D.A. Surgical management of necrotizing enterocolitis in infants with intraabdominal compartment syndrome (experimental clinical research). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Omsk 2012; 23.)
8. Caplan M.S., Jilling T. The pathophysiology of necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg 2005; 14: 3: 166–171.
9. Ketheleen M., Moss L. Necrotizing enterocolitis. Clinics in perinatology 2012; 387–401.
10. Hsueh W., Caplan M.S. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. Pediatr Dev Pathol 2003; 6: 1: 6–23.
11. Caplan M.S., MacKendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. Clin Perinatol 1994; 21: 2: 235–246.
12. Красовская Т.В., Кобзева Т.Н. Диагностика и интенсивная терапия в хирургии новорожденных. М: Мокеев 2001; 23–28. (Krasovskaja T.V., Kobzeva T.N. Diagnostics and intensive care in pediatric surgery. M: Mokeev 2001; 23–28.)
13. Красовская Т.В., Кучеров Ю.И., Летинецкая О.Ю. Некротический энтероколит новорожденных. Лекция. М: РГМУ 2008; 18 (Krasovskaja T.V., Kucherov J.I.,

- Letineckaja O.J. Necrotizing enterocolitis in infants. Lecture. M: RGMU 2008; 18.)
14. Caplan M.S., MacKendrick W. Necrotizing enterocolitis: a review of pathogenetic mechanisms and implications for prevention. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 3: 357—369.
15. Kosloske A.M. Surgery of necrotizing enterocolitis. *WJ Surgery* 1985; 9: 2: 227—284.
16. Ситко Л.А., Чернышов А.К., Торопченко В.Н. и др. Критерии тяжести и прогноза некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Детская хирургия* 2003; 6: 46—48. (Sitko L.A., Chernyshov A.K., Toropchenko V.N. et al. Criteria of severity and prognosis of necrotizing enterocolitis in infants. *Detskaya khirurgiya* 2003; 6: 46—48.)
17. Иванов В.В., Чевзжик В.П., Черпалюк Е.А. Оперативная тактика при лечении энтероколита у новорожденных. *Детская хирургия* 2003; 6: 25—27. (Ivanov V.V., Chevzhik V.P., Cherpalyuk E.A. Surgical tactics of necrotizing enterocolitis in infants. *Detskaya khirurgiya* 2003; 6: 25—27.)
18. Lee J.S., Polin R.A. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8: 6: 449—459.
19. Abdullah, F., Y. Zhang, M. Cam. et al. Necrotizing Enterocolitis in 20,822 Infants: Analysis of Medical and Surgical Treatments. *Clinical Pediatrics* 2010; 49: 2: 166—171.
20. Silva C.T., Daneman A., Navarro O.M. et al. Correlation of Sonographic Findings and Outcome in Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Radiology* 2007; 37: 3: 274—282.
21. Подкаменев А.В. Патогенез и лечение язвенно-некротического энтероколита и перфораций желудочно-кишечного тракта у новорожденных: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Иркутск 2008; 46 (Podkamenev A.V. Pathogenesis and treatment of ulcero-necrotic enterocolitis and perforations of gastrointestinal tract in infants. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Irkutsk 2008; 46.)
22. Shripada C.R., 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 of Systematic Reviews* 2011; 6: 17.
23. Musemeche C., Caplan M., Hsueh W. Experimental necrotizing enterocolitis: the role of polymorphonuclear neutrophils. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 9: 1047—1049.
24. Hallstrom, M., AM Koivisto, M. Janas. et al. Laboratory Parameters Predictive of Developing Necrotizing Enterocolitis in Infants Born before 33 Weeks of Gestation. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 4: 792—798.
25. Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е. Кальпротектин и матриксные металлопротеиназы при язвенно-некротическом энтероколите у новорожденных детей. *Рос педиат журн* 2013; 6: 37—43. (I.N. Hvorostov, O.N. Damirov, I.E. Smirnov. Calprotectin and matrix metalloproteinases in ulcero-necrotic enterocolitis in infants. *Ros pediat zhurn* 2013; 6: 37—43.)
26. Ng P.C., Chan K.Y., Poon T.C. Biomarkers for prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2013; 40: 1: 149—159.
27. Chu A., Caplan M.S. Necrotizing Enterocolitis: Predictive Markers and Preventive Strategies. *NeoReviews* (Univ of Chicago) 2013; 3: 14.
28. Caplan M.S., Lickerman M., Adler L. The role of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 1997; 42: 6: 779—783.
29. Caplan M.S., Sun X.M., Hsueh W. Hypoxia, PAF, and necrotizing enterocolitis. *Lipids* 1991; 26: 12: 1340—1343.
30. Caplan M.S., Simon D., Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 3: 145—151.
31. Ewer A.K. Role of platelet-activating factor in the pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91: 437: 2—5.
32. Mac Howat J., Kell P.J., O'Neill H.B. et al. Endothelial cell PAF synthesis following thrombin stimulation utilizes Ca²⁺-independent phospholipase A₂. *Biochemistry* 2001; 40: 49: 14921—14931.
33. Montrucchio G., Bosco O., Del Sorbo L. Mechanisms of the priming effect of low doses of lipopolysaccharides on leukocyte-dependent platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2003; 90: 5: 872—881.
34. Rabinowitz S.S., Dzakpasu P., Piecuch S. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2001; 138: 1: 81—86.
35. Mäkitalo L., Rintamäki H., Tervahartiala T. et al. Serum MMPs 7—9 and their inhibitors during glucocorticoid and anti-TNF- α therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 7: 785—794.
36. Pender S.L., Braegger C., Gunther U. et al. Matrix metalloproteinases in necrotising enterocolitis. *Pediatr Res* 2003; 54: 2: 160—164.
37. Yazdan-Ashoori P., Liaw P., Totli L. et al. Elevated plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2011; 26: 6: 556—565.
38. Caccaro R., D'Incà R., Pathak S. et al. Clinical utility of calprotectin and lactoferrin in patients with inflammatory bowel disease: is there something new from the literature? *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 6: 579—585.
39. Kostakis I.D., Cholidou K.G., Vaiopoulos A. et al. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2: 309—319.
40. Aydemir G., Cekmez F., Tanju I.A. et al. Increased fecal calprotectin in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Clin Lab* 2012; 58: 7—8: 841—844.
41. Yang Q., Smith P.B., Goldberg R.N. et al. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life. *Neonatology* 2008; 94: 4: 267—271.
42. Henry M.C., Moss R.L. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2004; 28: 3: 221—233.
43. Hoening J. Necrotizing Enterocolitis. Pocket NICU. 2nd ed. Chicago, 2006; 95.
44. Wiswell T.E., Robertson C.F., Jones T.A. et al. Necrotizing Enterocolitis in Full-term Infants. A Case Control Study. *Am J Dis Child* 1988; 142: 5: 532—535.
45. Akisu M., Baka M., Huseyinov A. The role of dietary supplementation with L-glutamine in inflammatory mediator release and intestinal injury in hypoxia/reoxygenation-induced experimental necrotizing enterocolitis. *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 6: 262—266.
46. Akisu M., Baka M., Yalaz M. Supplementation with Saccharomyces boulardii ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis in young mice. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 5: 319—323.
47. Caplan M.S., Jilling T. The role of polyunsaturated fatty acid supplementation in intestinal inflammation and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lipids* 2001; 36: 9: 1053—1057.
48. Caplan M.S., Russell T., Xiao Y. Effect of polyunsaturated fatty acid (PUFA) supplementation on intestinal inflammation and necrotizing enterocolitis (NEC) in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 2001; 49: 5: 647—652.
49. Kling K.M., Kirby L. Interleukin-10 inhibits inducible nitric oxide synthase in an animal model of necrotizing enterocolitis. *Int. J. Surg. Investig.* 1999; 1(4): 337—342.
50. Miller M.J., McNeill H., Mullane K.M. et al. SOD prevents damage and attenuates eicosanoid release in a rabbit model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol* 1988; 255: 5: 556—565.
51. Reber K.M., Nankervis C.A. Necrotizing enterocolitis: preven-

- tative strategies. Clin Perinatol 2004; 31: 1: 157—167.
52. *Gordon P.V., Swanson J.R., Attridge J.T. et al.* Emerging Trends in Acquired Neonatal Intestinal Disease: Is It Time to Abandon Bell's Criteria? J Perinatol 2007; 27: 11: 661—671.
 53. *Salama H. da Silva O.* Images in Clinical Medicine. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. New Engl J Med 2001; 344: 108.
 54. *Moss. L.* A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2001; 36: 8: 1210—1213.
 55. *Ricketts R.R.* The role of paracentesis in the management of infants with necrotizing enterocolitis. Am Surg 1986; 52: 61—65.
 56. *Horwitz J.R.* Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a mul-ticenter review. J Ped Surg 1995; 30: 7: 994—999.
 57. *Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю.* Синдром интраабдоминальной гипертензии. Вестник хирургии 2011; 1: 97-101. (Morozov D.A., Filippov Y.V., Gorodkov S.Y. Intraabdominal compartment syndrom. Vestnik khirurgii 2011; 1: 97—101.

Поступила 15.05.14