Менеджмент энтерального питания недоношенных новорожденных, перенесших некротизирующий энтероколит, как основа благоприятных краткосрочных и долгосрочных исходов

Грошева Е.В.¹,
Зубков В.В.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Поиск оптимальной энтеральной стратегии для недоношенных новорожденных, перенесших некротизирующий энтероколит (НЭК), в последнее десятилетие является задачей базового менеджмента консервативной помощи, а само энтеральное питание признано регулируемым фактором. Но в настоящее время нет убедительных данных и доказательных рекомендаций, когда и чем возобновлять энтеральное питание после НЭК. Учитывая отсутствие единого мнения среди неонатологов и хирургов об оптимальной стратегии кормления после постановки диагноза НЭК для предотвращения его рецидива, поиск оптимальной тактики является одной из приоритетных и до конца не решенных задач, обуславливая изучение этой проблемы, и не теряет актуальности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Грошева Е.В., Зубков В.В. Менеджмент энтерального питания недоношенных новорожденных, перенесших некротизирующий энтероколит, как основа благоприятных краткосрочных и долгосрочных исходов // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. С. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-33-39>

Статья поступила в редакцию 15.05.2021. Принята в печать 10.06.2021.

Ключевые слова:

энтеральное питание, недоношенные новорожденные, некротизирующий энтероколит

Management of enteral nutrition of premature newborns who have undergone conservative necrotizing enterocolitis as the basis for favorable short and long-term outcomes

Grosheva E.V.¹,
Zubkov V.V.^{1, 2}

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

In the last decade the search for the optimal enteral strategy for premature newborns who have suffered necrotizing enterocolitis (NEC) is the focus of the conservative care, and the enteral nutrition itself is recognized as a regulated factor. But at present, there are no convincing data and evidence-based recommendations on when and how to resume enteral nutrition after NEC. Given the lack of evidence and consensus among neonatologists and surgeons on the optimal feeding strategy after the diagnosis of NEC to prevent its recurrence, this challenge is one of the priorities and is still unresolved.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Grosheva E.V., Zubkov V.V. Management of enteral nutrition of premature newborns who have undergone conservative necrotizing enterocolitis as the basis for favorable short and long-term outcomes. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (2): 33–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-33-39> (in Russian)

Received 15.05.2021. **Accepted** 10.06.2021.

Keywords:

enteral nutrition, premature newborns, necrotizing enterocolitis

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – многофакторное воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), где точный этиологический триггер не установлен, но наиболее потенциально значимой и провоцирующей причиной является неонатальная гипоксия, обуславливающая ишемию, а в последующем нарушение колонизации и барьерной функции кишечника, усугубляемая началом энтерального питания, особенно искусственного [1–5]. Распространенность НЭК составляет 3–5 случаев на 1000 живорожденных детей, и среди всех случаев госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) на НЭК приходится до 7% [6–8]. В большинстве случаев по развитию НЭК наиболее уязвимой категорией являются недоношенные дети, на которых приходится 85% всех дебютов данной патологии [3]. Также НЭК ассоциируется с очень низкой массой тела, и при сочетании с недоношенностью уровень заболеваемости увеличивается в 10 раз [1, 6, 9, 10]. Известно, что НЭК, являясь наиболее распространенной причиной неотложной хирургии, в 50% случаев требует оперативного вмешательства у глубоко недоношенных новорожденных [1, 11]. В отличие от консервативных, или «медицинских» энтероколитов, хирургические энтероколиты наиболее тяжелые – они характеризуются высокой летальностью, которая составляет до 30% среди недоношенных детей, а у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) достигает 50% [12]. С улучшением результатов выхаживания недоношенных детей и увеличением их выживаемости риску реализации НЭК стало подвергаться больше, чем ранее, новорожденных этой группы, что и объясняет, несмотря на модернизацию современных методов профилактики, антибактериальных и нутритивных практик, не снижающийся уровень распространенности заболевания и существенные материальные затраты. Так, исследование J.A. Bisquera и соавт. продемонстрировало, что в группе новорожденных, включающей 12 недоношенных детей с НЭК, длительность госпитализации была на 60 и 20 дней больше при оперативном и консервативном вариантах соответственно, в отличие от группы без НЭК, а средняя стоимость ухода за ребенком после резекции кишечника за 5-летний период оценивалась почти в 1,5 млн долл. США [13].

Также одним из наиболее часто описываемых краткосрочных неблагоприятных исходов НЭК является реци-

див данного состояния, который развивается между 3-й и 4-й неделями после первоначального эпизода НЭК на фоне полного установления энтерального питания [14]. Существует несколько гипотез о патогенезе рецидива НЭК. Одной из возможных и наиболее обсуждаемых причин рецидивирующего течения НЭК считается неадекватная практика энтерального питания [15], а именно его раннее возобновление. Поводом для такого устоявшегося предположения послужил тот факт, что 90% случаев дебюта НЭК развивается на фоне энтерального питания. Соответствующий вывод экстраполировался на сроки старта вскармливания после НЭК и заключался в том, что чем позднее будет возобновлено энтеральное питание, тем меньше вероятность рецидива НЭК. Сторонники данной гипотезы считают, что на фоне возобновления энтерального питания после НЭК происходит усиление кровоснабжения в участках ишемии, и это может инициировать процесс, схожий с реперфузионным синдромом, поэтому пролонгированная голодная энтеральная пауза после НЭК может предотвратить повторное повреждение слизистой. К тому же один из неблагоприятных исходов рецидива НЭК – это стриктуры слизистой ЖКТ, которые возникают в участках кишечника, подвергшихся ишемии без полного некроза. Регенерация этих ишемизированных участков сопровождается образованием рубцов с последующим исходом в стриктуру с наиболее излюбленным местом на стыке нисходящей ободочной и сигмовидной кишки. Таким образом, вышеизложенная гипотеза патогенеза рецидива НЭК обусловила, что пролонгированная до 2 нед голодная энтеральная пауза после «нехирургического» НЭК, являющаяся результатом настороженности неонатологов и хирургов относительно возникновения рецидива НЭК, стала приоритетной тактикой в клиническом менеджменте НЭК в начале XXI в. [16–18, 49].

В настоящее время большинство авторов считают маловероятным и ставят под сомнение раннее возобновление питания как причину рецидива НЭК, ввиду того что соответствующий неблагоприятный исход развивается уже на фоне полного энтерального питания и скорее всего связан с форсированной скоростью наращивания кормления на фоне рестриктивного кишечного кровоснабжения недоношенных детей. Соответственно, данная особенность не позволяет удовлетворить повышенную потребность в кисло-

роде на фоне форсированного наращивания энтерального питания, что провоцирует повреждение слизистой кишечника повторной ишемией и приводит к воспалению и некрозу [19, 20]. Также данная гипотеза основывается на исследованиях, где продемонстрировано, что раннее энтеральное питание в трофическом объеме не может оказывать большой стресс на незрелый кишечник, а, наоборот, демонстрирует защитный эффект, предотвращает атрофию кишечника, улучшает адаптацию слизистой кишечника, стимулирует секрецию энтеральных гормонов и созревание моторной функции и микробиома кишечника [21–24]. Одним из наиболее убедительных фактов в пользу более раннего возобновления энтерального питания после НЭК, который подробно освещается в работе 1993 г. R.M. Kliegman и соавт., является то, что ворсинки слизистой оболочки атрофируются в течение нескольких дней при отсутствии энтерального питания [25]. Следует отметить, что эффективность и безопасность раннего трофического питания была изучена в работах, касающихся начала энтеральной поддержки как меры профилактики дебюта НЭК у недоношенных детей, а не его возобновления после диагностированного НЭК. На основании вышеизложенного вопрос, как рано после НЭК необходимо начинать энтеральное питание, пока остается дискуссионным и открытым, а порог беспокойности относительно отсутствия данных рекомендаций обусловлен значимой распространенностью рецидива НЭК, составляющего 4–10% среди всех случаев НЭК, и остается высоким [14, 26–30].

По данным отечественной и зарубежной литературы известно, что уже на протяжении последних 50 лет базовая терапия НЭК постоянно модернизируется и в настоящее время представляет комплексный подход, который заключается в прекращении энтерального питания, в назначении внутривенной антибактериальной терапии, назогастральной декомпрессии, адекватного парентерального питания с обеспечением физиологической потребности в нутриентах с учетом патологических потерь, а также использование терапии, поддерживающей витальные функции [12, 31].

Энтеральное питание признано регулируемым фактором в патогенезе краткосрочных и долгосрочных исходов НЭК, а поиск оптимальной энтеральной стратегии для недоношенных новорожденных, перенесших НЭК, в последнее десятилетие является фокусом внимания базового менеджмента консервативной помощи. В настоящее время нет убедительных данных и доказательных рекомендаций, когда и чем возобновлять энтеральное питание после НЭК. Учитывая отсутствие доказательной базы и консенсуса среди неонатологов и хирургов об оптимальной стратегии кормления после постановки диагноза НЭК для предотвращения его рецидива, эта задача является одной из приоритетных и до конца не решенной. Доказанным фактом является то, что продолжительность энтерального покоя кишечника после НЭК будет зависеть от тяжести заболевания и степени клинических проявлений. В последние годы появляется все больше информации о том, что длительность энтеральной паузы после НЭК составляет не менее 1 нед. Данная практика не носит доказательного характера. В настоящее время, по данным литературы, сроки раннего и позднего возобновления энтерального питания не определены, что обусловли-

вает различную интерпретацию данной информации и отсутствие четких клинических рекомендаций по данному вопросу.

Метаанализ канадских авторов 2017 г. [15], посвященный изучению влияния возобновления энтерального питания на частоту развития рецидивирующего энтероколита, из 47 исследований с 2005 до 2016 г. включил только 2 ретроспективных обсервационных исследования. В данной работе сравнивали 2 тактики возобновления энтерального питания у новорожденных разного гестационного возраста с консервативным НЭК. Ранней тактикой считалось возобновление кормления грудным молоком или молочной смесью до 5 дней от начала энтеральной паузы и отсроченная тактика, когда энтеральная пауза выдерживалась более 5 дней. Ежедневный темп наращивания энтерального субстрата составил 20 мл/кг, целевой уровень энтерального питания – 150 мл/кг, указаний на длительность трофического питания нет. 56 случаев раннего начала энтерального питания и 35 случаев отсроченного энтерального питания продемонстрировали, что частота рецидивов НЭК достоверно не отличалась и составила при раннем начале энтерального питания 5,4% случаев, а при отсроченном 8,6%. Авторы пришли к выводу, что возобновление раннего энтерального питания в течение первых 5 дней после постановки диагноза НЭК не является причиной его рецидива.

Кроме того, в распространенности катетер-ассоциированного сепсиса и стриктуры после НЭК, которые стали второстепенными точками исследования, достоверной разницы между группами раннего и отсроченного энтерального питания после НЭК не выявлено. Недостатком данного метаанализа является отсутствие стратификации новорожденных в зависимости от срока гестации и типа энтерального питания, что не дает возможности объективно оценить значимость данных факторов в развитии рецидива НЭК и других неблагоприятных исходов. Также ограничением одного из исследований в данном метаанализе является совпадение во времени возобновления энтерального питания между ранними и отсроченными группами, что не позволяет вывод о безопасности раннего вскармливания считать достоверным [28]. Полученные результаты в ходе данного метаанализа с учетом малой выборки в качестве доказательной базы и проведенная без рандомизации НЭК на консервативный и хирургический, а также оценка эффективности раннего и отсроченного возобновления энтерального питания являются необъективными и не могут являться основой для соответствующих рекомендаций.

Несмотря на достаточное количество исследований, посвященных заявленной проблеме, их особенностью является то, что сроки возобновления энтерального питания после НЭК, по которым их относят к категории раннего или позднего вскармливания, очень вариабельны, а это не позволяет четко сформулировать рекомендации по ведению детей после НЭК. Так, группа авторов Медицинского университета Южной Каролины для своего исследования критерием раннего возобновления питания выбрала длительность энтеральной паузы после консервативного НЭК менее 7 дней («ранняя» группа) и критерием позднего возобновления ≥ 7 дней энтеральной паузы («поздняя» группа) [32]. В ретроспективное исследование вошли 138 недоношенных детей со средним гестационным возрас-

том при рождении 30 нед, по 40 и 98 новорожденных в «ранней» и «поздней» группе соответственно. НЭК диагностирован с 19-го по 22-й день жизни, и в сроках верификации диагноза значимой разницы не было.

Кроме оценки эффективности и безопасности режимов питания относительно рецидивов НЭК, вторичными точками исследования была оценка частоты возникновения стриктур кишечника, продолжительности пребывания в стационаре и смертности. На основании результатов данного исследования авторами сделан вывод, что у недоношенных детей, перенесших консервативный НЭК, раннее возобновление кормления до 7 дней голодной паузы не увеличивает частоту рецидива некроза, стриктуры кишечника и смертности; более того, эти показатели были выше в «поздней» группе, хотя достоверно не отличались. Данный результат наводит на размышления о том, что позднее возобновление энтерального питания может спровоцировать атрофию слизистой ЖКТ, обусловить антикинетический эффект и, как результат, рецидив некроза кишечника. Очевидно, что данный вывод преждевременный, ввиду того что отличительной особенностью исследуемых групп в данной работе была достоверная разница в стадийности НЭК.

В группе с поздним возобновлением энтерального питания случаев НЭК IIB было достоверно больше ($p=0,02$), что само по себе является фактом, определяющим более отсроченное ведение питания в «поздней группе» и соответственно большую продолжительность пребывания в стационаре. Авторы исследования для чистоты результата провели дополнительный анализ, исключив детей с врожденными пороками сердца, а также внесли корректировки с учетом стадии НЭК. Было выявлено, что длительность госпитализации стала значительно меньше в группе «раннего» кормления. Достоверной разницы по возникновению рецидива в «ранней» и «поздней» группе не было, и показатели составили 5,0 и 12,2% соответственно, что аналогично результатам исследований Stringer (1993), Brotschi (2009), Thyoka (2012) [14, 29, 30]. Стриктуры были выявлены только в «поздней» группе и составили 2,9%, что сопоставимо с популяционным показателем 3–36% [14, 33]. Ограничением данного исследования является отсутствие сведений о длительности трофического питания, темпах наращивания и типе энтерального субстрата, что не позволяет сделать выводы о преимуществах заявленных тактик с более высокой доказательностью.

Основой менеджмента НЭК является выбор не только оптимальной тактики длительности энтеральной паузы после некроза, но и выбор энтерального продукта, который будет использоваться в качестве стартового при возобновлении питания после НЭК, где главным ориентиром для лечащего врача также будет являться безопасность, заключающаяся в предотвращении краткосрочных и долгосрочных исходов НЭК. Неоспоримым фактом является то, что грудное молоко – самый предпочтительный продукт питания для всех новорожденных независимо от гестационного возраста. С учетом уникальности свойств грудного молока по сравнению с заменителями на основе индустриального козьего и коровьего молока, характеризующихся множеством потенциально защитных иммунологических факторов, таких как секреторный иммуноглобулин А, лизоцим, лактоферрин,

факторы роста, противовоспалительные цитокины, особенно интерлейкин-10, антиоксидантные ферменты [34]; было доказано, что кормление исключительно грудным молоком из всех существующих мер профилактики является единственно обоснованной [35–41]. Этот факт был очень ярко продемонстрирован в одной из последних работ T.J. Johnson и соавт. в 2015 г. [42].

Задачами данного проспективного исследования, в которое включен 291 недоношенный ребенок с очень низкой массой тела и гестационным возрастом <35 нед, были оценка затрат на лечение и выхаживание детей с НЭК в отделениях реанимации в зависимости от дозы и периода воздействия кормления нативным грудным молоком, а также поиск причин в различии стоимости госпитализации в ОРИТН для новорожденных с НЭК и без него. Было доказано, что использование исключительно грудного молока в качестве стартового энтерального субстрата в течение первых 14 дней жизни достоверно снижает частоту НЭК по сравнению с использованием молочной смеси для недоношенных и соответственно уменьшает расходы на лечение в последующем. В данной работе также подчеркнуто, что исключительное вскармливание донорским молоком имеет аналогичные преимущества перед заменителями грудного молока, что подтверждает результаты проведенных исследований [43, 46]. Действительно тяжесть состояния женщин в послеродовом периоде, требующая лекарственной терапии, при которой грудное вскармливание противопоказано, при гипогалактии на фоне стресса в связи с рождением недоношенного ребенка и др., не всегда позволяет использовать собственное грудное молоко в качестве единственного источника стартового и последующего энтерального субстрата. В работе 2005 г. R.J. Schanler и соавт. продемонстрировали, что только 30% матерей смогли сохранить грудное вскармливание на протяжении всего периода пребывания недоношенного ребенка в ОРИТН [44].

В настоящее время, с учетом того что пастеризация сохраняет практически весь защитный комплекс грудного молока, альтернативой нативного грудного вскармливания у недоношенных детей в качестве профилактирующей меры НЭК и его краткосрочных и долгосрочных исходов может использоваться донорское грудное молоко. В последние годы использование донорского грудного молока заметно увеличилось [45]. Многие исследования доказывают, что использование донорского молока достоверно снижает показатели НЭК по сравнению с молочной смесью на основе коровьего молока [35, 46, 47].

Факт низкой распространенности грудного вскармливания среди преждевременно родивших женщин и невозможность использования донорского молока в прошлом в последние десятилетия определил тактику возобновления питания после НЭК, которая заключалась в назначении энтеральных продуктов с высокой степенью гидролиза белка, и укоренил ее в настоящее время. Основной предпосылкой для такой исторически сложившей практики послужили данные о возрастающем количестве детей с аллергическими проявлениями к белкам коровьего молока в популяции новорожденных, включая недоношенных детей, а также предположения, сделанные на небольшом количестве работ зару-

бежных и отечественных исследователей, что компоненты коровьего молока, в том числе передаваемые через грудное молоко, играют, возможно, одну из ключевых ролей в этиопатогенезе НЭК, что и определило отказ от формул с цельным белком в качестве продукта возобновления энтерального питания после НЭК [48, 50, 51], а также тот факт, что у большинства глубоконедоношенных новорожденных после НЭК отмечаются различной степени выраженности проявления мальабсорбции. Исследование С. Coviello и соавт. 2012 г. продемонстрировало высокую вероятность того, что НЭК является иммуноопосредованной аллергической реакцией, в том числе на белки коровьего молока. В данной работе представлены 2 клинических случая рецидивирующего колита у недоношенных детей из двойни, рожденных на 31-й неделе гестации и с показателями массы тела <1500 г [49]. До повторного эпизода колита детей вскармливали грудным молоком с использованием фортификатора. После повторного эпизода колита энтеральное питание было возобновлено аминокислотной смесью, что позволило выписать детей в удовлетворительном состоянии. В 2017 г. был опубликован похожий клинический случай с рецидивирующим течением НЭК у двойни, рожденной на 34-й неделе гестации [52]. Дети с рождения получали смешанное вскармливание. На 4-й день жизни диагностирован НЭК, в связи с чем отменено энтеральное питание на 10 дней. На 3-й день возобновления энтерального питания высокогидролизованной смесью и грудным молоком в трофическом объеме у 1 ребенка из двойни вновь появились признаки гемоколита и пневматоза стенки кишечника. Данное состояние было расценено как рецидив НЭК. В последующем энтеральное питание было возобновлено аминокислотной смесью «Симилак Элекеа», что позволило предотвратить случаи рецидива НЭК и выписать детей домой на 23-й и 24-й день жизни в удовлетворительном состоянии и с адекватным набором массы тела.

В работе британских исследователей (2013), изучавших течение энтероколита у недоношенных новорожденных, у 12 из 14 детей наблюдался высокий уровень цитокинового ответа на β -лактоглобулин и казеин коровьего молока, который еще больше усиливался по мере регресса НЭК и прогрессирующего выздоровления [53]. Полученные результаты работы позволили сделать вывод об уязвимости незрелого кишечника недоношенных детей относительно аллергенных антигенов, в частности белков коровьего молока, что подтверждает предположения, высказанные ранее в работе Р. Srinivasan и соавт. [54].

Вопрос о назначении элементарных смесей или смесей на основе аминокислот в качестве источника энтерального питания после первого дебюта НЭК остается открытым. В настоящее время в литературе нет данных в поддержку использования соответствующих продуктов в качестве

возобновления после НЭК, несмотря на более высокую гипоаллергенность по сравнению с формулами на основе высокогидролизованного белка, за исключением ситуаций с рецидивирующим течением энтероколита и высокой вероятностью аллергии к белкам коровьего молока.

Отсутствие рандомизированных исследований с указанием на тип энтерального субстрата не позволяет с высокой степенью доказательности выбрать продукт в качестве приоритетного после НЭК и, таким образом, затрудняет разработку клинических рекомендаций. В последнее время появились работы, где использование смесей для недоношенных детей на основе коровьего молока с более высокой калорийностью, сниженным содержанием лактозы по сравнению с грудным молоком и наличием средне- и длинноцепочечных триглицеридов рекомендовано после дебюта НЭК [55–57].

В настоящее время в отделениях второго этапа выхаживания ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России общепризнанной практикой энтерального питания для недоношенных детей, перенесших НЭК I степени, является назначение грудного молока или, при его отсутствии, смеси для недоношенных детей. Недоношенным новорожденным возобновление питания после НЭК II степени при отсутствии грудного молока начинается с заменителя грудного молока с высокой степенью гидролиза. При рецидивирующем энтероколите в качестве энтерального субстрата используется элементная смесь на основе аминокислот, даже при наличии грудного молока. Длительность голодной энтеральной паузы составляет от 5 дней и зависит от степени тяжести НЭК. Продолжительность трофического питания с момента возобновления вскармливания после НЭК составляет 3 дня, целевой уровень энтерального питания 140–160 мл/кг в сутки достигается в течение 8–14 дней в зависимости от срока гестации и степени тяжести НЭК с поэтапным наращиванием энтерального питания на 10–20 мл/кг в сутки.

Заключение

В настоящее время приоритетность грудного молока, в том числе донорского, в качестве продукта, используемого после голодной паузы на фоне диагностированного НЭК, не вызывает никаких сомнений. Лечебные учреждения, инвестирующие инициативу в поддержку грудного вскармливания, организацию банков грудного молока, могут существенно сократить расходы на госпитализацию в ОРИТН и второго этапа выхаживания. Отсутствие рандомизированных проспективных контролируемых исследований, которые должны стать основой доказательной базы и клинических рекомендаций по тактике возобновления энтерального питания после НЭК, затрудняет выбор альтернативного энтерального нутритивного источника при отсутствии грудного молока в настоящее время.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Грошева Елена Владимировна (Elena V. Grosheva) – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных № 2 Института неонатологии и педиатрии, доцент кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: evgrosheva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4654-4869>

Зубков Виктор Васильевич (Viktor V. Zubkov) – доктор медицинских наук, профессор, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: viktor.zubkov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Neu J., Walker W.A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011; 364 (3): 255–64.
2. Lim J.C., Golden J.M., Ford H.R. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2015; 31 (6): 509–18.
3. Sharma R., Hudak M.L.A. Clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol.* 2013; 40 (1): 27–51.
4. Coggins S.A., Wynn J.L., Weitkamp J.H. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2015; 42 (1): 133–54.
5. Meister A.L., Doheny K.K., Travag R.A. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med.* 2020; 245: 85–95.
6. Guthrie S.O., Gordon P.V., Thomas V., et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003; 23 (4): 278–85.
7. Hallstrom M., Koivisto A.M., Janas M., et al. Frequency of and risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *Acta Paediatr.* 2003; 92 (1): 111–3.
8. Kosloske A.M. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr.* 1994; 396: 2–7.
9. Kamitsuka M.D., Horton M.K., Williams M.A. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics.* 2000; 105 (2): 379–84.
10. Lemons J.A., Bauer C.R., Oh W., et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001; 107 (1): E1.
11. Kosloske A.M. Surgery of necrotizing enterocolitis. *World J Surg.* 1985; 9 (2): 277–84.
12. Lin P.W., Stoll B.J. Necrotizing enterocolitis. *Lancet.* 2006; 368 (9543): 1271–83.
13. Bisquera J.A., Cooper T.R., Berseth C.L. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2002; 109: 423–8.
14. Brotschi B., Baenziger O., Frey B., Bucher H.U., Ersch J. Early enteral feeding in conservatively managed stage II necrotizing enterocolitis associated with a reduced risk of catheter-related sepsis. *J Perinat Med.* 2009; 37 (6): 701–5.
15. Hock A.M., Chen Y., Miyake H., Koike Y., Seo S., Pierro A. Initiation of enteral feeding after necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2018; 28 (1): 44–50. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604436> ISSN 0939-7248.
16. Maheshwari A.C.W. Digestive system disorders. In: R.M.S.B. Kliegman, J.W. St Geme, N.F. Schor (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia, PA: Elsevier, 2016: 867–80.
17. Dominguez K.M.M.R. Necrotizing enterocolitis. In: G.W.M.J. Holcomb, D.J. Ostlie (eds). *Ashcraft's Pediatric Surgery.* Philadelphia, PA: Elsevier, 2014: 454–73.
18. Dimmitt R.A., Moss R.L. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *Neoreviews.* 2001; 2: e110–7.
19. Chen Y., Chang K.T.E., Lian D.W.Q., et al. The role of ischemia in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2016; 51 (8): 1255–61.
20. Chen Y., Koike Y., Miyake H., et al. Formula feeding and systemic hypoxia synergistically induce intestinal hypoxia in experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2016; 32 (12): 1115–9.
21. Karagianni P., Briana D.D., Mitsiakos G., et al. Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted infants with abnormal antenatal Doppler results. *Am J Perinatol.* 2010; 27 (5): 367–73.
22. Berseth C.L. Neonatal small intestinal motility: motor responses to feeding in term and preterm infants. *J Pediatr.* 1990; 117 (5): 777–82.
23. Owens L., Burrin D.G., Berseth C.L. Minimal enteral feeding induces maturation of intestinal motor function but not mucosal growth in neonatal dogs. *J Nutr.* 2002; 132 (9): 2717–22.
24. 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; 3: CD000504.
25. Kliegman R.M., Walker W.A., Yolken R.H. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res.* 1993; 34 (6): 701–8.
26. Kastenberger Z.J., Sylvester K.G. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013; 40 (1): 135–48.
27. Stringer M.D., Brereton R.J., Drake D.P., Kiely E.M., Capps S.N.J., Spitz L. Recurrent necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1993; 28 (8): 979–81.
28. Bohnhorst B., Müller S., Dördelmann M., Peter C.S., Petersen C., Poets C.F. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr.* 2003; 143 (4): 484–7.
29. Thyoka M., Eaton S., Hall N.J., et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 2: recurrence of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2012; 22 (1): 13–6.
30. Stringer M.D., Brereton R.J., Drake D.P., et al. Recurrent necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1993; 28 (8): 979–81.
31. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr Suppl.* 2005; 94 (449): 100–5.
32. Abra C.A., Oprisan A., Wilson D.A., Ryan R.M., Leshner A.P. Time to reintroduction of feeding in infants with nonsurgical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2018; 53: 1187–91.
33. Schwartz M.Z., Hayden C.K., Richardson C.J., et al. A prospective evaluation of intestinal stenosis following necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1982; 17 (6): 764–70.
34. Hanson L., Silfverdal S.A., Stromback L., et al. The immunological role of breast feeding. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001; 12 (suppl 14): 15–9.
35. Sullivan S., Schanler R.J., Kim J.H., et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr.* 2010; 156 (4): 562–67.
36. Lucas A., Cole T.J. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet.* 1990; 336 (8730): 1519–23.
37. Chowning R., Radmacher P., Lewis S., et al. Retrospective analysis of the effect of human milk on prevention of necrotizing enterocolitis and postnatal growth. *J Perinatol.* 2015; 36 (3): 221–4.
38. Boyd C.A., Quigley M.A., Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92 (3): F169–75.
39. Meinen-Derr J., Poindexter B., Wraga L., Morrow A.L., Stoll B., Donovan E.F. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009; 29 (1): 57–62.
40. Sisk P.M., Lovelady C.A., Dillard R.G., Gruber K.J., O'Shea T.M. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007; 27: 428–33.
41. Corpeleijn W.E., Kouwenhoven S.M., Paap M.C., van Vliet I., Scheerder I., Muizer Y., et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology.* 2012; 102 (4): 276–81.
42. Johnson T.J., Patel A.L., Bigger H.R., Engstrom J.L., Meier P.P. Cost savings of human milk as a strategy to reduce the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Neonatology.* 2015; 107 (4): 271–6.
43. Quigley M., McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD002971.
44. Schanler R.J., Lau C., Hurst N.M., Smith E.O. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers'

own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005; 116 (2): 400–6.

45. McGuire W., Anthony M.Y. Donor humanmilk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88 (1): F11–4.

46. Miller J., Tonkin E., Damarell R.A., et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients*. 2018; 10: 707.

47. Kantorowska A., Wei J.C., Cohen R.S., Lawrence R.A., Gould J.B., Lee H.C. Impact of donor milk availability on breast milk use and necrotizing enterocolitis rates. *Pediatrics*. 2016; 137 (3): e20153123.

48. Dupont C., Soulaines P., Lapillonne A., et al. Atopy patch test for early diagnosis of cow's milk allergy in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: 463–4.

49. Coviello C., Rodriguez D.C., Cecchi S., et al. Different clinical manifestation of cow's milk allergy in two preterm twins newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25 (suppl 1): 132–3.

50. Faber M.R., Rieu P., Semmekrot B.A., Van Krieken J.H., Tolboom J.J., Draaisma J.M. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr*. 2005; 94: 1514–5.

51. Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W.; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions

on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008; 121: 183–91.

52. Afzal B., Elbersson V., McLaughlin C., Kumar V.H.S. Early onset necrotizing enterocolitis (NEC) in premature twins. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017; 10: 109–12.

53. Abdelhamid A.E., Chuang S.L., Hayes P., et al. Evolution of in vitro cow's milk proteinspecific inflammatory and regulatory cytokine responses in preterm infants with necrotising enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 5–11.

54. Srinivasan P., Brandler M., D'Souza A., Millman P., Moreau H. Allergic enterocolitis presenting as recurrent necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *J Perinatol*. 2010; 30: 431–3.

55. Christian V.J., Polzin E., Welak S. Nutrition management of necrotizing enterocolitis nutrition in clinical practice. *J Nutr Clin Pract*. 2018; 33 (4): 476–82.

56. Embleton N.D., Zalewski S.P. How to feed a baby recovering from necrotizing enterocolitis when maternal milk is not available. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; 102 (6): F543–6.

57. Ou J., Courtney C.M., Steinberger A.E., Tecos M.E., Warner B.W. Nutrition in necrotizing enterocolitis and following intestinal resection. *Nutrients*. 2020; 12: 520.