Стратегия энтерального питания новорожденных с некротизирующим энтероколитом

А.И.Аминова, П.А.Бобкова, Е.И.Белова, Н.В.Зайцева, А.С.Антишин, З.Ф.Гумбатова, Т.Ю.Ершова, Ю.Л.Осовета

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Оптимизировать рекомендации по стратегии энтерального питания у новорожденных детей с некротизирующим энтероколитом (НЭК).

Пациенты и методы. Одноцентровое обсервационное проспективное аналитическое когортное исследование 186 младенцев в возрасте от 2 дней до 2 мес. (96 мальчиков, 90 девочек) с установленным диагнозом НЭК различной степени тяжести, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского МЗ РФ г. Москвы в 2016–2018 гг. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от стадии заболевания согласно классификации Walsh и Kliegman: группа I – 124 (66,7%) новорожденных с легким течением НЭК (степень 1А, Б и 2А) и группа II – 62 (33,3%) пациента с тяжелым течением (степень 2Б и 3А, Б).

Результаты. Установлено, что факторами риска со стороны матери для развития тяжелых форм НЭК у новорожденных являются: возраст матери старше 40 лет (ОШ = 1,40, 95% ДИ 0,83–2,17), вспомогательные репродуктивные технологии (ОШ = 2,62, 95% ДИ 1,79–3,66), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОШ = 1,80, 95% ДИ 1,03–2,97), инфекционные заболевания во время беременности (ОШ = 1,37, 95% ДИ 0,69–1,90). Ранжирование факторов риска со стороны ребенка позволило выявить причинно-следственную связь с такими факторами, как бактериологическое обследование биосред (ОШ = 2,80, 95% ДИ 1,3–4,0), бактериемия, вирусемия (ОШ = 5,80, 95% ДИ 2,99–7,13), гестационный возраст 30–32 нед. (ОШ = 2,35, 95% ДИ 1,01–3,94), которые были значимыми только для легких форм НЭК. Диагностировано минимальное количество тяжелых случаев при комбинации грудного вскармливания и парентерального питания (16,7%), чаще формирование тяжелого НЭК отмечалось при стартовом кормлении в течение 5 дней грудным молоком (26,3%), молочной смесью (33,3%), сочетании грудного молока и смеси (5%) или у детей, не получавших кормление в связи с тяжелым состоянием после рождения (33%) ($p < 0,05$). Минимальное количество тяжелых НЭК выявлено среди детей, остающихся после 5-го дня на естественном (11,1%) и смешанном (11,1%) вскармливании ($p < 0,05$), максимальное – у детей, которые стартовали с энтерального питания и были переведены на искусственное вскармливание (50%). В случае длительного нахождения ребенка на энтеральном питании тяжелое течение НЭК выявлялось в три раза чаще ($p < 0,001$).

Заключение. Установлено, что частота формирования тяжелого НЭК зависит от характера стартового питания после рождения. Риск развития тяжелых форм НЭК снижается у новорожденных на грудном или смешанном вскармливании, при комбинации грудного вскармливания и парентерального питания, коротких курсах энтеральных пауз, чередовании энтерального кормления и энтеральных пауз. Полученные результаты могут быть использованы в практической деятельности неонатологов и педиатров для профилактики и лечения возможных осложнений развития НЭК у новорожденных детей.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, энтеральная пауза, энтеральное питание, неонатология, масса тела при рождении, гестационный возраст, недоношенные дети

Для цитирования: Аминова А.И., Бобкова П.А., Белова Е.И., Зайцева Н.В., Антишин А.С., Гумбатова З.Ф., Ершова Т.Ю., Осовета Ю.Л. Стратегия энтерального питания новорожденных с некротизирующим энтероколитом. Вопросы детской диетологии. 2020; 18(4): 17–28. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-4-17-28

Enteral feeding strategy for newborns with necrotizing enterocolitis

A.I.Aminova, P.A.Bobkova, E.I.Belova, N.V.Zaytseva, A.S.Antishin, Z.F.Gumbatova, T.Yu.Eryushova, Yu.L.Osovetetskaya

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Для корреспонденции:

Аминова Альфия Иршадовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовского Университета)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Телефон: (499) 248-0553

E-mail: aminova62@yandex.ru

Статья поступила 26.07.2020 г., принята к печати 15.09.2020 г.

© Издательство «Династия», 2020

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Alfiya I. Aminova, MD, PhD, DSc, professor of department of pediatric propedeutics, Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Phone: (499) 248-0553

E-mail: aminova62@yandex.ru

The article was received 26.07.2020, accepted for publication 15.09.2020

Study objective. To optimize the recommendations on the strategy of enteral feeding for newborn babies with necrotizing enterocolitis (NEC).

Patients and methods. A single-centre, observational, prospective, analytical, cohort study of 186 infants aged from 2 days to 2 months (96 boys, 90 girls) with the verified diagnosis of NEC of varied severity, who were treated at the neonatal pathology department of Moscow G.N.Speransky Children's City Clinical Hospital No 9 in 2016-2018. The patients were divided into 2 groups, depending on disease staging according to the Walsh and Kliegman classification: group I – 124 (66.7%) newborns with mild NEC (stage 1A, B and 2A) and group II – 62 (33.3%) patients with a severe course (stages 2B and 3A, B).

Results. As has been found, maternal risk factors for the development of severe forms of NEC in newborns are: maternal age over 40 years (OR = 1.40, 95% CI 0.83–2.17), assisted reproductive technologies (OR = 2.62, 95% CI 1.79–3.66), bad obstetrical-gynaecological history (OR = 1.80, 95% CI 1.03–2.97), infectious diseases during pregnancy (OR = 1.37, 95% CI 0.69–1.90). The ranking of the risk factors present in babies themselves permitted to find a causative relation with such factors as bacteriological contamination of biological media (OR = 2.80, 95% CI 1.3–4.0), bacteremia, viremia (OR = 5.80, 95% CI 2.99–7.13), gestational age 30–32 wks (OR = 2.35, 95% CI 1.01–3.94), which were significant only for mild forms of NEC. A minimal number of severe cases was diagnosed for a combination of breastfeeding and parenteral nutrition (16.7%), development of severe NEC was more often noted when feeding was started within 5 days: breastfeeding (26.3%), formula feeding (33.3 %), mixed breast and formula feeding (5%), or in infants who did not receive feeding due to their severe condition after birth (33%) ($p < 0.05$). The minimal number of severe NEC cases was found among babies who remained on breast (11.1%) and mixed (11.1%) feeding after the 5th day ($p < 0.05$), the maximal number – in infants who started from enteral feeding and were transferred to formula feeding (50%). Prolonged enteral feeding was three times more often associated with a severe course of NEC ($p < 0.001$).

Conclusion. As has been found, the frequency of developing severe NEC depends on the character of the first feed after birth. A risk of developing severe forms of NEC decreases in newborns on breast- or mixed feeding, in combination of breast feeding and parenteral nutrition, short courses of enteral pauses, alternation of enteral feeding and enteral pauses. The results might be used in the clinical practice of neonatologists and paediatricians for prevention and management of NEC and its possible complications in newborn infants.

Key words: necrotising enterocolitis, enteral pause, enteral nutrition, neonatology, birth weight, gestational age, premature infants

For citation: Aminova A.I., Bobkova P.A., Belova E.I., Zaytseva N.V., Antishin A.S., Gumbatova Z.F., Eryushova T.Yu., Osovet'skaya Yu.L. Enteral feeding strategy for newborns with necrotizing enterocolitis. *Vopr. det. diétol. (Pediatric Nutrition)*. 2020; 18(4): 17–28. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2020-4-17-28

Электронная версия

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – тяжелое заболевание периода новорожденности, которое представляет собой воспаление кишечной стенки с последующим ее некрозом. Известно, что частота встречаемости патологии и уровень летальности прямо пропорциональны зрелости новорожденного [1]. Подавляющее большинство (90%) этих детей – это недоношенные с массой тела менее 1500 г, поэтому НЭК называют «болезнью выживших недоношенных». У детей, рожденных с массой тела <1500 г или до 32 нед. беременности, заболеваемость колеблется от 3 до 12%, а смертность – от 20 до 30%. Отмечается увеличение частоты НЭК среди доношенных детей – с 0,16 до 0,71 на 1000 новорожденных. Среди недоношенных детей с наименьшей частотой НЭК встречается в Японии (4,0%), Швеции (4,16%) и Австрии, с самой высокой частотой – в Северной Америке (9%), Великобритании и Ирландии (7%). Согласно объединенной оценке заболеваемости НЭК, 7 из 100 новорожденных с экстремально низкой массой тела с высокой вероятностью разовьют заболевание [2–4].

Несмотря на интенсивные совместные усилия неонатологов, детских хирургов, анестезиологов-реаниматологов, а также высокотехнологичные методы выхаживания и лечения новорожденных, уровень летальности колеблется от 28 до 60% [5–7].

В Российской Федерации с 2006 г. отмечается рост заболеваемости НЭК среди новорожденных (с 5 до 11 на 1000) и особенно среди недоношенных (с 7 до 13 на 1000). При этом показатели частоты развития хирургических осложнений и смертности фактически не изменились (рис. 1) [8].

Большинство факторов риска НЭК являются управляемыми, и, следовательно, при устранении этих факторов можно добиться существенного снижения младенческой

смертности. К факторам риска развития НЭК, согласно литературным данным, относятся: недоношенность, задержка внутриутробного развития с нулевым или ретроградным диастолическим кровотоком в артерии пуповины/маточной артерии, врожденные пороки сердца, гемолитическая болезнь новорожденных (особенно после заменного переливания крови); катетеризация пупочной вены; респираторный дистресс-синдром; интранатальная асфиксия тяжелой и средней тяжести; быстрое необоснованное увеличение объема энтерального питания (ЭП); клинико-анамнестические данные, свидетельствующие о повышенном риске развития бактериальной инфекции у плода и новорожденного. Авторы считают, что устранение такого этиологического фактора, как раннее введение ЭП и назначение гиперосмолярных молочных смесей, позволит достичь позитивных тенденций в состоянии здоровья недоношенных новорожденных [9–11].

Показатель летальности зависит от степени тяжести заболевания. В настоящее время, согласно классификации НЭК по Bell (1978) в модификации Walsh and Kliegman (1987) [12, 13], различают три степени тяжести, из которых 2Б, 3А и 3Б являются необратимыми состояниями и требуют хирургических методов лечения. Следовательно, предотвращение перехода первой и 2А стадии в 2Б, 3А и 3Б является перспективной задачей по снижению риска смертности от данного заболевания.

Патогенез НЭК является многостадийным и многофакторным. Установлено, что основными факторами патогенеза являются гипоксемия, гипоксия и ишемия кишечной стенки, усиливающаяся при раннем энтеральном питании, дополнительная травматизация кишечной стенки гиперосмолярными молочными смесями, контаминация биосред условно-

Рис. 1. Эпидемиология НЭК с 2006 по 2018 г. на территории Российской Федерации [8].

Fig. 1. Epidemiology of NEC from 2006 to 2018 on the territory of the Russian Federation [8].

патогенной кишечной флорой на фоне сниженной иммунологической толерантности к микробиоте [9, 10, 14].

В то же время многие авторы основным ключевым фактором манифестации НЭК считают раннее ЭП, особенно гиперосмолярными молочными смесями, несвоевременное назначение энтеральной паузы (ЭПА) либо необоснованное ее удлинение.

Энтеральная пауза – промежуток времени, в течение которого проводится полное прекращение энтерального кормления, включая прием препаратов *per os*. Во время энтеральной паузы большую роль играет правильно проводимое полное парентеральное питание [15]. Сроки инициации и скорость увеличения энтерального питания являются предметом больших дискуссий [16].

В литературе встречаются следующие постулированные утверждения: кормление искусственными смесями, по-видимому, повышает риск развития НЭК, в то время как грудное молоко оказывает защитное действие. Установлено значительное снижение риска развития НЭК при раннем грудном вскармливании у недоношенных детей.

Однако согласно систематическому обзору Кокрейна поддержка введения ЭП на 5–7 дней не увеличивает риск развития НЭК у недоношенных детей [16]. В некоторых медицинских рекомендациях и руководствах предлагают определенный алгоритм перехода от ЭПА к ЭП у ребенка с НЭК. Регламентируется отказ от ЭП в течении трех суток от начала манифестации заболевания, несмотря на то, что использование полного парентерального питания в течение нескольких дней связано с риском развития атрофии слизистой оболочки кишечника и вторичного синдрома холестаза [1]. Ухудшение состояния больного с НЭК на любом из этапов проведения питания служит показанием к возобновлению полного парентерального питания [17]. В рекомендациях предложены конкретные сроки введения ЭП в зависимости от стадии, в качестве стартового вскармливания – нативное или пастеризованное грудное молоко, при его отсутствии или непереносимости – лечебные молочные смеси на основе гидролизата белка [17, 18].

По мнению многих неонатологов, подбор правильной стратегии при назначении и отмене ЭПА и ЭП – задача очень сложная. Ошибки в процессе введения ЭПА часто

могут стать причиной тяжелых осложнений и летального исхода.

Согласно зарубежным мета-анализам, постулат о влиянии ЭПА на манифестацию заболевания до сих пор не имеет высокой доказательности, неизвестны специфические критерии верификации тяжести заболевания и биомаркеры выздоровления.

Согласно гайдлайну 2011 г., трофическое питание способствует более быстрому формированию толерантности к полному объему ЭП, снижению продолжительности пребывания в стационаре, не влияет на частоту развития НЭК (уровень доказательности 1, рекомендаций С); медленное введение ЭП снижает риск развития НЭК у детей с очень низкой массой тела при рождении (уровень доказательности 1, рекомендации D). В настоящее время защитный механизм грудного молока не раскрыт полностью, но есть веские доказательства в пользу использования грудного молока для снижения риска развития НЭК у недоношенных детей (уровень доказательности 2, рекомендации А) [19].

Цель исследования. Оптимизировать рекомендации по стратегии энтерального питания у новорожденных детей с некротизирующим энтероколитом (НЭК).

Пациенты и методы

Данная работа выполнялась на базе отделения патологии новорожденных ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения Москвы.

Порядок научно-исследовательской работы был утвержден на заседании ЛЭК (протокол №10 от 20.01.2016). Родители обследованных детей подписывали информированное согласие и разрешение на обработку конфиденциальных данных, формы бланков утверждены на заседании ЛЭК.

Дизайн исследования:

1. Отбор больных по критериям включения/невключения.
2. Сбор жалоб и анамнеза.
3. Клинико-лабораторная и инструментальная диагностика для установления и подтверждения диагноза, определение степени тяжести.
4. Динамическое наблюдение за детьми, сбор и учет информации о сроках введения ЭПА, длительность ЭПА, тактика введения ЭП.

Критерии включения в исследование:

1. Манифестация заболевания в периоде новорожденности.
 2. Диагноз НЭК, установленный на основании клинического и лабораторно-инструментального обследования.
 3. Отсутствие хирургических осложнений.
- Критерии исключения из исследования:
1. Орфанные заболевания.
 2. Врожденные аномалии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
 3. Пациенты с осложненным течением НЭК, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве.

В работе были использованы результаты наблюдений 186 пациентов в возрасте от 2 дней до 2 мес. (96 мальчиков, 90 девочек) с диагнозом НЭК, проходивших обследование и лечение в отделении патологии новорожденных ДГКБ №9

им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения Москвы за период 2016–2018 гг.

Клиническое обследование новорожденных включало в себя оценку общего состояния и физического развития ребенка, определение морфофункциональной зрелости, оценку выраженности клинических симптомов заболевания.

Всем детям проводился комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с общепринятыми стандартами: общие анализы крови и мочи, глюкоза крови, биохимические показатели крови (общий белок и его фракции, общий билирубин и его фракции, трансаминазы, С-реактивный белок, мочевины, креатинин и др.); определение кислотно-основного состояния газов крови; копроскопия, исследование кала на дисбактериоз и кишечную группу, биохимический анализ кала. Тяжесть состояния и признаки пресептических состояний выявляли с помощью определения прокальцитонина в крови. У пациентов в зависимости от вида возбудителя и локализации инфекционно-воспалительного процесса для анализа забирали: венозную кровь, слюну, мочу, аспират трахеобронхиального дерева, спинномозговую жидкость (по показаниям). Бактериологическое исследование проводили в динамике всем новорожденным: слизи из зева, носа, пупочной ранки, уха, ануса на флору и чувствительность к антибиотикам. Определение состава кишечной микрофлоры проводили при поступлении в стационар и после окончания курса лечения. Наряду с общеклиническим обследованием проводилось трансабдоминальное ультразвуковое исследование брюшной полости с доплерометрией аппаратами GE Pro series LOGIQ 500 и SonoAce PICO датчиком 7,5 МГц. Для оценки состояния органов брюшной полости и определения стадийности НЭК у новорожденных использовали следующие эхографические показатели: 1) наличие свободной жидкости в брюшной полости; 2) характер перистальтики; 3) диаметр толстой кишки; 4) толщину кишечной стенки; 5) наличие свободного газа в кишечной стенке; 6) ультразвуковую доплерографию портальной вены. По показаниям проводилась рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, в том числе и рентгеноконтрастная рентгенография (пассаж сульфата бария по ЖКТ, ирригография).

Данные клиничко-лабораторного и инструментального обследования вносили в специальную электронную базу данных обработки. В дальнейшем проводилась статистическая обработка данных с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. При статистическом анализе проведена оценка параметров изучаемых признаков в группах (с использованием теста Шапиро–Уилка, средних значений (M), средних квадратических отклонений (δ), процентильных интервалов [Q10–Q90], для качественных показателей – частот встречаемости); сравнение групп (двусторонний критерий Фишера); числовая характеристика взаимосвязей изучаемых признаков (корреляционный анализ); выявление наиболее информативных признаков (в плане дифференциации групп). В качестве порогового уровня статистической значимости (p) принято значение 0,05.

Все пациенты были разделены на группы по степени тяжести (Классификация НЭК по Bell (1978) в модификации Walsh and Kliegman (1986)): легкой степени тяжести (ста-

дия 1, 2А) (ЛНЭК) – 66,7% (124), тяжелая степень (стадия 2Б, 3) (ТНЭК) – 43,3% (62).

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно оценке перинатального анамнеза обследованных детей, при ТНЭК возраст матерей 40 лет и более ($p = 0,03$), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) ($p = 0,05$) и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез выявлялись чаще, чем в группе с ЛНЭК ($p = 0,05$) (рис. 2, 3).

Средний гестационный возраст новорожденных в группе ЛНЭК составил $33,0 \pm 2,41$ нед., ТНЭК – $32,3 \pm 1,93$ нед. В то же время в группе ТНЭК по сравнению с группой ЛНЭК дети чаще имели гестационный возраст более 34–35 нед. (71 и 47% соответственно, $p < 0,05$) и реже – гестационный возраст 31–33 нед. (11 и 36% соответственно, $p < 0,01$).

Рис. 2. Зависимость тяжести НЭК от возраста матери.
Fig. 2. Association between NEC severity and maternal age.

Рис. 3. Влияние перинатального анамнеза на степень тяжести НЭК.
Fig. 3. Association between perinatal history and NEC severity.

Количество глубоко недоношенных детей (менее 30 нед. гестации) в обеих группах было равным (по 17%).

Масса тела при рождении соответствовала сроку гестации. Детей с массой 1501–2000 г (2-я степень недоношенности, срок гестации 31–33 нед.) в группе ЛНЭК было почти в 2 раза больше, чем в группе ТНЭК (14 и 8% соответственно, $p < 0,05$) (рис. 4).

Установлена зависимость тяжести заболевания от показателя шкалы Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни. В группе с ЛНЭК 80% детей родились без признаков гипоксии в родах (более 7 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте), в то время как аналогичный показатель в группе с ТНЭК составил 66,7%, каждый третий ребенок с ТНЭК родился с 6 и менее баллов по шкале Апгар, различия со сравниваемой группой были статистически достоверны ($p < 0,05$). На 5-й минуте у 13,75% детей с ЛНЭК сохранялись признаки гипоксии, в группе с ТНЭК большинство детей, родившихся в гипоксии, не восстановились и сохраняли признаки гипоксии к 5-й минуте жизни (рис. 5).

Рис. 4. Частота встречаемости легких и тяжелых форм НЭК в зависимости от массы ребенка при рождении.
 Fig. 4. Incidence of mild and severe forms of NEC depending on birth weight.

Рис. 5. Взаимосвязь показателя оценки по шкале Апгар и степени тяжести НЭК.
 Fig. 5. Interrelation between Apgar scores and NEC severity.

Таблица 1. Сроки манифестации заболевания в зависимости от гестационного возраста
 Table 1. Terms of disease manifestation depending on gestational age

Гестационный возраст / Gestational age	Дебют заболевания (сутки жизни) / Disease onset (day of life)		
	ЛНЭК / mNEC	ТНЭК / sNEC	p
<30 нед. / 30 weeks	16,02 ± 0,77	13,16 ± 1,48	>0,05
31–33 нед. / 31–33 weeks	6,31 ± 0,59	10,17 ± 1,33	<0,05
>34 нед. / >34 weeks	3,19 ± 1,01	5,20 ± 1,72	>0,05
p	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	

p₁ – статистически значимые различия между детьми со сроком гестации <30 и >34 нед. / statistically significant differences between infants with terms of gestation <30 weeks and >34 weeks;
 p₂ – статистически значимые различия между детьми со сроком гестации <30 и 31–34 нед. / statistically significant differences between infants with terms of gestation <30 weeks and 31–34 weeks.

Первые симптомы заболевания у детей с ТНЭК появились позже, чем у детей с ЛНЭК. Отмечалась обратно пропорциональная зависимость сроков манифестации НЭК и сроков гестации, позже всего дебют заболевания наступал у детей со сроком гестации менее 30 нед. (табл. 1).

Для обследованных детей характерна коморбидность, среднее количество диагнозов на одного пациента составляло 5,71 ± 1,92, при этом в группах ТНЭК и ЛНЭК статистически значимых различий не выявлено (7,16 ± 2,52 и 4,81 ± 0,84, $p > 0,05$).

Клиническая картина при поступлении определялась тяжестью основного заболевания (не НЭК), его осложнениями, выраженностью осложнений и сопутствующей патологии. Первые признаки заболевания появлялись на фоне общего тяжелого состояния ребенка, обусловленного перинатальным поражением центральной нервной системы (69%), дыхательной недостаточностью (89%), внутриутробным инфицированием (59%). В большинстве случаев болезнь манифестировала на 5,1 ± 4,3 сутки жизни, с признаков ухудшения общего состояния ребенка, с рвотой застойным содержимым, выраженным метеоризмом, отсутствием стула либо отхождением стула с патологическими включениями в виде слизи и прожилков крови. У детей с ТНЭК чаще, чем с ЛНЭК, выявлялись гиподинамия, брадикардия и кровь в стуле ($p < 0,03–0,05$) (рис. 6).

Большинство новорожденных как с легким, так и с тяжелым течением НЭК поступили из отделений реанимации и интенсивной терапии родильных домов или отделений патологии новорожденных, что может свидетельствовать о высокой вероятности развития НЭК вследствие контаминации организма госпитальной флорой.

Однако статистически значимых межгрупповых различий, свидетельствующих о влиянии определенного вида бактерий на особенности течения НЭК, нами выявлено не было. В то же время у детей с тяжелым течением НЭК количество бактериальной флоры при микробиологическом исследовании было более низким, при ЛНЭК чаще выявлялась разнообразная госпитальная и условно-патогенная флора (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, анаэробы: *Clostridia*, *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococci*).

Рис. 6. Частота встречаемости клинических симптомов в зависимости от тяжести НЭК.
Fig. 6. Incidence of clinical symptoms depending on NEC severity.

Рис. 7. Результаты бактериологического обследования биосред у детей.
Fig. 7. Findings of bacteriological examination of biological media in infants

На тяжесть НЭК не влияла бактериальная нагрузка биосред, бактериемия у детей с ЛНЭК отмечалась чаще, чем в группе ТНЭК (72,9 и 25,9%), а бактериологический анализ кала не выявил статистически значимых различий между ТНЭК и ЛНЭК (65,4 и 64,2% соответственно, $p < 0,05$) (рис. 7).

Проведен ранговый анализ исследуемых клиничко-анамнестических данных по показателю отношения шансов (OR) – ОШ (рис. 8). Значение показателя выше 1 означает, что вероятность связи причина–следствие имеет место и эта связь прочная. Факторами риска со стороны матери для развития тяжелых форм НЭК у новорожденных являются: возраст матери (старше 40 лет) (ОШ = 1,40, 95% ДИ 0,83–2,17), ВРТ (ОШ = 2,62, 95% ДИ 1,79–3,66), отягощенный акушерско-

гинекологический анамнез (ОШ = 1,80, 95% ДИ 1,03–2,97), наличие инфекционных заболеваний во время беременности (ОШ = 1,37, 95% ДИ 0,69–1,90). Наибольшей статистической значимостью обладали ВРТ у матерей с отягощенным акушерским анамнезом.

Ранжирование факторов риска развития ТНЭК со стороны ребенка позволило выявить причинно-следственную связь с такими факторами, как бактериологическое обсеменение биосред, в том числе условно-патогенной флорой, и гестационный возраст, однако эти факторы были значимы только для легких форм НЭК (табл. 2).

Таким образом, по ранжированию факторов риска НЭК можно выделить большие и малые признаки формирования более тяжелого течения заболевания. Следует отметить, что все эти факторы имеют непосредственное отношение к развитию НЭК у новорожденных, однако некоторые из них имеют статистически доказанную причинно-следственную связь с более тяжелым течением НЭК. К таким большим факторам, по нашему мнению, относятся ВРТ и отягощенный акушерско-гинекологический анализ.

Остальные факторы – бактериемия, вирусемия, избыточный бактериальный рост в бактериологическом анализе кала, контаминация госпитальной флорой, низкий гестационный возраст, вес при рождении 1500–2000 г, длительность антенатальной гипоксии – более характерны для развития заболевания, но не определяют его тяжесть.

Вероятно, любой из анализируемых факторов может быть маркером, указывающим на необходимость назначения ЭПА. Факторный статистический анализ можно использовать для установления конкретных показаний с целью планирования стратегии кормления новорожденных детей с целью профилактики НЭК.

Необходимо отметить, что решение о переводе на исключительно парентеральное питание не определялось тяжестью состояния ребенка при рождении, так как нами не установлено статистических различий показателей Апгар на 1-й ($6,54 \pm 1,12$; $6,52 \pm 0,98$, $p = 0,72$) и 5-й минуте ($7,18 \pm 1,60$; $7,27 \pm 1,99$) после рождения при ЭП и ЭПА (рис. 9).

Анализ стратегии питания детей в обеих исследуемых группах показал следующее. Число детей с ТНЭК, находящихся на ЭПА, было в 1,4 раза больше, чем в группе пациентов с ЛНЭК ($p < 0,05$) (рис. 10).

Рис. 8. Факторы риска по ТНЭК со стороны матери.
Fig. 8. Maternal risk factors of sNEC

Таблица 2. Показатели риска для легких и тяжелых форм НЭК у новорожденных
Table 2. Risk parameters for mild and severe NEC in newborns

Параметры / Parameters	ОШ для ТНЭК / OR for sNEC	95% ДИ / 95% CI	ОШ для ЛНЭК / OR for mNEC	95% ДИ / 95% CI	p
Контаминация биосред / Contamination of biological media	–	–	2,80	1,3–4,0	<0,05
Высев условно-патогенной флоры в кале / CPF profile of faeces	–	–	4,13	2,73–5,39	<0,05
Бактериемия, вирусемия / Bacteremia, viremia	–	–	5,80	2,99–7,13	<0,05
Масса тела при рождении 1500–2000 г / Birth weight 1500-2000	–	–	1,78	0,81–3,34	>0,05
Гестационный возраст 31–33 нед. / Gestational age 31-33 weeks	–	–	2,35	1,01–3,94	<0,05
Шкала Апгар менее 6 баллов на 1-й мин / 1 minute Apgar score less than 6	1,1	0,60–1,81			>0,05
Шкала Апгар менее 6 баллов на 5-й мин / 5 minute Apgar score less than 6	1,1	0,51–1,90			>0,05

p – достоверность различий. / significance of differences.

При ЛНЭК у 40% детей длительность ЭПА была меньше 5 дней (короткой), у 7,2% – 5–10 дней (средней) и у 3,6% – более 10 дней (длительной). В 40% ЭПА была прерывистой, несколько раз возобновлялась вновь, что вероятно, определялось динамикой заболевания. В случае ТНЭК ЭПА в 28,6% была короткой, в 7,1% – средней, и только в 7,1% случаев – длительной. Достоверность различий составила $p = 0,04$, $p = 0,89$, $p = 0,05$ соответственно. В 28,6% ЭПА начиналась несколько раз с перерывами до 6 дней.

Для предупреждения развития НЭК важным является стратегия вскармливания, предпринятая сразу после рождения.

При оценке тяжести НЭК в зависимости от характера вскармливания в первые сутки жизни минимальное количество тяжелых случаев выявлено в случае комбинации грудного вскармливания и парентерального питания (рис. 11).

Характер стартового питания влиял на развитие тяжелых форм НЭК.

Наиболее низкая частота развития ТНЭК регистрировалась у новорожденных, у которых естественное вскармливание (сцеженное грудное молоко) сочеталось с парентеральным питанием, в отличие от детей, вскармливаемых в первые 5 дней жизни грудным молоком, молочной смесью, сочетанием грудного молока и смеси или не получавших кормление в связи с тяжелым состоянием после рождения ($p < 0,05$).

Рис. 9. Показатели шкалы Апгар у детей, которые в дальнейшем находились на энтеральном питании или энтеральной паузе.
Fig. 9. Apgar scores in infants who further were on enteral feeding or enteral pause.

Рис. 10. Характер вскармливания детей с ТНЭК и ЛНЭК.
Fig. 10. Nutrition of infants with sNEC and mNEC.

Рис. 11. Частота встречаемости тяжелых форм НЭК в зависимости от стартового питания.

Fig. 11. Incidence of severe NEC cases depending of first feeds.

ЕВ – естественное вскармливание, ИВ – искусственное вскармливание, СМ – смешанное вскармливание, ЭПА – энтеральная пауза, ЕВ + ПП – сочетание естественного вскармливания и парентерального питания. / BF – breastfeeding, FF – formula feeding, MF – mixed feeding, EP – enteral pause, BF + PN – combination of breast feeding and parenteral nutrition.

Статистически значимых различий между остальными видами вскармливания не выявлено.

На пятый день жизни характер питания, вероятно, зависел от тяжести состояния ребенка, минимальное количество тя-

Рис. 12. Частота встречаемости тяжелых форм НЭК в зависимости от характера питания на 5-й день жизни.

Fig. 12. Incidence of severe NEC cases depending on nutrition on the 5th day of life.

EB – естественное вскармливание, IB – искусственное вскармливание, CM – смешанное вскармливание, ЭПА – энтеральная пауза, ЭПА-ИБ – стартовая энтеральная пауза с переходом на искусственное вскармливание, ИБ-ЭПА – стартовое искусственное вскармливание с переходом на ЭПА. / BF – breastfeeding, FF – formula feeding, MF – mixed feeding, EP – enteral pause, EP-FF initial enteral pause with transition to formula feeding, FF-EP initial formula feeding with transition to EP.

Рис. 13. Частота встречаемости тяжелых форм НЭК в зависимости от характера питания на 10-й день жизни.

Fig. 13. Incidence of severe NEC cases depending on nutrition on the 10th day of life.

EB – естественное вскармливание, IB – искусственное вскармливание, CM – смешанное вскармливание, ЭПА – энтеральная пауза. / BF – breastfeeding, FF – formula feeding, MF – mixed feeding, EP – enteral pause.

желых НЭК выявлено среди детей, находящихся на естественном и смешанном вскармливании ($p < 0,05$), максимальное – у детей, которые стартовали с энтеральной паузы и были переведены на искусственное вскармливание (рис. 12).

На 10-й день жизни характер вскармливания имел прогностическое значение, вероятно, соответствовал тяжести НЭК или являлся следствием улучшения состояния ребенка, способного уже усваивать питание и получать материнское молоко (рис. 13).

Наименьшее число детей с ТНЭК на 10-й день жизни отмечалось среди детей, находящихся на естественном и смешанном вскармливании, в то время как среди детей, находящихся на ЭПА, ТНЭК диагностирован в три раза чаще ($p < 0,001$).

Таким образом, нами выявлены наиболее существенные факторы риска формирования тяжелых форм НЭК – это отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и ВРТ. Бактериемия, вирусемия, избыточный бактериальный рост в бактериологическом анализе кала, контаминация госпитальной флорой, гестационный возраст 31–33 нед., вес при рождении 1500–2000 г, выраженность перинатальной гипоксии имеют отношение к формированию НЭК, но не усугубляют течения заболевания.

Нами не установлена зависимость частоты назначения ЭПА ребенку с ТНЭК от показателя шкалы Апгар на 1-й и 5-й минуте. В тоже время при ТНЭК в 1,4 раза чаще, чем при ЛНЭК, дети находились на ЭПА. На частоту формирования ТНЭК влиял характер стартового питания сразу после кормления. Наименьший риск у детей с ТНЭК отмечался при комбинации грудного вскармливания и парентерального питания сразу после рождения (по показаниям). Каждый третий ребенок, получавший сразу после рождения молочную смесь или переведенный на ЭПА, имел тяжелое течение НЭК.

Высокий риск ТНЭК сохранялся и у детей с ЭПА и детей, переведенных с ЭПА на искусственное вскармливание в течение первых 5 дней жизни. Существенно риск снижался у детей, вскармливаемых грудным молоком или получавших смешанное вскармливание. Каждый третий ребенок с НЭК и ЭПА в течении первых дней жизни имел тяжелое течение заболевания, каждый второй ребенок был переведен с ЭПА на искусственное вскармливание. В то же время режим питания ребенка с ЭПА, периодически переходящего по клиническим показаниям на энтеральное питание в течении более 10 дней, встречается при ЛНЭК значительно чаще, чем при ТНЭК.

Вопрос о стратегии энтерального кормления новорожденных с НЭК до сих пор продолжает обсуждаться в отечественной и зарубежной литературе.

Dorling J. et al. при проведении рандомизированного контролируемого исследования, анализирующего медленные (18 мл/кг/сут) и быстрые (30 мл/кг/сут) темпы увеличения объемов энтерального питания, не выявили существенных различий в выживаемости пациентов или неврологических осложнений в течение 24 мес. наблюдения недоношенных (<32 нед.) и детей с очень низкой массой тела при рождении [20].

Быстрое увеличение объемов питания не увеличивало частоту НЭК по сравнению с медленными темпами. Авторы отмечают, что более раннее достижение младенцами полноценного питания приводит к удовлетворению в потребности в калориях, лучшему росту и сокращению продолжительности парентерального питания. В нашей работе отмечено, что сохранение грудного вскармливания в течении первых 10 дней жизни или применение смешанного вскармливания может предотвратить формирование более тяжелых форм НЭК.

Wang Y. et al. при проведении мета-анализа установили более благоприятное влияние на здоровье болюсного питания для недоношенных (<37 нед. гестационного возраста) с низким весом при рождении (<2500 г), при этом частота развития НЭК была аналогичной показателю у детей, получавших непрерывное питание [21]. Кроме того, в данном мета-анализе не обнаружено различий частоты формирования НЭК в подгруппе младенцев с массой тела при рождении

<1000 и >1000 г. В нашем исследовании мы также не выявили зависимость между частотой формирования НЭК и массой тела при рождении.

В другом исследовании получены результаты, также созвучные нашим выводам. Рандомизированные контролируемые исследования опровергли предыдущие утверждения о том, что ЭПА и медленное увеличение объема питания может снизить риск развития НЭК [22]. Установлено, что раннее энтеральное кормление детей с очень низким весом при рождении в течение 96 ч, сокращение сроков парентерального питания, медленное увеличение объемов кормления после рождения являются безопасными [21]. Авторы считают, что актуальной и необходимой является стандартизация протоколов кормления детей в отделении интенсивной терапии.

Решая проблемы смешанного, искусственного вскармливания или добавления к грудному вскармливанию различных питательных смесей, Miyake H. et al. в эксперименте не подтверждают роли высокой осмолярности молочной смеси в патогенезе НЭК [23].

Кокрейновский обзор в 2016 г. установил, что обогащенные молочные смеси не увеличивают частоту НЭК у недоношенных детей, но уровень доказательности этого утверждения был низким. Согласно некоторым литературным источникам, кормление новорожденных обогащенной питательной смесью не влияет на рост и развитие ребенка в катмнезе. Однако в нашем исследовании мы отметили, что при стартовом искусственном вскармливании или раннем переводе с грудного молока на молочные смеси повышалась частота развития тяжелых форм НЭК [24].

Проведенный в 2019 г. Кокрейновский обзор 12 исследований показал, что недоношенные и дети с низкой массой при рождении на искусственном вскармливании имели более быстрые темпы физического развития по сравнению с детьми, получавшими донорское грудное молоко, но в то же время у них отмечался более высокий риск сепсиса и НЭК [25].

Механизм профилактического действия грудного молока, предотвращающего развитие НЭК у новорожденных, продолжает изучаться. Выдвинута гипотеза, что экзосомы грудного молока стимулируют образование бокаловидных клеток в слизистой оболочке кишечника, вырабатывающих защитную слизь. В нашей работе сохранение естественного вскармливания либо комбинация его с молочной смесью или с парентеральным питанием предотвращают развитие более тяжелых форм НЭК.

Несомненно, назначение ЭПА сразу после рождения продиктовано тяжестью состояния ребенка. К сожалению, оптимальное время начала кормления после ЭПА до сих пор неизвестно. Hock et al. в мета-анализе обнаружили, что возобновление питания в течение 5 дней с момента постановки диагноза НЭК или в сроке более 5 дней не влияет на прогноз заболевания [26]. Bohnhorst B. et al. не установили различий исходов НЭК при прекращении ЭПА через три и десять дней после исчезновения ультразвуковых признаков газа в портальной вене [27].

Karine S. et al. изучали влияние тактики энтерального кормления на частоту формирования НЭК у новорожденных

с экстремально низкой массой тела. Авторы установили, что грудное вскармливание не достигало полного рекомендуемого объема в течение первого месяца ($OR = 3,50$), значимым фактором риска, который увеличивал шанс возникновения НЭК, было парентеральное питание ($OR = 2,70$) [28].

Согласно другим литературным источникам, минимальное ЭП грудным молоком или смесью сразу после рождения может способствовать созреванию перистальтики и ферментных систем [29–32]. Однако в мета-анализе девяти рандомизированных исследований [33] раннее трофическое кормление не влияло на переносимость пищи, темпы роста ребенка или риск развития НЭК [$OR = 1,07$, 95% ДИ 0,67–1,70] [33].

Мета-анализ трех рандомизированных контролируемых исследований не обнаружил существенного влияния стратегии питания на риск развития НЭК [$RR = 0,96$, 95% ДИ 0,48–1,92] или смертность ($OR = 1,40$, 95% ДИ 0,71–2,80). Было обнаружено, что медленные темпы увеличения объема кормления 45 младенцев с НЭК после прекращения полной ЭПА не снижают риск НЭК у младенцев с очень низкой массой тела при рождении. В мета-анализе данных пяти рандомизированных исследований показано, что у 46 новорожденных применение молочных смесей по сравнению с донорским молоком увеличивает риск развития НЭК более чем в 2 раза ($OR = 2,5$, 95% ДИ 1,2–5,1). В 2010 г. Sullivan et al. показали, что грудное молоко, в отличие от начальных смесей, защищает недоношенных детей от НЭК и хирургических осложнений [34].

Известно, что ЭПА предотвращает повреждение кишечника. Условно, эмпирически длительность ЭПА составляет 10 дней, но данное утверждение не имеет доказательств. Недокананными остаются вопросы скорости перевода ребенка на ЭП, преимуществ непрерывного или болюсного кормления через назогастральный зонд, профилактических свойств грудного молока.

Nangia S. et al. (2019) не нашли статистически значимых различий безопасности стартового объема энтерального питания 80 мл/кг/сут по сравнению с обычным объемом 20 мл/мин/сут у детей с НЭК [35]. Авторы не нашли убедительных доказательств неблагоприятного течения НЭК при раннем начале общего ЭП [35]. Исследование не выявило различий в частоте НЭК, и было установлено снижение числа осложнений и сепсиса. Авторы делают вывод, что ЭП должно начинаться рано и быстро увеличиваться для достижения полного восстановления [19].

Таким образом, проблема разработки стратегии ЭП у новорожденных и недоношенных детей, особенно с низкой массой тела при рождении, сохраняет свою актуальность. Для подведения доказательной базы необходимо увеличить количество рандомизированных клинических исследований с целью объединения результатов в мета-анализы. Качественно проведенные метаанализы позволят сформировать стандарты лечения, руководства, гайдлайны на высоком доказательном уровне.

Заключение

Наиболее существенными факторами риска формирования тяжелых форм НЭК у новорожденных являются отяго-

щенный акушерско-гинекологический анамнез и ВРТ, менее существенными, но имеющими отношение к развитию НЭК, – бактериемия, вирусемия, избыточный бактериальный рост в бактериологическом анализе кала, контаминация госпитальной флорой, гестационный возраст 31–33 нед., вес при рождении 1500–2000 г, выраженность антенатальной гипоксии. Данные факторы не повышают риск развития тяжелых форм НЭК.

Тяжесть перинатальной гипоксии не определяет частоту назначения ЭПА у детей с НЭК. По-видимому, назначение ЭПА определяется состоянием ребенка в первые дни и часы после рождения. Дети с ТНЭК в 1,4 раза чаще переводились на ЭПА, чем с ЛНЭК.

Частота формирования ТНЭК зависела от характера стартового питания сразу после рождения. Снижают риск развития тяжелых форм НЭК вскармливание грудным молоком, смешанное вскармливание, комбинация кормления сцеженным грудным молоком и парентерального питания и чередование ЭП и ЭПА по клиническим показаниям, то есть тенденция к коротким курсам ЭПА. Повышают риск развития тяжелых форм НЭК стартовое кормление молочной смесью, ЭПА с рождения, перевод с ЭПА на искусственное вскармливание.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Н.П.Вайнштейн, заведующей отделением патологии новорожденных ДГКБ №9, за помощь в выполнении исследования.

Acknowledgement

The authors are thankful to N.P.Vaynshtein, head of the neonatal pathology department of the Children's City Clinical Hospital No 9, for her kind assistance in the study.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература

1. Красовская ТВ, Кучеров ЮИ, Летинская ОЮ. Некротический энтероколит новорожденных. Лекция. М.: РГМУ, 2008.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. JAMA. 2015;314:1039–1051. DOI: 10.1001/jama.2015.10244

3. David JA. Necrotizing enterocolitis Associate, Updated: Oct 24, 2008.
4. Alsaid A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. BMC Pediatr. 2020 Jul 13;20(1):344. DOI: 10.1186/s12887-020-02231-5
5. Hossain S, Shah PS, Ye XY, Darlow BA, Lee SK, Lui K, et al. Outborns or inborns: where are the differences a comparison study of very preterm neonatal intensive care unit infants cared for in Australia and New Zealand and in Canada. Neonatology. 2016;109(1):76–84. DOI: 10.1159/000441272
6. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotizing enterocolitis in high-income countries: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 Mar;103(2):F182–F189. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313880
7. Alsaid A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. BMC Pediatr. 2020 Jul 13;20(1):344. DOI: 10.1186/s12887-020-02231-5
8. Севковский ИА, Свирицкий АА, Махлин АМ, Мараховский КЮ, Валек ЛВ, и др. Некротизирующий энтероколит новорожденных – анализ распространенности и летальности. Научные стремления. 2016;20:41–45.
9. Gastroenterology and nutrition. Ed. by Josef Neu: Neonatology Questions and Controversies. Elsevier Saunders. 2012, 217–225.
10. Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases. Ed. by G.Buonocore, R.Bracci, M.Weindling – Springer-Verlag Italia. 2012, 1348 p.
11. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Pediatrics. 2012 Feb;129(2):e298–304. DOI: 10.1542/peds.2011-2022
12. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. 1978;187:1–7.
13. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. Pediatr Clin North Am. 1986;33:179–201.
14. Newborn Surgery (3rd edition). Ed. by P.Puri. 2011; Hodder & Stoughton Ltd, London, UK, 1020 p.
15. Sharman-Koendjibiharie M, Hopman WP, Piena-Spoel M, Albers MJ, Jansen JB, Tibboel D. Gut hormones in preterm infants with necrotizing enterocolitis during starvation and reintroduction of enteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002 Nov;35(5):674–9. DOI: 10.1097/00005176-200211000-00017
16. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(12):CD001970. DOI: 10.1002/14651858.CD001970.pub5
17. Дорофеева ЕИ, Подуровская ЮЛ, Буров АА, Рюмина ИИ, Нароган МВ, Грошева ЕВ, и др. Диагностика и консервативное лечение новорожденных с некротизирующим энтероколитом. Клинические рекомендации. 2014.
18. Claud EC. Neonatal necrotizing enterocolitis – inflammation and intestinal immaturity. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 2009 Sep;8(3):248–259. DOI: 10.2174/187152309789152020
19. Maheshwari A, Corbin LL, Schelonka RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. Research and Reports in Neonatology. 2011;1:39–53.
20. Dorling J, Abbott J, Berrington J, Bosiak B, Bowler U, Boyle E, et al. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. New Engl J Med. 2019;381(15):1434–1443. DOI: 10.1056/NEJMoa1816654
21. Wang Y, Zhu W, Luo B-R. Continuous feeding versus intermittent bolus feeding for premature infants with low birth weight: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr. 2020; 74(5):775–783. DOI: 10.1038/s41430-019-0522-x
22. Jocelyn OuY, Cathleen MC, Allie ES, Maria ET, Brad WW. Nutrition in Necrotizing Enterocolitis and Following. Nutrients. 2020;12:520. DOI: 10.3390/nu12020520

23. Miyake H, Chen Y, Koike Y, Hock A, Lee C, Zani A, et al. Osmolality of enteral formula and severity of experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(12):1153-1156. DOI: 10.1007/s00383-016-3998-7
24. Brown JVE, Embleton N, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 8;(5):CD000343. DOI: 10.1002/14651858.CD000343.pub3
25. Pammi M, Abrams SA. Enteral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;5:CD007138. DOI: 10.1002/14651858.CD007138
26. Hock AM, 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: 10.1055/s-0037-1604436
27. Bohnhorst B, Müller S, Dördelmann M, Peter CS, Petersen C, Poets CF. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr*. 2003 Oct;143(4):484-7. DOI: 10.1067/S0022-3476(03)00443-8
28. Kimak KS, de Castro Antunes MM, Braga TD, Brandt KG, de Carvalho Lima M. Influence of Enteral Nutrition on Occurrences of Necrotizing Enterocolitis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Oct;61(4):445-50. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000835
29. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology*. 2008;94(4):245-254. DOI: 10.1159/000151643
30. Tyson JE, Kennedy KA, Lucke JF, Pedroza C. Dilemmas initiating enteral feedings in high risk infants: How can they be resolved? *Semin Perinatol*. 2007 Apr;31(2):61-73. DOI: 10.1053/j.semperi.2007.02.008
31. Schmolzer G, Urlesberger B, Haim M, Kutschera J, Pichler G, Ritschl E, et al. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: Clinical report and review of literature. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(7):573-580. DOI: 10.1007/s00383-006-1709-5
32. Newell SJ. Enteral feeding of the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000 Mar;27(1):221-34, viii. DOI: 10.1016/s0095-5108(05)70015-4
33. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD000504. DOI: 10.1002/14651858.CD000504.pub3
34. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel A, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, 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 Apr;156(4):562-7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.10.040
35. Nangia S, Vadi-vel V, Thukral A, Saili A. Early Total Enteral Feeding versus Conventional Enteral Feeding in Stable Very-Low-Birth-Weight Infants: A Randomised Controlled Trial. *Neonatology*. 2019;115(3):256-262. DOI: 10.1159/000496015
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 Mar;103(2):F182-F189. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313880
7. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020 Jul 13;20(1):344. DOI: 10.1186/s12887-020-02231-5
8. Sevkovsky IA, Svirsky AA, Makhlin AM, Marakhovskii KY, Valek LV, Silina EV, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis – overview of the prevalence and mortality. *Scientific Aspirations*. 2016;20:41-45. (In Russian).
9. *Gastroenterology and nutrition*. Ed. by Josef Neu: Neonatology Questions and Controversies. Elsevier Saunders. 2012, 217-225.
10. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Ed. by G.Buonocore, R.Bracci, M.Weindling – Springer-Verlag Italia. 2012, 1348 p.
11. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):e298-304. DOI: 10.1542/peds.2011-2022
12. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187:1-7.
13. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179-201.
14. *Newborn Surgery* (3rd edition). Ed. by P.Puri. 2011; Hodder & Stoughton Ltd, London, UK, 1020 p.
15. Sharman-Koendjibiharie M, Hopman WP, Piena-Spoel M, Albers MJ, Jansen JB, Tibboel D. Gut hormones in preterm infants with necrotizing enterocolitis during starvation and reintroduction of enteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Nov;35(5):674-9. DOI: 10.1097/00005176-200211000-00017
16. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD001970. DOI: 10.1002/14651858.CD001970.pub5
17. Dorofeeva EI, Podurovskaya YuL, Burov AA, Ryumina II, Narogan MV, Grosheva EV, et al. Diagnosis and treatment of newborns with necrotizing enterocolitis. *Clinical recommendations*. 2014. (In Russian).
18. Claud EC. Neonatal necrotizing enterocolitis – inflammation and intestinal immaturity. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009 Sep;8(3):248-259. DOI: 10.2174/187152309789150200
19. Maheshwari A, Corbin LL, Schelonka RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Research and Reports in Neonatology*. 2011;1:39-53.
20. Dorling J, Abbott J, Berrington J, Bosiak B, Bowler U, Boyle E, et al. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *New Engl J Med*. 2019;381(15):1434-1443. DOI: 10.1056/NEJMoa1816654
21. Wang Y, Zhu W, Luo B-R. Continuous feeding versus intermittent bolus feeding for premature infants with low birth weight: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74(5):775-783. DOI: 10.1038/s41430-019-0522-x
22. Jocelyn OuY, Cathleen MC, Allie ES, Maria ET, Brad WW. Nutrition in Necrotizing Enterocolitis and Following. *Nutrients*. 2020;12:520. DOI: 10.3390/nu12020520
23. Miyake H, Chen Y, Koike Y, Hock A, Lee C, Zani A, et al. Osmolality of enteral formula and severity of experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(12):1153-1156. DOI: 10.1007/s00383-016-3998-7
24. Brown JVE, Embleton N, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 8;(5):CD000343. DOI: 10.1002/14651858.CD000343.pub3
25. Pammi M, Abrams SA. Enteral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;5:CD007138. DOI: 10.1002/14651858.CD007138

References

1. Krasovskaya TV, Kucherov Yul, Letinetskaya OYu. Necrotizing enterocolitis of the newborn. Lecture. Moscow: Pirogov Medical University, 2008. (In Russian).
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA*. 2015;314:1039-1051. DOI: 10.1001/jama.2015.10244
3. David JA. Necrotizing enterocolitis Associate, Updated: Oct 24, 2008.
4. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020 Jul 13;20(1):344. DOI: 10.1186/s12887-020-02231-5
5. Hossain S, Shah PS, Ye XY, Darlow BA, Lee SK, Lui K, et al. Outborns or inborns: where are the differences a comparison study of very preterm neonatal intensive care unit infants cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology*. 2016;109(1):76-84. DOI: 10.1159/000441272

26. Hock AM, 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: 10.1055/s-0037-1604436
27. Bohnhorst B, Müller S, Dördelmann M, Peter GS, Petersen C, Poets CF. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr*. 2003 Oct;143(4):484-7. DOI: 10.1067/S0022-3476(03)00443-8
28. Kimak KS, de Castro Antunes MM, Braga TD, Brandt KG, de Carvalho Lima M. Influence of Enteral Nutrition on Occurrences of Necrotizing Enterocolitis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Oct;61(4):445-50. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000835
29. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology*. 2008;94(4):245-254. DOI: 10.1159/000151643
30. Tyson JE, Kennedy KA, Lucke JF, Pedroza C. Dilemmas initiating enteral feedings in high risk infants: How can they be resolved? *Semin Perinatol*. 2007 Apr;31(2):61-73. DOI: 10.1053/j.semper.2007.02.008
31. Schmolzer G, Urlesberger B, Haim M, Kutschera J, Pichler G, Ritschl E, et al. Multimodal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: Clinical report and review of literature. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(7):573-580. DOI: 10.1007/s00383-006-1709-5
32. Newell SJ. Enteral feeding of the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000 Mar;27(1):221-34, viii. DOI: 10.1016/S0095-5108(05)70015-4
33. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD000504. DOI: 10.1002/14651858.CD000504.pub3
34. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel A, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, 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 Apr;156(4):562-7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.10.040
35. Nangia S, Vadi-vel V, Thukral A, Saili A. Early Total Enteral Feeding versus Conventional Enteral Feeding in Stable Very-Low-Birth-Weight Infants: A Randomised Controlled Trial. *Neonatology*. 2019;115(3):256-262. DOI: 10.1159/000496015

Информация о соавторах:

Бобкова Полина Александровна, студентка Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовского Университета)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 248-8841
E-mail: blue.sushine@gmail.com

Белова Екатерина Игоревна, студентка Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовского Университета)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 248-8841
E-mail: ekaterina.i.belova@mail.ru

Зайцева Ника Владимировна, студентка Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовского Университета)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 248-8841
E-mail: pfzw005@mail.ru

Антишин Антон Сергеевич, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовского Университета)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 248-8841
E-mail: tonnnn@mail.ru

Гумбатова Зарнигар Фархад, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовского Университета)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 248-8841
E-mail: gzarnigar@gmail.com

Ерюшова Татьяна Юрьевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовского Университета)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 248-8841
E-mail: tatyanaerushova@yandex.ru

Осовецкая Юлиана Леонидовна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовского Университета)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 248-8841
E-mail: Yuliana.osovetskaya@yandex.ru

Information about co-authors:

Polina A. Bobkova, student, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 248-8841
E-mail: blue.sushine@gmail.com

Ekaterina I. Belova, student, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 248-8841
E-mail: ekaterina.i.belova@mail.ru

Nika V. Zaitseva, student, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 248-8841
E-mail: pfzw005@mail.ru

Anton S. Antishin, assistant of department of pediatric propedeutics, Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 248-8841
E-mail: tonnnn@mail.ru

Zarnigar F. Gumbatova, assistant of department of pediatric propedeutics, Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 248-8841
E-mail: gzarnigar@gmail.com

Tatyana Yu. Eryushova, assistant of department of pediatric propedeutics, Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 248-8841
E-mail: tatyanaerushova@yandex.ru

Yuliana L. Osovetskaya, assistant of department of pediatric propedeutics, Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 248-8841
E-mail: Yuliana.osovetskaya@yandex.ru