



Факторы, ассоциированные с развитием некротизирующего энтероколита у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении: ретроспективный анализ

Ионов О.В.¹⁻³, Шарафутдинова Д.Р.^{1,2}, Балашова Е.Н.¹, Киртбая А.Р.^{1,2}, Костерина Е.Е.¹, Шакая М.Н.^{1,2}, Безлепкина М.Б.¹, Рындин А.Ю.^{1,4}, Припутневич Т.В.^{1,4}, Бембеева Б.О.^{1,4}, Дорофеева Е.И.¹, Зубков В.В.^{1,2}, Дегтярев Д.Н.^{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

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», 115093, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – одно из перинатальных заболеваний, ассоциированных с высокой смертностью у недоношенных детей.

Цель – определить факторы риска развития НЭК у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование «случай–контроль», в которое были включены недоношенные дети с ЭНМТ, родившиеся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2017 по 2019 г. ($n=71$). Дети были разделены на 2 группы: 1-я – дети, у которых развился НЭК ($n=26$), 2-я – группа сравнения, без развития НЭК ($n=45$). Были оценены данные анамнеза, клинические характеристики, результаты обследований детей в обеих группах.

Результаты. Среди антенатальных факторов риска нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков встречалось чаще в группе детей, у которых развился НЭК, – 6 (23,1%) случаев, во 2-й группе – 4 (8,9%), $p=0,039$. Частота рождения детей малой массы/размера для гестационного возраста (ГВ) и наличие гемодинамически значимого функционирующего артериального протока статистически значимо не различались между исследуемыми группами [отношение шансов (ОШ) 1,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,84–75,93 и ОШ 3,3, 95% ДИ 0,73–15,3] соответственно, $p>0,05$. Частота летальных исходов (ОШ 23,3, 95% ДИ 2,74–198,08), острого почечного повреждения (ОШ 9,5, 95% ДИ 1,85–49,47) была выше в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. У детей с НЭК чаще регистрировалась анемия, требующая проведения многократных трансфузий эритроцит-содержащих компонентов крови ($p<0,001$); грибково-бактериальная колонизация кишечника (ассоциация грибов рода *Malassezia furfur* и грамотрицательных

Ключевые слова:

некротизирующий энтероколит; анемия; гемотрансфузия; недоношенные новорожденные; экстремально низкая масса тела; острое почечное повреждение; *Malassezia furfur*

микроорганизмов) увеличивала шансы развития НЭК в 6,5 раза (95% ДИ 1,20–34,82). Грудное вскармливание было значимым фактором, снижающим риск развития НЭК у детей ЭНМТ почти в 3 раза (ОШ 0,322, 95% ДИ 0,113–0,917).

Заключение. Частота НЭК у детей с ЭНМТ достаточно высока и связана как с антенатальными (нарушение кровотока в системе мать–плацента–плод), так и с постнатальными факторами риска (тяжелая анемия, грибово-бактериальная колонизация кишечника – ассоциация грибов рода *M. furfur* и грамотрицательных микроорганизмов). Грудное вскармливание значительно снижает риск развития НЭК у детей с ЭНМТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ионов О.В., Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Костерина Е.Е., Шакая М.Н., Безлепкина М.Б., Рындин А.Ю., Припутневич Т.В., Бембеева Б.О., Дорофеева Е.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Факторы, ассоциированные с развитием некротизирующего энтероколита у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении: ретроспективный анализ // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11, № 1. С. 28–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-28-41>

Статья поступила в редакцию 23.12.2022. **Принята в печать** 06.02.2023.

Necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants and associated risk factors: a retrospective analysis

Ionov O.V.¹⁻³, Sharafutdinova D.R.^{1,2}, Balashova E.N.¹, Kirtbaya A.R.^{1,2}, Kosterina E.E.¹, Shakaya M.N.^{1,2}, Bezlepkin M.B.¹, Ryndin A.Yu.^{1,2}, Priputnevich T.V.^{1,4}, Bembeeva B.O.^{1,4}, Dorofeeva E.I.¹, Zubkov V.V.^{1,2}, Degtyarev D.N.^{1,2}

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

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

³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, 115093, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Necrotizing enterocolitis (NEC) is the leading cause of morbidity and mortality in infants with extremely low birth weight (ELBW).

Objective: to determine the risk factors of NEC in ELBW infants.

Material and methods. A retrospective case-control study conducted at the neonatal intensive care unit of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation in the period from 2017 to 2019. 71 preterm infants were enrolled. The newborns were divided into 2 groups: group 1 (infants with NEC) – NEC group ($n=26$), and group 2 (infants without NEC) – no-NEC group ($n=45$). The clinical characteristics of both groups were evaluated. Logistic regression analyses were conducted to assess the risk factors of NEC in ELBW infants.

Results. There were statistically significant differences in abnormal antenatal umbilical artery flow (AAUF) frequency. It was defined as the absence or reversed end of the diastolic velocity obtained from the umbilical artery. In the 1st group – 6 (23.1%) cases, and in the 2nd group – 4 (8.9) ($p=0.039$). The frequency of birth of infants small for gestational age (OR 1.1, 95% CI 0.84–75.93) and patent ductus arteriosus (OR 3.3, 95% CI 0.73–15.31) did not differ significantly between NEC and no-NEC groups. The mortality (OR 23.3, 95% CI 2.74–198.08) and acute renal injury (AKI) (OR 9.5, 95% CI 1.85–49.47) were higher in the NEC group compared to the no-NEC group. There were statistically significant differences in the frequency of anemia and multiple red blood cells (RBC) transfusions between the 1st group and the 2nd group ($p<0.05$). Multiple RBC transfusions were more common in the NEC group. Colonization of the gut by the association of *Malassezia furfur* and Gram-negative bacteria was more common in the NEC group (OR 6.5, 95% CI 1.20–34.82). Meanwhile, breastfeeding was the protective factor for NEC in ELBW infants (OR 0.322, 95% CI 0.113–0.917).

Conclusion. The incidence of NEC in ELBW is high. It is affected by many antenatal and postnatal factors (AAUF, severe anemia, gut colonization with *M. furfur*, and Gram-negative bacteria). Breastfeeding significantly reduces the risk of NEC in ELBW infants.

Funding. The study had no sponsor support.

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

Keywords: necrotizing enterocolitis; anemia; RBC transfusions; premature newborns; extremely low birth weight; acute kidney injury; *Malassezia furfur*

For citation: Ionov O.V., Sharafutdinova D.R., Balashova E.N., Kirtbaya A.R., Kosterina E.E., Shakaya M.N., Bezlepkina M.B., Ryndin A.Yu., Pripitnevich T.V., Bembeeva B.O., Dorofeeva E.I., Zubkov V.V., Degtyarev D.N. Necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants and associated risk factors: a retrospective analysis. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2023; 11 (1): 28–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-28-41> (in Russian)
Received 23.12.2022. **Accepted** 06.02.2023.

Некротизирующий энтероколит (НЭК) представляет собой воспаление с развитием некроза стенки кишки, которое может принимать системный характер у недоношенных новорожденных, повышая ассоциированные с ним неблагоприятные исходы, включая смертность. Частота встречаемости НЭК у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении остается сравнительно неизменной в течение последних лет и составляет от 6 до 12% [1, 2]. Тем не менее, согласно данным литературы, она широко варьирует – от 1,6% в Японии до 22% в Швеции [3–6]. Патогенез НЭК является многофакторным. К наиболее значимым факторам риска развития заболевания относятся антенатальные факторы: хориоамнионит, геномный импринтинг; перинатальные факторы: низкая масса тела при рождении и гестационный возраст; факторы, связанные с течением неонатального периода: длительная искусственная вентиляция легких, нарушение формирования кишечной микробиоты, системная антибактериальная терапия [7–12]. Недоношенность является наиболее важным фактором риска развития НЭК. Как правило, частота НЭК имеет обратную зависимость от гестационного возраста и массы тела при рождении [1, 2]. Тактика терапии НЭК в зависимости от стадии заболевания может быть консервативной или хирургической. Новорожденные, выжившие после хирургического лечения НЭК, подвержены более высокому риску осложнений, таких как синдром короткой кишки, отставание физического и нервно-психического развития [7–11].

Недавние клинические и экспериментальные исследования показали, что НЭК – это не только заболевание кишечника. Его последствия, включая системное воспаление, гипоксию, ишемию, способны вызывать мультисистемную дисфункцию органов, особенно головного мозга и легких у недоношенных новорожденных [13]. В систематических обзорах отмечается, что НЭК является независимым фактором риска задержки развития нервной системы и нейрокогнитивного дефицита у недоношенных детей [8, 9, 13]. В настоящее время, несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению НЭК, исследования, направленные на выявление наиболее чувствительных и специфичных факторов риска развития заболевания у глубоко недоношенных новорожденных, продолжают проводиться. Хотя за последние годы в области исследований НЭК произошло много научных открытий, их клиническое влияние на снижение частоты или тяжести НЭК остается в значительной степени неизвестным. Знание факторов риска развития НЭК, которые можно предотвратить или изменить, может не только привести к ранней диагностике заболевания, но и снизить его частоту и тяжесть у недоношенных новорожденных, что определяет актуальность данной темы.

Цель исследования – определение факторов риска развития НЭК у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

Материал и методы

На базе отделения реанимации и интенсивной терапии им. профессора А.Г. Антонова, отделений патологии новорожденных № 1 и 2, отделения хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России проведено ретроспективное исследование «случай–контроль», в которое были включены недоношенные дети с ЭНМТ, родившиеся с 2017 по 2019 г. В исследование не включали детей с множественными пороками развития, врожденными пороками сердца, хромосомными патологиями, наследственными болезнями обмена, гемолитической болезнью новорожденных, умерших в первые 7 сут жизни (с.ж.), переведенных в другие стационары. С учетом критериев исключения из 137 недоношенных детей ЭНМТ, рожденных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за исследуемый период, в исследование включен 71 ребенок.

Диагноз НЭК устанавливали в соответствии с критериями Белла [14].

В зависимости от наличия диагноза НЭК дети были разделены на 2 группы:

- 1-я группа – дети, у которых развился НЭК ($n=26$);
- 2-я группа – группа сравнения, дети, у которых не было НЭК ($n=45$).

Таким образом, среди детей с ЭНМТ, родившихся за исследуемый период, частота выявления НЭК составила 19% (26 из 137 недоношенных детей с ЭНМТ).

Проведена оценка данных анамнеза матерей и течения беременностей, клинических характеристик, лабораторного и инструментального обследований детей в обеих группах. Оценка физического развития проводилась с использованием дифференцированных по полу детей международных диаграмм INTERGROWTH-21st (Международный консорциум по длине плода и новорожденного) [15]. В случаях, когда масса тела при рождении соответствовала значению менее 10-го перцентиля, регистрировали малую массу для ГВ; при сочетании массы и длины тела при рождении, соответствующих значениям менее 10-го перцентиля, – малый размер для ГВ. В табл. 1 представлены массо-ростовые показатели детей при рождении, а также оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни.

Микробиологический мониторинг проводили путем культурального исследования отделяемого из рото- и носоглотки и кала с частотой 1 раз в неделю. Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность про-

Таблица 1. Показатели детей при рождении

Показатель	1-я группа (НЭК, n=26)	2-я группа (сравнения, n=45)	p
Гестационный возраст (ГВ), нед, Me (IQR)	27,6 (26,0–29,0)	28 (26,8–29,0)	0,263
Масса тела при рождении, г, Me (IQR)	799 (640–880)	814 (680–940)	0,396
Длина тела при рождении, см, Me (IQR)	33 (29–36)	34 (30–37)	0,128
Малый размер/масса тела для ГВ, абс. (%)	5 (19,2)	8 (17,8)	0,397
Оценка по шкале Апгар, баллы, Me (IQR)			
– 1-я минута	5 (4–6)	6 (4,5–6)	0,139
– 5-я минута	7 (6–7)	7 (6–8)	0,183

Здесь и в табл. 2–8: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

водили всем недоношенным новорожденным с подозрением на течение инфекционного процесса. Микробиологическое исследование мочи проводили всем недоношенным новорожденным с подозрением на инфекцию мочевыводящих путей. Посев биологического материала производили на твердые и жидкие неселективные и селективные питательные среды с дальнейшей идентификацией микроорганизмов с помощью матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass-Spectrometry – MALDI-TOF MS). Для выделения грибов *Malassezia furfur* использовали селективную питательную среду из биологического материала на основе модифицированного агара по прописи Диксона с добавлением флуконазола в качестве селективной добавки с целью подавления роста других дрожжевых грибов [16].

Критерии установки диагноза врожденной пневмонии, микоза проводились согласно клиническим рекомендациям [17, 18].

В течение периода исследования энтеральное питание (ЭП) проводили согласно клиническим рекомендациям «Энтеральное вскармливание недоношенных детей» [19]. Всем новорожденным, включенным в исследование, ЭП начинали с 6 ч жизни через гастральный зонд при отсутствии противопоказаний. Грудное молоко матери было предпочтительным субстратом для кормления. Обогащение грудного молока начиналось по достижении объема ЭП 160 мл/кг в сутки. При наличии противопоказаний или отсутствии грудного молока использовали молочные смеси для недоношенных. Обе группы детей получали одинаковую пробиотическую терапию в виде препаратов отечественного производства Бифидумбактерин и Лактобактерин, содержащих зарегистрированные лиофилизированные штаммы бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum*) и лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*). Бифидумбактерин назначали

новорожденным с началом ЭП до выписки из стационара по схеме 1,5–2,5 дозы на прием 2 раза в сутки перорально, Лактобактерин – по 1,5–2,5 дозы на прием 1 раз в сутки перорально.

Статистический анализ

Для анализа данных использовали статистическое программное обеспечение IBM SPSS v.17.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Параметрические данные анализированы с использованием среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Непараметрические данные анализировали с использованием медианы (Me), межквартильного диапазона (IQR). Для качественных данных определяли показатели частоты (%). Результаты были представлены в виде коэффициентов – отношение шансов (ОШ) и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ). Для сравнения данных в группах использовали метод Манна–Уитни. Значимость различий между выявленными в результате исследования исходами оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, который применяли при условии, что ожидаемое явление >10 ; χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса – ожидаемое явление >5 , но <10 ; точный критерий Фишера – ожидаемое явление <5 . Частоту трансфузий до манифестации НЭК, а также динамику массы тела при развитии НЭК анализировали с использованием метода Каплана–Мейера. Для количественного определения степени связанности между признаками (при парной связи) применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена и оценкой тесноты связи между признаками, при которой значения коэффициента $\leq 0,3$, считали показателями слабой тесноты связи; значения $>0,4$, но $<0,7$ – показателями умеренной тесноты связи, а значения $\geq 0,7$ – показателями высокой тесноты связи. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 2. Особенности течения беременности

Показатель	1-я группа (НЭК, n=26)	2-я группа (сравнения, n=45)	p
Преэклампсия, абс. (%)	4 (15,4)	8 (17,8)	0,412
Хориоамнионит, абс. (%)	0	0	–
Артериальная гипертензия беременных, абс. (%)	5 (19,2)	11 (24,4)	0,815
Нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков, абс. (%)	6 (23,1)	4 (8,9)	0,039
Антибиотикотерапия за 2 нед до родоразрешения, абс. (%)	6 (23,1)	11 (24,4)	0,614
Профилактика респираторного дистресс-синдрома, абс. (%)	15 (57,7)	28 (62,2)	0,214
Преждевременный разрыв плодных оболочек, абс. (%)	5 (19,2)	8 (17,8)	0,156

Таблица 3. Показания к оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения

Показатель	1-я группа (НЭК, n=20/26)	2-я группа (сравнения, n=40/45)	p
Преэклампсия, абс. (%)	4 (20,0)	8 (20,0)	0,925
Артериальная гипертензия беременных, абс. (%)	2 (10,0)	5 (12,5)	0,816
Нарушение фетоплацентарного кровотока, абс. (%)	6 (30,0)	3 (7,5)	0,034
Преждевременное излитие околоплодных вод, начало родовой деятельности, абс. (%)	8 (40,0)	24 (60,0)	0,066

Результаты

Особенности течения беременности у женщин, родивших детей, включенных в исследование, представлены в табл. 2. Как видно из данных табл. 2, во время беременности нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков чаще встречалось в 1-й группе – 6 (23,1%) случаев, из них в 2 (7,7%) случаях отмечалась IB степень – нарушение фетоплацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном, в 2 (7,7%) случаях – II степень, сочетание нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков, но не достигающее критических значений (сохранен диастолический кровоток), и в 2 (7,7%) случаях – III степень, критическое нарушение фетоплацентарного кровотока («нулевой» или ретроградный диастолический кровоток при сохраненном либо нарушенном маточно-плацентарном), что служило показанием к оперативному преждевременному родоразрешению путем операции кесарево сечение. Не выявлено статистически значимых различий у женщин во время беременности в частоте артериальной гипертензии, преэклампсии, преждевременного разрыва плодных оболочек, антибиотикотерапии в течение 2-недельного периода до родоразрешения. Случаев хориоамнионита (ХА) в обеих группах не отмечено.

Частота родоразрешения путем операции кесарево сечение в 1-й группе составила 20 (76,9%) случаев, а во 2-й группе – 40 (88,9%), $p=0,976$. В остальных случаях родоразрешения проводили через естественные родовые пути. Показания к оперативному родоразрешению путем операции кесарево сечение представлены в табл. 3. Преждевременное излитие околоплодных вод и начало родовой деятельности как показания к оперативному родоразрешению при недоношенном сроке беременности встречались в большинстве случаев в обеих группах. Среди показаний к оперативному родоразрешению нарушение фетоплацентарного кровотока статистически значимо чаще отмечалось в 1-й группе ($p=0,034$).

Масса тела при рождении, гестационный возраст (ГВ), оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни статистически значимо между группами не различались. Таким образом, исследуемые группы были между собой сопоставимы.

В большинстве случаев у детей из обеих групп регистрировали врожденную пневмонию: в 1-й группе – у 22 (84,6%) из 26 пациентов, среди них у 3 (11,5%) новорожденных отмечались признаки системной воспалительной реакции, во 2-й группе – у 42 (93,3%) из 45, $p>0,05$. В остальных случаях – респираторный дистресс-синдром (табл. 4).

У 4 (15,4%) из 26 недоношенных новорожденных с ЭНМТ диагностирован НЭК 16 стадии, у 10 (38,4%) – НЭК 2а стадии, у 6 (23,1%) – НЭК 2б стадии и у 6 (23,1%) – хирургическая стадия НЭК 3а и 3б.

Из 20 (76,9%) недоношенных новорожденных с ЭНМТ с НЭК ≤ 2 стадии 13 детей выжили, а 7 умерли; из 6 (23,1%) новорожденных с ЭНМТ с хирургической стадией 4 детей выжили, 2 умерли.

Медиана возраста (*Me*) манифестации НЭК составила (IQR) 15,5 (8–31,5) с.ж. В 1/3 случаев у детей с НЭК [7 (26,9%) из 26 новорожденных] отмечалось раннее развитие заболевания с манифестацией процесса на 1-й неделе жизни, причем в половине случаев выявлялся системный характер заболевания (у 3 новорожденных); в остальных случаях [19 (73,1%) из 26] отмечалось позднее развитие заболевания – после 2-й недели жизни.

У детей 1-й группы чаще регистрировали гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП). В 1-й группе его частота составила 5 (19,2%) из 26 случаев, во 2-й группе – 3 (6,7%) из 45, однако статистически значимых отличий между группами не выявлено (ОШ 3,3, 95% ДИ 0,73; –15,31, $p>0,05$).

При анализе антропометрических данных при рождении исследуемых групп детей малого размера/массы тела для ГВ в 1-й группе было 5 (19,2%) новорожденных, во 2-й группе – 8 (17,8%), $p=0,397$ (см. табл. 1). Детей с массой тела при рождении менее 3-го перцентиля в 1-й группе было больше, чем во 2-й: 4 (15,4%) и 1 (2,2%) соответственно. Однако статистически значимого влияния данного фактора на развитие НЭК не выявлено (ОШ 1,1, 95% ДИ 0,84–75,93, $p>0,05$).

Относительная частота рождения детей малой массы тела/размера для ГВ в 1-й группе была выше, чем во 2-й группе, однако не выявлено статистически значимых отличий ($p=0,397$). Среди детей малого размера/массы тела для ГВ из 1-й группы ($n=5$) у 4 новорожденных развился

Таблица 4. Основные диагнозы в исследуемых группах детей

Показатель	1-я группа (НЭК, n=26)	2-я группа (сравнения, n=45)	p
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	4 (15,4)	6 (13,3)	0,718
Врожденная пневмония, абс. (%)	22 (84,6)	42 (93,3)	0,526

Таблица 5. Частота острого почечного повреждения, летального исхода в исследуемых группах детей

Показатель	1-я группа (НЭК, n=26)	2-я группа (сравнения, n=45)	p	ОШ (95% ДИ)
Острое почечное повреждение, абс. (%) (n=10)	8 (30,8)	2 (4,4)	0,038	9,5 (1,85–49,47)
Летальный исход, абс. (%) (n=10)	9 (34,6)	1 (2,2)	<0,001	23,3 (2,74–198,08)

НЭК 2-й стадии (80%) (из них массой при рождении менее 3-го перцентиля было 3 новорожденных), у 1 (20%) ребенка был НЭК 3-й стадии, его масса тела при рождении была менее 3-го перцентиля. Среди детей малого размера/массы тела для ГВ летальный исход отмечен только у детей с массой тела при рождении менее 3-го перцентиля: у 2 новорожденных из 1-й группы (у 1 ребенка был НЭК 2-й стадии, у другого – НЭК 3-й стадии) и у 1 ребенка из 2-й группы. Несмотря на это, согласно полученным результатам, статистически значимо шансы развития НЭК, а также летального исхода среди исследуемых недоношенных новорожденных с ЭНМТ не увеличивались при массе тела при рождении как менее 10-го, так 3-го перцентиля ($p>0,05$).

В группе детей с НЭК до манифестации заболевания отмечались трудности в усвоении ЭП в виде вздутия живота, остаточного объема содержимого желудка более 50% объема разового кормления. У 7 (26,9%) из 26 новорожденных НЭК манифестировал при объеме ЭП, превышающем 100 мл/кг в сутки, в остальных случаях объем ЭП не достигал 100 мл/кг в сутки. Наблюдались значимые различия в субстрате ЭП. Наличие грудного вскармливания было значимым фактором, снижающим риск развития НЭК у детей с ЭНМТ почти в 3 раза (ОШ 0,322, 95% ДИ 0,113–0,917). В 1-й группе 7 (26,9%) из 26 детей получали кормление исключительно грудным молоком, во 2-й группе – 24 (53,3%) из 45 детей.

При проведении сравнительного анализа между исследуемыми группами были выявлены значимые отличия в частоте острого почечного повреждения (ОПП) и летальных исходов (табл. 5). Как видно из данных, представленных в табл. 5,

частота ОПП в группе детей с НЭК была выше [ОШ 9,5, 95% ДИ 1,85–49,47, $p=0,038$]. В 1-й группе детей все случаи ОПП регистрировали после манифестации НЭК. В 1 случае проводили перитонеальный диализ, случай закончился летальным исходом. В 1-й группе детей по сравнению со 2-й группой шансы летального исхода были выше в 23,3 раза (ОШ 23,3, 95% ДИ 2,74–198,08, $p<0,001$).

Нами проведена оценка баланса жидкости и динамики массы тела у детей в исследуемых группах. Не выявлено значимых отличий между группами в динамике массы тела, балансе жидкости в течение 1-й и 2-й недель жизни ($p=0,790$ и $p=0,138$ соответственно). У 6 (23,1%) из 26 детей с НЭК отмечались патологическая прибавка массы тела и положительный водный баланс в течение первых 7 сут от манифестации НЭК, и это было ассоциировано с летальным исходом и развитием ОПП ($p<0,05$). Так, при положительном водном балансе и патологической прибавке массы тела на 10% и более в течение первых 72 ч от манифестации НЭК повышалось ОШ развития ОПП в 13,5 раза (95% ДИ 2,93–62,04), $p=0,032$, ОШ летального исхода – в 26,5 раза (95% ДИ 4,7–147,7). Проведенный с помощью метода Каплана–Мейера анализ показал, что среднее значение прибавки массы тела в течение 7 сут от манифестации НЭК при неблагоприятном (летальном) исходе составило $286,9\pm 27,4$ г (95% ДИ 233,3–340,6) (рис. 1). Значимой разницы в частоте развития неблагоприятных исходов (смерть, ОПП) в зависимости от динамики массы тела в интервалах до 24 до 48 ч от манифестации НЭК не выявлено ($p=0,924$ и $p=0,117$ соответственно).

В табл. 6 представлены данные культуральных исследований крови, мочи, отделяемого со слизистых ротоглотки

Таблица 6. Данные культуральных исследований

Показатель	1-я группа (НЭК, n=26)	2-я группа (сравнения, n=45)	p
Кровь			
Грамположительные микроорганизмы, абс. (%) (1 случай <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , 1 случай <i>Staphylococcus hominis</i>)	2 (7,7)	3 (6,7)	0,680
Грамотрицательные микроорганизмы, абс. (%)	0	0	
Фунгемия (<i>Candida albicans</i> и <i>M. furfur</i>), абс. (%)	6 (23,1)	1 (2,2)	0,006
Фунгемия (<i>Candida albicans</i>), абс. (%)	1 (3,8)	1 (2,2)	0,714
Фунгемия (<i>M. furfur</i>), абс. (%)	5 (19,2)	0 (0)	0,006
Моча			
Фунгурия (<i>M. furfur</i>), абс. (%)	0 (0)	1 (2,2)	0,650
Кал			
<i>M. furfur</i> , абс. (%)	6 (23,1)	6 (13,3)	0,022
Грамположительные микроорганизмы, абс. (%)	14 (53,8)	28 (62,2)	0,581
Грамотрицательные микроорганизмы, абс. (%)	9 (34,6)	4 (8,9)	0,011
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , абс. (%)	7 (26,9)	3 (6,7)	0,007
<i>Enterobacter cloacae</i> , абс. (%)	1 (3,8)	1 (2,2)	0,824
<i>Escherichia coli</i> , абс. (%)	1 (3,8)	0	0,217
Сочетание <i>M. furfur</i> и грамположительных микроорганизмов, абс. (%)	6 (23,1)	2 (4,4)	0,035

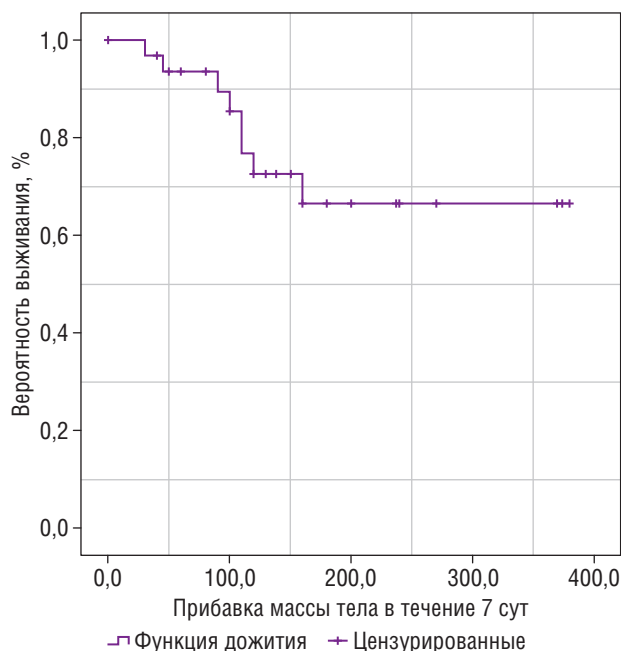


Рис. 1. Вероятность выживания недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела и некротизирующим энтероколитом в зависимости от динамики прибавки массы тела в течение 7 дней от манифестации заболевания

и носоглотки, кала у исследуемых групп детей. Как видно из данных, представленных в табл. 6, рост грамположительной гемокультуры выявлен у 2 детей в 1-й группе и у 3 во 2-й группе (*Staphylococcus epidermidis* – 3 случая, *Staphylococcus haemolyticus* – 1 случай, *Staphylococcus hominis* – 1 случай). Роста грамотрицательных микроорганизмов в крови детей в исследуемых группах не выявлено. Частота выявления дрожжеподобных грибов в гемокультуре была выше среди детей с НЭК по сравнению с группой без НЭК. Статистических отличий в частоте роста в крови грибов рода *Candida* между группами не выявлено. У детей с НЭК чаще отмечался рост *M. furfur* в кале с последующим развитием инвазивного микоза и диссеминацией возбудителя в кровь, в то время как роста в крови данного микроорганизма у детей из 2-й группы зарегистрировано не было. Выявление в кале роста грибково-бактериальной ассоциации (грибов рода *M. furfur* и грамотрицательных микроорганизмов) встречалось чаще в 1-й группе и увеличивало ОШ развития НЭК в 6,5 раза (95% ДИ 1,20–34,82) по сравнению со 2-й группой. Среди грамотрицательных бактерий отмечен рост в кале *Klebsiella pneumoniae* (10 случаев), *Enterobacter cloacae* (2 случая), *Escherichia coli* (1 случай). Медиана возраста *Me* (IQR) выявления системного микоза, вызванного *M. furfur*, в 1-й группе 15,5 (12–23) с.ж. и практиче-

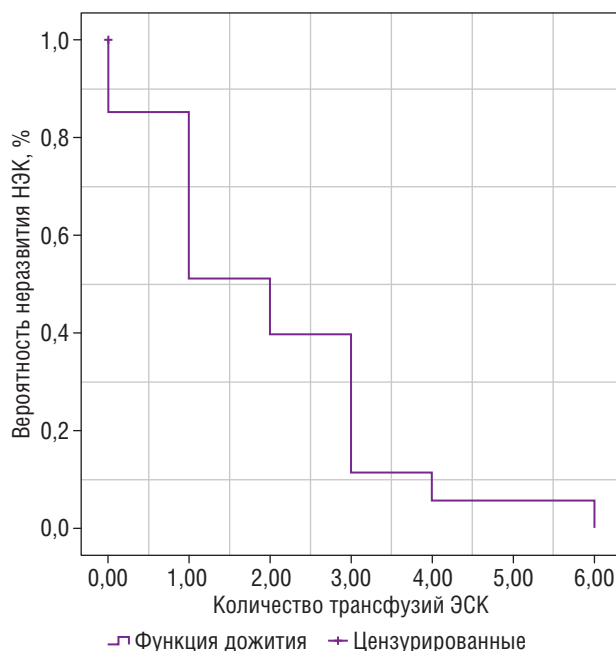


Рис. 2. Вероятность некротизирующего энтероколита (НЭК) в зависимости от количества проведенных трансфузий эритроцит-содержащих компонентов (ЭСК) крови до манифестации заболевания

ски совпадала с возрастом манифестации НЭК [*Me* (IQR) 15,5 (8–31,5) с.ж.], во 2-й группе детей – *Me* (IQR) 22 (13–23) с.ж.

Детям с НЭК чаще требовалось проведение с заместительной целью трансфузий эритроцит-содержащих компонентов (ЭСК) крови, свежезамороженной плазмы (СЗП), тромбоконцентрата (табл. 7, 8). Возраст 1-й трансфузии ЭСК, СЗП и тромбоконцентрата между группами не отличался (см. табл. 8). Выявлена высокая степень корреляции между количеством трансфузий ЭСК крови до манифестации НЭК и возрастом манифестации НЭК ($r=0,751$, $p<0,001$). Проведенный с помощью метода Каплана–Мейера анализ показал, что среднее значение количества трансфузий ЭСК крови до манифестации НЭК составило $2,0\pm 0,5$ (95% ДИ 1,34–2,9) (рис. 2).

Корреляционная связь между возрастом первой трансфузии ЭСК крови и возрастом манифестации НЭК, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, была статистически не значима ($p=0,518$). Значимой корреляционной связи между количеством трансфузий СЗП и тромбоконцентрата до манифестации НЭК, а также возрастом развития НЭК не выявлено.

Повторный рецидив НЭК отмечался у 6 (23,1%) из 26 детей. Частота хирургического лечения НЭК составила также

Таблица 7. Частота трансфузий компонентов крови в исследуемых группах

Компонент крови	1-я группа (НЭК, n=26)	2-я группа (сравнения, n=45)	p
ЭСК, <i>Me</i> (IQR)	4,5 (3-6)	2(-3)	<0,001
СЗП, <i>Me</i> (IQR)	4,5 (1-7)	1 (0-2)	0,001
Тромбоконцентрат, <i>Me</i> (IQR)	4 (1-5)	1 (1-3)	0,014

Таблица 8. Возраст проведения 1-й трансфузии компонентов крови в исследуемых группах

Возраст проведения 1-й трансфузии компонентов крови	1-я группа (НЭК, n=26)	2-я группа (сравнения, n=45)	p
ЭСК, с.ж., Me (IQR)	7,5 (4–13)	8,5 (3,5–18)	0,590
СЗП, с.ж., Me (IQR)	2,5 (1–7)	2 (1–3)	0,371
Тромбоконцентрат, с.ж., Me (IQR)	10 (3–28)	3,5 (3–5)	0,205

6 (23,1%) из 26 случаев (4 детей выжили, 2 умерли). У всех детей, которым было проведено хирургическое лечение НЭК, отмечались фунгемия, вызванная *M. furfur*, а также рост в кале ассоциации *M. furfur* и грамотрицательных микроорганизмов.

Возраст выписки из стационара значимо между группами не отличался: в 1-й группе составил 93 (76–112) с.ж., во 2-й группе – 81 (69–95,5) с.ж. ($p=0,133$).

Обсуждение

За последние три десятилетия значительно повысилось качество оказания высокотехнологичной медицинской помощи недоношенным новорожденным с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Известно, что одним из наиболее существенных и постоянных факторов риска развития НЭК является недоношенность [3–10]. Соответственно с улучшением выживаемости крайне недоношенных новорожденных заболеваемость НЭК становится более распространенной, а его частота в течение последних лет у данной категории детей остается сравнительно стабильной. За 2017–2019 гг. в анализируемой нами группе недоношенных новорожденных с ЭНМТ частота НЭК составила 19%, что сопоставимо с данными статистики заболеваемости в таких странах, как Швеция и Нидерланды, но превышает показатели в Японии и Англии [3–6]. Относительно высокая частота НЭК за исследуемый период может быть связана с увеличением выживаемости глубоконедоношенных новорожденных в критическом состоянии с тяжелым течением врожденного инфекционного процесса и признаками системной воспалительной реакции. По данным литературы, при развитии НЭК у недоношенных детей в большинстве случаев достаточно проведения консервативной терапии, однако при прогрессировании заболевания и некрозе кишки требуется хирургическое вмешательство, при этом, согласно статистике, летальный исход отмечается у трети недоношенных детей [20]. В США среди новорожденных с очень низкой массой тела при рождении НЭК является причиной летальных исходов в 23,5% случаев. Среди новорожденных с ЭНМТ, которым требуется хирургическое лечение НЭК, смертность достигает 50% [8]. Представленные данные сопоставимы с результатами нашего исследования. У 1/4 новорожденных с НЭК (6 из 26, или 23,1%) отмечалась хирургическая стадия заболевания, из них 4 (66,7%) детей выжили, 2 (33,3%) умерли.

Аntenатальные факторы играют немаловажную роль в развитии НЭК. ХА может быть ассоциирован с развитием ряда заболеваний у недоношенных новорожденных, включая НЭК [21]. В исследовании M. Ducі и соавт. показано, что ХА значительно чаще встречался в группе новорожденных с НЭК по сравнению с группой контроля [23 (16,9%)

и 4 (3%) соответственно, $p<0,001$] [22]. Авторы анализировали частоту ХА как с клиническими проявлениями, так и с бессимптомным течением, так называемого гистологического ХА.

В нашем исследовании случаев ХА в обеих группах не отмечалось, поэтому оценить его влияние на развитие НЭК у детей с ЭНМТ не представлялось возможным. Отсутствие случаев ХА могло быть связано с внедрением в акушерскую практику профилактических мероприятий, включающих раннюю постановку беременных на учет в женскую консультацию для выявления и лечения генитальных инфекций, выбором рациональной тактики ведения беременности при недоношенном сроке и родов с учетом рисков со стороны матери и плода. Диагностика ХА при клинической симптоматике не вызывает затруднений, однако гистологический ХА диагностируют только при патоморфологическом исследовании и наличии характерных патологических изменений с учетом используемых критериев, которые могут отличаться в разных медицинских учреждениях, с чем и может быть связано отсутствие выявленных случаев ХА у пациентов в нашем исследовании.

Нарушения кровотока в системе «мать–плацента–плод», связанные с преэклампсией, плацентарной недостаточностью, анемией, синдромами фетоплацентарной, фетоматеринской и фето-фетальной трансфузий у женщин во время беременности описаны в литературе как факторы риска развития НЭК у их новорожденных [23, 24]. В нашем исследовании при анализе антенатальных факторов риска развития НЭК статистически значимым являлось нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков. Другие исследуемые факторы, в частности частота преэклампсии, артериальной гипертензии у беременных, статистически значимо не отличалась между группами, что, вероятно, связано со своевременной диагностикой и коррекцией данных патологических состояний.

Согласно исследованию Y. Huang и соавт. [25], у новорожденных с малой массой тела при рождении были значительно более высокие показатели смертности (7,0 против 4,1%), бронхолегочной дисплазии (17,6 против 9,8%), НЭК (4,8 против 3,2%) и сепсиса (7,3 против на 4,8%), чем у детей без отставания в физическом развитии. В исследовании И.В. Никитиной и соавт. [26] доказана статистическая значимость малой массы тела при рождении и малого размера для ГВ в увеличении риска развития НЭК. В нашем исследовании в 1-й группе детей у 5 (19,2%) из 26 новорожденных с ЭНМТ отмечалось отставание в физическом развитии при рождении, во 2-й группе – у 8 (17,8%) из 45. Статистически значимых отличий в частоте рождения новорожденных малого размера/массы тела для ГВ, как менее 10-го, так и менее 3-го перцентиля, в 1-й и во 2-й группах не обнаружено. Несмотря на то что относительная частота рож-

дения детей с массой менее 3-го перцентиля в 1-й группе была больше, чем во 2-й [в 1-й группе – 4 (15,4%), во 2-й – 1 (2,2%) новорожденный], статистических отличий не выявлено (ОШ 1,1, ДИ 0,84–75,93, $p>0,05$). Полученные результаты с высокой вероятностью связаны с малой выборкой новорожденных, что является ограничением исследования, и их интерпретация требует дальнейшего изучения.

Х. Тап и соавт. [27] проводили анализ постнатальных факторов, влияющих на развитие НЭК у новорожденных с низкой массой тела при рождении (от 1500 до 2500 г, $n=192$), частота НЭК составила 35,4%. Для оценки факторов риска НЭК проводили логистический регрессионный анализ, согласно которому к значимым факторам, влияющим на развитие НЭК, относились наличие врожденных пороков сердца (ОШ 2,128, 95% ДИ 1,103–3,511), сепсиса (ОШ 1,630, 95% ДИ 1,022–2,549), многократные гемотрансфузии (ОШ 1,451, 95% ДИ 1,014–2,085). В исследование Р.М. Garg и соавт. [28] были включены 209 недоношенных новорожденных с ГВ 27 нед (IQR 25; 30,5) и массой тела при рождении 910 г (IQR 655; 1138). У 50 (23,9%) из 209 детей развился НЭК с проявлениями системной воспалительной реакции. Они имели более низкую медиану ГВ (26,4 против 27,4 нед; $p=0,01$), массу тела при рождении (745 против 930 г; $p=0,009$), большую частоту ОПП (60 против 38,4%, $p=0,01$) по сравнению с детьми без признаков системного характера заболевания.

В нашем исследовании в 1/3 случаев у детей с НЭК [7 (26,9%) из 26 новорожденных] отмечалось раннее развитие заболевания с манифестацией процесса на 1-й неделе жизни и признаками системной воспалительной реакции (у 3 новорожденных); в остальных случаях [у 19/26 (73,1%) новорожденных] отмечалось позднее развитие заболевания после 2-й недели жизни. При позднем развитии заболевания статистически чаще регистрировались неблагоприятные исходы, такие как появление признаков полиорганной недостаточности, в частности ОПП (ОШ 9,5, ДИ 1,85–49,47, $p=0,038$). Летальность у детей с НЭК была выше, чем в группе сравнения, в 23,3 раза ($p<0,001$).

Кишечник новорожденных, в особенности недоношенных детей, более восприимчив к ишемическим и реперфузионным повреждениям. Все больше доказательств указывают на роль в патогенезе НЭК неправильного развития микроциркуляторной сети кишечника и быстрого расширения ее из тонкой рудиментарной матрицы в гораздо более сложную и организованную сеть кровеносных сосудов в течение перинатального периода [29]. В модели на мышах М. Ратти и соавт. [30] показали, что нарушение постнатального развития микроциркуляторной сети кишечника может предрасполагать к его гистологическому повреждению. На фоне пренатального воспаления снижается экспрессия проангиогенных факторов роста эндотелия сосудов в кишечнике, что ассоциировано с развитием некроза стенки кишки [31]. Наличие гемодинамических нарушений, ГЗФАП, врожденных пороков сердца с синдромом обкрадывания по большому кругу кровообращения приводит к гипоперфузии органов брюшной полости, в том числе кишки, повышая риск развития НЭК.

По результатам нашего исследования, ГЗФАП чаще регистрировался в 1-й группе новорожденных, однако статисти-

чески значимого влияния на развитие НЭК не выявлено (ОШ 3,3, 95% ДИ 0,73–15,31, $p>0,05$). В различных клинических исследованиях рассматривается значение гипоперфузии и снижения брыжеечной оксигенации у недоношенных детей при кормлении на фоне проведения трансфузии ЭСК крови [32, 33]. В настоящее время неизвестно, является ли трансфузия ЭСК крови этиологическим фактором риска развития НЭК. В исследовании К. МоһанКумар и соавт. [32] показано, что у мышат, у которых в результате проводимых кровопусканий на 2–10-й день после рождения развивалась анемия и которым проводились переливания ЭСК крови, в течение 12–24 ч после трансфузии выявлялось кишечное повреждение, подобное НЭК. У этих мышей наблюдались выраженный некроз кишечника, воспаление и подслизистый отек, отделение собственной пластинки в илеоцекальной области и толстой кишке. При анемии в кишечнике определялась обширная инфильтрация воспалительными макрофагами, которые были активированы последующими переливаниями ЭСК крови через липополисахаридный рецептор [Toll-подобный рецептор-4 (TLR4) – опосредованные механизмы, вызывающие повреждение кишечника]. Известно, что экспрессия TLR4 в кишечнике недоношенных новорожденных выше, чем у доношенных детей, что может объяснять механизм повреждения кишки [34].

Эти экспериментальные данные согласуются с клиническими результатами нашего анализа. Так, детям из 1-й группы до манифестации НЭК чаще проводились трансфузии ЭСК крови ($p<0,001$). С высокой вероятностью развитие анемии, требующей коррекции, и многократные заместительные трансфузии ЭСК крови у детей 1-й группы могут свидетельствовать об их более тяжелом клиническом состоянии, длительном течении заболевания, а также значительном объеме флеботомических потерь крови при проведении неоднократных лабораторных обследований, не являясь непосредственной причиной развития НЭК. Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий в частоте врожденной пневмонии между исследуемыми группами детей, признаки системной воспалительной реакции встречались только в 1-й группе, что указывает на вклад в развитие НЭК системного характера поражения. Выявленная прямая корреляционная связь высокой тесноты между количеством трансфузий ЭСК крови до НЭК и возрастом манифестации НЭК ($r=0,751$, $p<0,001$), а также повышение рисков развития НЭК при количестве трансфузий ЭСК крови более $2,0\pm 0,5$ (95% ДИ 1,34–2,9) у недоношенных новорожденных с ЭНМТ подтверждает факт тяжелого состояния детей 1-й группы. Статистически значимой корреляционной связи между возрастом первой трансфузии ЭСК крови и возрастом манифестации НЭК не выявлено ($p=0,518$). Тем не менее роль механизмов, связанных с реперфузией и реоксигенацией после гемотрансфузии в повреждении стенки кишки и развитии и/или прогрессировании НЭК у недоношенных новорожденных ЭНМТ полностью не исключается. Анемия, сопровождающаяся снижением оксигенации кишечника, является потенциальным фактором риска развития НЭК. Данные рандомизированного клинического исследования не показывают различий в риске развития НЭК у новорожденных, которым проводили трансфузии согласно рестриктивной тактике [35].

В метаанализе, опубликованном в 2017 г., не выявлено повышения ОШ развития НЭК после трансфузии ЭСК крови (ОШ 1,13, 95% ДИ 0,99–1,29, 13 наблюдательных исследований, 11 602 ребенка) [36]. Более того, в другом метаанализе авторы предполагают, что переливание крови может быть защитным фактором, снижающим шансы развития НЭК (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,31–0,98, 10 наблюдательных исследований, 24 623 ребенка) [37]. Проспективное обсервационное исследование R.M. Patel и соавт. показало, что именно анемия (при уровне гемоглобина ≤ 80 г/л) была связана с повышением риска развития НЭК [отношение рисков (ОР) 5,99, 95% ДИ 2,00–18,0], а не последующие переливания ЭСК крови (ОР 0,44, 95% ДИ 0,17–1,12) [38]. По-видимому, нарушение трофики стенки кишки при нарастании тяжести и продолжительности анемии, отсроченное переливание ЭСК крови могут потенцировать повреждение и некроз стенки кишки с последующим развитием и прогрессированием НЭК. Для подтверждения этой гипотезы целесообразно проведение дальнейших исследований в данном направлении с оценкой как пользы, так и рисков при коррекции анемии, в особенности у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и наличием или угрозой развития НЭК. В настоящее время продолжается исследование Transfusion of Prematures (clinicaltrials.gov NCT01702805, предполагаемая дата завершения исследования: август 2023 г.), результаты которого, возможно, внесут большую ясность в этих вопросах.

Многие исследования показывают, что у новорожденных при микробном дисбалансе системный воспалительный ответ может влиять на макроорганизм, приводя в дальнейшем к различным осложнениям. Не только типы микроорганизмов, выявляемые при заболевании, играют роль в патогенезе, но также их функциональные возможности и реакция макроорганизма, выраженность воспалительной реакции, иммунного ответа, что имеет решающее значение для будущего здоровья или развития заболевания. Колонизация кишечника патогенными микроорганизмами с их последующим ростом и инвазией, развитием ассоциированного с крайней незрелостью и недоношенностью чрезмерного провоспалительного ответа организма на токсины, такие как, например, липополисахариды кишечных грамотрицательных микроорганизмов, а также ишемия стенки кишки и искусственное вскармливание, играют немаловажную роль в развитии НЭК [1, 2]. В настоящее время перспективной и основной технологией снижения частоты НЭК является его профилактика [33].

При выборе наиболее результативных стратегий по уменьшению частоты НЭК требуется комплексный подход, включающий стандартизированные рекомендации по ЭП, использование грудного молока как основного субстрата ЭП, минимизация АБТ, ограничение использования ингибиторов протонной помпы, применение пробиотиков. При НЭК основным терапевтическим направлением должно быть восстановление микробного баланса для построения здорового микробного сообщества [39]. Давно установлено, что формирование кишечной микробиоты оказывает значительное влияние на дальнейшее развитие ребенка. На колонизацию кишечника новорожденного влияет ряд

факторов, в том числе тип родоразрешения, ГВ при рождении. При оперативном родоразрешении путем операции кесарева сечения колонизация кишечника новорожденного нормальной микрофлорой может запаздывать. При вагинальных родах колонизация происходит преимущественно флорой из родовых путей матери. X. Fu и соавт. после проведенного анализа с биоинформатической обработкой данных подчеркнули важность ассоциации между кишечной микробиотой и развитием НЭК [40]. Виды микроорганизмов, заселяющих кишечник, и их сообщества имеют решающее значение в развитии НЭК. Барьеры кожи и слизистых у недоношенных детей более подвержены инвазии различными микроорганизмами. Контаминация и заселение кожи и слизистых новорожденных патогенными микроорганизмами во время лечения в стационаре, в частности в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, имеют большое значение на развитие инфекционных заболеваний, в том числе НЭК [41].

В нашем исследовании у недоношенных детей с ЭНМТ из 1-й группы отмечалась фунгемия, вызванная *M. furfur*, в то время как рост *M. furfur* в крови у детей 2-й группы не регистрировался. В кале рост грибково-бактериальной ассоциации (грибов рода *M. furfur* и грамотрицательных микроорганизмов) отмечался чаще в 1-й группе детей с НЭК, повышая шансы его развития в 6,5 раза (ДИ 1,20–34,82) по сравнению со 2-й группой. Медиана возраста выявления системного микоза, вызванного *M. furfur*, в группе детей с НЭК практически совпадала с возрастом его манифестации. Ввиду воспаления кишечной стенки, нарушения целостности барьеров при НЭК повышается риск инвазии микроорганизмов, заселяющих кишечник, и развития генерализованного инфекционного процесса [27]. У всех детей с НЭК III степени [6 (23,1%) новорожденных, из них 4 детей выжили, 2 умерли], отмечалась фунгемия, вызванная *M. furfur*, и предшествующая ей грибково-бактериальная колонизация кишечника (ассоциацией грибов рода *M. furfur* и грамотрицательных бактерий), что говорит о высоком риске развития хирургической стадии НЭК при выявлении данной ассоциации микроорганизмов у детей с ЭНМТ.

Как и в других областях медицины, мероприятия, направленные на профилактику заболевания, имеют не меньше потенциальной пользы, чем посвященные поиску новых маркеров диагностики и лекарственной терапии. Профилактика НЭК включает антенатальную терапию стероидами [27, 42–45], исключительное кормление грудным молоком, стандартизированный режим кормления и раннее достижение полного объема ЭП, профилактическое применение пробиотиков [7]. Грудное молоко является фактором, предотвращающим НЭК как из-за микробиоты, которую оно обеспечивает, так и из-за присутствия в его составе иммуноглобулина А и олигосахаридов [7]. Во время лактации бактерии, связанные с кишечником, транспортируются кровью и лимфой в молочную железу. Грудное молоко способствует развитию флоры, богатой лакто- и бифидобактериями, уменьшению количества *E. coli*, *Clostridium difficile* и *Bacteroides fragilis*.

Известно, что молочные смеси изменяют профиль колонизации кишечника. В исследовании X. Tap и соавт.

среди новорожденных с низкой массой тела при рождении ($n=192$) факторами, снижающими шансы развития НЭК, были грудное вскармливание (ОШ 0,494, 95% ДИ 0,023–0,928) и прием пробиотиков (ОШ 0,816, 95% ДИ 0,782–0,982) [27]. Наши результаты также подтверждают, что ЭП, прежде всего молозивом и грудным молоком, имеет ключевое значение для профилактики НЭК у новорожденных с ЭНМТ, снижая частоту его развития почти в 3 раза (ОШ 0,322, 95% ДИ 0,113–0,917).

Заключение

С 2017 по 2019 г. среди недоношенных новорожденных с ЭНМТ, родившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, НЭК выявлен у 26 (19%). У 4 (15,4%) 26 диагностирован НЭК 16 стадии, у 10 (38,4%) – НЭК 2а стадии, у 6 (23,1%) – НЭК 2б стадии и у 6 (23,1%) – хирургическая стадия НЭК 3а и 3б стадий. Согласно полученным результатам, к значимым анте- и постнатальным факторам риска развития НЭК у детей с ЭНМТ относились нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков, анемия, требующая неоднократных трансфузий ЭСК крови,

грибково-бактериальная колонизация кишечника (ассоциация грибов рода *M. furfur* и грамотрицательных микроорганизмов). В этой связи для улучшения прогноза должны быть предприняты превентивные стратегии, такие как грудное вскармливание, значительно снижающее риск развития НЭК у детей ЭНМТ, профилактика и своевременная коррекция анемии, создание макро- и микробарьеров для предотвращения колонизации кожи и слизистых патогенными микроорганизмами.

Этика. Данное клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол № 12 от 17.11.2016) и утверждено Ученым советом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 19 от 29.11.2016). Было подписано добровольное согласие на участие в исследовании со стороны законных представителей всех детей, принявших участие в исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Института неонатологии и педиатрии и сотрудникам Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ионов Олег Владимирович (Oleg V. Ionov) – доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор кафедры неонатологии ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО», Москва, Российская Федерация

E-mail: o_ionov@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4153-133X>

Шарафутдинова Дияна Рашидовна (Diiana R. Sharafutdinova)* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: d_sharafutdinova@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

Балашова Екатерина Николаевна (Ekaterina N. Balashova) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова, доцент кафедры неонатологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: e_balashova@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Киртбая Анна Ревазиевна (Anna R. Kirtbaya) – доктор медицинских наук, заведующий по клинической работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: a_kirtbaya@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

Костерина Екатерина Евгеньевна (Ekaterina E. Kosterina) – аспирант, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail kosterinka@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2058-1864>

* Автор для корреспонденции.

Шакая Марика Нугзаровна (Marika N. Shakaya) – ассистент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач – анестезиолог–реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: m_shakaya@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3838-3321>

Безлепкина Мария Борисовна (Mariya B. Bezlepkina) – врач – анестезиолог–реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: masha.bezlepkina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1658-1973>

Рындин Андрей Юрьевич (Andrey Yu. Ryndin) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент 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: a_ryndin@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5560-8759>

Припутневич Татьяна Валерьевна (Tatiana V. Priputnevich) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: priput1@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-4126-9730>

Бембеева Байр Очировна (Bayr O. Bembeeva) – врач–бактериолог лаборатории медицинской микробиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: b_bembeeva@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8820-9903>

Дорофеева Елена Игоревна (Elena I. Dorofeeva) – кандидат медицинских наук, заведующий по клинической работе отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: dorofey_i@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2822-0462>

Зубков Виктор Васильевич (Viktor V. Zubkov) – доктор медицинских наук, доцент, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. 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: v_zubkov@oparina4.ru

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

Дегтярев Дмитрий Николаевич (Dmitry N. Degtyarev) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой 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: d_degtyarev@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

ЛИТЕРАТУРА

1. Xiong T., Maheshwari A., Neu J., El-Saie A., Pammi M. An overview of systematic reviews of randomized-controlled trials for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants // *Neonatology*. 2020. Vol. 117, N 1. P. 46–56. DOI: <https://doi.org/10.1159/000504371>
2. Meister A.L., Doheny K.K., Travaglini R.A. Necrotizing enterocolitis: it's not all in the gut // *Exp. Biol. Med.* 2020. Vol. 245, N 2. P. 85–95. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
3. Isayama T., Lee S.K., Mori R., Kusuda S., Fujimura M., Ye X.Y. et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan // *Pediatrics*. 2012. Vol. 130, N 4. P. e957–e965. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0336>
4. Ahle M., Drott P., Andersson R.E. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987–2009 // *Pediatrics*. 2013. Vol. 132, N 2. P. e443–e451. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3847>

5. Patel R.M., Kandefer S., Walsh M.C., Bell E.F., Carlo W.A., Laptook A.R. et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011 // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 331–340. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403489>
6. Shulhan J., Dicken B., Hartling L., Larsen B.M. Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different types of enteral nutrition products // *Adv. Nutr. An. Int. Rev. J.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 80–91. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.116.013193>
7. Jin Y.T., Duan Y., Deng X.K., Lin J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants - an updated review. *World J Clin Pediatr.* 2019;8(2):23-32. Published 2019 Apr 9. doi:10.5409/wjcp.v8.i2.23
8. Jones I.H., Hall N.J. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review. *J Pediatr.* 2020;220:86-92.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2019.11.011

9. Han S.M., Knell J., Henry O., Riley H., Hong C.R., Staffa S.J. et al. Long-term outcomes of severe surgical necrotizing enterocolitis // *J. Pediatr. Surg.* 2020. Vol. 55, N 5. P. 848–851. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.01.019>
10. Matei A., Montalva L., Goodbaum A., Lauriti G., Zani A. Neurodevelopmental impairment in necrotizing enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2020. Vol. 105, N 4. P. 432–439.
11. Hau E.M., Meyer S.C., Berger S., Goutaki M., Kordasz M., Kessler U. Gastrointestinal sequelae after surgery for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2019. Vol. 104, N 3. P. 265–273.
12. Campos-Martinez A.M., Expósito-Herrera J., Gonzalez-Bolívar M., Fernández-Marin E., Uberos J. Evaluation of risk and preventive factors for necrotizing enterocolitis in premature newborns. A systematic review of the literature // *Front. Pediatr.* 2022. Vol. 17, N 10. P. 874976.
13. Wang F.S., Yu M.L., Li W.Z., Hong K., Bin X., Wang G.H. Intestinal tract and parenteral multi-organ sequential pathological injury caused by necrotizing enterocolitis // *BMC Pediatr.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 418.
14. Bell M.J., Ternberg J.L., Feigin R.D., Keating J.P., Marshall R., Barton L. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging // *Ann. Surg.* 1978. Vol. 187. P. 1–7.
15. Intergrowth-21st translated resources – charts and tables. <https://intergrowth21.tghn.org/translated-resources>
16. Припутневич Т.В., Авнерс В.Я., Сухих Г.Т., Гольдберг С.А. Селективная питательная среда для выделения грибов вида *Malassezia furfur*. Патент. 2021.
17. Клинические рекомендации. Инвазивный кандидоз у новорожденных. Москва, 2017. [Электронный ресурс]. URL: https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2018/02/klinrec_candidiasis_newborns_2017.pdf
18. Клинические рекомендации. Врожденная пневмония. Москва, 2017. [Электронный ресурс]. URL: https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2019/12/protokol_congenital_pneumonia_2017.pdf
19. Прошева Е.В., Дегтярева А.В., Ионов О.В., Ленюшкина А.А., Нароган М.В., Рюмина И.И. Клинические рекомендации. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Москва, 2015.
20. Moss R.L., Kalish L.A., Duggan C. et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study // *J. Perinatol.* 2008. Vol. 28, N 10. P. 665–674.
21. Been J.V., Lieveuse S., Zimmermann L.J., Kramer B.W., Wolfs T.G. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 162, N 2. P. 236–242.e2.
22. Duci M., Frigo A. C., Visentin S., Verlato G., Gamba P., Fascetti-Leon F. Maternal and placental risk factors associated with the development of necrotizing enterocolitis (NEC) and its severity // *J. Pediatr. Surg.* 2019. Vol. 54, N 10. P. 2099–2102.
23. Martini S., Annunziata M., Della Gatta A.N., Aceti A., Brunetti M., Pilu, G. et al. Association between abnormal antenatal doppler characteristics and gastrointestinal outcomes in preterm infants // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, N 23. P. 5121.
24. Perger L., Mukhopadhyay D., Komidar L. et al. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016. Vol. 29, N 13. P. 2098–2103.
25. Huang Y., Zhang L., Sun H., Liu C., Yang Y., Lee S. K. et al. Neonatal outcome of small for gestational age infants born at 26-33 weeks' gestation in Chinese neonatal intensive care units // *Transl. Pediatr.* 2021. Vol. 10, N 4. P. 754–764.
26. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А., Крашенинникова Р.В., Непша О.С., Ленюшкина А.А., Дегтярев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы некротизирующего энтероколита у новорожденных // *Акушерство и гинекология.* 2020. Т. 12. С. 150–158. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.150-158>
27. Tan X, Zhou Y, Xu L, Zhang L, Wang J, Yang W. The predictors of necrotizing enterocolitis in newborns with low birth weight: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(7):e28789. doi:10.1097/MD.00000000000028789
28. Garg P.M., Paschal J.L., Ansari M., Block D., Inagaki K., Weitkamp J.H. Clinical impact of NEC-associated sepsis on outcomes in preterm infants // *Pediatr. Res.* 2022. PMID: 35352003.
29. Bowker R.M., Yan X., De Plaen I.G. Intestinal microcirculation and necrotizing enterocolitis: the vascular endothelial growth factor system // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2018. Vol. 23, N 6. P. 411–415.
30. Pammi M., De Plaen I.G., Maheshwari A. Recent Advances in necrotizing enterocolitis research: strategies for implementation in clinical practice // *Clin. Perinatol.* 2020. Vol. 47, N 2. P. 383–397.
31. Sabnis A., Carrasco R., Liu S.X. et al. Intestinal vascular endothelial growth factor is decreased in necrotizing enterocolitis // *Neonatology.* 2015. Vol. 107, N 3. P. 191–198.
32. MohanKumar K., Namachivayam K., Song T. et al. A murine neonatal model of necrotizing enterocolitis caused by anemia and red blood cell transfusions // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10, N 1. P. 3494.
33. Lee J.H. An update on necrotizing enterocolitis: pathogenesis and preventive strategies // *Korean J. Pediatr.* 2011. Vol. 54. P. 368–372.
34. Nikitina I., Donnikov A., Krogh-Jensen O., Krashenninnikova R., Lenyushkina A. Necrotizing enterocolitis in neonates: early genetic markers. 4th Congress of Joint European Neonatal Societies: Nutrition // *Pediatr. Res.* 2021. Vol. 90. P. 29–30.
35. Whyte R., Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. N 11. CD000512.
36. Hay S., Zupancic J.A.F., Flannery D.D., Kirpalani H., Dukhovny D. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature // *Semin. Perinatol.* 2017. Vol. 41, N 1. P. 80–91.
37. Rai S.E., Sidhu A.K., Krishnan R.J. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis re-evaluated: a systematic review and meta-analysis // *J. Perinat. Med.* 2018. Vol. 46, N 6. P. 665–676. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0048>
38. Patel R.M., Knezevic A., Shenvi N. et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants // *JAMA.* 2016. Vol. 315, N 9. P. 889–897.
39. Neu J., Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol.* 2017. Vol. 41, N 1. P. 29–35. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semper.2016.09.015>
40. Fu X., Li S., Jiang Y., Hu X., Wu H. Necrotizing enterocolitis and intestinal microbiota: The timing of disease and combined effects of multiple species // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 9. P. 657349.
41. Li Y., Jia C., Lin X., Lin L., Li L., Fan X. et al. The diversity of the intestinal flora disturbed after feeding intolerance recovery in preterm twins // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 9. P. 648979.
42. Carson R., Monaghan-Nichols A.P., DeFranco D.B., Rudine A.C. Effects of antenatal glucocorticoids on the developing brain // *Steroids.* 2016. Vol. 114. P. 25–32.
43. Battarbee A.N., Ros S.T., Esplin M.S., Biggio J., Bukowski R., Parry S. et al. Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020. Vol. 2, N 1. P. 100077.
44. Wong D., Abdel-Latif M., Kent A. NICUS Network. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* 2014. Vol. 99, N 1. P. F12–F20.
45. Roberts D., Brown J., Medley N., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 1, N 3. P. 1–273.

REFERENCES

1. Xiong T., Maheshwari A., Neu J., El-Saie A., Pammi M. An overview of systematic reviews of randomized-controlled trials for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Neonatology.* 2020. 117 (1): 46–56. DOI: <https://doi.org/10.1159/000504371>
2. Meister A.L., Doheny K.K., Travagli R.A. Necrotizing enterocolitis: it's not all in the gut. *Exp Biol Med.* 2020; 245 (2): 85–95. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
3. Isayama T., Lee S.K., Mori R., Kusuda S., Fujimura M., Ye X.Y., et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics.* 2012. 130 (4): e957–65. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0336>
4. Ahle M., Drott P., Andersson R.E. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987–2009. *Pediatrics.* 2013; 132 (4): e443–51. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3847>
5. Patel R.M., Kandefer S., Walsh M.C., Bell E.F., Carlo W.A., Laptook A.R., et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 2015; 372: 331–40. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403489>
6. Shulhan J., Dicken B., Hartling L., Larsen B.M. Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different types of enteral nutrition products. *Adv Nutr An Int Rev J.* 2017. 8 (1): 80–91. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.116.013193>
7. Jin Y.T., Duan Y., Deng X.K., Lin J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants - an updated review. *World J Clin Pediatr.* 2019. 8 (2): 23–32. DOI: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v8.i2.23>
8. Jones I.H., Hall N.J. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis—a systematic review. *J Pediatr.* 2020. 220: 86–92.e3. DOI: [10.1016/j.jpeds.2019.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.11.011)
9. Han S.M., Knell J., Henry O., Riley H., Hong C.R., Staffa S.J., et al. Long-term outcomes of severe surgical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2020; 55 (5): 848–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.01.019>
10. Matei A., Montalva L., Goodbaum A., Lauriti G., Zani A. Neurodevelopmental impairment in necrotizing enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020. 105 (4): 432–9.
11. Hau E.M., Meyer S.C., Berger S., Goutaki M., Kordasz M., Kessler U. Gastrointestinal sequelae after surgery for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019. 104 (3): 265–73.
12. Campos-Martinez A.M., Expósito-Herrera J., Gonzalez-Bolívar M., Fernández-Marin E., Uberos J. Evaluation of risk and preventive factors for necrotizing enterocolitis in premature newborns. A systematic review of the literature. *Front Pediatr.* 2022; 17: 10: 874976.
13. Wang F.S., Yu M.L., Li W.Z., Hong K., Bin X., Wang G.H. Intestinal tract and parenteral multi-organ sequential pathological injury caused by necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatr.* 2020; 20 (1): 418.
14. Bell M.J., Ternberg J.L., Feigin R.D., Keating J.P., Marshall R., Barton L., et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978; 187: 1–7.

15. Intergrowth-21st translated resources – charts and tables. <https://intergrowth21.ighn.org/translated-resources>.
16. Patent: Selective nutrient medium for isolation of fungi of the *Malassezia furfur* species. Patent holders: Priputnevich T.V., Avners V.Y., Sukhikh G.T., Goldberg S.A. 2021. (in Russian)
17. Clinical recommendations. Invasive candidiasis in newborns. 2017. Electronic resource. https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2018/02/klinrec_candidiasis_newborns_2017.pdf
18. Clinical recommendations. Congenital pneumonia. Moscow, 2017. Electronic resource. https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2019/12/protokol_congenital_pneumonia_2017.pdf
19. Grosheva E.V., Degtyareva A.V., Ionov O.V., Lenyushkina A.A., Narogan M.V., Ryumina I.I. Clinical recommendations. Enteral feeding of premature infants. Moscow, 2015. (in Russian)
20. Moss R.L., Kalish L.A., Duggan C., et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol.* 2008; 28 (10): 665–74.
21. Been J.V., Lievens S., Zimmermann L.J., Kramer B.W., Wolfs T.G. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013; 162 (2): 236–42.e2.
22. Duci M., Frigo A.C., Visentin S., Verlatto G., Gamba P., Fascetti-Leon F. Maternal and placental risk factors associated with the development of necrotizing enterocolitis (NEC) and its severity. *J Pediatr Surg.* 2019; 54 (10): 2099–102.
23. Martini S., Annunziata M., Della Gatta A.N., Aceti A., Brunetti M., Pilu G., et al. Association between abnormal antenatal doppler characteristics and gastrointestinal outcomes in preterm infants. *Nutrients.* 2022; 14 (23): 5121.
24. Perger L., Mukhopadhyay D., Komidar L., et al. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29 (13): 2098–103.
25. Huang Y., Zhang L., Sun H., Liu C., Yang Y., Lee S.K., et al. Neonatal outcome of small for gestational age infants born at 26–33 weeks' gestation in Chinese neonatal intensive care units. *Transl Pediatr.* 2021; 10 (4): 754–64.
26. Nikitina I.V., Donnikov A.E., Krogh-Jensen O.A., Krashennikova R.V., Nepsha O.S., Lenyushkina A.A., Degtyarev D.N. Genetic predictors of necrotizing enterocolitis in neonates. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology].* 2020; 12: 150–8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.150-158> (in Russian)
27. Tan X, Zhou Y, Xu L, Zhang L, Wang J, Yang W. The predictors of necrotizing enterocolitis in newborns with low birth weight: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(7):e28789. doi:10.1097/MD.00000000000028789
28. Garg P.M., Paschal J.L., Ansari M., Block D., Inagaki K., Weitkamp J.H. Clinical impact of NEC-associated sepsis on outcomes in preterm infants. *Pediatr Res.* 2022. Epub ahead of print. PMID: 35352003.
29. Bowker R.M., Yan X., De Plaen I.G. Intestinal microcirculation and necrotizing enterocolitis: the vascular endothelial growth factor system. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018; 23 (6): 411–5.
30. Pammi M, De Plaen IG, Maheshwari A. Recent Advances in Necrotizing Enterocolitis Research: Strategies for Implementation in Clinical Practice. *Clin Perinatol.* 2020; 47 (2): 383–97.
31. Sabnis A., Carrasco R., Liu S.X., et al. Intestinal vascular endothelial growth factor is decreased in necrotizing enterocolitis. *Neonatology.* 2015; 107 (3): 191–8.
32. MohanKumar K., Namachivayam K., Song T., et al. A murine neonatal model of necrotizing enterocolitis caused by anemia and red blood cell transfusions. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 3494.
33. Lee J.H. An update on necrotizing enterocolitis: pathogenesis and preventive strategies. *Korean J Pediatr.* 2011; 54: 368–72.
34. Nikitina I., Donnikov A., Krogh-Jensen O., Krashennikova R., Lenyushkina A. Necrotizing enterocolitis in neonates: early genetic markers. 4th Congress of Joint European Neonatal Societies: Nutrition. *Pediatr Res.* 2021. 90: 29–30.
35. Whyte R., Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (11): CD000512.
36. Hay S., Zupancic J.A.F., Flannery D.D., Kirpalani H., Dukhovny D. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. *Semin Perinatol.* 2017; 41 (1): 80–91.
37. Rai S.E., Sidhu A.K., Krishnan R.J. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis re-evaluated: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2018; 46 (6): 665–76. DOI: 10.1515/jpm-2017-0048
38. Patel R.M., Knezevic A., Shenvi N., et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *JAMA.* 2016; 315 (9): 889–97.
39. Neu J., Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol.* 2017; 41 (1): 29–35. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.015>
40. Fu X., Li S., Jiang Y., Hu X., Wu H. Necrotizing enterocolitis and intestinal microbiota: The timing of disease and combined effects of multiple species. *Front Pediatr.* 2021; 9: 657349.
41. Li Y., Jia C., Lin X., Lin L., Li L., Fan X., et al. The diversity of the intestinal flora disturbed after feeding intolerance recovery in preterm twins. *Front Pediatr.* 2021; 9: 648979.
42. Carson R., Monaghan-Nichols A.P., DeFranco D.B., Rudine A.C. Effects of antenatal glucocorticoids on the developing brain. *Steroids.* 2016; 114: 25–32.
43. Battarbee A.N., Ros S.T., Esplin M.S., Biggio J., Bukowski R., Parry S., et al. Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2 (1): 100077.
44. Wong D., Abdel-Latif M., Kent A., NICUS Network. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99 (1): F12–20.
45. Roberts D., Brown J., Medley N., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1 (3): 1–273.