

Maja Pavčnik Arnol¹, Mojca Grošelj Grenc², Diana Gvardijančič³

Nekrotizirajoči enterokolitis

Necrotizing Enterocolitis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nekrotizirajoči enterokolitis, novorojenček, nedonošenost, perforacija črevesa, kirurško zdravljenje, prognoza

Nekrotizirajoči enterokolitis je ishemična in vnetna nekroza črevesa, ki prizadene predvsem nedonošenčke. Je pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti v enotah intenzivne terapije novorojenčkov. V patogenezo nekrotizirajočega enterokolitisa so vpleteni številni dejavniki, kot so genetska dovzetnost, nezrelost prebavil, ishemija, okužba, enteralno hranjenje in translokacija bakterij. Diagnozo postavimo na podlagi klinične slike, laboratorijskih preiskav in rentgenskega posnetka trebuha. Številne novorojenčke z nekrotizirajočim enterokolitisom lahko uspešno zdravimo konzervativno. Ob perforaciji črevesa je potrebno kirurško zdravljenje. Smrtnost zaradi nekrotizirajočega enterokolitisa je 20–30%. Mnogi preživeli imajo dolgotrajne posledice, ki vključujejo sindrom kratkega črevesa in razvojni zaostanek. Dojenje oz. hranjenje z izbrizganim materinim mlekom in zgodnje uvajanje trofičnega enteralnega hranjenja pri nedonošenčkih s previdnim povečevanjem obrokov dokazano zmanjšujejo pojavljanje nekrotizirajočega enterokolitisa. Profilaktično dajanje probiotikov je učinkovito, vendar varnost ni bila dokazana. Prispevek opisuje tri novorojenčke, ki so imeli nekrotizirajoči enterokolitis. Na osnovi primerov so prikazani heterogenost dejavnikov tveganja in klinične slike ter stopenjski pristop k zdravljenju nekrotizirajočega enterokolitisa.

ABSTRACT

KEY WORDS: necrotizing enterocolitis, neonate, prematurity, bowel perforation, surgical treatment, prognosis

Necrotizing enterocolitis comprises ischemic and inflammatory bowel necrosis and occurs predominantly in premature neonates. It is an important cause of morbidity and mortality in neonatal intensive care units. Several factors are involved in the pathogenesis of this disease: genetic predisposition, intestinal immaturity, ischemic episodes, infections, enteral feeding and bacterial translocation. The diagnosis of necrotizing enterocolitis is based on clinical examination, laboratory studies and abdominal radiographs. A proportion of neonates with necrotizing enterocolitis can be cured conservatively. Surgical treatment is needed in case of intestinal perforation. The mortality rate of necrotizing enterocolitis is between 20% and 30%. The surviving neonates often suffer from long-term sequelae, including short bowel syndrome and neuro-developmental disability. Breastfeeding or feeding with mother's expressed breast milk, together with early trophic feeding with slow increments, lowers the incidence of necrotizing enterocolitis in premature neonates. Prophylactic use of probiotics is useful, but its safety has not been established. This paper describes three cases of neonates with necrotizing enterocolitis in which the heterogeneity of risk factors and clinical signs is shown, along with a stepwise approach to the management of this disease.

¹ Doc. dr. Maja Pavčnik Arnol, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; maja.pavcnik@kclj.si

² Asist. dr. Mojca Grošelj Grenc, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

³ Prim. Diana Gvardijančič, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Nekrotizirajoči enterokolitis (NEC) je ishemična in vnetna nekroza črevesa, ki prizadene predvsem nedonošenčke (1, 2). Kljub desetletjem raziskav pojavnost NEC ter z njim povezani obolevnost in smrtnost ostajajo nespremenjeni, delno tudi zaradi izboljšanega preživetja skrajno nezrelih novorojenčkov ter novorojenčkov s prirojenimi napakami in drugimi hudimi boleznimi (3, 4).

Eden od najpogostejših hudih zapletov NEC je resekcija nekrotičnega črevesa, ki lahko privede do sindroma kratkega črevesa. NEC znatno poveča tveganje za okvaro osrednjega živčevja in razvojni zaostanek (5). Prispevek prikazuje tri novorojenčke, ki so imeli nekrotizirajoči enterokolitis. Na osnovi primerov je prikazana heterogenost dejavnikov tveganja ter klinične slike in stopenjski pristop k zdravljenju NEC.

PRIKAZ PRIMEROV

Primer 1

Deklica PV je bila rojena v tujini z gestacijsko starostjo 27 tednov (porodna teža 840 g, dolžina 35 cm, obseg glave 24 cm). Porod se je začel s popadki, zaradi znakov plodovega distresa je bil dokončan s carskim rezom. Ocena po Apgarjevi po prvi in peti minuti je bila 4/6. Takoj po rojstvu je bila deklica endotrahealno intubirana, prejela je surfaktant. Mehansko predihavana je bila 8 dni, nato je dihala s pomočjo stalnega pozitivnega tlaka (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP). Zaradi odprtega Botallovega voda je prejela indometacin. Ultrazvočno so ugotavljali levostransko subependimalno krvavitev. Minimalno enteralno hranjenje je bilo uvedeno v starosti tri dni. V starosti 25 dni se je dekličino klinično stanje poslabšalo. Ponovno je bila endotrahealno intubirana in mehansko predihavana. Trebušček je bil meteorističen in občutljiv, po želodčni cevki se je vračala rumeno-zelena vsebina. Odvajala je manjše količine sluzavega blata. V hemogramu je bila prisotna levkocitoza s pomikom v levo. Zaradi suma na nekrotizirajoči enterokolitis so jo začeli zdraviti s trotirno antibiotično terapijo (meropenem, netilmicin in metronidazol). Ob povišanih kazalcih vnetja (število levkoci-

tov (L) $23,5 \times 10^9/l$, pomik v levo, C-reaktivni protein (CRP) 82,9 mg/l) in trombocitopeniji (število trombocitov $5 \times 10^9/l$) so se odločili za menjavo antibiotičnega zdravljenja (van-komicin, meropenem in metronidazol) in uvedbo antimikotika (flukonazol). Prejela je transfuzijo koncentriranih trombocitov, 20% humane albumine in humane imunoglobuline. Korigirali so hiponatremijo in hipokalciemijo. Klinično stanje se je še naprej slabšalo, trebušček je bil vse bolj napet. V starosti 27 dni je bil na rentgenskem (RTG) posnetku trebuha (posnetek na levem boku) viden pnevmoperitonej, zato je bila operirana. Med operacijo so našli perforirano tanko črevo 30 cm od Treitzovega ligamenta. Trebušna votlina je bila izprana s fiziološko raztopino, napravljena je bila ileostoma, slepo zaprtje distalnega dela črevesa in vstavljen trebušni dren. Dekličino klinično stanje se je postopoma izboljševalo. Zaradi nadaljevanja intenzivnega zdravljenja je bila deklica v starosti 36 dni s transportno ekipo Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo (KOOKIT) premeščena v Enoto za intenzivno terapijo (EIT) KOOKIT.

Ob sprejemu v EIT KOOKIT je bila deklica endotrahealno intubirana in mehansko predihavana s 45% kisikom. Cirkulatorno je bila stabilna. Kazalci vnetja so bili nizki (L $13,5 \times 10^9/l$, CRP 7 mg/l), trombociti so bili $55 \times 10^9/l$. Prve dni po premestitvi je bil trebuh mehak, kooperativna rana je bila brez posebnosti. V starosti 39 dni so se pojavili klinični in rentgenološki znaki ileusa, zaradi česar je bila ponovno operirana. Napravljena je bila obsežna adhezioliza. Med operacijo so v trebušni votlini našli absces, v katerega je bil potegnjena tudi desni ovarij, ki je bil nekrotičen, zato so ga odstranili. Odstranjen je bil tudi preostali del terminalnega ileuma, ki je bil prav tako uvlečen v absces. Napravljena je bila terminolateralna anastomoza ozkega črevesa v cekum in stoma chimney. Deklica je bila izključno parenteralno hranjena do 50. dneva starosti, ko smo postopoma začeli uvajati enteralno hranjenje. Prve tedne je še imela težave z odvajanjem blata, redno je prejela klizme in šest dni prokinetika: prostigmin in eritromicin. Polno enteralno hranjenje z materinim mlekom in dodatki (dodatek materinemu mleku – Aptamil FMS in olje

MCT (angl. *medium-chain triglycerides*) smo vzpostavili v starosti 63 dni. V starosti 88 dni je bila napravljena zapora stome *chimney*. V času zdravljenja v EIT je prebolela katetrsko sepso, povzročeno s *Staphylococcus epidermidis*, sepso, povzročeno z bakterijo *Escherichia coli*, in pljučnico, povzročeno s *Pseudomonas aeruginosa*. Respiratorno podporo z dodatkom kisika je potrebovala do starosti 77 dni, ko smo jo prevedli na spontano dihanje. Po ekstubaciji dodatka kisika ni potrebovala. Domov je bila odpuščena v starosti 106 dni s telesno težo 1.800 g.

Primer 2

Deček KD se je rodil v regionalni porodnišnici z gestacijsko starostjo 39 + 1/7 po tretji nosečnosti in tretjem porodu 28-letne matere, ki je v nosečnosti kadila. Porod se je začel spontano s popadki, mehur je bil umetno predrt, plodovnica mlečna, popkovina brez posebnosti. Novorojenček je bil simetrično zahiran, vse porodne mere so bile pod 10. percentilo (porodna teža 2.640 g, dolžina 48 cm, obseg glave 32,5 cm). Ocena po Apgarjevi po prvi in peti minuti je bila 9/9. V starosti 12 ur so pri dečku opazili centralno cianozo in pospešeno dihanje, znakov povečanega dihalnega dela ni imel. S pulznim oksimetrom izmerjena nasičenost hemoglobina s kisikom (saturacija) je bila 68–74 %, ob dovajanju kisika se ni zvišala. Deček je bil endotrahealno intubiran in ročno ventiliran preko balona. Zaradi suma na cianotično srčno napako je bila uvedena infuzija prostaglandina E₁ (Prostin VR®) v odmerku 20 ng/kg/min. Deček je bil za nadaljnjo obravnavo in zdravljenje s transportno ekipo KOOKIT premeščen v EIT KOOKIT. Ob sprejemu v EIT je bila saturacija (izmerjena s pulznim oksimetrom) na sobnem zraku 86 %, frekvenca srca je bila 130 utripov/min, krvni tlak pa 65/35 mmHg. Kapilarna polnitev nad prsnico je trajala tri sekunde. Uvedli smo popkovni venski kate-ter, ki smo ga po treh dneh odstranili. Z ehokardiografijo in srčno kateterizacijo je bila potrjena kompleksna srčna napaka (atrezija pljučne zaklopke z defektom interventrikularnega septuma, hipoplazija centralnih pljučnih arterij, dvojni iztok iz desnega prekata). Zaradi od Botallovega voda odvisne pljučne

cirkulacije je deček do operativnega posega prejemal infuzijo Prostina VR®. Do operativnega posega je ostal intubiran in mehansko predihavan. Do prejetja negativnih mikrobioloških izvidov je 48 ur prejemal intravensko antibiotično zdravljenje z ampicilinom in gentamicinom. Po sprejemu v EIT je odvajal mekonij, kasneje prehodno blato. Ves čas je imel vstavljen nosno-želodčno cevko. Od sprejema dalje smo ga hranili z majhnimi količinami adaptiranega mleka (ekstenzivni hidrolizat) – 15 ml na tri ure.

V starosti štirih dni je bil deček operiran, narejena je bila modificirana Blalock-Taussigova anastomoza desno in ligacija Botallovega voda. Ob operaciji je prejel antibiotično zaščito s cefazolinom. Po operaciji je en dan potreboval inotropno podporo z dopaminom. Potreboval je tudi transfuzijo koncentriranih filtriranih eritrocitov. Ekstubiran je bil dan po operaciji. Po ekstubaciji (v starosti šest dni) smo ga začeli hraniti z materinim mlekom, za zaščito želodčne sluznice je intravensko prejemal ranitidin. V starosti sedem dni je začel bruhati. Trebuh je bil napet, občutljiv, peristaltika je bila slišna. Na RTG trebuha je bila vidna obsežna intestinalna pnevmatoza brez znakov zraka v portalnem sistemu in brez znakov prostega zraka. Deček je bil ob tem respiratorno in hemodinamsko stabilen. CRP je bil povišan (64 mg/l), kar je bilo vsaj delno posledica pooperativnega dviga. Hemogram, elektroliti, plinska analiza krvi in koagulogram niso pokazali večjih odstopanj od normale. Začeli smo ga zdraviti konzervativno z razbremenitvijo prebavil. Uvedli smo nosno-želodčno cevko, ukinili enteralno hranjenje in ga začeli hraniti parenteralno. Odvzeli smo hemokulturo in začeli z intravenskim antibiotičnim zdravljenjem (gentamicin, metronidazol, vankomicin). Hemokultura je ostala negativna. CRP je porasel do 102 mg/l. Redno smo spremljali klinično stanje, laboratorijske izvide ter RTG in ultrazvok (UZ) trebuha. Ob omenjenih ukrepah se je stanje postopno izboljšalo, znaki intestinalne pnevmatoze so izzveneli. Enteralno hranjenje smo ponovno začeli uvajati v starosti 17 dni. Antibiotike smo ukinili v starosti 21 dni. Deček je bil odpuščen domov v starosti enega meseca.

Primer 3

Deklica SS se je rodila v regionalni porodnišnici z gestacijsko starostjo 35 + 6/7 z urgentnim carskim rezom zaradi abrupcije placente. Kardiotokogram (CTG) plodovih srčnih utripov pred carskim rezom je pokazal zelo bradikardno srčno akcijo. Deklica je bila ob rojstvu blede s srčno akcijo 50 utripov/min, bila je neodzivna, ohlapna, dihala ni. Ocena po Apgarjevi prvo in peto minuto po rojstvu je bila 1/2. Srčna akcija nad 100 utripov/min se je vzpostavila šele po nekaj minutah predihavanja (sprva preko maske in balona, nato preko endotrahealnega tubusa) in zunanje srčne masaže. Spontano je deklica zadihala 40 minut po rojstvu. S transportno ekipo KOOKIT je bila premeščena v EIT KOOKIT. Ob sprejemu je bila intubirana, mehansko predihavana, ob deležu kisika v vdihani zmesi plinov (FiO_2) 0,6 je bila saturacija na pulznem oksimetru 95 %, srčna frekvenca 132 utripov/min, krvni tlak 75/61 mmHg. Plinska analiza arterijske krvi ob FiO_2 0,6 je pokazala metabolno acidozo (pH 7,04; pCO_2 6,0; primanjkljaj baze 17,9; HCO_3 12,6). Hemogram je pokazal levkocitozo (L $48,9 \times 10^9/l$), anemijo (koncentracija hemoglobina 75 g/l) in trombocitopenijo (število trombocitov $135 \times 10^9/l$). Vrednost CRP je bila pod 3 mg/l. Povišana je bila koncentracija laktata v serumu (11,4 mmol/l). Prisotna je bila hiponatriemija (125 mmol/l). V koagulogramu je bil zelo povišan INR (angl. *international normalised ratio*) (4,85), podaljšan parcialni tromboplastinski čas (PTČ) (102 s) in znižan fibrinogen. Po sprejemu sta bila uvedena venski in arterijski popkovni kateter. Zaradi vztrajajoče metabolne acidoze je deklica večkrat intravensko prejela natrijev bikarbonat. Zaradi anemije je prejela transfuzijo koncentriranih in filtriranih eritrocitov. Zaradi hipotenzije je prejemala inotropno podporo z dopaminom v trajni infuziji. Kmalu po sprejemu so se začeli razvijati znaki oligurične akutne ledvične odpovedi s porastom sečnine do največ 33,8 mmol/l in kreatinina do največ 408 μ mol/l. Diurezo smo spodbujali s furosemidom v trajni infuziji. Na UZ ledvic so bili vidni znaki akutne parenhimske okvare ledvic, tromboza ledvičnih žil je bila izključena.

Deklica je redno odvajala mekonij. Od intubacije dalje je imela vstavljeno nosno-že-

lodčno cevko. Drugi dan po rojstvu smo jo začeli hraniti s 5 ml adaptiranega mleka (ekstenzivni hidrolizat) na tri ure. Tretji dan po rojstvu je trebuh postal napet, vendar mehak. Odstranili smo popkovne katetre in prekiniteli enteralno hranjenje. Na RTG trebuha ni bilo patoloških sprememb. Osmi dan po rojstvu je bil na RTG trebuha viden prosti zrak v trebušni votlini. Deklica je bila urgentno operirana. Ugotovljena je bila perforacija ozkega črevesa. Narejena je bila lavaža trebušne votline in prešitje perforacije. Več delov črevesa je bilo ishemično spremenjenih. Histološki pregled odstranjenega črevesa je potrdil ishemični enteritis (mukozni, deloma transmuralni infarkt ozkega črevesa). Pooperativni potek je bil brez zapletov. Deklica je bila pet dni na karenci, nato smo jo začeli postopno hraniti z materinim mlekom po nosno-želodčni cevki. Hrano je dobro prenašala, blato je redno odvajala.

Po operaciji se je stanje postopno izboljševalo. Intubirana je bila 17 dni, FiO_2 smo postopno lahko znižali na 0,21. Znaki akutne ledvične okvare so postopno izzveneli. Ves čas zdravljenja je bilo deključno nevrološko stanje zelo slabo zaradi hude obporodne hipoksije ob abrupciji placente. Imela je izražene znake hude hipoksično-ishemične encefalopatije (stopnja III po Sarnatu). Devetnajsti dan po rojstvu je bila deklica premeščena z EIT na oddelek.

RAZPRAVLJANJE

Epidemiologija

Multicentrične neonatalne baze podatkov kažejo, da se NEC razvije pri enem na 1.000 živorojenih novorojenčkov. Pojavnost je obratno sorazmerna z gestacijsko starostjo in porodno težo ter znaša pri novorojenčkih z nizko porodno težo 30 na 1.000 živorojenih, pri novorojenčkih z zelo nizko porodno težo pa kar 70 na 1.000 živorojenih (6–8).

NEC je pretežno bolezen nedonošenih otrok. Nedonošenčki predstavljajo 90 % primerov. Donošeni otroci, ki razvijejo NEC, imajo običajno specifične dejavnike tveganja, kot so prirojena srčna napaka, sepsa, obporodna hipoksija in druge (9).

Smrtnost NEC se v zadnjih 30 letih ni bistveno spremenila. Celokupna smrtnost zna-

ša 15–30 % in je večja pri otrocih z nižjo gestacijsko starostjo ter nižjo porodno težo (1). Pri otrocih z NEC, ki so bili zdravljeni konzervativno (t. i. nekirurški NEC), je smrtnost manjša od 5 %. Pri novorojenčkih, ki zaradi NEC potrebujejo operacijo (t. i. kirurški NEC), je smrtnost do 50 %, ob obsežni nekrozi celotnega črevesa (t. i. NEC *totalis*) pa celo več kot 90 % (8, 10).

Patogeneza

NEC je huda vnetna bolezen črevesa, ki najpogosteje prizadene ileum, lahko pa se razvije v katerem koli predelu gastrointestinalnega trakta (11). Pri donošenih otrocih je najpogosteje prizadet kolon. Klasični histološki značilnosti, ki sta prisotni v več kot 90 % vzorcev, sta vnetje in koagulacijska nekroza. Patogeneza NEC ni povsem pojasnjena (6, 12). V nastanek je vključenih več dejavnikov (genetska dovzetnost, nezrelost prebavil, ishemijska okužba, enteralno hranjenje, translokacija bakterij), ki skupaj privedejo do poškodbe črevesne sluznice. Poškodbi sluznice sledi vdor bakterij v črevesno steno in nabiranje zraka znotraj stene (intestinalna pnevmatoza). Ob napredovanju procesa lahko pride do nekroze celotne črevesne stene oz. gangrene črevesa ter do perforacije črevesa s peritonizmom (6, 12).

Nezrelost prebavil nedonošenčka

Nezrela motiliteta, prebava, absorpcija, imunska obramba in nezrelo uravnavanje žilnega tonusa povečajo dovzetnost nedonošenčkov za poškodbo črevesa (6, 12). Izločanje želodčne kisline je pri nedonošenem otroku zmanjšano in lahko zlasti ob dodatni zavori izločanja želodčne kisline z zdravili (zaviralci protonske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H₂) poveča tveganje za razvoj NEC (13). Koordinirana peristaltika se razvije šele med 33. in 34. tednom gestacije, zato je črevesni epitelij nedonošenčka dolgo izpostavljen različnim sestavinam hrane, ki lahko škodljivo vplivajo na črevo (14). Nezrelo je izločanje encimov, ki so odgovorni za razgradnjo glavnih sestavin hrane. Črevesna pregrada je nezrela tudi zaradi manjšega izločanja sluzi, nižje koncentracije protiteles razreda IgA ter nerazvitih medceličnih tesnih stikov, kar

posledično veča prepustnost črevesa in ovira regeneracijo črevesne sluznice (12, 15). Ob nezreli imunski obrambi prebavil se v črevesu lahko razrastejo pogojno patogene bakterije, ki naj bi imele pomembno vlogo pri razvoju NEC (16). Dodatno k razrastu pogojno patogenih bakterij prispevata izpostavljenost bolnišničnim bakterijam in uporaba širokospektralnih antibiotikov (17). Deklica, ki je opisana v našem primeru 1, predstavlja tipičen NEC, ki se razvije pri skrajno nedonošenih otrocih.

Ishemija

Naslednji pomemben patofiziološki dejavnik pri razvoju NEC je ishemijska. Za krvni obtok novorojenčka je značilno občutljivo ravnotežje med vazodilatacijo (posredovano preko dušikovega oksida) in vazokonstrikcijo (posredovano preko endotelina-1). V normalnem stanju prevladuje vpliv dušikovega oksida. Različna patološka stanja povzročijo moteno delovanje endotelija, aktivacijo endotelina-1 s posledično vazokonstrikcijo in intestinalno ishemijsko (18). Ta mehanizem je v skladu s histološko sliko koagulacijske nekroze, ki je značilna za NEC. Nezrelost avtoregulacije črevesne mikrocirkulacije je posebej pomembna v patogenezi NEC nedonošenčkov. Jasni hipoksični/ishemični dogodki igrajo večjo vlogo v razvoju NEC pri donošenih ali blago nedonošenih novorojenčkih. To je razvidno iz našega primera 3, ki opisuje NEC ob hudi obporodni hipoksiji po abrupciji placente. Ob obporodni hipoksiji pride do intestinalne ishemijske, ki ji sledi reperfuzija, kar lahko povzroči poškodbo črevesa (19). Podobno dogajanje lahko sledi različnim vrstam šoka (hipovolemični, septični, kardiogeni). Večje tveganje za ishemično okvaro črevesa in razvoj NEC imajo tudi novorojenčki s prirojeno srčno napako, policitemijo, novorojenčki, ki so majhni za gestacijsko starost, in tisti, ki so bili zdravljeni z izmenjalno transfuzijo (20).

Prirojena srčna napaka

Prirojena srčna napaka je znan dejavnik tveganja za razvoj NEC. Po podatkih Stapletona in sodelavcev je ključna zmanjšana oksigenacija v mezenteričnem področju, zato svetujemo uporabo neinvazivne metode za merjenje

tkivne perfuzije pri rizičnih otrocih (angl. *near-infrared spectroscopy*, NIRS). Pri otrocih s prirojeno srčno napako imajo večje tveganje za NEC tisti z anomalijami aortnega loka, sindromom hipoplastičnega levega srca, fiziologijo univentrikularnega srca in skupnim arterijskim deblom ter vsi otroci z epizodami slabe sistemske prekrvitve oz. šokovnim stanjem (21). To potrjuje tudi deček v našem primeru 2, ki je imel kompleksno cianotično srčno napako. V tej skupini otrok igrajo pomembno vlogo v patogenezi NEC še stres zaradi operacije, podhladitve in zunajtelesnega krvnega obtoka. Pomen perioperativnih dejavnikov v patogenezi NEC potrjuje tudi naš primer 2, pri katerem se je NEC razvil po operaciji. Pojavnost NEC pri novorojenčkih s prirojeno srčno napako je 3,3–6,8%. Smrtnost zaradi NEC je zlasti pri cianotičnih srčnih napakah višja kot v drugih skupinah novorojenčkov (71 %) (22).

Prekomerni vnetni odziv

Vnetni odziv nedonošenčkov na črevesne bakterije je zelo izrazit in povzroči dodatno okvaro zaščitne črevesne pregrade. Obsežne bazične študije so pokazale povečano izražanje receptorjev *toll-like 4* (TLR4) na črevesnih celicah nedonošenčkov v primerjavi s celicami odraslih (23). Prav tako so dokazali zmanjšano izražanje dejavnikov, ki zmanjšajo prepisovanje jedrnega faktorja κB (angl. *nuclear factor κB* , NF- κB) in posledično izločanje provnetnih citokinov pri nedonošenčkih. Take razlike so lahko osnova za prekomeren vnetni odziv v črevesu, ki vodi v NEC. Enteroцитi nedonošenčka, ki je bival v sterilnem znotrajmaterničnem okolju, niso pripravljene na izpostavljenost mikrobu, ki je povezana s kolonizacijo po rojstvu. Pri NEC vnetni odziv ni omejen na črevo, pač pa se razvije sindrom sistemskega vnetnega odziva (angl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), ki je vzrok za številne zunajčrevesne znake bolezni in tudi za nekatere pozne posledice (razvojni zaostanek) (6).

Poznamo številne mediatorje, ki so pomembni v patogenezi NEC. Nekateri od teh so zanimivi, ker bi v prihodnosti lahko predstavljali osnovo za preventivne, diagnostične ali terapevtske ukrepe. Dušikov oksid igra v nizki koncentraciji pomembno vlogo v ho-

meostazi prebavil, pod vnetnimi pogoji pa se njegova koncentracija močno zviša in deluje citotoksično na enterocite (19). Aktivirajoči dejavnik trombocitov (angl. *platelet activating factor*, PAF) je endogeni mediator vnetja, ki preko prostih radikalov kisika poškoduje črevo. Bolniki z NEC imajo povišan nivo PAF. Lipopolisaharid (LPS) ali endotoksin, ki je sestavina stene po Gramu negativnih bakterij, je naslednji pomemben mediator NEC. Okvarja črevesno pregrado in spodbuja sproščanje vnetnih mediatorjev, ki imajo toksični učinek na enterocite. Črevesna alkalna fosfataza je encim, s pomočjo katerega enterociti nevtralizirajo učinek LPS. Bolniki z NEC naj bi imeli okvarjeno črevesno alkalno fosfatazo (24).

Enteralno hranjenje

NEC je zelo redek pri novorojenčkih, ki niso bili enteralno hranjeni. 90–95 % novorojenčkov z NEC je prejelo vsaj en enteralni obrok. Tudi vsi opisani primeri v našem prispevku so bili vsaj minimalno enteralno hranjeni pred razvojem NEC. Hiperosmolarne formule ali zdravila lahko spremenijo propustnost črevesa in povzročijo poškodbo sluznice. Hranjenje z materinim mlekom znatno zniža verjetnost NEC zaradi imunoprotektivnih dejavnikov in rastnih faktorjev. Kljub vpletenosti enteralnega hranjenja v razvoj NEC je za nedonošenčke izrednega pomena zgodnje trofično hranjenje, ki prepreči atrofijo sluznice ob parenteralni prehrani, spodbudi dozorevanje encimov in izboljša črevesno motiliteto (25).

Drugi dejavniki

Uporaba popkovnih katetrov ni vzročno povezana s patogenezo NEC. Prav tako infuzija parenteralne prehrane preko arterijskega popkovnega katetra ne poveča tveganja za NEC. Poročali so o povezavi med transfuzijo koncentriranih eritrocitov in NEC (6, 26). Večja pojavnost NEC je opisana pri novorojenčkih z motnjami zapiranja nevalne cevi, pri horiamnionitisu in ob podaljšanem razpoku mehurja (27).

Klinična slika in diagnoza

Klasični NEC nedonošenčka se običajno razvije v drugem tednu življenja, po uvedbi ente-

ralnega hranjenja. Bolj kot je otrok nedonošen, kasneje po rojstvu se NEC razvije; tako obstaja podskupina nedonošenčkov gestacijske starosti 23–28 tednov, ki razvijejo NEC šele več tednov po rojstvu (6, 12). To je razvidno iz primera 1, pri katerem se je NEC razvil v starosti 25 dni. Povprečna starost ob razvoju NEC je pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo pod 30 tednov 20,2 dni, z gestacijsko starostjo 31–33 tednov 13,8 dni in z gestacijsko starostjo 34–37 tednov 5,4 dni. Pri došenih novorojenčkih se NEC razvije v starosti 1–3 dni (28). Pri novorojenčkih s prirojeno srčno napako se v povprečju NEC razvije v starosti 7 dni (22). Tudi pri dečku iz primera 2 se je NEC razvil v starosti 7 dni. Večina primerov NEC v povezavi s prirojeno srčno napako se razvije pred operacijo, vendar pa določeno tveganje predstavljata tudi sama operacija in zgodnje obdobje po operaciji. Veliko tveganje za razvoj ishemijske črevesne sluznice imajo zlasti tisti otroci, ki potrebujejo operacijo ob uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka, še posebej ob uporabi globoke hipotermije

in cirkulatornega zastoja (22). Poleg tega ima približno 25 % novorojenčkov po operaciji sindrom nizkega minutnega volumna srca, ki dodatno poveča tveganje za NEC (22).

Znaki NEC so sistemski in lokalni. Zgodnji znaki so zelo nespecifični in posnemajo ileus ob sepsi. Najbolj značilni začetni znaki NEC so neprenašanje hrane, bruhanje, večanje zastankov hrane, napet trebuh in krvavo blato. Zgodnji sistemski znaki vključujejo apnoične atake, epizode bradikardije, padce saturacije na pulznem oksimetru, letargijo in temperaturno nestabilnost (20). Kasnejši znaki so bolj specifični, vendar nakazujejo že napredovalo bolezen. V zvezi s prebavili najdemo v napredovali fazi bolezni občutljiv trebuh, lahko se razvije eritem oz. modrikasto prosevanje trebušne stene, ki je specifičen, a neobčutljiv znak NEC (prisoten le pri 10 % bolnikov). Znaka napredovalega NEC sta tudi ascites in tipne razširjene črevesne vijuge (20). Od sistemskih znakov se pri napredovalem NEC razvijejo dihalna odpoved, šokovno stanje, metabolna acidoza, trombo-

Tabela 1. *Diagnostični kriteriji za nekrotizirajoči enterokolitis in zdravljenje različnih stopenj le-tega (29, 30). RTG – rentgenogram, NEC – nekrotizirajoči enterokolitis.*

Diagnoza	Simptomi in znaki	Zdravljenje
Sum na NEC – stopnja I	Napet trebuh brez radioloških znakov intestinalne pnevmatoze, zraka v portalnem venskem sistemu ali prostega zraka v trebušni votlini. Neprenašanje hrane.	Natančno opazovanje morebitnega napredovanja napetosti trebuha in pojava neprenašanja hrane. <ul style="list-style-type: none"> • Uvedba želodčne cevke, • kratka prekinitvev hranjenja (24 ur), • RTG trebuha (anteroposteriorni posnetek in na boku), • spremljanje števila levkocitov, diferencialne bele slike in števila trombocitov, • morebiten odvzem hemokulture in morebitna uvedba antibiotikov.
Definitiven NEC – stopnja II	Napet trebuh z znaki intestinalne pnevmatoze in/ali zraka v portalnem venskem sistemu. Drugi radiološki znaki, kot so fiksirane, široke vijuge črevesa in ileus.	<ul style="list-style-type: none"> • Uvedba želodčne cevke, • prekinitvev enteralnega hranjenja za 7–10 dni, • spremljanje števila levkocitov, diferencialne bele slike in števila trombocitov, • odvzem hemokulture in uvedba antibiotikov za 7–10 dni, • natančno spremljanje RTG abdomna (anteroposteriorni posnetek in posnetek na boku), • obvestimo kirurga.
Napredovali NEC – stopnja III	Radiološki znaki prostega zraka v trebušni votlini. Znaki ileusa in odsotnost zraka v črevesu na RTG, skupaj s slabšanjem kliničnih ter laboratorijskih kazalcev (npr. padanje števila nevtrofilnih levkocitov in trombocitov).	<ul style="list-style-type: none"> • Eksploratorna laparotomija z morebitno resekcijo, • vstavitvev abdominalnega drena.

citopenija in motnje koagulacije. Simptomi lahko napredujejo hitro – stanje se lahko v nekaj urah poslabša od blago napetega trebuha do rdečine trebušne stene, perforacije črevesa s peritonitisom in šokovnim stanjem (20).

Pri novorojenčkih s prirojeno srčno napako so zgodnji sistemski znaki pogosto odsotni oz. jih ne prepoznamo, ker so pri teh bolnikih že tako ti pojavi pogostejši (apnoične atake, epizode bradikardije, znižana saturacija na pulznem oksimetru) (22). Zato je pri teh bolnikih smiselno kontinuirano spremljanje mezenterične saturacije z metodo NIRS (21).

Splošno sprejetih zanesljivih diagnostičnih meril za NEC ni. Prvi je sistematičen opis NEC s stadiji bolezni objavil Bell s sodelavci leta 1978, kasneje so bila merila modificirana (29, 30). Ta sistem klasifikacije stopenj NEC opisuje tri stopnje bolezni (tabela 1).

Merila za stopnjo I (sum na NEC) so zelo nespecifična: neprenašanje hranjenja in/ali blaga napetost trebuha brez radioloških znakov intestinalne pnevmatoze, zraka v portalnem venskem sistemu ali prostega zraka v trebušni votlini. Merilo za stopnjo II (definitiven NEC) je napet trebuh z radiološkimi znaki intestinalne pnevmatoze in/ali zraka v portalnem venskem sistemu. O stopnji III (napredovali NEC) govorimo pri radioloških znakih prostega zraka v trebušni votlini. Prav tako obravnavamo kot stopnjo III novorojenčka z znaki ileusa, odsotnostjo zraka v črevesu na RTG ter slabšanjem kliničnega stanja in laboratorijskih kazalcev (npr. padanje števila nevtrofilcev in trombocitov) (6, 12). Diagnozo postavimo na osnovi kliničnega pregleda, laboratorijskih preiskav in RTG posnetka trebuha, ki jih redno ponavljamo (20).

Laboratorijske preiskave so pri NEC nespecifične. Vsakemu otroku s sumom na NEC odvezamo kri za hemogram, diferencialno belo krvno sliko, CRP, elektrolite, plinsko analizo in hemokulturo. Po presoji odvezamo tudi druge mikrobiološke vzorce za potrditev/izključitev okužbe (urin, blato, likvor, aspirat traheje) (20). Število levkocitov je lahko povišano ali znižano, v diferencialni beli krvni sliki pogosto najdemo pomik v levo. Število levkocitov pod $1,5 \times 10^9/l$ je slab prognostični znak (31). Pogosta je trombocitopenija, 50% novorojenčkov z dokazanim NEC ima

število trombocitov pod $50 \times 10^9/l$ (20). Hiter padec števila trombocitov je slab prognostični znak (31). Prav tako je slab prognostični znak hiponatriemija s serumsko koncentracijo natrija pod 130 mmol/l. Pogosto najdemo pri NEC metabolno ali kombinirano metabolno in respiratorno acidozo, hipo- ali hiperglikemijo ter motnje koagulacije. CRP je pogosto povišan (32). Proučevani so bili številni biokemični markerji, ki bi bili v pomoč pri diagnozi ali napovedi poteka NEC (vodik v izdihanem zraku, vnetni markerji v krvi in blatu, genetski markerji), vendar se za zdaj noben ni izkazal kot diagnostično dovolj zanesljiv. Trenutno potekajo številne raziskave genomskih in proteomskih markerjev (32).

Zgodnji znaki na RTG trebuha, ki nas opozarjajo na možnost NEC, so razširjene črevesne vijuge, zmanjšana prezračenost črevesa in »fiksirane« črevesne vijuge (tj. z zrakom izpolnjene črevesne vijuge, ki se na ponovnih RTG posnetkih ne spreminjajo). Patognomonični znaki na RTG posnetku trebuha so intestinalna pnevmatoza in/ali zrak v portalnem sistemu. Prosti zrak v trebuhu je znak napredovalega NEC. RTG trebuha je zelo pomemben pri spremljanju napredovanja bolezni – posnetek v dveh projekcijah ponavljamo na 6–8 ur (33, 34). UZ pregled trebuha se vse bolj uveljavlja pri spremljanju NEC, čeprav ni enotno sprejetih diagnostičnih UZ meril za NEC (34). Z UZ lahko dobro ocenimo perfuzijo črevesa, ocenimo debelino črevesne stene, prosto tekočino, tekočinske kolekcije in ocenimo peristaltiko (34). V Sloveniji kot tudi v drugih evropskih državah, kjer UZ preglede izvajajo izkušeni zdravniki radiologi, se pri diagnostiki in zdravljenju NEC veliko bolj opiramo na izvid UZ trebuha kot v Združenih državah Amerike, kjer te preglede opravljajo tehniki.

Diferencialna diagnoza

Novorojenčki z zelo nizko porodno težo imajo pogosto znake, kot so napet trebuh, pozitivno blato na kri, neprenašanje hranjenja. Še posebej so ti znaki pogosti pri novorojenčkih, ki potrebujejo podporo dihanja preko neinvazivnega sistema CPAP. Ti znaki nas opozarjajo na možnost razvoja NEC, vendar v večini primerov ne gre za NEC (20).

Začetni lokalni in sistemski znaki NEC so zelo nespecifični in posnemajo dogajanje pri sepsi. Pri vsakem sumu na NEC je treba narediti septično obdelavo. Izključiti moramo tudi prirrojene okužbe, kot so okužba s citomegalovirusom, toksoplazmoza in sifilis. Ob na kri pozitivnem blatu moramo izključiti požiranje materine krvi, alergijo na beljakovine kravjega mleka, gastritis in stresni ulkus. Vzrok za makroskopsko krvavo blato je poleg NEC lahko tudi analna fisura, diseminirana intravaskularna koagulacija, hemoragična bolezen novorojenčka ali druga motnja koagulacije. Diferencialno diagnostično moramo pomisliti tudi na druge kirurške bolezni prebavil (malrotacija z volvulusom, Mecklov divertikel, Hirschprungova bolezen, intestinalne duplikacije, ukleščena dimeljska kila, arteriovenske malformacije, invaginacija). Podobno klinično sliko lahko dobimo tudi pri bakterijskih in virusnih črevesnih okužbah ter alergičnem enterokolitisu (20).

Spontana perforacija črevesa pri nedonošenčku se včasih kategorizira kot NEC, vendar verjetno predstavlja ločeno bolezen z drugo patogenezo (6, 35). Do spontane perforacije črevesa običajno pride v prvih nekaj dneh po rojstvu in ni povezana z enteralnim hranjenjem. Zanj je značilno minimalno vnetje črevesa z nizko ravnjo citokinov v serumu (6).

Zdravljenje

Številne novorojenčke z NEC lahko uspešno zdravimo konzervativno (tabela 1). Pri sumu na NEC (stopnja I) razbremenimo prebavila z uvedbo želodčne cevke in prekinitev enteralnega hranjenja za 24 ur. Odstranimo umbilikalne žilne katetre in zagotovimo periferni ali centralni žilni pristop (6, 12, 20).

Če znaki napredujejo in se razvije definitiven NEC (stopnja II), prekinemo enteralno hranjenje za 7–10 dni, opravimo septično obdelavo ter uvedemo intravensko antibiotično zdravljenje (metronidazol in gentamicin) za 7–10 dni. Uvedemo parenteralno prehrano. Novorojenčka natančno opazujemo (nadzor življenjskih funkcij, natančno spremljanje tekočinske bilance, obsega trebuha, laboratorijskih znakov, RTG trebuha) (6, 12, 20). Uspešno konzervativno zdravljenje NEC je prikazano v primeru 2.

Novorojenčki s perforacijo črevesa (napredovali NEC, stopnja III) potrebujejo agresivno podporno zdravljenje (mehansko predihavanje, poprava hipovolemije, uporaba vazopresorjev/inotropov, poprava elektrolitnih in acidobaznih motenj, antibiotično zdravljenje, karencija, parenteralna prehrana) in kirurško zdravljenje (6, 12, 20). Kirurško sta bili zdravljeni deklici, ki sta opisani v primerih 1 in 3.

Edina splošno sprejeta absolutna indikacija za kirurško zdravljenje pri NEC je perforacija črevesa (10, 34). Najprepričljivejši znak perforacije je prosti zrak na RTG trebuha, vendar je perforacija lahko prisotna tudi brez prostega zraka na RTG trebuha (10, 34). Perforacijo lahko dokažemo tudi s paracentezo (prisotnost blata ali žolča v tekočini, ki jo dobimo ob paracentezi). Relativne indikacije za operacijo so fiksirane črevesne vijuge, eritem trebušne stene, slabšanje respiratornega in cirkulatornega stanja ter napredujoča trombocitopenija. Ti znaki so opozorilo, da je perforacija morda že nastopila oz. da grozi. Optimalen čas za operacijo bi bil ob razvoju gangrene, vendar pred nastopom perforacije. Klinično je to časovno okno zelo težko opredeliti (10).

Dve glavni metodi za zdravljenje napredovalega NEC s perforacijo črevesa sta laparotomija in primarna peritonealna drenaža brez laparotomije. Relativne prednosti in slabosti obeh metod pri zdravljenju NEC nedonošenih otrok so že dalj časa predmet razprav. To vprašanje sta nedavno obravnavali dve multicentrični študiji (36–38). Moss s sodelavci (*NECSTEPS trial*) je na skupini 117 nedonošenih otrok pri gestacijski starosti manj kot 34 tednov in porodni teži pod 1.500 g zaključil, da vrsta posega ne vpliva na preživetje ali druge klinično pomembne izhode (36). Rees s sodelavci (*NET trial*) je v študijo vključil 69 nedonošenčkov s porodno težo pod 1.000 g in tudi zaključil, da značilnih razlik v izhodu med skupinama ni. Pač pa je ta študija pokazala, da nedonošenčki, ki so zdravljeni s primarno peritonealno drenažo kasneje zelo pogosto potrebujejo laparotomijo (37). Nadaljnja analiza podatkov je pokazala, da primarna peritonealna drenaža ne povzroči takojšnjega izboljšanja kliničnega stanja. Rezultati te študije torej ne podpirajo primarne peritonealne drenaže za stabilizacijo stanja

nedonošenčka (38). Tudi nedavno objavljena metaanaliza je pokazala za več kot 50 % večjo smrtnost, če so bili nedonošenčki zdravljeni s primarno peritonealno drenažo v primerjavi s laparotomijo (39).

Cilj laparotomije pri NEC je odstranitev odmrlega črevesa in ohranitev čim daljše dolžine črevesa. Laparotomija z resekcijo gangrenoznega črevesa in tvorbo stome je bila tradicionalno obravnavana kot najvarnejši pristop pri NEC s perforacijo. Resekcija gangrenoznega črevesa zmanjša bakterijsko translokacijo, tvorba stome pa omogoča umiritev peritonitisa in boleznih pred ponovno vzpostavitvijo kontinuitete črevesa. Poleg tega je prisotnost peritonitisa in vnetja slabo okolje za celjenje anastomoze (10). Objavljene so številne manjše serije bolnikov – nekatere govorijo o boljšem izidu pri bolnikih z oblikovano stomo, nekatere pa pri tistih s primarno anastomozo. Za zdaj ni nepristranskih dokazov v prid eni ali drugi metodi. Potrebne so nadaljnje študije, ki bodo bolnike randomizirano razdelile v dve skupini. Šele nato bomo lahko govorili o morebitnih prednostih ene ali drugega pristopa.

Pozni zapleti nekrotizirajočega enterokolitisa in prognoza

Novorojenčki z NEC, ki so potrebovali samo konzervativno zdravljenje (nekirurški NEC), imajo podobno rast in dolgoročen nevrološki izid kot novorojenčki enake gestacijske starosti brez NEC (5, 20). Pri kirurškem NEC so pozni zapleti pogostejši in prognoza slabša. Pri približno 5 % bolnikov se NEC lahko ponovi. Najpogostejša pozna zapleta kirurškega NEC v zvezi s prebavili sta zožitev debelega črevesa in sindrom kratkega črevesa. Zožitev debelega črevesa se razvije v 10–20 % primerov. Bolnik ima ponavljajoče epizode napetega trebuha in slabo prenaša hranjenje. Slikanje s kontrastom je običajno diagnostično. Sindrom kratkega črevesa se razvije pri novorojenčkih, ki so zaradi NEC potrebovali obsežno resekcijo črevesa. Ti otroci potrebujejo dolgotrajno parenteralno prehrano, ki je povezana z zapleti (holestaza, katetrške okužbe) (5, 12, 20).

Kirurški NEC je neodvisni dejavnik tveganja za zaostanek v rasti in kombinirano nevrološko okvaro (slepota, gluhost, cerebralna para-

liza, zaostanek v psihomotornem in umskem razvoju) (5). Tretjina do polovica nedonošenčkov s kirurškim NEC ima pomembno okvaro v telesnem in duševnem razvoju (5).

Dolgoročen nevrološki izid je zlasti slab pri NEC, ki se razvije pri novorojenčku s prirojeno srčno napako. Zaostanek v razvoju je namreč znaten že na račun prirojene srčne napake, saj ima kar 70 % otrok s kompleksno prirojeno srčno napako vsaj blago ali kombinirano nevrološko okvaro (govor, motorični razvoj, vedenje, učenje) (5, 22, 40).

Preprečevanje

Kljub številnim raziskavam dobre in standardne strategije preprečevanja NEC še nimamo. Za preprečevanje NEC so bili predlagani številni pristopi: pozna uvedba enteralnega hranjenja, uporaba enteralnih antibiotikov, hranjenje z materinim mlekom, uporaba probiotikov in prebiotikov, uporaba različnih rastnih faktorjev, anticitokinskih sredstev in glukokortikoidov (6, 12).

Pozna uvedba enteralnega hranjenja kot poskus preprečevanja NEC izvira iz kliničnih izkušenj, da hitra uvedba polnega enteralnega hranjenja poveča verjetnost NEC (6). Novejši podatki kažejo, da je pozno uvajanje enteralnega hranjenja nevarno, ker je povezano z dolgotrajno parenteralno prehrano in njenimi zapleti kot tudi z atrofijo in povečano prepustnostjo črevesne sluznice (41). Pozna uvedba enteralnega hranjenja poveča težo NEC, če dole tega pride. Smiseln pristop je zgodnja uvedba trofičnega enteralnega hranjenja z majhnimi količinami materinega mleka in postopno večanje obrokov (42, 43). Izključna uporaba materinega mleka zniža incidenco NEC. Učinkovito zniža incidenco NEC tudi uporaba doniranega človeškega mleka (44).

Enotnih stališč med strokovnjaki glede uvajanja hranjenja ob prirojelih srčnih napakah še ni.

Rezultati več manjših študij so nakazovali, da enteralna uporaba aminoglikozidnih antibiotikov lahko zmanjša incidenco NEC, vendar se večina neonatalnih EIT zaradi nevarnosti razvoja odpornih mikroorganizmov tej strategiji izogiba. Podaljšana empirična uporaba intravenskih antibiotikov, ki je zelo pogosta praksa v neonatalnih EIT, incidenco NEC poveča (45).

Prospektivne randomizirane študije so v zadnjem desetletju preučevale učinke različnih probiotikov pri preprečevanju NEC. Nedavna multicentrična študija je pokazala, da probiotiki zmanjšajo incidenco NEC, niso pa zmanjšali smrtnosti zaradi NEC (46, 47). Prav tako so ugotavljali višjo incidenco sepse med novorojenčki, ki so prejeli probiotike, zlasti pri tistih s porodno težo pod 750 g (46). Pri uporabi probiotikov je potrebna previdnost. Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) za zdaj ni odobril dodajanja probiotikov nedonošenčkom. Probiotiki niso podvrženi natančnim pregledom kakovosti preparatov. Preden bomo lahko priporočili rutinsko probiotično profilakso v neonatologiji, morata biti učinkovitost in varnost podprti z vsaj eno veliko prospektivno randomizirano dvojno slepo študijo z enotnim protokolom in z natančno opredeljeno sestavo preparata (po standardih za zdravila) (6).

Druga možna strategija je dopolnjevanje hrane s t. i. prebiotiki (tj. snovmi, ki spodbujajo rast potencialno koristnih črevesnih mikrobov). Prebiotiki vključujejo inulin, galaktozo, fruktozo, laktulozo in kombinacije le-teh (48). Čeprav te snovi spremenijo čvrstost in pogostnost odvajanja blata, je njihova učinkovitost pri preprečevanju NEC nejasna. Prebiotiki zahtevajo začetno ustrezno kolonizacijo črevesa, ki pa je nedonošenčki z zelo nizko porodno težo običajno nimajo. Trenutno je na voljo zelo malo informacij, ki bi podpirale učinkovitost teh preparatov pri preprečevanju NEC (6, 48).

Enteralno dovajanje imunoglobulinov A in G je v preliminarnih kliničnih študijah zmanjšalo tveganje za razvoj NEC. Na žival-

skih modelih sta bila učinkovita pri znižanju incidence NEC tudi arginin in glutamin (6, 12). Raziskuje se vloga različnih rastnih faktorjev, od katerih trenutno največ obeta heparin vezoči epidermalni rastni faktor (angl. *heparin-binding epidermal growth factor*, HB-EGF), ki se naravno nahaja v amnijski tekočini in človeškem mleku. Spodbuja regeneracijo prebavil in deluje protivnetno. Na živalskih modelih zmanjša incidenco in smrtnost NEC (49). Pojavljajo se tudi poročila o uporabi inducirane sistemske hipotermije za zdravljenje nekrotizirajočega enterokolitisa (50).

Kljub številnim študijam so za zdaj edini učinkoviti in varni ukrepi za zmanjšanje incidence NEC preprečevanje prezgodnjega poroda, dojenje oz. hranjenje z materinim (ali doniranim človeškim) mlekom ter zgodnje trofično enteralno hranjenje skrajno nezrelih novorojenčkov (6, 12, 20).

ZAKLJUČEK

NEC je najpogostejše nujno gastrointestinalno stanje pri novorojenčkih, zlasti pri nedonošenčkih. Bolezen se pogosto začne in poteka hitro, začetni znaki so blagi in nespecifični. Smrtnost NEC je še vedno visoka, preživeli pa imajo pogosto dolgotrajne posledice. Zaradi fulminantnega poteka bolezni bomo v prihodnje verjetno lahko le malo zmanjšali smrtnost z novostmi v zdravljenju. V prihodnosti si lahko obetamo znižano obolevnost in smrtnost zaradi NEC predvsem na račun učinkovitega preprečevanja in zgodnjega prepoznavanja bolezni. Za doseg tega cilja pa je treba izboljšati znanje o sami patogenezi NEC. Veli obetajo najnovejše študije s področja genomi- in proteomike.

LITERATURA

1. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol*. 2003; 23 (4): 278-85.
2. Christensen RD, Gordon PV, Besner GE. Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half - today? *Fetal Pediatr Pathol*. 2010; 29 (4): 185-98.
3. Obladen M. Necrotizing enterocolitis - 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology*. 2009; 96 (4): 203-10.
4. Grave GD, Nelson SA, Walker WA, et al. New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. *Pediatr Res*. 2007; 62 (4): 510-4.

5. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005; 115 (3): 696–703.
6. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011; 364 (3): 255–64.
7. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, et al. Necrotizing enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006; 20 (6): 498–506.
8. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009; 44 (6): 1072–5.
9. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol*. 2007; 27 (8): 437–43.
10. Henry MC, Lawrence Moss R. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis: bringing evidence to the bedside. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14 (3): 181–90.
11. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, et al. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr*. 1990; 117 (1 Pt 2): S6–13.
12. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16 (3): 145–50.
13. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006; 117 (2): 137–42.
14. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr*. 1989; 115 (4): 646–51.
15. Muresan Z, Paul DL, Goodenough DA. Occludin 1B, a variant of the tight junction protein occludin. *Molec Biol Cell*. 2000; 11 (2): 627–34.
16. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2008; 63 (2): 117–23.
17. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, et al. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2010; 125 (4): 777–85.
18. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14 (3): 152–8.
19. Upperman JS, Potoka D, Grishin A, et al. Mechanisms of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14 (3): 159–66.
20. Ahmad I. Necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. In: Gomella TL, ed. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*. 6th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2009. p. 590–6.
21. Stapleton GE, Eble BK, Dickeson HA, et al. Mesenteric oxygen desaturation in an infant with congenital heart disease and necrotizing enterocolitis. *Tex Heart Inst J*. 2007; 34 (4): 442–4.
22. Giannone PJ, Luce WA, Nankiervs CA, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease. *Life Sciences*. 2008; 82 (7–8): 341–7.
23. Abreu MT. The Ying and Yang of bacterial signaling in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology*. 2010; 138 (1): 39–43.
24. Whitehouse JS, Riggle KM, Purpi DP, et al. The protective role of intestinal alkaline phosphatase in necrotizing enterocolitis. *J Surg Res*. 2010; 163 (1): 79–85.
25. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonged small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003; 111 (3): 529–34.
26. Ghirardello S, Lonati CA, Dusi E, et al. Necrotizing enterocolitis and red blood cell transfusion. *J Pediatr*. 2011; 159 (2): 354–5.
27. Martinez-Tallo E, Claire N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate*. 1997; 71 (5): 292–8.
28. Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI, et al. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr*. 1980; 96 (3 Pt 1): 447–51.
29. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978; 187 (1): 1–7.
30. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986; 33 (1): 179–201.
31. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis*. 2003; 16 (4): 349–55.
32. Young C, Sharma R, Handfield M, et al. Biomarkers for infants at risk for necrotizing enterocolitis: clues to prevention? *Pediatr Res*. 2009; 65 (5 Pt 2): 91R–97R.
33. Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiol Clin North Am*. 1999; 37 (6): 1187–98.
34. Epelman M, Daneman A, Navarro O, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2007; 27 (2): 285–305.

35. Gordon PV, Attridge JT. Understanding clinical literature relevant to spontaneous intestinal perforations. *Am J Perinatol.* 2009; 26 (4): 309–16.
36. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med.* 2006; 354 (21): 2225–34.
37. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, et al. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008; 248 (1): 44–51.
38. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, et al. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET trial. *J Pediatr Surg.* 2010; 45 (2): 324–8.
39. Sola JE, Tepas JJ, Koniaris LG. Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a meta-analysis. *J Surg Res.* 2010; 161 (1): 95–100.
40. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiology in the Young.* 2006; 16 (Suppl 1): 92–104.
41. Moss RL, Kalish LA, 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.
42. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009; 29 (1): 57–62.
43. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD002971.
44. McGuire W, Anthony M. Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants; systemic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88 (1): F11–4.
45. Cotten CM, Taylor S, Stoll BJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123 (1): 58–66.
46. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008; 122 (4): 693–700.
47. Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Triverdi A, et al. Probiotics reduce all-cause mortality in necrotizing enterocolitis: it is time to change practice. *Pediatrics.* 2010; 125 (5): 1068–70.
48. Sherman PM, Cabana M, Gibson GR, et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: proceedings from a global prebiotic summit meeting. *J Pediatr.* 2009; 155 (5): S61–70.
49. Feng J, El-Assal ON, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *J Pediatr Surg.* 2006; 41 (4): 144–9.
50. Higgins RD, Shankaran S. Hypothermia: novel approaches for premature infants. *Early Hum Dev.* 2011; 87 (Suppl 1): S17–8.

Prispelo 13. 10. 2011