Одобрено

Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан от « » 2022 года Протокол №

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ**

1. **ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**
	1. Код(ы) МКБ-10:

|  |  |
| --- | --- |
|  | **МКБ-10**  |
| **Код**  | **Название**  |
| Р77  | Некротический энтероколит плода и новорожденного  |

* 1. Дата разработки/пересмотра протокола: 2014 год (пересмотр 2021 год).

* 1. Сокращения, используемые в протоколе:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АД  | –  | артериальное давление  |
| АЧТВ  | –  | активированное частичное тромбопластиновое время  |
| ГВ  | –  | гестационный возраст  |
| ДВС  | –  | диссеминированное внутрисосудистое свертывание  |
| ИВЛ  | –  | искусственная вентиляция легких  |
| ЖКТ  | –  | желудочно-кишечный тракт  |
| КОС  | –  | кислотно - основное состояние  |
| НЭК  | –  | некротический энтероколит  |
| ОАК  | –  | общий анализ крови  |
| ОАП  | –  | открытый артериальный проток  |
| ППП  | –  | полное парентеральное питание  |
| РДС  | –  | респираторный дистресс-синдром  |
| СРБ  | –  | С-реактивный белок  |
| УЗИ  | –  | ультразвуковое исследование  |
| ЧСС  | –  | частота сердечных сокращений  |
| ЧД  | –  | частота дыхания  |
| PCO2  | –  | парциальное давление углекислого газа  |
| PO2  | –  | парциальное давление кислорода  |
| TPN  | –  | полное парентеральное питание  |

* 1. Пользователи протокола: неонатологи, детские анестезиологи-реаниматологи, неонатальные хирурги.

* 1. Категория пациентов: новорожденные.

* 1. Шкала уровня доказательности:

|  |  |
| --- | --- |
| А  | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию  |
| В  | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию  |
| С  | Когортные или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию  |
| D  | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов  |

* 1. **Определение:**

 **Некротический энтероколит (НЭК)** – неспецифическое воспалительное заболевание неустановленной этиологии с мультифакторным патогенезом, объясняющим развитие НЭК как результат гипоперфузии незрелой слизистой кишечника новорожденного, перенесшего перинатальную гипоксию и, как следствие, изменение кровотока в системе мезентериальных сосудов (1). Частота развития НЭК у новорожденных составляет 0,3–3 на 1000 живорожденных, обратно пропорциональна массе тела и гестационному возрасту новорожденного (чем меньше МТ и ГВ, тем чаще НЭК). У доношенных новорожденных частота НЭК 0,05 на 1 000 живорожденных (4-8).

* 1. **Клиническая классификация**

Клинико - рентгенологическая классификация в модификации.

В настоящее время активно применяется классификация НЭК по стадиям течения, предложенная J.M. Bell и соавт. (1978) [3], в модификации М. С. Walsh and R.M. Kliegman (1987).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадии течения НЭК  |  | Симптомы  |  |
| Соматические  | Со стороны ЖКТ  | Рентгенологические  |
|  I стадия — начальные проявления Подозреваемый НЭК | **1а**  | Неустойчивая t° тела, апноэ  | вздутие живота. Скрытая кровь в стуле.  | Кишечные петли выглядят обычно или слегка расширены, возможно появление уровней |
|  | **1б**  | Те же  | Те же + явная кровь в стуле  | Те же  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| II стадия — разгар заболевания   | **2а** обратимая стадия | Те же  | Те же + парез кишечника с реакцией (или без) на пальпацию брюшной полости  | Расширение петель кишечника с множественными горизонтальными уровнями, пневматоз кишечной стенки  |
| **2б** среднетяжелая форма, необратимая стадия | Тяжелое течение с симптомами системной интоксикации, умеренно выраженный ацидоз и тромбоцитопения  | Те же  | Те же + газ в портальной вене, асцит  |
| III стадия — развитие осложнений  | **3а п**рогрессирующий НЭК, тяжелая форма | Те же + смешанный ацидоз, тромбоцитопения, нейтропения, артериальная гипотензия, коагуляционные нарушения  | Генерализованныйперитонит, резкое вздутие живота, кровавый стул,парез кишечника с реакцией на пальпацию брюшной полости. Некроз кишечника без перфорации | Вздутие кишечника, множественные горизонтальные уровни в кишечнике, пневматоз кишечной стенки, газ в портальной вене, выраженный асцит  |
|  | **3б** прогрессирующий НЭК, перфорация | Те же + ДВС-синдром  | Симптомы Генерализованно го перитонита, резкое вздутие живота, кровавый стул, парез кишечника с реакцией на пальпацию брюшной полости. Перфорация кишечника.  | Вздутие кишечника, множественные горизонтальные уровни в кишечнике, пневматоз кишечной стенки, газ в портальной вене, выраженный асцит, пневмоперитонеум  |

1. **МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ**

**Диагностические критерии**: клиническая картина варьирует в широких пределах, состояние ребенка может ухудшиться внезапно или же клиническая картина некротического энтероколита может нарастать в течение нескольких дней. Необходимо рассмотреть вероятность развития некротического энтероколита при наличии следующих симптомов и признаков:

**Специфичные:**

* вздутие живота, сопровождающееся болезненностью;
* отек передней стенки живота;
* отсутствие или снижение перистальтики;
* аспират из желудка с желчью;
* наличие крови в стуле.

**Неспецифичные:**

* непереносимость кормления;
* вздутие живота;
* наличие слизи, «скрытой» крови.
* **Системные:**
* нестабильная температура;
* апноэ;
* стойкий ацидоз, тромбоцитопения, анемия, нейтропения;
* нарушения со стороны кардиоваскулярной системы: артериальная гипотензия;
* олигоурия, шок, симптом «белого пятна» > 3 сек и т.д.

 **Жалобы:**

* отказ и непереносимость молока;
* вздутие живота;
* наличие крови в стуле;
* отсутствие стула;
* срыгивание (с примесью или без желчи).

 **Анамнез: наличие факторов риска:**

* гестационный возраст: недоношенность;
* новорожденные <30 недель: некротический энтероколит часто происходит при отсутствии явных нарушений кровообращений кишечника;
* нарушение кровотока: антенатально диагностированный обратный кровоток в пупочной артерии или отсутствие этого кровотока;
* энтеральное питание - молочными смесями;
* ЗВУР с нулевым или ретроградным диастолическим кровотоком в артерии пуповины/маточной артерии;
* гемолитическая болезнь новорожденных (особенно после заменого переливания крови);
* врожденные пороки сердца;
* интранатальная асфиксия тяжелая и средней тяжести;
* клинико-анамнестические данные, свидетельствующие о повышенном риске развития бактериальной инфекции у плода и новорожденного.

 **Физикальное обследование**:

* ІА стадия: мраморность кожных покровов, склонность к брадикардии, единичные приступы апноэ, срыгивания, незначительное вздутие живота, слизистый стул без примесей крови (определяется по анализу кала на скрытую кровь);
* ІБ стадия: эпизоды брадикардии, единичные приступы апноэ, рвота желчью, потеря массы тела, лабильное АД, вздутие живота, стул урежается, слизистый с примесью крови (определяется визуально);
* ІІА стадия: прогрессирующе нарастают симптомы интоксикации, частые апноэ, брадикардия, мышечная гипотония, живот вздут, слабая перистальтика, стул малыми порциями, кровянисто-слизистый;
* ІІБ стадия: тяжелое состояние, апное, брадикардия, растянутая брюшная стенка, при пальпации диффузная болезненность живота. При осмотре - гепатоспленомегалия, стул кровянисто-слизистый, задержка стула;
* ІІІ стадия: состояние ребенка крайне тяжелое, летаргичный, гипотермия, олигоурия, дыхательная и сердечнососудистая недостаточность, выраженные симптомы токсикоза и дегидратации. Рвота кишечным содержимым, «кофейной гущей», инфекционно-токсическая желтуха, живот локально болезнен и резко увеличен в объеме за счет нарастающего асцита, отмечается отек и гиперемия передней брюшной стенки, стул отсутствует или скудный с примесью алой крови, анус сомкнут, легкая ранимость слизистой кишки. Перистальтика вялая или ее нет.

 **Лабораторные исследования:**

* **общий анализ крови** – анемия, нейтропения и тромбоцитопения;
* **Биохимический анализ крови:** гипонатриемия, гипоальбуминемия, высокий уровень СРБ; повышение мочевины, остаточного азота, повышение прокальцитонина >2 нг/мл; **Газовый состав крови:** смешанный или метаболический ацидоз, гипоксия и гипокарбонатемия, высокий уровень лактата;

**Электролиты сыворотки крови:**

* гипонатриемия, гипокальциемия, гипокалиемия;
* **Коагулограмма:** увеличение АЧТВ, тромбинового времени;
* **Бактериологическое исследование крови:** результат положительный;

**Анализ кала на скрытую кровь**: положительный;

 **Инструментальные исследования:**

Обзорная рентгенография органов брюшной полости:

* Расширение кишечных петель (стойкая, ригидная дилатация кишечника)
* Снижение газонаполнения и асимметричное расположение кишечных петель
* Газ в портальной системе
* дилатация и утолщение стенок кишечника;
* пневматоз (интрамуральный газ) кишечника – один из основных рентгенологических признаков некротического энтероколита;
* пневмоперитонеум: особенно в левой половине купола диафрагмы, (симптом «серпа») при перфорации кишки;
* Наличие газа в портальной системе;
* отсутствие газонаполнения в кишечных петлях
* токсическая делатация толстой кишки
* расширение желудка .

 **УЗИ органов брюшной полости:**

* І стадия: гепатомегалия, деформация желчного пузыря, утолщение его стенок с перифокальным отеком, застойная желчь, метеоризм, вялая перистальтика кишечника;
* ІІ стадия: снижение перистальтики в пораженных сегментах, неравномерная, умеренная дилатация петель кишечника, возможно минимальное количество жидкостного компонента между кишечными петлями по типу реактивного выпота;
* ІІІ стадия: выраженное локальное утолщение кишечной стенки, лоцируются инфильтраты симптом «мишени», между петлями кишечника и в полости малого таза нарастает количество жидкости в виде мелкодисперсной взвеси, фрагментарная дилатация кишечных петель, симптом «маятника», перистальтика отсутствует, пневматоз стенки кишки, распространение газа по системе воротной вены.

 **Показания для консультации узких специалистов:**

* осмотр неонатального хирурга для своевременного определения показаний к переводу в детское хирургическое отделение;
* осмотр невропатолога при наличии пороков развития ЦНС, двигательных нарушений, судорог, сопорозного состояния;
* осмотр кардиолога для исключения ВПС, признаков сердечно-сосудистой недостаточности.

 **2.1 Диагностический алгоритм:** *(схема)*

**Алгоритм диагностических действий при подозрении на НЭК**

Подозрение на НЭК

Наличие симптомов

Кал на скрытую кровь +

Исключить

энтеральное

питание

Ввести желудочный

зонд (

р

азмером F6

-

12).

Удалить пупочный

венозный и

катетер.

Мониторинг

чсс,чд, А.Д,

(

сатурация, стул,

диурез)

|  |
| --- |
| Консультация неонатального хирурга |

Обследование

-

лабораторное

КОС, ОАК, бак.посев крови,

кал на скрытую кровь, СРБ,

Прокальцитонин, сах

ар

,

крови

, коагулограмма

тромбиновое время, АЧТВ,

(

фибриноген)

.

УЗИ брюшной полости и

обзорная рентгенография

.

ППП,

антибактериальная

терапия, мониторинг.

Респираторная

терапия,

профилактика боли

.

 **Дифференциальный диагноз:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Диагноз**  | **Обоснование для дифференциальной диагностики**  | **Обследования**  | **Критерии исключения диагноза**  |
| Мекониальный илеус  | Снижения моторики кишечника  | 1.Неонатальный скрининг на муковисцедоз: иммунореактивный трипсин> 40 нг/мл; 2. Потовый тест: хлориды пота> 60 ммоль/л; 3. ДНК-тест мутации гена; 4. На R – ОБП: резко расширенные кишечные петли + участки кишечных петель обычного диаметра. В газовых скоплениях в нижних отделах живота видны гранулярные уплотнения | С первых суток жизни отсутствие или скудное отхождение «плотного» мекония. На 2-е сутки появляется рвота, становится неукротимой с примесью желчи, затем «каловая»; характерен вздутый живот, видимая кишечная перистальтика. Возможны осложнения: заворот кишечника, перфорация с развитием мекониевого перитонита. |
| ВПР желудочно-кишечного тракта. Высокая кишечная непроходимость (атрезия, стеноз 12 – перстной кишки.  | Снижения моторики желудка и непроходимость тонкого кишечника.  | R – ОБП в вертикальном положении: два газовых пузыря и два уровня жидкости – в желудке и в расширенном нисходящем отделе 12 – перстной кишки выше места стеноза. На боковых рентгенограммах 2 горизонтальных уровня, расположенных на разной высоте. При полной непроходимости кишечника в нижележащих отделах газ не определяется.  | С первых часов жизни обильная рвота с желчью. Быстрое развитие токсикоза. Вздутие живота в эпигастральной области и западение в остальных отделах. Меконий «скудный», отходит малыми порциями первые 2-3 дня, в последующие дни стула нет.  |
| ВПР. Врожденное нарушение фиксации кишечника. Синдром Ледда, изолированный заворот среднего отдела кишечника.  | Непроходимость кишечного тракта.  | На обзорной R – органов брюшной полости: наличие множества уровней жидкости в верхних отделах. Затемнение в нижних отделах живота (симптом «немой зоны»). Ирригография- при синдроме Ледда- очень высокое стояние слепой кишки, сигмовидная кишка лежит медиально, поперечная ободочная кишка укорочена, ниже обычного положения | С первых суток жизни ребенок беспокойный, рвота с примесью желчи. Прогрессивно нарастает токсикоз. Стул содержит много слизистых пробок, при синдроме Ледда отсутствие мекониевого стула. Живот равномерно вздут, усиленная перистальтика кишечника.  |

1. **ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ** **НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:** нет.
2. **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**
	1. Показания для плановой госпитализации: нет.
	2. Показания для экстренной госпитализации: развития некротического энтероколита при наличии **Неспецифичные, специфичных и системных симптомов.**

**5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ**

Лечение некротического энтероколита зависит от стадии заболевания и степени выраженности симптомов. Терапия складывается из консервативного и хирургического этапов.

При I а, б и II а стадиях некротического энтероколита показано консервативное лечение.

**Алгоритм терапевтических действий при подозрении на некротический энтероколит:**

**Тактика ведения ребенка при подтвержденном диагнозе некротического энтероколита при I стадии**

* исключение любой энтеральной нагрузки до восстановления функции пассажа по желудочно-кишечному тракту кишечника в среднем на 3-5 суток;
* декомпрессия желудка продолжить (диаметр зонда максимально допустимый у пациента данного веса), канюлю зонда расположить ниже уровня тела ребенка, проводить учет характера и количества отделяемого без активной аспирации содержимого;
* обеспечить венозный доступ;
* при дыхательной недостаточности - респираторная терапия (кислород терапия, СДППД, ИВЛ);
* парентеральное питание из расчета физиологической потребности ребенка данного веса и срока гестации;
* антибактериальная терапия;
* коррекция анемии, тромбоцитопении и дотация факторов свертывания крови по показаниям;
* динамический контроль метаболического и электролитного статуса по показаниям;
* динамический контроль лабораторных показателей не реже 1 раза в неделю;
* УЗИ органов брюшной полости не реже 2 раз в неделю (контроль), обязательно в случае клинического ухудшения состояния;
* обзорная рентгенография грудной и брюшной полостей в первый день каждые 12 часов ( по показаниям -назначается всегда ) , обязательно в вертикальном положении или латеропозиции в случае клинического ухудшения состояния.

**Тактика ведения ребенка при подтвержденном диагнозе некротического энтероколита при II стадии**

* исключение любой энтеральной нагрузки на 7 суток;
* дренирование желудка продолжить (диаметр зонда максимально допустимый у пациента данного веса), канюлю зонда расположить ниже уровня тела ребенка, проводить учет характера и количества отделяемого;
* обеспечить венозный доступ (центральный венозный катетер);
* при дыхательной недостаточности – респираторная терапия (кислород терапия, СРАР, ИВЛ) для нормализации парциального напряжения кислорода и углекислого газа в крови;
* кардиотропная и/или вазопрессорная терапия при нарушениях центральной гемодинамики;
* обезболивание наркотическими аналгетиками при болевом синдроме;
* парентеральное питание из расчета физиологической потребности ребенка данного веса и срока гестации с увеличением объема для коррекции

патологических потерь; • антибактериальная терапия;

* коррекция анемии, тромбоцитопении и дотация факторов свертывания крови по показаниям;
* динамический контроль метаболического и электролитного статуса;
* динамический контроль лабораторных показателей не реже 2 раз в неделю;
* УЗИ органов брюшной полости не реже 2 раз в неделю (контроль), обязательно в случае клинического ухудшения состояния;
* обзорная рентгенография грудной и брюшной полостей через 48 часов после установленного диагноза, затем 1 раз в неделю (допустимо в горизонтальном положении при клинически спокойном течении), обязательно в вертикальном положении или латеропозиции в случае клинического ухудшения состояния.

**Энтеральное питание в терапии некротического энтероколита**

* энтеральную нагрузку начинают НЭК I на 5 день, НЭК II - на 7 день, при достижении клинико-лабораторного улучшения;
* признаки улучшения - нет вздутия и болезненности живота, отсутствие патологического отделяемого из желудка, разрешение пареза кишечника, появление самостоятельного стула, нормализация лабораторных показателей, отсутствие УЗИ-признаков активного воспаления кишечной стенки, асцита, восстановление перистальтики кишечника;
* для стартового кормления предпочтительно использование грудного (материнского) молока;
* энтеральное вскармливание начинают с объема 10 мл/кг/сутки с контролем усвоения, без наращивания в течение первых трех суток;
* контроль остаточного содержимого желудка у пациентов на зондовом питании проводят по индивидуальным показаниям;
* при двукратном и более превышении полученного за контрольный период объема, появлении патологических примесей (кровь, застойное содержимое) питание следует прекратить;
* у недоношенных детей без сосательного рефлекса питание предпочтительно вводить в желудок через зонд;
* сроки расширения питания и перехода к периодическому болюсному режиму также индивидуальны, зависят от усвоения объема.

При IIIА стадии в зависимости от результата проведенного консервативного лечения рассматривается необходимость хирургического вмешательства. При IIIВ стадии – хирургическое вмешательство.

* 1. **Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента** (*схемы, алгоритмы*):

В случае выявления больного ребенка с НЭК 1-2а степени в родовспомогательном учреждении первого уровня– обеспечить экстренный перевод в родовспомогательную организацию 3-го уровня; В случае выявления больного ребенка с НЭК 1-2а степени в родовспомогательном учреждении 2 уровня – обеспечить консультацию хирурга, при 2а, б и 3 степени - перевод в экстренное хирургическое отделение (неонатальные хирургические койки) детских медицинских организаций.

* 1. **Немедикаментозное лечение:**

Соблюдение строгого лечебно-охранительного режима. При подозрении на НЭК немедленно:

* прекратить энтеральное кормление;
* установить назогастральный зонд (F6-10) для обеспечения свободного оттока содержимого желудка – декомпрессия кишечника;
* удалить пупочный венозный и артериальный катетер;
* термоконтроль,
* не допускать шума, громких разговоров, яркого света в палате.
* респираторная терапия − поддержание оптимальной оксигенации рО2 (при дотации кислорода – SpO2 необходимо поддерживать в пределах 90-95%); − поддержание оптимальной вентиляции (рСО2).

**5.3 Медикаментозное лечение:**

**Инфузионная терапия и поддержание гемодинамики**

* у недоношенных новорожденных начинать внутривенное введение жидкости по 70-80 мл/кг в день с поддержанием в инкубаторе повышенной влажности (60-80%) для снижения неощутимых потерь жидкости и развития гиповолемии;
* у недоношенных объем инфузии и электролитов должен рассчитываться индивидуально, допуская 2,4-4% потери массы тела в день;
* прием натрия должен быть ограничен в первые несколько дней жизни и начать после начала диуреза с внимательным мониторингом баланса жидкости, уровней электролитов и массы тела;
* объем инфузионной терапии определяется признаками гиповолемии и сниженного сердечного выброса: снижение артериального давления, симптом белого пятна (более 3-х секунд), холодные конечности, тахикардия/брадикардия, олигоурия, нарастание ацидоза и гипернатриемия;
* наличие отеков не является противопоказанием к ограничению объема инфузии, так как они обусловлены повышенной проницаемостью сосудов, потери жидкости в третье пространство и в ЖКТ, вследствие чего ОЦК может оставаться сниженным;
* парентеральное питание следует начинать с первого дня заболевания;
* при снижении диуреза менее 1 мл/кг/час назначается фуросемид в дозе 1 мг/кг под контролем диуреза;
* в течение суток проводится постоянный мониторинг АД, ЧСС, ЧД, сатурации крови, диуреза, массы тела, желудочного содержимого, стула.

С целью поддержания гемодинамики назначаются кардиотонические препараты: допамин, добутамин.

При снижении уровня электролитов в сыворотке крови внутривенно вводится натрий 1-2 мэкв/кг/сутки, калий 1-3 ммоль/кг/сутки, кальций 2 ммоль/кг/сутки.

**Антибактериальная терапия**

Антибактериальные препараты подбирают индивидуально в каждом случае при участии клинического фармаколога в соответствии со следующими принципами:

* комбинация препаратов должна охватывать весь спектр микроорганизмов, поскольку в развитии НЭК чаще всего участвует их ассоциация – антимикробные средства с преимущественным действием против грамотрицательных, грамположительных бактерий и анаэробных микроорганизмов;
* с целью усиления антианаэробного звена в терапию должен быть введен метронидазол;
* при назначении препаратов следует учитывать результаты микробиологических посевов, а также типичную для отделения госпитальную микрофлору;
* контроль эффективности подобранной комбинации антибактериальных препаратов проводят через 48-72 часа после начала терапии с последующим продолжением или сменой;
* антибактериальные препараты применяют до устойчивой стабилизации клинико-лабораторного статуса и восстановления функций ЖКТ, НЭК I в течение 5 дней, НЭК II не менее 10 дней;

**Коррекция гемостаза:**

* при ДВС – синдроме проводится переливание свежезамороженной плазмы 10-15 мл/кг;
* при тромбоцитопении <30×10 /л назначается тромбоцитарная масса 10-15 мл/кг;
* при коагулопатии, связанной с дефицитом витамина К1 - введение витамина К1 внутримышечно недоношенным детям в дозе 0,5 мг, доношенным – 1 мг.

 **Болевой синдром**

* лечение болевого синдрома проводится наркотическими анальгетиками;
* контроль болевого синдрома проводится по адаптированной шкале оценки боли у новорожденного N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale, 2000).

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название лекарственных средств МНН**  | **Форма выпуска, дозирование**  | **Длительность курса лечения**  | **Уровень доказательности**  |
| Стандартный препарат для парентерального питания (G13E) | Эмульсия для инфузии (12.5% липиды, 5.9% раствор аминокислот с электролитами, 50% раствор глюкозы) – расчет по онлайн калькулятору | Постоянно, до полного перехода на энтеральное кормление  | D |
| Комплекс аминокислот для парентерального питания  | раствор для инфузии 1 – 4 г/кг/сут  | Постоянно, до полного перехода наэнтеральное кормление  | D  |
| Жировые эмульсии  | эмульсия для инфузии 1 – 3,5 г/кг/сут  | Постоянно, до полного перехода на энтеральное кормление  | D  |
| Глюкоза 10%, 40%,  | раствор для инфузии 6–12 мг/кг/мин  | Постоянно, до полного перехода на энтеральное кормление  | D  |
| Раствор кальций глюконата 10%  | раствор для инъекций 1–2 ммоль/кг  | Постоянно, до полного перехода на энтеральное кормление  | D  |
| Раствор натрий хлорида 0,9%,  | зависит от уровня Na  | Постоянно, до полного перехода на энтеральное кормление  | D  |
| Раствор калий хлорида 4,0%  | 1 ммоль/кг  | Постоянно, до полного перехода на энтеральное кормление  | D  |
| Антибактериальная терапия  |  |
| Ампициллин  | Порошок для приготовления инъекционного раствора 50 – 100 мг/кг  | 2 раз в сутки  | А  |
| Гентамицин  | раствор для в/в и в/м введения. 2,5 – 4 мг/кг/сут  | 1 раз в 36 часов  | А  |
| Метронидазол  | раствор для в/в введения, в зависимости от возраста и массы тела 7,5 мг/кг в/в.  | 2 раз в сутки  | А  |

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название лекарственных средств МНН**  | **Форма выпуска, дозирование**  | **Длительность курса лечения**  | **Уровень доказательности**  |
| Добутамин  | раствор для инфузий 5–20 мкг/кг/мин  | Постоянная внутривенная инфузия, подбор дозы в зависимости от клинического ответа и динамики показателей по ЭхоКГ  | D  |
| Допамин  | раствор для инфузий 5–20 мкг/кг/мин  | Постоянная внутривенная инфузия, подбор дозы в зависимости от клинического ответа  | D  |
| [Эпинефрин](https://www.vidal.ru/drugs/molecule/360)  | раствор для инъекций 0,05– 1,0 мкг/кг/мин  | Постоянная внутривенная инфузия, подбор дозы в зависимости от клинического ответа  | D  |
| Норэпинефрин  | раствор для в/в введения, концентрат для приготовления раствора для в/в введения 0,1–0,3 мкг/кг/мин  | Постоянная внутривенная инфузия, подбор дозы в зависимости от клинического ответа и динамики показателей по ЭхоКГ  | D  |
| Наркотические анальгетики  |  |
| Морфина гидрохлорид  | раствор для инъекций 1%\* – в/в болюсно 0,05–0,2 мг/кг, в/в капельно 0,1–0,15 мг/кг/ч.  | по шкале оценки боли – 7 – 10 балла  | D  |
| Фентанил  | раствор для в/в и в/м введения 0,005% – в/в болюсно до 5–10 мкг/кг, в/в капельно 1 – 5мкг/кг/ч.  | по шкале оценки боли – 7 – 10 балла  | D  |

**5.4 Хирургическое вмешательство:**

* дренирование брюшной полости (парацентез);
* локальная резекция измененного участка кишки с созданием двойной энтеро/колостомы.

Выбор вида операции зависит от состояния ребенка и массы тела:

* если масса тела ребенка <1500 гр. или состояние ребенка не стабильное – необходимо рассмотреть временное использование перитонеального дренажа. При выполнении этой процедуры в пределах отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, необходимо обеспечить адекватное обезболивание.
* если масса тела ребенка> 1500 гр. или состояние ребенка стабильное – необходимо рассмотреть проведения лапаротомии.

 **Показания к хирургическому лечению**

* прогрессивное ухудшение общего состояния;
* наличие опухолевидного образования в брюшной полости;
* воспалительные изменения брюшной стенки;
* лабораторные показатели: остро возникшая тромбоцитопения, нарушения в коагулограмме, тяжелая гипонатриемия, стойкий метаболический ацидоз;
* рентгенологические признаки в виде статичной петли кишки, асцит, газ в портальной вене, пневмоперитонеум;
* пневмоперитонеум или наличие доказательств перфорации кишечника; NB! Перед проведением операции следует оценить свертывающую систему крови и восполнить объем циркулирующей крови.
* Абдоминальный парацентез: О некрозе кишечной стенки свидетельствуют следующие данные: мутная жидкость коричневого цвета, выявление при окраске по Грамму внеклеточных бактерий, большое число лейкоцитов, преобладание нейтрофилов  — более 80%

**Профилактические мероприятия**

* адекватное энтеральное питание с учетом гестационного возраста, раннее трофическое питание грудным молоком;
* предпочтительно применение грудного молока;
* снижение риска ишемии кишечной стенки – коррекция гиповолемии,

гипоксии и гипотензии;

* антенатальная стероидная профилактика.

**5.5 Дальнейшее ведение:**

* через 21 – 28 дней проводится рентгенологическое обследование отключенных отделов кишечника. При хорошей их проходимости все стомы закрывают одновременно. Если проходимость в каком–либо отделе нарушена (обычно в результате рубцовых изменений), этот отдел оставляют отключенным, но во время операции проводят пластику зоны рубцового сужения кишки или экономную резекцию измененного участка с наложением анастомоза. После повторного рентгенологического обследования через 14 – 16 дней после операции этот отдел кишки "включают" в пищеварение – закрывают стому.

**После выписки из стационара**

* осмотр педиатра, в течение первого месяца 1 раз в неделю, далее до 6 месяцев 1 раз в 2 недели, в 6-12 месяцев - 1 раз в месяц;
* осмотр детского хирурга в первый месяц 1 раз в неделю, далее до 6 месяцев 1 раз в месяц, в 6-12 месяцев 1 раз в квартал;
* другие специалисты по показаниям и в декретированные сроки.
* **Медицинская реабилитация:**
* реабилитационное лечение детей включает мероприятия, направленные на нормализацию всех функций организма, и обеспечение ребенку приемлемого качества жизни;
* Пациенты с НЭК имеют целый комплекс других видов патологии. Пациенты с НЭК должны регулярно осматриваться неврологом, окулистом, пульмонологом. Пациенты со стомой у детского хирурга.
* Введение дополнительного питания детям, перенесшим НЭК, так же должно учитывать степень незрелости и сопутствующие состояния.

**5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:**

* усвоение энтерального питания;
* активное сосание;
* нормальная температура тела;
* прибавка массы тела (15-20 г/кг в сутки);
* мягкий живот, безболезненный при пальпации;
* стул без патологических примесей и изменений.

**5.7** **ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

 **Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

1) Жубанышева Карлыгаш Биржановна – PhD., профессор, заведующая курса неонатологии НАО «Казахстанско-Российский Медицинский Университет»

2) Байгазиева Гульжан Жолдасхановна - к.м.н., доцент кафедры неонатологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Асфендиярова»

3) Ерекешов Асылжан Абубакирович - к.м.н., профессор кафедры детской хирургии НАО «Медицинский университет Астана»

4) Божбанбаева Нишангуль Сейтбековна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Асфендиярова»

5) Байгуттиева Айжан Азимбаевна - врач-неонатолог отделения неонатологии и хирургии новорожденных АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», врач высшей категории

**6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**6.3** **Рецензент:** Джаксалыкова Куляш Каликановна- д.м.н., зав.кафедрой неонатологии НАО «Медицинский университет Астана»

 **6.4** **Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**7**.**Список использованной литературы:**

1. Stoll BJ. Epidemiology of necrotising enterocolitis. Clin Perinatol 1994;21: 205218;
2. Necrotizing Enterocolitis Have We Made Any Progress in Reducing the Risk? Leslie A. Parker, PhD, NNP-BC. Advances in Neonatal Care • Vol. 13, No. 5 • pp. 317324.
3. [Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol 2017; 41:70.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/1)
4. [Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med 1984; 310:1093.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/2)
5. [Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. Am J Perinatol 2008; 25:111.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/5)
6. [Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001; :CD000405.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/6)
7. [Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. Lancet 2006; 368:1271.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/7)
8. [Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK Jr, et al. Anaerobic antimicrobial therapy after necrotizing enterocolitis in VLBW infants. Pediatrics 2015; 135:e117.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/8) 9) [Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD007448.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/9) 10) [Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50:133.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/10)
9. [Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/14)

[Pediatr Radiol 2018; 48:658.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/14)

1. [Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, et al. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. Am Surg 2015; 81:438.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/16) 13) [Khalak R, D'Angio C, Mathew B, et al. Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis. J Perinatol 2018; 38:1644.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/18) 14) [Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. J Am Coll Surg 2014; 218:1148.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/19)
2. [Yanowitz TD, Sullivan KM, Piazza AJ, et al. Does the initial surgery for necrotizing enterocolitis matter? Comparative outcomes for laparotomy vs. peritoneal drain as initial surgery for necrotizing enterocolitis in infants <1000 g birth weight. J Pediatr Surg 2019; 54:712.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/26)
3. [Hau EM, Meyer SC, Berger S, et al. Gastrointestinal sequelae after surgery for necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019; 104:F265.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/27)
4. [Heida FH, Loos MH, Stolwijk L, et al. Risk factors associated with postnecrotizing enterocolitis strictures in infants. J Pediatr Surg 2016; 51:1126.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/31)
5. [Wiland EL, South AP, Kraus SJ, Meinzen-Derr J. Utility of gastrointestinal fluoroscopic studies in detecting stricture after neonatal necrotizing enterocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59:789.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/34)
6. [Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, et al. Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure. J Pediatr 2012; 160:54.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/38)
7. [Duro D, Kalish LA, Johnston P, et al. Risk factors for intestinal failure in infants with necrotizing enterocolitis: a Glaser Pediatric Research Network study. J Pediatr 2010; 157:203.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/39)
8. [Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. J Pediatr Surg 2009; 44:1072.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/40)
9. [Clark RH, Gordon P, Walker WM, et al. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. J Perinatol 2012; 32:199.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/43)
10. [Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, et al. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. J Perinatol 2012; 32:194.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/44)
11. [Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. Pediatrics 2005; 115:696.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/47)
12. [Hong CR, Fullerton BS, Mercier CE, et al. Growth morbidity in extremely low birth weight survivors of necrotizing enterocolitis at discharge and two-year follow-up. J Pediatr Surg 2018; 53:1197.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/48)
13. [Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92:F193.](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management/abstract/49)
14. Dr R Thomas (SpR Paeds), Miss S Singh (Paed Surg Staff), Pam Duffin (Practice Development Nurse, Neonatal Unit), (NNUH) Grade). Revised by – Mr Ashish Minocha, Consultant Paediatric & Neonatal Surgeon, (NNUH) Joint Trust Guidelines for the Management of Necrotising Enterocolitis in Neonates & Infants, 27/05/2015; 28) European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update David G. Sweet a Virgilio Carnielli c Gorm Greisen d Mikko Hallman e Eren Ozek f Richard Plavka g Ola D. Saugstad h Umberto Simeoni i Christian P. Speer j Maximo Vento k Henry L. Halliday 2011.
15. [Yu-Ting Jin,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jin%20YT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31065543) [Yue Duan,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Duan%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31065543) [Xiao-Kai Deng,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Deng%20XK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31065543) and [Jing Lin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lin%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31065543) Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants – an updated review [World J Clin Pediatr.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6477149/) 2019 Apr 9; 8(2): 23–32.
16. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Fewtrell M, Mis NF, Hojsak I, Hulst J, Indrio F, Lapillonne A, Mlgaard C, Embleton N, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Jul;63(1):123-9/
17. Newborn Vitamin K Prophylaxis: A Historical Perspective to Understand Modern

Barriers to Uptake. Majid A, Blackwell M, Broadbent RS, Barker DP, Al-Sallami HS,

Edmonds L, Kerruish N, Wheeler BJ.Hosp Pediatr. 2019 Jan;9(1):55-60/

1. Position Statement: Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns: A joint statement of the Canadian Paediatric Society and the College of Family Physicians of Canada.Ng E, Loewy AD. Can Fam Physician. 2018 Oct;64(10):736-739.
2. Rationale of Probiotic Supplementation during Pregnancy and Neonatal Period. Baldassarre ME, Palladino V, Amoruso A, Pindinelli S, Mastromarino P, Fanelli M, Di Mauro A, Laforgia N. Nutrients. 2018 Nov 6;10(11):1693. doi: 10.3390/nu10111693/ 34) Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety.Bi LW, Yan BL, Yang QY, Li MM, Cui HL. Medicine (Baltimore). 2019 Oct;98(41):e17521.

35) Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. Pärtty A, Rautava S, Kalliomäki M. Nutrients. 2018 Nov 29;10(12):1836. doi: 10.3390/nu10121836/ 36) Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirotta M, Morley CJ, Garland SM; ProPrems Study Group. Pediatrics. 2013 Dec;132(6):1055-62. doi: 10.1542/peds.2013-1339. Epub 2013 Nov 18.

1. Addressing safety concerns of probiotic use in preterm babies. Fleming PF, Berrington JE, Jacobs SE. Early Hum Dev. 2019 Aug;135:72-74. doi:

10.1016/j.earlhumdev.2019.05.016. Epub 2019 May 30. PMID: 31155280 Review.

1. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. Underwood MA. J Pediatr Surg. 2019 Mar;54(3):405-412. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.055. Epub 2018 Sep 6.
2. Probiotic strategies to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a metaanalysis. Bi LW, Yan BL, Yang QY, Li MM, Cui HL. Pediatr Surg Int. 2019 Oct;35(10):1143-1162. doi: 10.1007/s00383-019-04547-5. Epub 2019 Aug 16.
3. Immunonutrition for Preterm Infants. Walsh V, McGuire W. Neonatology.

2019;115(4):398-405. doi: 10.1159/000497332. Epub 2019 Apr 11.

1. Robinson D.T., Martin C.R. Fatty acid requirements for the preterm infant // Semin. Fetal Neonatal Med. 2017. Vol. 22. P. 8–14.
2. Koletzko B., Shamir R., Ashwell M. Quality and safety aspects of infant nutrition // Ann. Nutr. Metab. 2012. Vol. 60. P. 179–184.
3. Delplanque B., Gibson R., Koletzko B. et al. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015. Vol. 61, N 1. P. 8–17.
4. Gorelik K.D., Gorelik Yu.V., Dmitriev A.V., Bykov K.V. Fatty acids as part of lipid emulsions for parenteral nutrition in neonatology. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (1): 54–60. doi: 10.24411/2308-2402-2019-11007. (in Russian) Received 30.11.2018. Accepted 15.02.2019.
5. Parenteral nutrition of prematurity. Clinical recommendations / edited by N. N. Volodin. Prepared by Russian Association of Perinatal Medicine Professionals in conjunction with the Association of Neonatologists 2015.
6. Koletzko B., Goulet O., Hunt J., Krohn K., Shamir R. for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. Guidelines on Paediatric Parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

(ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paeditric Research (ESPR). J. Pediatr. Gastroenterol.Nutr. 2005; 41: Suppl.2: S1‑S87. DOI: 10.1097/01.

1. Шмаков А.Н., Александрович Ю.С., Степаненко С.М. Протокол. Нутритивная терапия детей в критических состояниях. Анестезиология и реаниматология. 2017; 62(1): 14-23.
2. Patel P., Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2017; 22 (1): 2–7.
3. Moyses H.E., Johnson M.H., Leaf A.A., Cornelius V.R. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systemic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2013; 97: 816–26.
4. Kleinman R.E. Pediatric nutrition handbook. 7th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2014: 86–121.
5. Hay W.W. Jr. Strategies for feeding the preterm infant. Neonatology. 2008; 94: 245–54. 8.
6. Mundy C., Bhatia J. Feeding the preterm infant. In: C.D. Berdanier, J.T. Dwyer, D. Heber (eds). Handbook of Nutrition and Food. Boca Raton, FL: CRC Press, 2014: 279–90.
7. American Academy of Pediatrics. Pediatric nutrition handbook. 7th ed. Elk Grove Village, 2014.
8. Fischer C.J., Maurcort-Boulch D., Essomo Megnier-Mbo C.M., Remontet L., et al. Early parenteral lipids and growth velocity in extreme low birth weight infants. Clin Nutr. 2014; 33: 502–8.
9. Park H.W., Lee N.M., Kim J.H., Kim K.S., et al. Parenteral fish oilcontaining lipid emulsion may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. J Nutr. 2015; 145: 277–83.
10. N.P. Molokanova, L.K. Gavrikov. Application of Parenteral Nutrition in

Premature Infants. Current Pediatrics. 2015; 14 (2): 207–211. doi:

10.15690/vsp.v14i2.1288).

1. Garcia L. V., Erroz I. O., Freive M. M., Manuzuri A. P., Souto A. B., Pico M. L., Bermudez J. M. Early aggressive nutrition in very preterm infants. Anales de Pediatria. 2012; 76 (3): 127–132.
2. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. J Pediatr. 2010;156(4):562–567
3. Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practices and necrotizing enterocolitis. Clin 22 Perinatol 2013; 40:1-10.
4. Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases/ ed. by G.Buonocore, R.Bracci, M.Weindling – Springer-Verlag Italia. – 2012, 1348 p.
5. Wendy H. Y, Amuchou Singh Soraisham, Vibhuti S. S et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Pediatrics 2012; 129:298-304.
6. Караваева С.А. Хирургическое лечение некротического энтероколита: Дис. ... д-ра мед. наук / С.А. Караваева. – СПб.; 2002.
7. Подкаменев А.В. Патогенез и лечение язвенно-некротического энтероколита и перфораций желудочно-кишечного тракта у новорожденных: Дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Подкаменев. – Иркутск; 2008.
8. Katheleen M., Moss L. Necrotizing enterocolitis. Clinics in perinatology 2012; 387—401
9. Федоров Д.А. Хирургическое лечение некротизирующего энтероколита у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс. канд. мед. наук. Омск 2012; 23.