

PRACA POGLĄDOWA

# MARTWICZE ZAPALENIE JELIT NOWORODKÓW – AKTUALNE POGLĄDY NA ZAPOBIEGANIE I LECZENIE WEDŁUG EBM

## NECROTIZING ENTEROCOLITIS – CURRENT VIEW ON PREVENTION AND TREATMENT ACCORDING TO EVIDENCE BASED MEDICINE

✉ SVETLANA SIMONOVA, IWONA MARUNIAK-CHUDEK

Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach



Iwona Maruniak-Chudek  
Klinika i Oddział Intensywnej Terapii  
i Patologii Noworodka  
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka  
im. św. Jana Pawła II, SPSK6  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. Medyków 16, 40-752 Katowice  
Tel.: 32 207 17 80, Fax: 32 207 17 81  
ich@mp.pl

Wpłynęło: 08.10.2018  
Zaakceptowano: 09.11.2018  
Opublikowano on-line: 15.11.2018

Cytowanie: Simonova S, Maruniak-Chudek I. Martwicze zapalenie jelit noworodków – aktualne poglądy na zapobieganie i leczenie według EBM. Postępy Neonatologii 2018;24(2):135–142.  
doi: 10.31350/postepyneonatologii/2018/2/PN2018013

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.  
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

### STRESZCZENIE:

Martwicze zapalenie jelit jest jedną z najcięższych chorób populacji noworodków, charakteryzującą się wysoką umieralnością i znacznym odsetkiem długoterminowych powikłań. Zapobieganie tej patologii i skuteczne leczenie należy do największych wyzwań współczesnej neonatologii na całym świecie. Stosowane od lat metody prewencji i terapii charakteryzują się różną skutecznością, a na ostateczny wynik leczenia wpływa wiele czynników. Autorzy publikacji zestawili dotychczasową wiedzę w omawianym temacie, koncentrując się na doniesieniach medycyny opartej na faktach.

**SŁOWA KLUCZOWE:** martwicze zapalenie jelit, NEC, zapobieganie, leczenie, zabiegi chirurgiczne, drenaż otrzewnej

### ABSTRACT:

Necrotizing enterocolitis is one of the most serious diseases of the newborn population, characterized by high mortality rate and a significant percentage of long-term medical consequences. Preventing this pathology and effective treatment are one of the greatest challenges of modern neonatology around the world. The methods of prevention and therapeutic approaches are characterized by different efficacy, and the final result of medical management is influenced by many factors. The authors of the publication have collected the current knowledge on the discussed topic, focusing on reports of evidence-based medicine.

**KEY WORDS:** necrotizing enterocolitis, NEC, prevention, treatment, surgical procedures, peritoneal drainage

## WSTĘP

Martwicze zapalenie jelit (NEC, ang. necrotizing enterocolitis) noworodków to poważna choroba przewodu

pokarmowego, a następnie całego organizmu, i druga co do częstości przyczyna zgonu w populacji urodzonych przedwcześnie [1]. Zachorowalność szacowana jest na 10–15%, a śmiertelność dochodzi do 20–40% [2].

Noworodki i niemowlęta, które przeżyją NEC, często cierpią na poważne choroby i dysfunkcje dotyczące zarówno przewodu pokarmowego (np. zespół krótkiego jelita), jak i innych narządów czy układów. Często rozpoznawane jest opóźnienie neurorozwojowe. Zarówno etiologia schorzenia, jak i sposoby zapobiegania nie są całkowicie poznane i wciąż stanowią cel toczących się projektów badawczych. Również metody terapeutyczne, chociaż od lat stosowane, podlegają dyskusji i retrospektywnym analizom efektów leczenia. Szczególnie w dobie medycyny opartej na faktach (EBM, ang. evidence based medicine) istotne staje się implementowanie do schematów diagnostyczno-terapeutycznych metod dobrze poznanych i charakteryzujących się najwyższą skutecznością przy najniższym prawdopodobieństwie wystąpienia skutków ubocznych. Poniżej przedstawiamy przegląd dostępnych opracowań według zasad EBM dotyczących dwóch istotnych zagadnień związanych z martwiczym zapaleniem jelit. Autorki dokonały przeglądu publikacji medycznych dostępnych głównie w bazach PubMed i Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) datowanych do końca pierwszego półrocza 2018 roku. W podsumowaniach bazy Cochrane brane są pod uwagę projekty randomizowane lub quasi-randomizowane, na podstawie których możliwe jest podanie zaleceń i rekomendacji.

## ZAPOBIEGANIE

Przyczyny wystąpienia NEC są zwykle złożone, a za najczęstsze podłoże przyjmuje się niedojrzałość organizmu, brak podaży enteralnej pokarmu, dysbiozę jelit, przetrwały przewód tętniczy (PDA, ang. persistent ductus arteriosus) istotny hemodynamicznie i zakażenie uogólnione.

Podaż prenatalna steroidów obniża częstość powikłań związanych z wcześniactwem, w tym NEC, o 50%, a podsumowanie badań opublikowane przez Roberts i wsp. [3] nie wskazywało, aby dodatkowe czynniki, takie jak stan zapalny błon owodniowych, nadciśnienie tętnicze u matki, ciąża mnoga, rodzaj i krotkość podawanego steroidu, wpływały na wyniki terapii. W analizie uwzględniono liczną grupę prawie 5 tys. pacjentów biorących udział w 10 obserwacjach klinicznych. Uznano, że aktualnie nie ma konieczności prowadzenia dodatkowych badań dla pojedynczego kursu steroidów w pojedynczych ciążach, ale zasadne byłoby zbadanie ich działania w sytuacjach szczególnych, z uwzględnieniem grup ryzyka, np. chorioamnionitis czy nadciśnienia u matki, jak również porównania różnych leków i odstępu czasowego pomiędzy podażą a porodem.

Efekt podaży steroidów po urodzeniu dziecka oceniany jest w zależności od czasu podania. Opracowanie wg Halliday i wsp. [4] nie wykazało istotnego wpływu podania steroidów (deksametazon w 20 pracach, hydrokortyzon

w 8 publikacjach, łącznie 3740 pacjentów) na częstość NEC, przy podaży wczesnej do 8. doby życia (dbż). Raportowano jednak występowanie krwawień z przewodu pokarmowego lub perforacji jelit czasowo skorelowanych z podaniem leku. Natomiast podaż późna (>7 dbż) [5] nie wiązała się z częstością występowania NEC, nie chroniąc przed nim, ale też nie zwiększając ryzyka jego wystąpienia. Podobnie jak w poprzednim podsumowaniu, obserwowano w badanej populacji częstsze występowanie zakażeń i krwawień z przewodu pokarmowego. Spostrzeżenia te skłaniają do rekomendowania późnej steroidoterapii wyłącznie u najtrudniejszych klinicznie pacjentów, których uwolnienie z wentylacji mechanicznej nie jest innymi sposobami możliwe.

Brak żywienia enteralnego jest uważany za poważny czynnik ryzyka wystąpienia NEC. Pomimo powszechnej w neonatologii opinii o negatywnych skutkach braku podaży pokarmu na stan przewodu pokarmowego (gorsza adaptacja czynnościowa, atrofia nabłonka jelitowego, wydłużenie okresu podaży parenteralnej i zwiększenie ryzyka wystąpienia powiązanych z nią zaburzeń metabolicznych czy zakażenia) wprowadzanie żywienia enteralnego u wcześniaków poniżej 32. tygodnia ciąży (t.c.) lub z bardzo małą masą urodzeniową (<1500 gramów, ang. very low birth weight, VLBW) jest często opóźnione z obawy przed NEC. Tak zwany „NEC terror” skłania do zbyt łatwej rezygnacji z podaży enteralnej pokarmu czy zwiększania jego ilości, gdy pojawiają się wzdęcia, zalegania żołądkowe lub krew utajona w stolcu, chociaż obecność tej ostatniej jest raportowana w 60–70% populacji wcześniaków i nie jest bezwzględny objawem NEC.

Minimalne karmienie troficzne (MTF, ang. minimal trophic feeding) definiowane jako podaż bardzo małej objętości pokarmu kobiecego lub mieszanki mlecznej (24 ml/kg/dobę podane przed upływem 96 godziny życia i kontynuowane przez minimum 7 dni) było przedmiotem wielu badań. Do analizy przeprowadzonej przez Morgan i wsp. [6] włączono 9 publikacji opisujących 754 wcześniaki VLBW. Nie udowodniono, aby wczesne MTF wpłynęło na tolerancję żywienia lub tempo wzrastania. Nie stwierdzono istnienia istotnego statystycznie związku pomiędzy częstością występowania NEC a faktem podawania MTF czy też wyłącznie TPN (ang. total parenteral nutrition, całkowite żywienie pozajelitowe). Dotychczasowe badania nie dostarczyły dowodów na istotną szkodliwość lub korzyść wczesnego MTF, ale trzeba pamiętać, że badana populacja w bardzo ograniczonym zakresie obejmowała skrajne wcześniaki (<28 t.c.) czy noworodki z ograniczeniem wzrastania wewnątrzłonoowego (IUGR, ang. intrauterine growth restriction). Wskazuje to na konieczność objęcia tych pacjentów dalszymi badaniami randomizowanymi (RCT, ang. randomized control trials) przed podaniem rekomendacji odnośnie do stosowania MTF czy też wyłącznie TPN w tej populacji.

Żywienie enteralne przez zgłębnik żołądkowy można realizować na dwa sposoby: w postaci bolusów w odstępach

2–3-godzinnych przez okres 10–20 minut albo w podaży dożołądkowej ciągłej z zastosowaniem pompy infuzyjnej. Każda z tych metod ma swoje korzyści i wady, a wpływ na ostateczny efekt kliniczny nie został określony. Dotychczasowe doniesienia analizowane przez bazę Cochrane skupiały się na niedonoszonych noworodkach VLBW. Jedno z badań wskazywało na częstsze pojawianie się bezdechów przy stosowaniu karmienia w sposób ciągły. Inne pojedyncze doniesienie mówiło o szybszych przybojach masy ciała (m.c.) przy karmieniu ciągłym wcześniaków w grupach urodzeniowej m.c.: 1250–1000 g i poniżej 1000 g, ale wszystkie analizowane projekty cechowały się mało licznymi grupami badanymi, różniły się pomiędzy sobą parametrami kontrolnymi i nie były spójne metodologicznie. Ostateczne wyniki analizy tych prac [7] nie wykazały istotnych różnic w zakresie wzrastania somatycznego, czasu osiągnięcia pełnego żywienia enteralnego ani też częstości incydentów NEC.

Wprowadzanie żywienia enteralnego bywa u wcześniaków opóźnione o kilka dni z obawy przed złą tolerancją karmienia czy NEC. Pytanie o to, czy te obawy mają merytoryczne uzasadnienie, leżało u podłoża przeprowadzonych obserwacji klinicznych w grupach noworodków poniżej 32 t.c. lub m.c. poniżej 1500 g [8]. Za definicję opóźnionego żywienia enteralnego przyjęto rozpoczynanie go po 4–7 dbż. Porównywane grupy nie wykazały się istotnymi różnicami w zakresie ryzyka rozwoju NEC czy umieralności. Opóźnione wprowadzanie karmienia dożołądkowego nie obniżało częstości występowania NEC, także w grupie noworodków z hipotrofią (choć zwiększał się czas do wyłącznej podaży enteralnej – mediana 2–4 dni). Wobec bardzo skąpych danych o populacji noworodków hipotroficznym zasadne jest prowadzenie dalszych RCT w tej grupie pacjentów.

Kolejna wątpliwość w zakresie żywienia enteralnego dotyczy szybkości zwiększania porcji pokarmowych. Rozpowszechnione jest przekonanie, że wolne zwiększanie ilości pokarmu chroni przed NEC, chociaż wydłuża czas prowadzenia TPN i naraża noworodka na związane z tym konsekwencje. Pogląd ten został poddany merytorycznej ocenie w 10 RCT, w których 1/3 noworodków stanowiły wcześniaki o ekstremalnie małej urodzeniowej m.c. (ELBW, ang. extremely low birth weight), a 1/5 pacjentów kwalifikowała się jako wcześniaki z SGA (ang. small for gestational age, małe w stosunku do wieku ciążowego) lub IUGR. Za wolne rozszerzanie żywienia uznano podaż zwiększoną o 10–20 ml/kg/dobę, natomiast wzrost ilości pokarmu o 30–40 ml/kg/dobę definiowano jako zwiększanie szybkie [9]. Badania były ocenione jako dobre metodologicznie, chociaż nie były zaślepione. Metaanaliza nie wykazała, aby wolne rozkarmianie zmniejszało ryzyko NEC lub umieralność w grupie ELBW czy hipotrofików, ale wiązało się z opóźnieniem pełnego żywienia enteralnego o 1–5 dni i większym ryzykiem zakażeń uogólnionych.

Pokarm kobiecy jest źródłem wielu składników odżywczych i unikalnych substancji nieodżywczych. Ma również pozytywny wpływ na skład flory bakteryjnej jelit i jej kształtowanie się w kolejnych tygodniach dojrzewania noworodka. Badanie, które analizowało dwie grupy wcześniaków: żywione mlekiem własnej matki i/lub dawczyni z podażą wzmacniacza oraz żywione tylko mieszanką mleczną, wykazało w drugiej grupie występowanie NEC w 16%, w porównaniu z 6% w grupie otrzymującej tylko pokarm kobiecy [10]. Badania przeprowadzone przez National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network wykazały obniżenie ryzyka NEC o 0,8 na każde zwiększenie proporcji spożywanego mleka kobiecego o 10% [11]. Oparte na RCT porównanie korzyści z podawania pokarmu własnej matki *versus* mieszanki modyfikowanej nie jest możliwe, gdyż nie ma badań spełniających ściśle kryteria podziału na grupy według podawanego pokarmu, a zaplanowanie takich badań byłoby z założenia nieetyczne. Wyżej wspomniane doniesienie, jak również wyniki innych obserwacji klinicznych mocno sugerują zasadność zastąpienia mieszanki pokarmem dawczyni w sytuacji, gdy podanie pokarmu własnej matki nie jest możliwe.

Analiza 9 projektów, w których u noworodków stosowano mieszanki standardowe lub wzmacniacze i porównywano te grupy z grupami otrzymującymi pokarm naturalny ze wzmacniaczem (pokarm matek i dawczyni), wykazała prawie trzykrotnie większą częstość NEC w grupie żywionej mieszankami [12]. Projekty, na których bazowano w opracowaniu, miały braki metodologiczne, a grupy nie były zaślepione. Jednak pomimo tego efekty analizy wyraźnie wskazują na działanie ochronne pokarmu naturalnego. Dotychczasowe badania nie pozwoliły jednak na określenie roli wzmacniaczy pokarmu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia NEC, a realizacja takiego projektu byłaby bardzo zasadna.

Dysbiozie, potencjalnej przyczynie NEC, definiowanej jako nieprawidłowy skład mikroflory jelitowej, zapobiega się najczęściej przez podaż probiotyków. Probiotykom przypisuje się poprawę funkcji bariery jelitowej, modulację systemu odpornościowego, osłabianie wzrostu lub przyczepności bakterii patogennych, prewencję migracji bakterii przez śluzówki czy wreszcie konkurencyjne wypieranie flory patogennej. W 2014 AlFaleh i Anabrees [13] porównali wyniki 24 badań dotyczących podaży probiotyków (*Lactobacillus* albo *Lactobacillus* z *Bifidobacterium*) u noworodków urodzonych poniżej 37 t.c. lub z m.c. poniżej 2500 g. Grupy badane były zróżnicowane z uwagi na rodzaj stosowanego probiotyku, czynniki ryzyka NEC czy sposób żywienia, niemniej jednak podsumowanie wyników wykazało korzystny wpływ probiotyków na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaawansowanych postaci NEC (II i III stopień w klasyfikacji Bell'a) o ponad 50% i 45% zmniejszenie ryzyka zgonu. Nie wykazano korzystnego wpływu probiotyków na redukcję

częstości sepsy, ale też nie odnotowano wystąpienia sepsy spowodowanej szczepem probiotycznym. Autorzy podkreślili konieczność przeprowadzenia badań, które wskazałyby optymalny preparat, sposób jego podaży, dawkę i długość kuracji.

W prewencji NEC rozważa się również stosowanie innych substancji pomocniczych, które wspierałyby wzrastanie organizmu noworodka, poprawiały tolerancję żywienia enteralnego, jak również pomagały w zapobieganiu zakażeniom czy zamykaniu PDA. Skuteczne przejście od TPN do pełnego żywienia enteralnego w okresie bezpośrednio po urodzeniu jest związane z poprawą wzrostu u wcześniaków. Niedobór czy nieaktywność laktazy, disacharydazy jelitowej umożliwiającej trawienie laktozy, jest przyczyną zaburzeń trawienia i związanych z tym objawów ze strony przewodu pokarmowego. Rozważa się wobec tego wprowadzenie dodatku laktazy do pokarmu naturalnego czy też mieszanek mlecznych (po osiągnięciu 75% podaży enteralnej) celem eliminacji objawów nietolerancji laktozy, umożliwienia szybszego przyboru m.c. i redukcji częstości (lub optymalnie eliminacji) chorób związanych z wcześniactwem, w tym NEC. Temat ten został zbadany w jednym projekcie obejmującym w obserwacji 130 noworodków [14]. Wyniki wprawdzie wskazywały na brak skutków ubocznych podawanego preparatu, a co więcej, zmniejszenie częstości występowania NEC (68%), ale nie osiągnęły znamienności statystycznej, co implikuje do dalszych badań.

Funkcjonalna niedojrzałość przewodu pokarmowego predysponuje wcześniaki do występowania nietolerancji pokarmowej związanej również z zaburzeniami motoryki jelit. Erytromycyna jako agonista receptora motyliny wywołuje efekt prokinetyczny, zwiększając kurczliwość jelit w okresie międzytrawiennym, co stało się podłożem do jej stosowania w neonatologii u wcześniaków poniżej 36. t.c. Przegląd istotnych naukowo projektów badawczych wskazał na 3 prace opisujące stosowanie prewencyjne erytromycyny oraz 7 publikacji poświęconych podaży tego leku w terapii nietolerancji pokarmowej [15]. W omawianych projektach stosowano dwa rodzaje dawek: niską (3–12 mg/kg/dobę) lub wysoką (>12 mg/kg/dobę). Niestety poszczególne projekty różniły się w zakresie definicji nietolerancji i sposobu pomiarów efektów leczenia. Mierzonym celem zasadniczym było osiągnięcie pełnego żywienia enteralnego, a występowanie NEC czy sepsy traktowano jako wyniki dodatkowe. Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania NEC i sepsy, a wobec powyższego nie znaleziono podstaw, aby rekomendować podawanie erytromycyny w jakiegokolwiek dawce u wcześniaków z ryzykiem nietolerancji karmienia lub z obecnymi już objawami. Uważa się jednak, że niezbędne są dalsze badania w celu ustalenia, czy istnieje inny lub bardziej zawężony zakres dawek, w których erytromycyna może być skuteczna jako czynnik prokinetyczny u wcześniaków urodzonych powyżej 32. t.c.

Arginina (Arg) jest substratem do produkcji tlenu azotu ułatwiającego relaksację mięśniówki naczyń, co skutkuje poprawą ukrwienia jelit, czyniąc z niej hipotetyczny czynnik prewencji NEC. Stwierdzono, że stężenie Arg w osoczu noworodków karmionych piersią wynosi  $95 \pm 25$   $\mu\text{mol/L}$ , podczas gdy u wcześniaków ELBW żywionych mieszanką mleczną jedynie  $37$   $\mu\text{mol/L}$  (zakres:  $13$ – $60$   $\mu\text{mol/L}$ ). Shah i wsp. [16] ocenili 3 badania, w których łącznie 140 noworodków ( $\leq 32$ . lub  $> 32$ . t.c.) otrzymało Arg, a grupę kontrolną stanowiło 145 wcześniaków. Poszczególne badania różniły się dawkami i sposobem podaży (dożylny, enteralny), we wszystkich badaniach stosowano terapię przez minimum 7 dni i nie obserwowano potencjalnych krótkoterminowych skutków ubocznych Arg (hipotensja, zaburzenia glikemii). Badana populacja w ocenie długoterminowej (36. miesiąc życia) nie wykazywała zaburzeń neurorozwojowych czy funkcjonowania narządów zmysłów. Ważnym wynikiem przeprowadzonej analizy było istotne zmniejszenie (o 62%) ryzyka rozwoju NEC (I° i III°) wśród noworodków otrzymujących Arg w porównaniu do grupy, która otrzymywała placebo. Zauważono też istotnie rzadszą umieralność z powodu NEC, ale mała liczebność badanych grup uniemożliwiła wydanie oficjalnych rekomendacji. Także Garg i Kabra [17] opublikowali w 2017 roku przegląd piśmiennictwa poświęcony podaży wybranych aminokwasów (w tym Arg) u wcześniaków. W 15 randomizowanych publikacjach poddano obserwacji prawie 3,5 tysiąca noworodków ELBW i VLBW, z których 1711 suplementowano Arg, glicyną i N-acetylocysteiną w pierwszych 30 dniach życia. Wyciągnięcie jednoznacznych wniosków było trudne z uwagi na różnorodność protokołów badawczych. Tylko w trzech badaniach wykazano zmniejszenie częstości występowania NEC w grupach z suplementacją aminokwasów (Arg, glicyna). Podaż aminokwasów nie wiązała się ze znaczącym zmniejszeniem umieralności ogólnej, ale była związana ze znaczącym zmniejszeniem umieralności z powodu NEC. Żadne z badań nie wykazało jakiegokolwiek wpływu na długość hospitalizacji.

Laktoferyna jako składnik pokarmu naturalnego, a szczególnie siary, jest uważana za ważny czynnik wzmacniający odporność organizmu. Postuluje się też jej rolę w prewencji sepsy i NEC u wcześniaków. Podsumowanie doniesień badawczych objęło 6 badań, których głównym celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności doustnej laktoferyny, stosowanej łącznie z antybiotykoterapią, w leczeniu noworodków z podejrzaną lub potwierdzoną sepsą i/lub NEC [18]. Brane pod uwagę projekty obejmowały grupy noworodków o różnym stopniu dojrzałości (<32 t.c., 32–36 t.c.) i urodzeniowej m.c. (<1000 g, <1500 g), żywionych enteralnie pokarmem matki lub mieszanką modyfikowaną. Stwierdzono rzadsze o prawie 50% występowanie sepsy późnej oraz NEC II° i III° (o 60%) w grupach otrzymujących ten specyfik. Nie wykazano wpływu podaży laktoferyny na umieralność.

**Tab. 1.** Zestawienie danych o zapobieganiu i leczeniu NEC na podstawie EBM.

Zagadnienie	Wniosek
Prenatalna podaż steroidów [3]	Podaż steroidów prenatalnie (vs placebo lub brak leczenia) – obniżenie częstości NEC
Wczesna postnatalna podaż steroidów [4]	Podaż steroidów postnatalna wczesna – bez wpływu na częstość NEC
Późna postnatalna podaż steroidów [5]	Podaż steroidów postnatalna późna – bez wzrostu ryzyka wystąpienia NEC
MTF vs żywienie parenteralne [6]	Brak różnic w zakresie wystąpienia NEC pomiędzy grupami żywionymi wyłącznie parenteralnie a otrzymującymi MTF, w populacji wcześniaków <32 t.c. i noworodków o urodzeniowej m.c. <1500 g
Podaż pokarmu w sposób ciągły lub w formie bolusów [7]	Ciągła podaż pokarmu przez zgłębnik nosowo-żołądkowy vs karmienie frakcjonowane u noworodków o m.c. ur. <1500 g nie wpływa na częstość występowania NEC
Opóźnione wprowadzanie żywienia enteralnego [8]	Brak dowodów, aby opóźnione wprowadzenie żywienia enteralnego obniżało ryzyko NEC
Wolne vs szybkie zwiększanie porcji żywienia enteralnego [9]	Brak dowodów, aby wolne zwiększanie porcji pokarmowych (15–20 ml/kg) w porównaniu z szybkim (30–40 ml/kg) zmniejszało ryzyko NEC u bardzo niedojrzałych noworodków, VLBW, ELBW, SGA, IUGR lub dotkniętych wewnątrzłonoowo zaburzeniem przepływu w naczyńach pępowinowych
Pokarm matczyzny vs mieszanka mleczna – wpływ na wcześniaki i noworodki o małej masie ciała [10, 11]	Prace obserwacyjne wykazały bezwzględne korzyści płynące z podaży pokarmu naturalnego
Żywienie pokarmem naturalnym ze wzmacniaczem vs mieszanka u noworodków urodzonych przedwcześnie [12]	Wcześniaki żywione mieszanką mleczną mają zwiększone ryzyko rozwoju NEC w porównaniu z wcześniakami żywionymi pokarmem naturalnym. Konieczne są badania nad rolą wzmacniaczy pokarmu naturalnego
Zastosowanie probiotyków w prewencji NEC [13]	Zastosowanie enteralne probiotyków ( <i>Lactobacillus</i> lub <i>Lactobacillus+Bifidobacterium</i> ) zmniejszało ryzyko wystąpienia NEC II° i III° oraz ryzyko zgonu
Zastosowanie laktazy w promowaniu wzrastania i tolerancji żywienia [14]	Podawanie laktazy zmniejszało częstość NEC, ale wyniki nie były istotne statystycznie
Zastosowanie erytromycyny w prewencji i leczeniu nietolerancji żywienia u wcześniaków [15]	Nie wykazano różnic w częstości występowania NEC pomiędzy grupą otrzymującą lek a grupą bez leku
Wpływ podaży argininy na występowanie NEC w grupie wcześniaków [16, 17]	Podaż argininy może zapobiec rozwojowi NEC, ale brak dostatecznych pewnych dowodów
Laktoferyna w prewencji sepsy i NEC u wcześniaków [18, 19]	Obniżenie częstości NEC II° i III° przy braku udokumentowanych skutków ubocznych, ale konieczność określenia rodzaju leku i zasad dawkowania
Enteralna podaż immunoglobulin w prewencji NEC u wcześniaków lub noworodków o małej masie ciała [20]	Podaż enteralna immunoglobulin nie zmniejsza znacząco częstości NEC
Enteralna podaż antybiotyków w prewencji NEC u wcześniaków lub noworodków o małej masie ciała [21]	Istotne obniżenie częstości NEC, ale konieczne dalsze badania przed podaniem rekomendacji
Zastosowanie ibuprofenu w leczeniu drożnego przewodu tętniczego u wcześniaków i noworodków o małej masie ciała [22]	Zastosowanie ibuprofenu korelowało ze zmniejszeniem częstości NEC, ale nie jest oficjalnie rekomendowane wobec niedostatecznej liczby badań wyjaśniającej sposób podaży i długoterminowe bezpieczeństwo
Zastosowanie prewencyjnej ligacji chirurgicznej PDA w zapobieganiu zachorowalności i umieralności noworodków ELBW [23]	Istotna statystycznie redukcja częstości NEC, ale brak rekomendacji wobec możliwych powikłań okołozabiegowych
Zastosowanie drenażu otrzewnowego vs laparotomia w przypadku NEC z perforacją lub SIP [24, 29]	Brak istotnych różnic, konieczne dalsze badania przed podaniem rekomendacji
Porównanie schematów antybiotykoterapii w empirycznym leczeniu NEC [25]	Brak istotnych różnic w wynikach leczenia przy zastosowaniu wybranych antybiotyków. Konieczne dalsze badania
Podaż parenteralna immunoglobulin w leczeniu NEC [26]	Brak różnic w częstości i umieralności w NEC u pacjentów otrzymujących Ig w porównaniu z grupą bez podaży Ig
Podaż laktoferyny w leczeniu NEC [27]	Brak badań w tym zakresie
Podaż pentoksyfiliny w leczeniu sepsy i NEC [28]	Brak różnic w ryzyku rozwoju NEC, brak dostatecznej oceny wyników zastosowania tego specyfiku w leczeniu NEC

Podobne wyniki uzyskiwano przy podaży laktoferyny razem z probiotykami, obserwując obniżenie częstości sepsy grzybiczej i bakteryjnej. W grupie otrzymującej laktoferynę nie odnotowano działań ubocznych z nią związanych. Również najnowsza metaanaliza przeprowadzona przez badaczy chińskich obejmująca 9 RCT i ponad 1800 pacjentów

wykazała redukcję incydentów NEC i sepsy późnej nie ujawniając działań niepożądanych [19]. Laktoferyna wydaje się bardzo obiecującym lekiem w prewencji NEC, jednak konieczne jest określenie optymalnej dawki i rodzaju specyfiku (ludzka czy zwierzęca), jak również jej ewentualnych działań długoterminowych.



Enteralnie podawane immunoglobuliny IgA i IgG odgrywają immunoprotekcyjną rolę poprzez hamowanie cytokin prozapalnych na śluzówce przewodu pokarmowego. Ich zastosowanie w neonatologii ( wcześniaki i noworodki z małą m.c.) badano w kilku projektach, ostatecznie nie stwierdzając znaczącej redukcji częstości rozpoznanego NEC czy zgonów z powodu NEC [20]. Wobec powyższego obecnie nie rekomenduje się podawania enteralnego IgG lub IgM.

Eradykacja patogenów z przewodu pokarmowego poprzez doustną podaż antybiotyków jest kolejną koncepcją działań zapobiegających rozwojowi NEC. Badaniami objęto wcześniaki poniżej 37 t.c. i noworodki o małej urodzeniowej m.c. W 5 projektach o łącznej liczbie 456 pacjentów podawano enteralnie kanamycynę, gentamycynę lub wancomycynę [21]. Wyniki obserwacji pozwoliły stwierdzić, że w grupie pacjentów otrzymujących antybiotyki częstość NEC była o połowę mniejsza niż w grupie kontrolnej, a częstość zgonów związanych z NEC zmalała o prawie 70%. Obserwowanym niekorzystnym efektem towarzyszącym tej terapii było nasilenie kolonizacji bakteriami opornymi. Autorzy opracowania sugerują prowadzenie dalszych badań na większych grupach pacjentów.

PDA, szczególnie hemodynamicznie czynny o dużym przepływie, jest bardzo poważnym czynnikiem ryzyka rozwoju NEC. Zmniejszenie lub całkowite wyeliminowanie przecieku lewo-prawego w PDA może w znaczącym stopniu uchronić wcześniaka przed wieloma powikłaniami, w tym związanymi z zaburzeniem przepływu w naczyniach trzewnych. Dotychczasowe obserwacje [22] wykazały, że podaż ibuprofenu (dożylna lub doustna) zmniejsza ryzyko wystąpienia NEC i przejściowego uszkodzenia nerek. Brakuje jednak badań, które wyjaśniłyby kwestie optymalnego dawkowania i drogi podażi leku, jak również jego długoterminowego bezpieczeństwa.

Wobec wątpliwości związanych z farmakologicznym zamykaniem PDA rozpatrywana jest też opcja ligacji chirurgicznej. Stosując ligację wczesną (do 72. godziny życia), zauważono istotną statystycznie redukcję częstości NEC II° i III°, ale bez istotnej różnicy w śmiertelności czy występowaniu takich powikłań jak IVH III° i IV°, ROP czy BPD. Wniośki te wyciągnięto na podstawie tylko jednej publikacji, która spełniała warunki włączenia do analizy Cochrane [23]. Zdecydowanie zbyt mała liczba badanych (84 noworodki) oraz świadomość ryzyka związanego z zabiegiem chirurgicznym i potencjalnymi komplikacjami nie pozwala na rekomendowanie tej metody jako środka zapobiegającego NEC.

## LECZENIE

Dotychczasowe metody leczenia NEC opierają się na podażu antybiotyków, leków przeciwbólowych, leczeniu

wspomagającym i postępowaniu chirurgicznym. Jednym z kluczowych zagadnień w aspekcie leczenia zabiegowego jest wybór pomiędzy laparotomią z resekcją części jelita a założeniem drenażu do jamy otrzewnowej. W podjęciu właściwej decyzji odnośnie do leczenia chirurgicznego zasadniczą rolę odgrywa dokładne i stałe monitorowanie stanu klinicznego noworodka i dobra współpraca pomiędzy neonatologiem a chirurgiem. Toczące się od lat dyskusje na temat przewagi jednej metody chirurgicznej nad drugą nie przyniosły jednoznacznych wyników. W opublikowanym w 2010 roku podsumowaniu oceniano korzyści i ryzyko związane z laparotomią i resekcją oraz drenażem [24]. Poddano analizie populację noworodków poniżej 37. t.c. lub m.c. poniżej 2500 g. Kryteria włączenia do analizy spełniały tylko dwa projekty, a łączna liczba badanych to 185 noworodków. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie umieralności w 28. i w 90. dobie po zabiegu oraz liczbie pacjentów, która wymagała TPN powyżej 90 dni. Prawie połowa noworodków z grupy leczonej drenażem nie musiała być poddana laparotomii. Nie wykazano wyraźnej przewagi jednej z metod, co wraz z małą liczbą pacjentów uniemożliwia wydanie rekomendacji. Nie do pominięcia jest również kwestia ogólnego stanu klinicznego pacjenta, od którego zależy możliwość kwalifikacji do znieczulenia i przeprowadzenia zabiegu operacyjnego z resekcją jelita. W sytuacji znacznej labilności stanu klinicznego drenaż odbarczający wydaje się lepszym wyborem.

Antybiotykoterapia w NEC, chociaż jest oczywistym i nieodzownym elementem leczenia, opiera się na empirii, a nie na wynikach RCT. W opublikowanym w 2012 roku podsumowaniu [25] porównano różne opisywane schematy leczenia, przyjmując za punkty końcowe oceny konieczność wykonania zabiegu operacyjnego i zgon. Kryteria włączenia do analizy spełniały tylko dwie prace z lat 1980 i 1988, a badane grupy były bardzo nieliczne. Antybiotykoterapia opierała się na kombinacjach ampicyliny i gentamycyny z klindamycyną lub gentamycyną podawaną enteralnie. W badanych populacjach nie stwierdzono różnic w zakresie umieralności czy częstości perforacji jelit, a jedynie w grupie otrzymującej klindamycynę odnotowano częstsze występowanie zrostów. Uzyskane wyniki, jak również liczba badanych, nie pozwalają na wypracowanie jakichkolwiek rekomendacji w tym zakresie, tym bardziej że aktualnie stosowane antybiotyki w podejrzeniu NEC nie były analizowane w wyżej wymienionych projektach.

Podanie parenteralne immunoglobulin (Ig) w grupie wcześniaków, które obarczone są ryzykiem ich niedoboru, może potencjalnie chronić przed późną sepsą lub łągodzić przebieg choroby. Na podstawie przeprowadzonej w 2013 roku analizy 19 badań, obejmujących około 5000 noworodków, którym podawano Ig w prewencji ciężkich infekcji, stwierdzono zmniejszenie częstości występowania sepsy o 3% i jednego lub więcej epizodów ciężkich zakażeń

o 4% [26]. Nie stwierdzono natomiast różnic w umieralności czy częstości rozpoznawania NEC. Podaż Ig nie wiązała się z występowaniem skutków ubocznych. Autorzy analizy wskazali na brak zasadności powtarzania podobnych badań i sugerowali, aby podaż Ig u wcześniaków opierała się na indywidualnych decyzjach z uwzględnieniem wszystkich uwarunkowań zdrowotnych dziecka.

Konieczność prowadzenia dalszych badań jest natomiast sugerowana w przypadku laktoferyny, której podaż towarzysząca antybiotykowi w sepsie lub NEC ma łagodzić przebieg zachorowania [27]. Do chwili obecnej nie opublikowano wyników badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy i pozwoliły na wydanie rekomendacji.

Pentoksyfilina jest specyfikiem modulującym stan zapalny, rekomendowanym w sepsie, który według wyników badań obniża śmiertelność o 43%. Brakuje jednak doniesień opartych na RCT o jej zastosowaniu w zapobieganiu i leczeniu NEC [28].

## PODSUMOWANIE

Analiza wyników prac randomizowanych czy quasi-randomizowanych w zakresie zapobiegania i leczenia NEC pozwoliła na rekomendowanie zastosowania prenatalnego steroidów oraz podaży mleka kobiecego. EBM nie przynosi twardych dowodów, na których mogłyby oprzeć się rekomendacje w zakresie podawania probiotyków, argininy, laktoferyny, enteralnych antybiotyków czy ligacji istotnego hemodynamicznie PDA w zapobieganiu rozwojowi NEC, niemniej jednak wyniki dotychczasowych prac w tej tematyce są obiecujące. Leczenie NEC nie jest oparte na EBM, gdyż brak wystarczających danych, aby rekomendować konkretny schemat antybiotykoterapii lub podaż dodatkowych leków, jak Ig czy pentoksyfilina. Również w zakresie leczenia chirurgicznego nie wykazano większej skuteczności drenażu nad laparotomią z ewentualną resekcją jelita [29]. Zasadniczą rolę w decyzjach terapeutycznych wciąż odgrywa indywidualna wiedza i doświadczenie.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

## PIŚMIENNICTWO:

1. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Mystery Goes On. *Neonatology* 2014;106:289–295 [doi: 10.1159/000365130].
2. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D i wsp. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009;44:1072–1075 [doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.02.013].
3. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;3:CD004454. [doi: 10.1002/14651858.CD004454].
4. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;1:CD00114 [doi: 10.1002/14651858.CD001146.pub3].
5. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;10:CD001145 [doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub4].
6. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;3:CD000504 [doi: 10.1002/14651858.CD000504.pub4].
7. Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;11:CD001819 [doi: 10.1002/14651858.CD001819.pub2].
8. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;12:CD001970 [doi: 10.1002/14651858.CD001970.pub5].
9. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;8:CD001241 [doi: 10.1002/14651858.CD001241.pub7].
10. Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;4:CD002972 [doi: 10.1002/14651858.CD002972.pub2].
11. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wraga Li i wsp. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009;29(1):57–62 [doi: 10.1038/jp.2008.117].
12. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;4:CD002971 [doi: 10.1002/14651858.CD002971.pub3].
13. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;4:CD005496 [doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4].
14. Tan-Dy CR, Ohlsson A. Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;3:CD004591 [doi: 10.1002/14651858.CD004591.pub3].
15. Ng E, Shah VS. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;3:CD001815 [doi: 10.1002/14651858.CD001815.pub2].
16. Shah PS, Shah VS, Kelly LE. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;4:CD004339 [doi: 10.1002/14651858.CD004339.pub4].
17. Garg BD, Kabra NS. Role of amino acid supplementation in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates – a review of current evidences. *Journal Maternal Fetal Neonatal Medicine*, 2017;31(17):2349–2366 [doi: 10.1080/14767058.2017.1342797].
18. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;6:CD007137 [doi: 10.1002/14651858.CD007137.pub5].
19. He Y, Cao L, Yu J. Prophylactic lactoferrin for preventing late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018;97(35):e11976 [doi: 10.1097/MD.00000000000011976].
20. Foster JP, Seth R, Cole MJ. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;4:CD001816 [doi: 10.1002/14651858.CD001816.pub3].
21. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;1:CD000405 [doi: 10.1002/14651858.CD000405].
22. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;2:CD003481 [doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub6].

23. Mosalli R, AlFaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;1:CD006181 [doi: 10.1002/14651858.CD006181.pub2].
24. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage *versus* laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;6:CD006182 [doi: 10.1002/14651858.CD006182.pub2].
25. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotizing enterocolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;8:CD007448 [doi: 10.1002/14651858.CD007448.pub2].
26. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;7:CD000361 [doi: 10.1002/14651858.CD000361.pub3].
27. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;10:CD007138 [doi: 10.1002/14651858.CD007138.pub3].
28. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;3:CD004205 [doi: 10.1002/14651858.CD004205.pub3].
29. Downard CD, Renaud E, Peter SDSt i wsp. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg* 2012;47(11):2111–2122 [doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.08.011].