

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα και πρόωρα νεογνά

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) είναι πολυπαραγοντική νόσος που προκαλεί οξεία νεκρωτική ισχαιμία και μπορεί να προσβάλλει τόσο το λεπτό όσο και το παχύ έντερο. Είναι η πιο συχνή, σοβαρή και πολλές φορές θανατηφόρα νόσος του γαστρεντερικού συστήματος των πρόωρων νεογνών. Παρατηρείται κυρίως σε πρόωρα νεογνά, αλλά μπορεί να προσβάλλει και τελειόμηνα. Αρκετά ζητήματα υπό διερεύνηση, όπως η άγνωστη παθογένεια, η ανεπαρκής και συχνά δύσκολη θεραπευτική προσέγγιση, καθώς και η έλλειψη μιας κοινής και αποτελεσματικής στρατηγικής πρόληψης, καθιστούν τη νόσο αυτή ένα αίνιγμα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η NEK εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα, καθώς ο επιπολασμός της μεταξύ των νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (500–1.500 g) είναι 7–14% και η θνητότητα της κυμαίνεται από 20–50%. Η συχνότητα εμφάνισης της NEK, καθώς και η θνητότητά της, σχετίζονται αντίστροφα με το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης. Η έλλειψη κατάλληλων προληπτικών και θεραπευτικών μέτρων έχει ως αποτέλεσμα ένα σημαντικό ποσοστό (20–40%) νεογνών με NEK να υφίσταται χειρουργική επέμβαση, ενώ το 10–30% των περιπτώσεων της NEK εμφανίζει σημαντική νοσηρότητα με πεπτικά, νευρολογικά, οπτικά και ακουστικά προβλήματα. Παρά τη συστηματική έρευνα, δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως οι προδιαθεσικοί παράγοντες της συχνότητας εμφάνισης της νόσου, καθώς και ο μηχανισμός δράσης τους. Η ανωριμότητα πάντως του γαστρεντερικού συστήματος λόγω προωρότητας σε συνδυασμό με το χαμηλό βάρος γέννησης αποτελούν τους πλέον σημαντικούς παράγοντες κινδύνου αναφορικά με την εμφάνιση της NEK. Η νοσολογική εικόνα της NEK είναι εξαιρετικά ευρεία και περιλαμβάνει συμπτώματα και σημεία τόσο από το γαστρεντερικό σύστημα όσο και γενικά, ενώ η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στην κλινική εικόνα και στα αποτελέσματα του ακτινολογικού ελέγχου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της NEK περιλαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή και τη χειρουργική επέμβαση και εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το στάδιο της νόσου. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της NEK έχουν μειώσει σημαντικά τόσο τη νοσηρότητα όσο και τη θνητότητα της νόσου. Οι στρατηγικές πρόληψης της NEK περιλαμβάνουν το ανθρώπινο γάλα, την κατάλληλη εντερική σίτιση, την προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, τα εντερικά αντιβιοτικά, τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά, την οξινοποίηση της εντερικής σίτισης, την αργινίνη και την ερυθροποιητίνη.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αλματώδης ανάπτυξη της ιατρικής τεχνολογίας και η σημαντική βελτίωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων στις μονάδες εντατικής νοσηλείας πρόωρων νεογνών έχουν οδηγήσει στη μείωση της θνησιμότητας στα νεογνά αυτά, αλλά όχι και της νοσηρότητας. Τα πρόωρα νεογνά συχνά αντιμετωπίζουν σοβαρές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στις μονάδες εντατικής νοσηλείας, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης νευρολογικών ή αναπτυξιακών προβλημάτων στη μετέπειτα ζωή τους.^{1,2}

Μια από τις πλέον σημαντικές επιπλοκές των πρόωρων νεογνών στις μονάδες εντατικής νοσηλείας είναι και η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (necrotizing enterocolitis). Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) είναι πολυπαραγοντική νόσος που προκαλεί οξεία νεκρωτική ισχαιμία και μπορεί να προσβάλλει τόσο το λεπτό όσο και το παχύ έντερο. Είναι η πιο συχνή, σοβαρή και πολλές φορές θανατηφόρα νόσος του γαστρεντερικού συστήματος των πρόωρων νεογνών. Παρατηρείται κυρίως σε πρόωρα νεογνά, αλλά μπορεί να προσβάλλει και τελειόμηνα.²

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(3):290–310
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(3):290–310

Α. Μπιλάλη,¹
Χ. Μπαρτσόκας,²
Ε. Βελονάκης²

¹Γενικό Νοσοκομείο Παιδών «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού», Αθήνα

²Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Necrotizing enterocolitis
and premature infants

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διάγνωση
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
Πρόληψη
Πρόωρα νεογνά

Υποβλήθηκε 21.10.2011
Εγκρίθηκε 4.11.2011

Ο Paltauf, το 1888, για πρώτη φορά περιέγραψε κλινικές περιπτώσεις νεογνών με NEK, ενώ ο όρος «νεκρωτική εντεροκολίτιδα» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1953 από τους Schmid και Quaiserk.³ Το 1965, εξ άλλου, οι Mizrahi et al περιέγραψαν τη συγκεκριμένη κλινική οντότητα ως «σύνδρομο του εντέρου που χαρακτηρίζεται από εμέτους, διάταση κοιλίας, αιμορραγία από το πεπτικό και καταπληξία σε πρόωρα νεογνά».⁴

Παρά τη συστηματική έρευνα δεκαετιών δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο παθογενετικός μηχανισμός της NEK, ενώ η διάγνωσή της και ιδιαίτερα η έγκαιρη παραμένει δυσχερής.⁵ Η θεραπευτική προσέγγιση είναι συμπτωματική και στις βαρύτερες περιπτώσεις πραγματοποιείται χειρουργική επέμβαση. Δεν έχουν βρεθεί ακόμη αποτελεσματικές προληπτικές παρεμβάσεις, με το μητρικό γάλα πάντως να φαίνεται ως η πλέον ελπιδοφόρα λύση.^{5,6}

Ο παθογενετικός μηχανισμός της NEK είναι διαφορετικός για τα τελειόμηνα νεογνά σε σχέση με τα πρόωρα.⁵ Στα τελειόμηνα νεογνά, διάφοροι βλαπτικοί παράγοντες έχουν ως κοινό αποτέλεσμα την πρόκληση ισχαιμικής βλάβης του εντέρου, ενώ στα πρόωρα οι προδιαθεσικοί παράγοντες δεν είναι σαφώς καθορισμένοι. Ο πλέον επιβαρυντικός αιτιολογικός παράγοντας είναι η προωρότητα, με την ανωριμότητα του γαστρεντερικού συστήματος να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της NEK. Ο αποικισμός του εντέρου με μικρόβια αποτελεί βασική προϋπόθεση εμφάνισης της NEK, με ορισμένους τύπους σταφυλοκόκκου αρνητικού στην κοαγκουλάση να αποτελούν τις συνηθέστερες περιπτώσεις.

Σε αρκετές περιπτώσεις, η NEK προκαλεί προβλήματα και στη μετέπειτα ζωή των νεογνών, όπως το σύνδρομο βραχέος εντέρου, η απόφραξη του εντέρου, αναπτυξιακές δυσκολίες κ.ά.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της NEK περιλαμβάνει τόσο τη φαρμακευτική όσο και τη χειρουργική επέμβαση. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το στάδιο και τη βαρύτητα της νόσου. Τα νεογνά με σημεία όπως άπνοια, βραδυκαρδία, κοιλιακή διάταση και γαστρικά υπόλοιπα κατατάσσονται κυρίως στα πρώτα στάδια της NEK και μπορούν να αντιμετωπιστούν φαρμακευτικά. Τα νεογνά αυτά βέβαια πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς, επειδή ενδέχεται η NEK να μην αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά, αλλά, αντίθετα, να εξελιχθεί ταχύτατα και να απαιτηθεί τελικά χειρουργική επέμβαση.⁷ Σημειώνεται ότι οι ιατροί και οι νοσηλευτές των μονάδων απλής και εντατικής νοσηλείας νεογνών μπορούν να συμβάλλουν αποφασιστικά στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών εξ αιτίας της NEK με την έγκαιρη αναγνώριση της νόσου στα πρώιμα στάδια, προτού η εξέλιξη της προκαλέσει μη αναστρέψιμες βλάβες.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η NEK εμφανίζεται συνήθως στις πρώτες τρεις εβδομάδες της ζωής των νεογνών, με τα νεογνά που έχουν εξαιρετικά χαμηλό βάρος (<1.000 g) και ηλικία κύησης <28 εβδομάδες να αποτελούν την πλέον ευπαθή ομάδα.⁶ Το 10% των περιπτώσεων της NEK εμφανίζεται στα τελειόμηνα νεογνά, ενώ το 90% αφορά στα πρόωρα.⁸

Η NEK αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα, καθώς η επίπτωσή της για τα νεογνά που εισάγονται στις μονάδες εντατικής νοσηλείας είναι 1–5% και μεταξύ των νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (500–1.500 g) 7–14%.⁶ Επί πλέον, η επίπτωση της νόσου σε νεογνά με βάρος γέννησης <1.500 g κυμαίνεται σε 3,1–7,1%.^{9–15} Η συχνότητα εμφάνισης της NEK στο γενικό πληθυσμό είναι 0,5–5 περιπτώσεις στις 1.000 γεννήσεις ζωντανών νεογνών.¹⁶

Η συχνότητα εμφάνισης της NEK, καθώς και η θνητότητά της, σχετίζονται αντίστροφα με το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης.^{9,11,12,17} Η θνητότητα της NEK κυμαίνεται σε ποσοστό 20–50% και είναι μεγαλύτερη στα νεογνά μικρότερου βάρους γέννησης και μικρότερης ηλικίας κύησης.¹⁸

Η σημαντική πρόοδος στη φροντίδα των νεογνών είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των πρόωρων νεογνών που επιβιώνουν. Έτσι, με τη σημαντική αύξηση του αριθμού των πρόωρων με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης αυξήθηκε και ο πληθυσμός σε κίνδυνο για την εμφάνιση της NEK. Η έλλειψη κατάλληλων προληπτικών και θεραπευτικών μέτρων έχει ως αποτέλεσμα ένα σημαντικό ποσοστό (20–40%) νεογνών με NEK να υφίσταται χειρουργική επέμβαση, ενώ το 10–30% των περιπτώσεων της NEK εμφανίζει σημαντική νοσηρότητα με πεπτικά, νευρολογικά, οπτικά και ακουστικά προβλήματα.^{5,6}

Η θνητότητα των νεογνών στα οποία η NEK αντιμετωπίζεται χειρουργικά είναι αρκετά υψηλή (50%) και είναι μεγαλύτερη στα νεογνά μικρότερου βάρους γέννησης και μικρότερης ηλικίας κύησης.^{5,11}

Η διάμεση διάρκεια νοσηλείας είναι περίπου 49 ημέρες, ενώ η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα των νεογνών με NEK ανέρχεται σε 15%.¹⁸

Σημειώνεται ότι η NEK επιβαρύνει σημαντικά και το οικονομικό σύστημα μιας χώρας. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το ετήσιο νοσοκομειακό κόστος στις ΗΠΑ εκτιμήθηκε στα \$6,5 εκατομμύρια.¹⁹

3. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η NEK αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο και παρά τη συστηματική έρευνα και τη διεξαγωγή σημαντικού αριθμού επιδημιολογικών μελετών δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως

οι προδιαθεσικοί παράγοντες* της συχνότητας εμφάνισής της, καθώς και ο μηχανισμός δράσης τους. Σημειώνεται πάντως ότι η ανωριμότητα του γαστρεντερικού συστήματος λόγω προωρότητας σε συνδυασμό με το χαμηλό βάρος γέννησης αποτελούν τους πλέον σημαντικούς επιβαρυντικούς παράγοντες αναφορικά με την εμφάνιση της NEK. Σε αδρές γραμμές, οι προδιαθεσικοί παράγοντες της συχνότητας εμφάνισης της NEK σε πρόωρα νεογνά μπορούν να ταξινομηθούν σε (α) δημογραφικά χαρακτηριστικά των νεογνών, (β) χαρακτηριστικά που αφορούν στις μητέρες, (γ) κλινικά χαρακτηριστικά των νεογνών και (δ) χαρακτηριστικά που αφορούν στις διατροφικές συνθήκες των νεογνών.

3.1. Δημογραφικοί προδιαθεσικοί παράγοντες

3.1.1. *Φύλο*. Η συχνότητα εμφάνισης της NEK είναι μεγαλύτερη στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια.^{13,18,21,22}

3.1.2. *Βάρος γέννησης*. Το χαμηλό βάρος γέννησης σε συνδυασμό με την προωρότητα αποτελούν τους πλέον σημαντικούς επιβαρυντικούς παράγοντες αναφορικά με την εμφάνιση της NEK.^{10,11,16,17,21,23} Ποσοστό περίπου 5–10% των νεογνών με βάρος γέννησης <1.500 g εκδηλώνει NEK και η επίπτωσή της αυξάνει αντιστρόφως ανάλογα με το βάρος γέννησης.⁵

3.1.3. *Διάρκεια κύησης*. Όπως προαναφέρθηκε, η προωρότητα αποτελεί τον πλέον σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα εμφάνισης της NEK.^{10,11,14,17,22–24} Η προωρότητα έχει ως αποτέλεσμα την ανώριμη εντερική κινητικότητα, την ανωριμότητα του εντερικού φραγμού, την περιορισμένη πεπτική ικανότητα και τον αποικισμό του εντέρου με παθολογικά βακτηρίδια, με αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.³ Σημειώνεται πάντως ότι ο μηχανισμός με τον οποίο η προωρότητα οδηγεί στην εμφάνιση της NEK δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.

3.2. Προδιαθεσικοί παράγοντες αναφορικά με τις μητέρες

3.2.1. *Κορτικοστεροειδή*. Δεν είναι σαφής η σχέση μεταξύ της λήψης κορτικοστεροειδών προγεννητικά από τις μητέρες και της συχνότητας εμφάνισης της NEK. Πιο συγκεκριμένα, τέσσερις μελέτες^{25–28} διαπίστωσαν ότι η λήψη κορτικοστεροειδών προγεννητικά μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της NEK, ενώ τρεις μελέτες^{10,29,30} βρήκαν ότι η λήψη κορτικοστεροειδών προγεννητικά αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης της NEK. Η μοναδική μετα-ανάλυση³¹ πάντως

που έχει διεξαχθεί στο συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα περιελάμβανε οκτώ μελέτες και 1.675 νεογνά και, τελικά, προέκυψε ότι η λήψη κορτικοστεροειδών προγεννητικά μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της NEK.

3.2.2. *Αποκόλληση πλακούντα*. Σε δύο μελέτες βρέθηκε ότι η αποκόλληση του πλακούντα σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της NEK, χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός δράσης.^{22,32}

3.2.3. *Χρήση κοκαΐνης*. Πειραματικά μοντέλα σε ζώα έδειξαν ότι η χρήση κοκαΐνης σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της NEK, με τη συχνότητα αυτή μάλιστα να ενισχύεται όσο αυξανόταν και η ποσότητα κοκαΐνης που χορηγείτο.^{33,34} Σε παρόμοιο συμπέρασμα κατέληξαν και δύο μελέτες με νεογνά.^{35,36}

3.2.4. *Υπέρταση*. Σε μία μόνο μελέτη βρέθηκε σχέση μεταξύ υπέρτασης της μητέρας και της συχνότητας εμφάνισης της NEK και για το λόγο αυτόν απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.³⁷

3.3. Κλινικοί προδιαθεσικοί παράγοντες

3.3.1. *Λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της νοσηλείας*. Σε αρκετές μελέτες αναφέρεται ότι η ύπαρξη λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των πρόωρων νεογνών σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.^{9,38–40} Ο αποικισμός του εντέρου των πρόωρων νεογνών με παθογόνα βακτηρίδια αποτελεί σημαντική αιτία λοιμώξεων, ενώ είναι γνωστό ότι τα παθογόνα βακτηρίδια έχουν μεγάλη σημασία στην εμφάνιση της NEK, χωρίς ωστόσο να είναι πλήρως γνωστός ο παθογενετικός μηχανισμός.^{3,5} Με τον τρόπο αυτόν, ο αποικισμός του εντέρου των πρόωρων νεογνών με παθογόνα βακτηρίδια οδηγεί στην ανάπτυξη λοιμώξεων, που ακολούθως αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης NEK.

3.3.2. *Ανταγωνιστές H₂*. Σε τρεις μελέτες βρέθηκε ότι η χορήγηση ανταγωνιστών H₂ στα πρόωρα νεογνά σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.^{12,21,41} Η διατήρηση του γαστρικού οξέος σε φυσιολογικές τιμές στα πρόωρα νεογνά δρα προστατευτικά, μειώνοντας τον αποικισμό με βακτηρίδια και κατ'επέκταση την πιθανότητα λοιμώξεων.⁴² Η χορήγηση ανταγωνιστών H₂ στα πρόωρα νεογνά αναστέλλει την έκκριση γαστρικού οξέος, με αποτέλεσμα να δημιουργείται λιγότερο όξινο περιβάλλον στο πεπτικό τους σύστημα και παράλληλα να αυξάνεται το pH. Έτσι, η χορήγηση ανταγωνιστών H₂ ενισχύει την πιθανότητα αποικισμού του εντέρου των πρόωρων νεογνών με παθογόνα βακτηρίδια και κατ'επέκταση αυξάνει και την πιθανότητα εμφάνισης NEK, καθώς είναι γνωστή η σχέση μεταξύ παθογόνων βακτηριδίων και NEK.^{3,5}

* Προδιαθεσικός παράγοντας ή προσδιοριστής ή έκθεση είναι το χαρακτηριστικό (συγγενές, περιβαλλοντικό ή συμπεριφορικό) από το οποίο εξαρτάται (σχετίζεται ή συναρτάται) η συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης.²⁰

3.3.3. *Σηψαιμία*. Σημαντικός αριθμός μελετών έδειξε ότι η σηψαιμία σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.^{7,14,39,43,44} Η σηψαιμία οφείλεται είτε σε μικροοργανισμούς που μολύνουν τα πρόωρα νεογνά κατά τον τοκετό (π.χ. *Escherichia coli*, *Listeria*, *Klebsiella* κ.ά.), είτε σε μικροοργανισμούς που αποικίζουν τις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (π.χ. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* κ.ά.). Είναι ευρέως γνωστή εξ άλλου η σημασία των λοιμογόνων παραγόντων στην εκδήλωση της NEK.^{3,5}

3.3.4. *Εντερικά αντιβιοτικά*. Η προληπτική χορήγηση εντερικών αντιβιοτικών στα πρόωρα νεογνά σχετίζεται με μείωση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.⁴⁵ Εν τούτοις, η χορήγηση εντερικών αντιβιοτικών για προληπτικούς λόγους στα πρόωρα νεογνά απαιτεί ιδιαίτερη περίσκεψη, καθώς πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψη οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και ιδιαίτερα η ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριδίων.

3.3.5. *Νόσος υαλίνης μεμβράνης*. Μελέτες έδειξαν ότι η νόσος της υαλίνης μεμβράνης σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.^{22,46,47}

3.3.6. *Μηχανικός αερισμός*. Μελέτες ανέφεραν ότι η αναπνευστική υποστήριξη μέσω μηχανικού αναπνευστήρα σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.^{10,14,40,44} Η αυξημένη πιθανότητα διασωλήνωσης των πρόωρων νεογνών φαίνεται ότι αυξάνει και την πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων, περιλαμβανομένης της NEK. Η διασωλήνωση ενδεχομένως προκαλεί καταστροφή του βλεννογόνου του οισοφάγου, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα εισόδου παθογόνων μικροοργανισμών στο έντερο και κατ' επέκταση την πιθανότητα εμφάνισης NEK.⁴⁸

3.3.7. *Ανοικτός αρτηριακός πόρος*. Σύμφωνα με σχετικές μελέτες, η ύπαρξη ανοικτού αρτηριακού πόρου σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της NEK, χωρίς όμως ο παθογενετικός μηχανισμός να έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.^{14,49-51} Φαίνεται πάντως ότι η ύπαρξη ανοικτού αρτηριακού πόρου οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση του εντέρου των πρόωρων νεογνών αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα εμφάνισης NEK.

3.4. Διατροφικοί προδιαθεσικοί παράγοντες

Οι διατροφικές συνήθειες των πρόωρων νεογνών έχουν ιδιαίτερη σημασία στην εμφάνιση της NEK. Εν τούτοις, είναι αρκετά δύσκολο να προσδιοριστούν με ακρίβεια οι διατροφικές συνήθειες που δρουν προστατευτικά ή επιβαρυντικά αναφορικά με τη συχνότητα εμφάνισης της NEK. Μολονότι λοιπόν έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες στο συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο, δεν έχει αποσαφηνιστεί

πλήρως ο ρόλος των διατροφικών συνθηκών των πρόωρων νεογνών και για το λόγο αυτόν απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.^{3,5,52-54}

3.4.1. *Εντερική σίτιση*. Η χορήγηση μητρικού ή και τροποποιημένου αγελαδινού γάλακτος εντός των πρώτων 48 ωρών θεωρείται ως πρώιμη έναρξη και ως επιβαρυντικός παράγοντας αναφορικά με την εμφάνιση της NEK.^{39,55} Γενικά, η καθυστερημένη έναρξη της χορήγησης γάλακτος σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης της NEK.^{52,56} Σημειώνεται πάντως ότι είναι δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια και εγκυρότητα το χρονικό διαχωριστικό όριο της πρώιμης έναρξης χορήγησης γάλακτος. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι σε μετα-ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, στην οποία ως πρώιμη έναρξη θεωρήθηκε η χορήγηση γάλακτος εντός των πρώτων 4 ημερών ζωής, βρέθηκε ότι η πρώιμη έναρξη δεν σχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης της NEK.⁵⁷ Επί πλέον, η χορήγηση μεγάλης ποσότητας γάλακτος, καθώς και η απότομη αύξηση της ποσότητας γάλακτος που χορηγείται, σχετίζονται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.^{52,58-60} Δυστυχώς, όμως, δεν έχει καθοριστεί ακόμη με ακρίβεια ένα πρωτόκολλο εντερικής σίτισης αναφορικά με το χρόνο έναρξης της χορήγησης γάλακτος, την ποσότητα γάλακτος που πρέπει να χορηγείται και το ρυθμό αύξησης της χορηγούμενης ποσότητας, με σκοπό τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.

3.4.2. *Μητρικό γάλα*. Ο προστατευτικός ρόλος της χορήγησης μητρικού γάλακτος στην περίπτωση της NEK έχει επιβεβαιωθεί από σημαντικό αριθμό μελετών.^{44,60-63} Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της χορήγησης τροποποιημένου αγελαδινού γάλακτος και της συχνότητας εμφάνισης της NEK δεν έχει διερευνηθεί ακόμη. Σημειώνεται ότι ο μηχανισμός με τον οποίο το μητρικό γάλα δρα προστατευτικά έναντι της NEK δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Εν τούτοις, είναι σαφές ότι η χορήγηση μητρικού γάλακτος ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα των πρόωρων νεογνών, περιορίζει τη φλεγμονή στο έντερο, προστατεύει τον εντερικό βλεννογόνο και είναι καλύτερα ανεκτό από τα νεογνά.^{3,5,63}

3.4.3. *Χορήγηση προβιοτικών*. Σημαντικός αριθμός μελετών έδειξε ότι η χορήγηση προβιοτικών σχετίζεται με μείωση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.⁶⁴⁻⁶⁷ Η χορήγηση προβιοτικών, μη παθογόνων δηλαδή βακτηριδίων, ιδιαίτερα στις πρώτες ημέρες της ζωής των πρόωρων νεογνών, μπορεί να συμβάλλει αποφασιστικά στην καλύτερη λειτουργία του εντέρου των νεογνών και κατ' επέκταση και στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της NEK. Η χορήγηση προβιοτικών, εξ άλλου, δεν σχετίζεται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων εκβάσεων στα πρόωρα νεογνά (π.χ. σηψαιμία, διάρροια, λοιμώξεις κ.ά.).^{65,66} Σημειώνεται πάντως ότι δεν έχει απο-

σαφηνιστεί πλήρως το πλέον κατάλληλο προβιοτικό που πρέπει να χορηγείται, καθώς επίσης και η πλέον κατάλληλη δοσολογία και διάρκεια χορήγησης.

4. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

4.1. Παθογενετικός μηχανισμός

Η ακριβής αιτιολογία της ΝΕΚ παραμένει άγνωστη και ασαφής. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, η προωρότητα αποτελεί τον πλέον σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Στα πρόωρα νεογνά, η εμφάνιση της ΝΕΚ δεν φαίνεται να συνδέεται με κάποιον περιγεννητικό παράγοντα, αλλά μάλλον σχετίζεται με την ανωριμότητα του γαστρεντερικού συστήματος και ιδιαίτερα με την αιμοδυναμική αστάθεια και τη μειωμένη ανοσιακή επάρκεια.⁶⁸

Στις λίγες περιπτώσεις όπου η νόσος εμφανίζεται σε οριακά πρόωρα ή τελειόμηνα νεογνά υπάρχει κάποιος συγκεκριμένος προδιαθεσικός παράγοντας, όπως περιγεννητική ασφυξία, αναπνευστική δυσχέρεια, συγγενής καρδιοπάθεια, σηψαιμία, πολυκυτταραιμία. Επιπρόσθετα, άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση της ΝΕΚ είναι ο χρόνος έναρξης της σίτισης, η ταχύτητα χορήγησης του γάλακτος, ο τύπος του γάλακτος (μητρικό γάλα έναντι τροποποιημένου γάλακτος αγελάδας), η ανάπτυξη μικροβίων κ.ά. Το κοινό χαρακτηριστικό των παραγόντων που δρουν τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά είναι ότι προκαλούν με τον έναν ή με τον άλλο τρόπο ισχαιμία και μειωμένη παροχή O₂ στο γαστρεντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα η βλάβη του βλεννογόνου να έχει την παθολογοανατομική μορφή της ισχαιμικής και της αιμορραγικής νέκρωσης.⁶⁹

Η παθογένεια της ΝΕΚ, παρά τη συστηματική έρευνα των τελευταίων 30 ετών, δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Σήμερα, μολονότι ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης της νόσου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, εν τούτοις είναι κοινά αποδεκτό ότι αρκετοί παράγοντες ενοχοποιούνται και δρουν συνεργικά για την εμφάνιση της ΝΕΚ.

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα της ΝΕΚ περιλαμβάνουν τη φλεγμονή του εντέρου, την ισχαιμική νέκρωση, τον αποικισμό και τον πολλαπλασιασμό των βακτηριδίων και, τέλος, την αναδόμηση του εντερικού επιθηλίου συνοδευόμενη συνήθως από ίνωση.

Στη συνέχεια, αναλύεται ο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός και η διαγραμματική απεικόνιση της συμμετοχής και της δράσης των αιτιολογικών παραγόντων στην εκδήλωση της νόσου (εικ. 1).

Για να γίνει κατανοητή η συνέργεια των παραγόντων στην προσβολή του βλεννογόνου του εντέρου πρέπει να

γίνει σαφής ο τρόπος της αλληλεπίδρασης τεσσάρων κυρίως ομάδων παραγόντων που ευθύνονται για τη ΝΕΚ και οι οποίοι είναι οι εξής: (α) οι λοιμογόνοι παράγοντες, (β) οι κυκλοφορικοί παράγοντες, (γ) η εντερική σίτιση και (δ) οι διάφορες ουσίες που οδηγούν σε φλεγμονώδη αντίδραση.

Η ανάπτυξη του εντέρου στο νεογνό εξελίσσεται ταχέως. Πειράματα σε πρόβατα έδειξαν ότι το βάρος του νεογνικού εντέρου διπλασιάζεται κάθε δύο εβδομάδες και για το λόγο αυτόν η επαρκής αιμάτωση του εντέρου είναι καθοριστική.⁷⁰ Επιπρόσθετα, το σιτιζόμενο έντερο έχει ανάγκη μεγαλύτερης παροχής O₂ και θρεπτικών ουσιών για τις αυξημένες ενεργειακές του ανάγκες.

Η υποξία προκαλεί οξέωση στους ιστούς που αιματώνονται από τα μεσεντέρια αγγεία, και ακολούθως δημιουργείται αγγειόσπασμος, ο οποίος στη συνέχεια προκαλεί μείωση της παροχής του οξυγόνου από το αίμα στους ιστούς. Η παρατεταμένη ισχαιμία οδηγεί σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης, το οποίο οφείλεται σε απώλεια της ικανότητας της επιφάνειας του εντέρου να απορροφά. Σε συνθήκες υποξίας είναι γνωστό ότι ο οργανισμός προσπαθεί να εξασφαλίσει την επαρκή αιμάτωση των ζωτικών οργάνων (εγκέφαλος, καρδιά, νεφροί) σε βάρος άλλων οργάνων, και εν προκειμένω του εντέρου (diving reflex theory).⁶⁹

Αρκετοί από τους νεογνικούς παράγοντες που οδηγούν σε υποξία στηρίζονται στη θεωρία της «υποκλοπής» (diving reflex theory) και καταστάσεις όπως ανεπάρκεια πλακούντα, περιγεννητική ασφυξία, έκθεση σε κοκαΐνη, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, πολυκυτταραιμία, θρόμβωση, εμβολή, σπασμοί έπειτα από αφαιμαξομετάγγιση, καθετηριασμός ομφαλικών αγγείων έχουν ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της εντερικής κυκλοφορίας.⁷¹

Οι ελεύθερες ρίζες O₂, που απελευθερώνονται από την επαναιμάτωση του ισχαιμικού εντέρου, προκαλούν βλάβη των κυτταρικών μεμβρανών, αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων και περαιτέρω επιδείνωση του



Εικόνα 1. Παράγοντες που δρουν συνεργικά στην εμφάνιση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας.

πάσχοντος εντέρου. Η κύρια πηγή ελευθέρων ριζών είναι αυτή της οξειδάσης της ξανθίνης, που απελευθερώνει υπεροξειδίο του υδρογόνου και οξυγόνο. Η υπεροξειδική δισμουτάση αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα προστασίας από τη δράση των ελευθέρων ριζών, καθώς και η καταλάση. Σε πειραματικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η υπεροξειδική δισμουτάση μπορεί να προλάβει ή να μειώσει τη βαρύτητα της βλάβης, ενεργώντας ως δεσμευτικός παράγοντας των ελευθέρων ριζών. Αν και η ικανότητα παραγωγής ελευθέρων ριζών στο νεογνό είναι περιορισμένη, ακόμη πιο περιορισμένη είναι η ικανότητα εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Έχει βρεθεί επίσης ότι η χορήγηση αλλοπουρινόλης (αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης) περιορίζει την πρόκληση ισχαιμικής βλάβης του εντέρου. Αρκετοί ερευνητές πιστεύουν ότι η ισχαιμία δεν είναι ο πρωτεύων παθογενετικός μηχανισμός, αλλά ο δευτερεύων.⁷²

Υπάρχουν ενδείξεις –σύμφωνα με τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί– ότι διάφοροι μεσολαβητές της φλεγμονής διαδραματίζουν ενεργό ρόλο στην παθογένεια της νέκρωσης του εντέρου. Για παράδειγμα, οι ενδοτοξίνες, οι οποίες αποτελούν τμήμα των τοιχωμάτων των μικροβίων, ανευρίσκονται στο αίμα των πρόωρων νεογνών μόνο μετά από την έναρξη της εντερικής σίτισης και διαδραματίζουν ρόλο στη διεργασία της φλεγμονώδους αντίδρασης. Δεν έχει διευκρινιστεί όμως εάν οι ενδοτοξίνες αποτελούν τον εκλυτικό παράγοντα έναρξης της φλεγμονής ή η προϋπάρχουσα βλάβη του εντέρου και η λύση της συνέχειας του βλεννογόνιου φραγμού προκαλούν την είσοδο ενδοτοξινών στην κυκλοφορία. Ένας από τους κυριότερους μεσολαβητές είναι ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (platelet activated factor, PAF), ο οποίος είναι ένα φωσφολιπίδιο που παράγεται από τα κύτταρα τα οποία συμμετέχουν στη διεργασία της φλεγμονής (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, ενδοθηλιακά κύτταρα, αιμοπετάλια). Έχει βρεθεί ότι ο PAF προκαλεί έντονο αγγειόσπασμο μέσω της απελευθέρωσης της λευκοτριένης C4 (LTC4). Υπάρχουν όμως και άλλοι μηχανισμοί με τους οποίους ο PAF προκαλεί νέκρωση του εντέρου χωρίς να δρα στον αγγειακό τόνο, που όμως δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμη. Εξωγενής χορήγηση PAF σε πειραματόζωα προκάλεσε ισχαιμική νέκρωση του εντέρου με παθολογοανατομική εικόνα παρόμοια με αυτή της NEK χωρίς να παρουσιαστεί νέκρωση σε άλλα όργανα του σώματος.

Η ακετυλυδραλάση είναι ένα ένζυμο που φυσιολογικά βρίσκεται στο πλάσμα και αποδομεί τον PAF, έτσι ώστε ο χρόνος υποδιπλασιασμού του να είναι μερικά λεπτά. Η ύπαρξη του ενζύμου της ακετυλυδραλάσης μειώνει τη χρονική διάρκεια δράσης του PAF, που είναι βλαπτική για το έντερο. Το μητρικό γάλα περιέχει το ένζυμο αυτό, σε

αντίθεση με το τροποποιημένο γάλα αγελάδας. Σε κλινικές μελέτες στα νεογνά, όπου μετρήθηκε το ένζυμο αυτό στο πλάσμα, βρέθηκε ότι τα νεογνά με NEK είχαν μειωμένα επίπεδα ακετυλυδραλάσης και αυξημένα επίπεδα PAF, συγκρινόμενα με φυσιολογικά νεογνά.⁶⁹

Το οξειδίο του αζώτου και οι προστακυκλίνες ελατώνουν την παραγωγή του PAF μέσω της μείωσης της διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων και της εξόδου των λευκοκυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής.

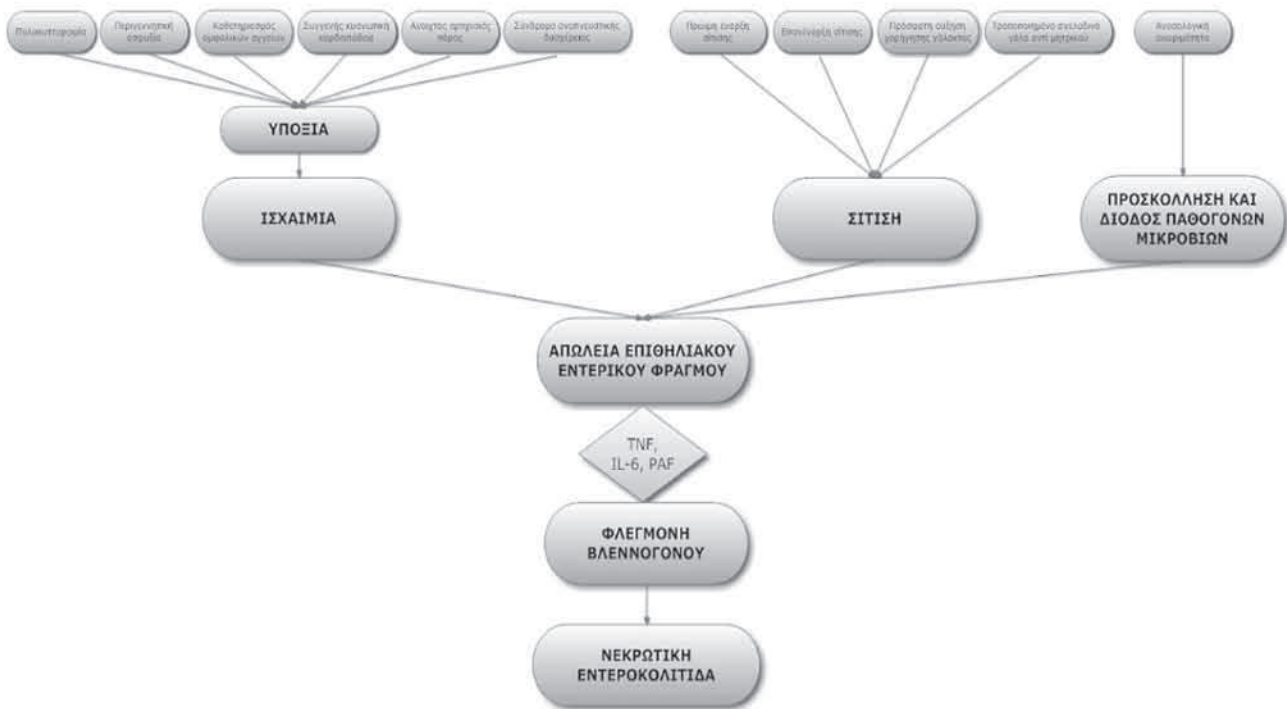
Ένας άλλος μεσολαβητής φλεγμονώδους αντίδρασης είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (tumor necrotizing factor, TNFα). Είναι ένα πολυπεπτίδιο που επίσης παράγεται από τα κύτταρα της φλεγμονής, τα μακροφάγα, τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί από ενδοτοξίνες, έχει δε παρόμοια δράση με τον PAF. Σε πειραματικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η χορήγηση TNFα σε πειραματόζωα προκάλεσε υπόταση, οξέωση, πυρετό και παθολογοανατομική εικόνα NEK. Ο TNFα αυξάνει την παραγωγή PAF από τον εντερικό ιστό, ενώ οι ανταγωνιστές του PAF αναστέλλουν τη δράση του TNFα στο έντερο.⁶⁹ Εκτός από τους παραπάνω παράγοντες, έχουν ενοχοποιηθεί και άλλοι παράγοντες στην παθογένεια της NEK, όπως οι ιντερλευκίνες 1 και 6.

Συμπερασματικά, όλοι οι θεωρητικοί παράγοντες κινδύνου της NEK, όπως η υποξία, η σίτιση, ο αποικισμός του εντέρου από μικρόβια, μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη παραγωγή του PAF και συνεπώς στην ισχαιμική βλάβη του εντέρου (εικ. 2).

4.2. Αιτιολογικοί παράγοντες

4.2.1. Προωρότητα. Ποσοστό περίπου 5–10% των νεογνών με βάρος γέννησης <1.500 g εκδηλώνει NEK και η επίπτωσή της αυξάνει αντιστρόφως ανάλογα με το βάρος γέννησης.¹⁶ Η προωρότητα σαφώς αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου που σχετίζεται με την εκδήλωση της νόσου, μολονότι η συγκεκριμένη κλινική οντότητα μπορεί να εκδηλωθεί και σε τελειόμηνια νεογνά.⁷⁰

Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, ο Santulli περιέγραψε στη διεθνή βιβλιογραφία τη NEK σε πρόωρα νεογνά με χαμηλή βαθμολογία Apgar κατά τη γέννηση, τα οποία εμφάνιζαν τη νόσο της υαλίνης μεμβράνης.⁷³ Στα νεογνά της συγκεκριμένης μελέτης συνυπήρχαν επί πλέον τα εξής χαρακτηριστικά: χρήση μηχανικού αερισμού, καθετηριασμός των ομφαλικών αγγείων και εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως μετεωρισμός κοιλίας και χολώδη υπόλοιπα μετά την έναρξη της εντερικής σίτισης. Οι ασθενείς αυτοί αποτέλεσαν τη βάση για τον ορισμό της NEK, που χαρακτηρίζεται από τον αποικισμό και τον πολλαπλασιασμό μικροβίων, την ισχαιμία



Εικόνα 2. Μηχανισμός παθογένεσης της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας.

και την παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων (π.χ. έναρξη εντερικής σίτισης).⁷³ Σήμερα, χάρη στη σημαντική πρόοδο της Νεογνολογίας, η διάρκεια παραμονής των πρόωρων νεογνών σε μηχανικό αερισμό έχει περιοριστεί, ενώ και ο καθετηριασμός των ομφαλικών αγγείων έχει οριστεί ως μια πρακτική ανάγκης και όχι η καθιερωμένη. Επιπρόσθετα, τα πρόωρα νεογνά εκτίθενται ολοένα και λιγότερο σε επιβαρυντικούς παράγοντες όπως η υποθερμία, η υποξία και η αναιμία, καθ' όσον η εξέλιξη των μηχανικών εξοπλισμών των μονάδων εντατικής νοσηλείας σε συνδυασμό με την έγκαιρη προληπτική επέμβαση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού δεν επιτρέπουν στους παράγοντες αυτούς να προκαλέσουν ισχαιμική βλάβη.

Η έρευνα σήμερα έχει επικεντρωθεί στο ρόλο του ανώριμου εντερικού βλεννογόνου σε συνδυασμό με την περιορισμένη ανοσιακή απάντηση στην εισβολή εντερικών παθογόνων. Συγκεκριμένα, η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη Α (sIgA) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του εντερικού επιθηλίου, καθώς συνδέεται με τα επιφανειακά αντιγόνα των παθογόνων, προάγοντας την απορρόφησή τους από τα κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου. Λόγω της έλλειψης της ανοσοσφαιρίνης Α ευνοείται η μετανάστευση και ο αποικισμός του εντέρου από βακτηρίδια. Ένας δεύτερος πιθανός ανοσολογικός μηχανισμός ενοχοποιεί τη μειωμένη δραστηριότητα των Τ-λεμφοκυττάρων, γεγονός που οδηγεί στην αδυναμία αναγνώρισης της βλάβης του

εντερικού βλεννογόνου που προκαλείται από παθογόνους μικροοργανισμούς.

4.2.2. Ανωριμότητα εντερικού φραγμού. Η ακεραιότητα και η μη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού διατηρείται μέσω σειράς μηχανικών και μη παραγόντων, που δρουν συνεργικά, με απώτερο σκοπό την προστασία του από την εισβολή των παθογόνων μικροοργανισμών. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι σταθερές συνδέσεις, ο περισταλτισμός και τα συστατικά του στρώματος της βλέννης, περιλαμβανομένης της sIgA.

Πολλοί από τους μηχανισμούς αυτούς είναι ανώριμοι στα πρόωρα νεογνά, καθιστώντας τα περισσότερο ευάλωτα στην εκδήλωση της ΝΕΚ. Η ανώριμη εντερική κινητικότητα και η πέψη αποτελούν επί πλέον προδιαθεσικούς παράγοντες για την εκδήλωση της ΝΕΚ σε πρόωρα νεογνά. Μελέτες τόσο σε νεογνά όσο και σε πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι η εντερική κινητικότητα αρχίζει στο δεύτερο και ωριμάζει στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.^{74,75} Σύμφωνα με τα ευρήματα συγκριτικών μελετών μεταξύ πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών, η εντερική κινητικότητα των πρόωρων είναι ανώριμη. Ωστόσο, η έναρξη της εντερικής σίτισης προάγει την ωρίμανσή της.⁷⁶

Διάφοροι παράγοντες, όπως η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, συμβάλλουν στην ανωριμότητα της εντερικής κινητικότητας, ενώ η εμβρυϊκή υποξία και

η περιγεννητική ασφυξία ελαττώνουν τη μεταγεννητική εντερική κινητικότητα.⁷⁶

Τέλος, τα πρόωρα νεογνά δεν έχουν αναπτύξει πλήρως την ικανότητα πέψης και απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών του γάλακτος, με αποτέλεσμα άπεπτα μόρια του να προκαλούν τραυματισμό στο έντερο, συμβάλλοντας και αυτά στην πρόκληση της NEK.

4.2.3. Σίτιση. Η NEK έχει συσχετιστεί με την πρώιμη έναρξη της εντερικής σίτισης και τις περισσότερες φορές εκδηλώνεται μετά από πρόσφατη αύξηση ή επανέναρξη μετά τη διακοπή. Η χορήγηση μητρικού γάλακτος ελαττώνει την επίπτωσή της, αλλά δεν προλαμβάνει εντελώς την εκδήλωσή της. Πρώτος ο Barlow δημοσίευσε το 1974 μελέτη αναδεικνύοντας τη σημασία του μητρικού γάλακτος στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της NEK και τον προστατευτικό ρόλο της sIgA.⁷⁷ Το μητρικό γάλα περιέχει πολλούς ανοσοπροστατευτικούς παράγοντες, όπως μακροφάγα, IgA, λυσοζύμη, ιντερφερόνη, βιταμίνες (E, C και A) και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες όπως η ακετυλυδραλαζίνη. Οι εν λόγω παράγοντες ελαττώνουν τη βαρύτητα της NEK ή αποτρέπουν τελείως τη δημιουργία της. Σε πειραματικές μελέτες βρέθηκε ότι το πρωτόγαλα (colostrum) ανέστειλε τη φλεγμονή του εντέρου, η οποία προκλήθηκε πειραματικά, στον ίδιο βαθμό που ανεστάλη με τη χορήγηση ινδομεθακίνης και στεροειδών.⁷⁸

Σήμερα, αν και υπάρχει διαφωνία στο θέμα της ασφαλούς αύξησης της εντερικής σίτισης, οι περισσότεροι ερευνητές την αποδέχονται.⁷⁹ Συγκεκριμένα, η αύξηση κατά 20 mL/kg βάρους σώματος ανά ημέρα αποτελεί ασφαλή πρακτική στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών.

Την τελευταία δεκαετία έχει αναγνωρισθεί και ο σημαντικός ρόλος των προβιοτικών όσο και των πρεβιοτικών στη μείωση της επίπτωσης της NEK, σε πειραματικά μοντέλα, αλλά και σε κλινικές μελέτες. Τα προβιοτικά αποτελούν μια ετερογενή κατηγορία βακτηριδίων και οφείλουν την ονομασία τους στην παραγωγή γαλακτικού οξέος ως του τελικού προϊόντος ζύμωσης. Σημαντική θέση μεταξύ αυτών κατέχουν τα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, που αποτελούν φυσιολογική χλωρίδα των υγιών νεογνών. Τα πρεβιοτικά είναι ολιγοσακχαρίτες που δεν πέπτονται και ευνοούν την ανάπτυξη της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας και συγκεκριμένα του *Bifidobacterium* και του *Lactobacillus*.⁷⁹

4.2.4. Λοιμογόνοι παράγοντες. Είναι ευρέως γνωστή η σημασία των λοιμογόνων παραγόντων στην εκδήλωση της NEK.^{3,5,63} Η μικροβιακή διήθηση του εντερικού βλενογόνου αποτελεί αναμφίβολα δευτεροπαθή παράγοντα στην παθογένειά της. Μέχρι σήμερα έχουν ενοχοποιηθεί αρκετοί μικροοργανισμοί, μεταξύ των οποίων την πρώτη θέση κατέχουν τα Gram αρνητικά βακτηρίδια, κυρίως εντε-

ροβακτηριοειδή, και ακολουθούν οι Gram θετικοί κόκκοι, τα παράσιτα και οι ιοί. Διάφορα βακτηρίδια έχουν απομονωθεί από καλλιέργειες κοπράνων νεογνών με NEK, όπως *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Coagulase-negative staphylococci* κ.ά.

Οι περιπτώσεις νεογνών που εκδηλώνουν NEK είναι συνήθως σποραδικές. Εν τούτοις, πολλές μελέτες αναφέρουν ότι ο αποικισμός των μονάδων εντατικής νοσηλείας νεογνών με βακτηρίδια ευθύνεται για την εκδήλωση μικροεπιδημιών.

4.2.5. Φλεγμονώδης διεργασία. Ο ρόλος της ενεργοποίησης της φλεγμονώδους απάντησης στη διαταραχή της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού έχει αποτελέσει σημαντικό πεδίο έρευνας στην παθογένεια της NEK. Σε αρκετές μελέτες έχει καταγραφεί αύξηση φλεγμονωδών μεσολαβητών και διερευνήθηκε η συσχέτισή τους με την εκδήλωση και την πορεία της νόσου.⁸⁰

Τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα παράγουν πολλές κυτταροκίνες που εμπλέκονται στη λοίμωξη και τη βλάβη του εντερικού φραγμού. Μεταξύ αυτών, σημαντικός είναι ο ρόλος της ιντερλευκίνης IL-6 στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, στην προαγωγή των T-λεμφοκυττάρων και στην παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα. Η παραγωγή του TNFα επάγεται από τους μικροβιακούς παράγοντες και άλλες κυτταροκίνες, ενώ με τη σειρά του προάγει την κυτταροτοξική απάντηση και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

Ο PAF αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους και περισσότερο μελετημένους μεσολαβητές της φλεγμονής που εμπλέκονται στην παθογένεια της NEK, όπως προαναφέρθηκε. Και αυτό γιατί αποτελεί ένα φωσφολιπιδικό παράγοντα που παράγεται από τα φλεγμονώδη κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα αιμοπετάλια και τα βακτηρίδια και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Συντίθεται μετά από ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A2II και διασπάται από το ένζυμο PAF-ακετυλοϋδρολάση. Υποδοχείς για τον PAF υπάρχουν σε πολλά κύτταρα και η δράση του ασκείται μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα G-πρωτεΐνη, ζεύγος PAF που βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις, κυρίως στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου και συγκεκριμένα στον ειλεό, ο οποίος αποτελεί και τη συχνότερη θέση προσβολής της NEK. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων του PAF προάγει την παραγωγή άλλων κυτταροκινών και δευτερευόντων μεσολαβητών, όπως ο TNFα, η IL-6, η IL-8, η IL-1, το μονοξειδίο του αζώτου και οι λευκοτριένες. Επί πλέον, η δράση τους ασκείται και μέσω της απόπτωσης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Με βάση την εν λόγω υπόθεση, η απόπτωση των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της ακεραιότητας του επιθηλίου, την αύξηση της διαπερα-

τότητας του βλεννογόνου και την είσοδο των μικροβίων στο εντερικό τοίχωμα. Σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι ο PAF προκαλεί βλάβη στα τριχοειδή αγγεία, δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και των νεφρών, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και υπόταση.⁸⁰

Το ένζυμο PAF-ακετυλοϋδρολάση, που αδρανοποιεί τον PAF, βρίσκεται σε χαμηλή συγκέντρωση στα πρόωρα κυρίως νεογνά και στο τροποποιημένο γάλα αγελάδας με το οποίο σιτίζονται, σε αντίθεση με το μητρικό, που έχει αποδειχθεί ότι περιέχει υψηλή συγκέντρωση. Τέλος, σε νεογνά που εκδήλωσαν τη NEK διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα του PAF στο πλάσμα και στα κόπρανα, ευρήματα που ενισχύουν έμμεσα το σημαντικό του ρόλο στην παθογένεια της νόσου.⁸⁰

4.2.6. Toll-like υποδοχείς. Οι υποδοχείς Toll (toll-like receptors, TLR) βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια και δρουν ως αισθητήρες της μικροβιακής λοίμωξης, διαδραματίζοντας συγχρόνως σημαντικό ρόλο στην έναρξη της φλεγμονής και της ανοσιακής απάντησης. Τα μικρόβια εκκρίνουν μόρια που δρουν ως υποδοχείς στους TLR, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες και το λιποτεχοϊκό οξύ. Πειραματική μελέτη έδειξε ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών από τη φυσιολογική εντερική μικροβιακή χλωρίδα συμβάλλει στην ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου, ενώ συγχρόνως το προστατεύει από τραυματισμό.⁸¹ Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι TLR είναι απαραίτητοι για την ομοιοστάση του εντερικού επιθηλίου μετά από βλάβη ή τραυματισμό. Επί πλέον, η υπερέκφραση ορισμένων TLR ευθύνεται για την πρόκληση προφλεγμονώδους απάντησης στο εντερικό επιθήλιο πρόωρων νεογνών με απουσία φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας.⁸¹

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

5.1. Νοσολογική εικόνα

Η νοσολογική εικόνα είναι το σύνολο των σημείων και των συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν μια πάθηση και αποτελείται από άπειρους συνδυασμούς αυτών των σημείων και συμπτωμάτων. Η κλινική εικόνα είναι ένας συνδυασμός σημείων και συμπτωμάτων από το σύνολο αυτών που χαρακτηρίζουν την πάθηση.²⁰

Η NEK συνήθως εκδηλώνεται τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής μέχρι και τους δύο μήνες ηλικίας στα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης.⁸ Σημειώνεται πάντως ότι η NEK είναι δυνατόν να εμφανιστεί από την πρώτη ημέρα έως και τους 3 μήνες ζωής.

Η νοσολογική εικόνα της NEK είναι εξαιρετικά ευρεία και περιλαμβάνει συμπτώματα και σημεία τόσο από το

γαστρεντερικό σύστημα όσο και γενικά σημεία και συμπτώματα (πίν. 1).^{5,63}

Τα γενικά συμπτώματα και σημεία περιλαμβάνουν διεγερσιμότητα, λήθαργο, άπνοια και θερμορρυθμιστική αστάθεια, ενώ τα συμπτώματα και τα σημεία από το γαστρεντερικό σύστημα περιλαμβάνουν διαταραχές της σίτισης, εμέτους, μετεωρισμό και αιμορραγικές κενώσεις. Τα συμπτώματα και τα σημεία αυτά εν τούτοις δεν είναι ειδικά και αποτελούν μόνο μια ένδειξη της επικείμενης νόσου. Σημειώνεται, εξ άλλου, ότι η NEK σε αρκετές περιπτώσεις είναι δύσκολο να διακριθεί από τη σηψαιμία.⁸ Πάντως, η πιθανότητα ύπαρξης NEK είναι μεγαλύτερη όταν κυριαρχούν οι κλινικές εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα.

Επί πλέον, υπάρχουν μερικές μικρές διαφορές στη νοσολογική εικόνα της NEK ανάμεσα στα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης και τα υπόλοιπα νεογνά. Πιο συγκεκριμένα, στα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης οι διάφορες κλινικές εκδηλώσεις είναι δύσκολο να αναγνωριστούν, εξ αιτίας του μικρού τους βάρους, της συνυπάρχουσας αναπνευστικής δυσχέρειας, του μηχανικού αερισμού και των ενδοφλέβιων γραμμών. Σημειώνεται ότι τα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης έχουν υψηλότερο αιματοκρίτη, χαμηλότερα αιμοπετάλια και μεγαλύτερη οξέωση σε σχέση με τα υπόλοιπα νεογνά.

Τα πρώτα σημεία της NEK είναι η δυσανεξία στην εντερική σίτιση, που εκδηλώνεται με διάταση της κοιλίας, κατακράτηση του γαστρικού περιεχομένου, εμέτους και αιμορραγικές κενώσεις.⁸² Οι έμετοι στις μισές περιπτώσεις είναι χολώδεις, ενώ μπορεί να περιέχουν και αίμα. Οι αιμορραγικές κενώσεις συνεισφέρουν σημαντικά στη διάγνωση της NEK, αλλά μπορεί να απουσιάζουν ή να εμφανίζονται αργότερα. Σε προχωρημένο στάδιο της νόσου εμφανίζεται

Πίνακας 1. Κλινικές εκδηλώσεις της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας.

Κλινική εκδήλωση	Ποσοστό εμφάνισης (%)
Διάταση κοιλίας	90
Λήθαργος	84
Διαταραχές της θερμοκρασίας	81
Αέρας στο εντερικό τοίχωμα	79
Χολώδεις έμετοι	66
Διάρροια	43
Αίμα στα κόπρανα	39
Μικροσκοπική ανίχνευση αίματος στα κόπρανα	24
Αέρας στην πυλαία φλέβα	24
Αέρας στην περιτοναϊκή κοιλότητα	20

Πηγή: Κώσταλος, *Σύγχρονη Νεογνολογία*, 1990

ερύθημα στο δέρμα του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος, βραδυκαρδία, λήθαργος, διαταραχές της θερμοκρασίας, υπόταση, ολιγουρία κ.ά.

Σημειώνεται ότι οι κλινικές εκδηλώσεις συνήθως αρχίζουν έπειτα από την έναρξη της εντερικής σίτισης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων είναι ύπουλη και είναι δυνατόν να αναπτυχθεί μια σηπτική κατάσταση πριν ακόμη διαγνωστεί η παρουσία της ΝΕΚ.

Όπως προαναφέρθηκε, η νοσολογική εικόνα της ΝΕΚ είναι εξαιρετικά ευρεία και εκτείνεται από την ήπια μορφή (με θετική μόνο την εξέταση ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα) έως τη βαριά μορφή (με περιτονίτιδα, διάτρηση του εντέρου, καταπληξία και θάνατο). Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να είναι ραγδαία, αλλά είναι σπάνιο να εξελιχθεί από την ήπια στη βαριά μορφή έπειτα από πάροδο 72 ωρών από την εκδήλωση της νόσου.

Στα νεογνά με ΝΕΚ, ο εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να είναι φυσιολογικός ή να υπάρχει ουδετεροπενία, θρομβοπενία, οξέωση, αναιμία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές.⁸³ Τα νεογνά σε πιο βαριά κατάσταση εμφανίζουν διαταραχές της πήκτικότητας και παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης. Οι καλλιέργειες αίματος και ούρων ενδέχεται να είναι θετικές, αλλά δεν αποτελούν σύνηθες εύρημα στην αρχή της νόσου.

5.2. Διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση της ΝΕΚ στηρίζεται στην κλινική εικόνα και στα αποτελέσματα του ακτινολογικού ελέγχου.^{5,63,82,83} Ο βαθμός και η βαρύτητα της εντερικής βλάβης ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό και περιλαμβάνουν από τοπική εξέλκωση του βλεννογόνου και νέκρωση του εσωτερικού εντερικού τοιχώματος έως πλήρη νέκρωση του εντερικού τοιχώματος, διάτρηση, περιτονίτιδα και σηψαιμία.⁸³ Ο τελικός ειλεός και το εγγύς κόλον είναι οι περιοχές του εντέρου που προσβάλλονται συνήθως. Το ευρύ φάσμα της εντερικής βλάβης εξηγεί και τη μεγάλη ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων.

Η ακτινολογική εικόνα μπορεί να είναι μη ειδική για ΝΕΚ (όπως διάταση εντερικών ελίκων με αεροπλήθεια, ειλεός ή ασκίτης) έως απόλυτα ειδική για ΝΕΚ, όπως ενδοτοιχωματική ύπαρξη αέρα στο έντερο (διπλή παρυφή), ενδοηπατικός αέρας ή παρουσία αέρα ελεύθερου στο περιτόναιο σε διάτρηση του εντέρου.⁸ Έχει ανευρεθεί ότι ο αέρας αυτός στο 30% είναι υδρογόνο. Τα βακτηρίδια, για να δημιουργήσουν υδρογόνο, χρειάζονται γάλα ως υπόστρωμα. Επί πλέον, συχνά υπάρχει και ελεύθερο υγρό στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Σημειώνεται ότι το υπερηχογράφημα του ήπατος μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία αερίων στην πυλαία φλέβα παρά τις φυσιολογικές ακτινογραφίες της κοιλιακής χώρας.

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι για την έγκαιρη διάγνωση της ΝΕΚ, όπως η μέτρηση του D-γαλακτικού στα ούρα, η τονομετρία του γαστρεντερικού και το υπερηχογράφημα κοιλίας.⁸³ Οι μέθοδοι αυτές πάντως δεν είναι ειδικές και έχουν περιορισμένη κλινική σημασία. Το υπερηχογράφημα κοιλίας χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την εξακρίβωση της παρουσίας και του εντοπισμού ασκίτικού υγρού, που διευκολύνει την παρακέντηση της κοιλίας.⁸³

Η διαφορική διάγνωση της ΝΕΚ περιλαμβάνει την απόφραξη του εντέρου, τη συστροφή και την καθήλωση του εντέρου, τη διάτρηση του στομάχου, τη θρόμβωση των μεσεντέριων αγγείων και τις ειδικές λοιμώξεις (συστηματικές ή εντερικές).⁸²

Για την ομοιόμορφη αντιμετώπιση της ΝΕΚ έχουν θεσπιστεί ορισμένα κριτήρια, με βάση τα οποία έχει σταδιοποιηθεί η νόσος. Τα στάδια της νόσου καθορίζονται σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια των Bell et al (πίν. 2).^{69,84}

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΝΕΚ περιλαμβάνει τόσο τη φαρμακευτική όσο και τη χειρουργική παρέμβαση.^{3,5,8,63,82,83}

Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το στάδιο της νόσου, το οποίο καθορίζεται σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια των Bell et al (πίν. 2). Τα νεογνά με συμπτώματα όπως άπνοια, βραδυκαρδία, κοιλιακή διάταση και γαστρικά υπόλοιπα κατατάσσονται κυρίως στα πρώτα στάδια της ΝΕΚ και μπορούν να αντιμετωπιστούν φαρμακευτικά. Τα νεογνά αυτά βέβαια πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς, επειδή ενδέχεται η ΝΕΚ να μην αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά, αλλά αντίθετα να εξελιχθεί ταχύτατα και να απαιτηθεί τελικά χειρουργική επέμβαση.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται περιληπτικά οι θεραπευτικές παρεμβάσεις ανάλογα με τα στάδια της ΝΕΚ.

Στην περίπτωση της ΝΕΚ, απαιτείται να διενεργηθούν το ταχύτερο δυνατό (α) γενική εξέταση αίματος, (β) μέτρηση αιμοπεταλίων, (γ) καλλιέργειες αίματος, ούρων, κοπράνων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού, καθώς και (δ) λήψη αερίων του αίματος.⁸ Επί πλέον, είναι απαραίτητη η ακτινογραφία κοιλίας και εφ' όσον επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ΝΕΚ θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 6 ώρες κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου.⁸ Οι περισσότεροι χρήσιμες ακτινολογικές εξετάσεις είναι αυτές που εκτελούνται με το νεογνό σε ύπτια και σε αριστερή πλάγια θέση.

Σημειώνεται ότι εξαιρετικά σημαντική είναι η απομόνωση των νεογνών με ΝΕΚ, έτσι ώστε να αποφεύγεται το ενδεχόμενο επιδημίας στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών.

Πίνακας 2. Κλινικά στάδια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEK) σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια του Bell.^{32,69}

Στάδιο	Ταξινόμηση	Γενικά σημεία	Σημεία από το γαστρεντερικό	Ακτινολογικά ευρήματα
Στάδιο IA	Υποψία NEK	Βραδυκαρδία Διαταραχές θερμοκρασίας Λήθαργος	Ήπια διάταση κοιλίας Γαστρικά υπόλοιπα Έμετοι Θετική εξέταση κοπράνων	Φυσιολογικά ή εντερική διάταση Ήπιος ειλεός
Στάδιο IB	Υποψία NEK	Ό,τι και στο στάδιο IA	Ό,τι και στο στάδιο IA Αιμορραγικές κενώσεις	Ό,τι και στο στάδιο IA
Στάδιο IIA	NEK ήπιας μορφής Πρώιμη διάγνωση Ακτινολογική επιβεβαίωση	Ό,τι και στο στάδιο IA	Ό,τι και στο στάδιο IB Απουσία εντερικών ήχων Πιθανή κοιλιακή ευαισθησία	Διάταση εντέρου Ειλεός Εντερική πνευμάτωση
Στάδιο IIB	NEK μέτριας μορφής Πρώιμη διάγνωση Ακτινολογική επιβεβαίωση	Ό,τι και στο στάδιο IA Ήπια μεταβολική οξέωση Ήπια θρομβοπενία	Ό,τι και στο στάδιο IIA Κοιλιακή ευαισθησία	Ό,τι και στο στάδιο IIA Πιθανός ασκίτης
Στάδιο IIIA	NEK σοβαρής μορφής Χωρίς βλάβη του εντέρου	Ό,τι και στο στάδιο IIB Σοβαρή άπνοια και βραδυκαρδία Αναπνευστική και μεταβολική οξέωση Σηπτική καταπληξία	Ό,τι και στο στάδιο IIB Γενικευμένη περιτονίτιδα Έντονη κοιλιακή ευαισθησία Μετεωρισμός κοιλίας	Ό,τι και στο στάδιο IIB Ασκίτης
Στάδιο IIIB	NEK σοβαρής μορφής Διάτρηση του εντέρου	Ό,τι και στο στάδιο IIIA	Ό,τι και στο στάδιο IIIA	Ό,τι και στο στάδιο IIIA Πνευμοπερίτοιο

Πίνακας 3. Θεραπευτικές παρεμβάσεις ανάλογα με τα στάδια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEK).

Στάδιο	Ταξινόμηση	Θεραπευτικές παρεμβάσεις
Στάδιο IA	Υποψία NEK	Διακοπή της σίτισης Περιορισμός της σταδιακής ανάπτυξης της σήψης (καλλιέργεια αίματος, καλλιέργεια ούρων) Ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών Αποσυμφόρηση του εντέρου Συστηματικές ακτινογραφίες decubitus για τον έλεγχο «πνευμάτωσης» ή διάτρησης του εντέρου
Στάδιο IB	Υποψία NEK	Ό,τι και στο στάδιο IA
Στάδιο IIA	NEK ήπιας μορφής Πρώιμη διάγνωση Ακτινολογική επιβεβαίωση	Ό,τι και στο στάδιο IA Εξέταση και αξιολόγηση από παιδοχειρουργό
Στάδιο IIB	NEK μέτριας μορφής Πρώιμη διάγνωση Ακτινολογική επιβεβαίωση	Ό,τι και στο στάδιο IIA
Στάδιο IIIA	NEK σοβαρής μορφής Χωρίς βλάβη του εντέρου	Διασωλήνωση εάν απαιτείται, λόγω άπνοιας και βραδυκαρδίας Αυξημένη χορήγηση υγρών Φαρμακευτική παρέμβαση: ό,τι και στο στάδιο IIA και θεραπεία με ινóτροπα για την υπόταση, μετάγγιση παραγώγων του αίματος για την αντιμετώπιση της αναιμίας ή εξ αιτίας ηλεκτρολυτικής διαταραχής Χειρουργική επέμβαση: σωλήνας παροχέτευσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, λαπαροτομία και δημιουργία στομίας, πρωτογενής αναστόμωση
Στάδιο IIIB	NEK σοβαρής μορφής Διάτρηση του εντέρου	Ό,τι και στο στάδιο IIIA

Επί πλέον, στο στάδιο της ανάρρωσης η επανέναρξη της σίτισης πρέπει να γίνεται προσεκτικά, αυξάνοντας προοδευτικά την ποσότητα των υγρών, προκειμένου να αποφευχθεί η υποτροπή της νόσου.

6.1. Φαρμακευτική παρέμβαση

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της NEK καθίσταται αναγκαία στην πρόληψη περαιτέρω βλάβης του εντέρου. Τα πρωτόκολλα για την αντιμετώπιση της NEK, μολονότι διαφοροποιούνται στην καθιέρωση μιας συγκεκριμένης σειράς ενεργειών, στην πλειοψηφία τους περιλαμβάνουν ως πρώτη ενέργεια τη διακοπή της σίτισης για ένα διάστημα 10–14 ημερών, με σκοπό την «ανάπαυση» και την ανάκαμψη του εντέρου.⁶

Τονίζεται η αναγκαιότητα της αναρρόφησης των γαστρικών εκκρίσεων και των υπολοίπων, καθώς και η πρόληψη των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η γαστρική αποσυμφορηση πραγματοποιείται με την τοποθέτηση ενός σταθερού σωλήνα με εσωτερική κυλινδρική κοιλότητα στο στομάχι ή ενός στοματογαστρικού σωλήνα με απόληξη που επιτρέπει να συνδεθεί με συνεχή ή διακοπτόμενη, ανάλογα με τις ανάγκες, αναρρόφηση.

Απαραίτητη είναι και η χορήγηση ενός σχήματος αντιβίωσης 10–14 ημερών, με σκοπό την καταπολέμηση των βακτηριδιακών τοξινών που αποβάλλονται από τους λοιμογόνους παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στην παθογένεια της NEK.⁶ Τα αντιβιοτικά πρέπει να είναι ευρέως φάσματος προκειμένου να καλύπτουν και αναερόβια μικρόβια. Συνήθως, ο συνδυασμός μιας αμινογλυκοσίδης με μια κεφαλοσπορίνη που να καλύπτει και τα αναερόβια μικρόβια είναι αρκετά δραστικός.⁸ Σημειώνεται ότι η χορήγηση αμινογλυκοσίδης από το στόμα δεν χρησιμοποιείται πλέον, καθώς πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι δεν επηρεάζει την πορεία της NEK και επί πλέον η απορρόφησή της από τον πάσχοντα βλεννογόνο μπορεί να αυξήσει επικίνδυνα τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό του νεογνού.⁸ Τα αντιβιοτικά, εξ άλλου, τροποποιούνται ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών του αίματος, των κοπράνων και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Η διακοπή της σίτισης γίνεται για 3 ημέρες στα νεογνά με στάδιο I της νόσου και για ίδιο διάστημα χορηγούνται αντιβιοτικά. Η βελτίωση της κατάστασης επιτρέπει την επανέναρξη της σίτισης μετά την τρίτη ημέρα και τη διακοπή των αντιβιοτικών.⁸ Στο στάδιο IIA, η διακοπή της σίτισης γίνεται για 7–10 ημέρες με παράλληλη χορήγηση αντιβιοτικών, με την προϋπόθεση ότι η κατάσταση του νεογνού βελτιώνεται σημαντικά τις πρώτες 24–48 ώρες της θεραπείας.⁸ Στο στάδιο IIB, η σίτιση διακόπτεται του-

λάχιστον για 14 ημέρες και σε περίπτωση οξέωσης χορηγούνται διττανθρακικά.⁸ Στο στάδιο III, η κατάσταση του νεογνού είναι εξαιρετικά σοβαρή, ενώ το κύριο μέλημα είναι η αντιμετώπιση της χαμηλής αρτηριακής πίεσης και των διαταραχών της αναπνευστικής λειτουργίας. Σε αρκετές περιπτώσεις, απαιτείται αναπνευστική υποστήριξη με αναπνευστήρα ή η χορήγηση οξυγόνου με άλλες μορφές αναπνευστικής μηχανικής υποστήριξης (ρινικό CPAP ή Head box). Επίσης, μπορεί να χρειαστεί υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος, η οποία επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ινοτρόπων φαρμάκων, όπως η ντοπαμίνη και η ντοβουταμίνη με αρχική δόση 5–20 μg/kg/min. Το πιο σημαντικό εξ άλλου είναι η αυξημένη χορήγηση υγρών, καθώς συμβαίνει μια πολύ σημαντική απώλεια ενδαγγειακών υγρών εξ αιτίας του οιδήματος του εντέρου και της περιτονίτιδας που εμφανίζεται συχνά.⁸ Στην περίπτωση υπότασης, είναι απαραίτητη η ανάνηψη (αναζωογόνηση) του νεογνού με αίμα, πλάσμα, κρυσταλλοειδή διαλύματα και ντοπαμίνη.

Για την παρακολούθηση και τον έλεγχο ενδεχόμενων μεταβολών της ενδοκοιλιακής χώρας, όπως αλλαγή στη μορφή και το εύρος του περιεχομένου αέρα, μείωση του πάχους των τοιχωμάτων ή διάτρηση του εντέρου, απαιτείται ακτινογραφικός έλεγχος. Οι συχνές αναλύσεις αίματος επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση των μεταβολών των συστατικών του αίματος και, συγκεκριμένα, των λευκών αιμοσφαιρίων, που αποτελούν έκφραση της φλεγμονώδους αντίδρασης του νεογνού και αποτελούν διαφορικά σημεία της ενδεχόμενης εξέλιξης της νόσου σε σοβαρότερα στάδια.⁷

Η συνεργασία των νεογνολόγων και των παιδοχειρουργών είναι αναγκαία στη θεραπευτική αντιμετώπιση των νεογνών με NEK, με απώτερο στόχο τον εντοπισμό των μεταβολών στην κλινική εικόνα που θα αποτελούν ένδειξη επιδείνωσης της κατάστασης υγείας του νεογνού.

6.2. Χειρουργική επέμβαση

Η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται σε περιπτώσεις διάτρησης του εντέρου ή όταν υπάρχουν ενδείξεις νέκρωσής του (όπως συμφύσεις των εντερικών ελίκων, μεταβολική οξέωση, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ή σπητική καταπληξία), καθώς και σε περιπτώσεις όπου η κλινική εικόνα του νεογνού επιδεινώνεται μολονότι λαμβάνει την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.^{7,9}

Το είδος της χειρουργικής αντιμετώπισης της NEK ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο της νόσου και περιλαμβάνει πρωτίστως την παροχέτευση υγρών με την εισαγωγή ειδικών καθετήρων (renrose drains). Στην περίπτωση κατά την οποία η παροχέτευση δεν φέρει το επιθυμητό

αποτέλεσμα, συστήνεται η μερική ή η ολική αφαίρεση του πάσχοντος εντέρου.⁷⁹

Η περιτοναϊκή παροχέτευση στα τμήματα του εντέρου που έχουν υποστεί διάτρηση πραγματοποιείται με την εισαγωγή ειδικών καθετήρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Με τον τρόπο αυτόν, απομακρύνεται ο αέρας και τα κόπρανα από την κοιλιακή χώρα και βελτιώνεται η γενικότερη κατάσταση της υγείας του νεογνού. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συγκεκριμένη παρέμβαση είναι επαρκής και το νεογνό δεν χρειάζεται περαιτέρω θεραπεία.⁸⁵

Στα ελλειποβαρή νεογνά, η περιτοναϊκή παροχέτευση μέσω της εισαγωγής ειδικών καθετήρων αποτελεί ένα ερευνητικό ερώτημα που δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη πλήρως.⁸⁵ Μολονότι η παροχέτευση θεωρείται επιτυχής στην αντιμετώπιση των εντερικών διατρήσεων, αν η διάτρηση είναι αποτέλεσμα της NEK, η διαδικασία αυτή θα αποτελέσει μόνο ένα μέσο σταθεροποίησης μέχρι την εφαρμογή άλλων μεθόδων θεραπείας.

Η λαπαροτομία ή η χειρουργική αφαίρεση τμήματος του εντέρου απαιτείται όταν η περιτοναϊκή παροχέτευση δεν αποδειχθεί επαρκής στην εκκένωση του αέρα και των κοπράνων από την κοιλιακή κοιλότητα ή όταν η κατάσταση του νεογνού επιδεινώνεται και δεν υπάρχουν εμφανή σημεία βελτίωσης.⁸⁵

Κατά τη χειρουργική επέμβαση, αφού διεξαχθεί λαπαροτομία εξετάζεται προσεκτικά ολόκληρος ο γαστρεντερικός σωλήνας από το στομάχι μέχρι το ορθό. Τα τμήματα του εντέρου που έχουν νεκρωθεί ή έχουν υποστεί διάτρηση αφαιρούνται. Έπειτα από την αφαίρεση του νεκρωμένου τμήματος εφαρμόζεται εντεροστομία, η οποία διατηρείται για διάστημα από 4 εβδομάδες έως 4 μήνες, οπότε και πραγματοποιείται τελικο-τελική αναστόμωση του εντέρου.

Η επανέναρξη της σίτισης του νεογνού, μετά από τη χειρουργική επέμβαση, γίνεται με στοιχειακή δίαιτα (διάλυμα αμινοξέων ή υδρολυμένη καζεΐνη, με μαλτοδεξτρίνες και λιπίδια μέσων αλύσων). Σε γενικές γραμμές, θα πρέπει να αποφεύγεται, αρχικά τουλάχιστον, η χορήγηση λακτόζης σε νεογνά που βρίσκονται στο στάδιο της ανάρρωσης από NEK.

7. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία της NEK έχουν μειώσει σημαντικά τόσο τη νοσηρότητα όσο και τη θνητότητα της νόσου. Στενώσεις και συμφύσεις του λεπτού και του παχέος εντέρου είναι οι κυριότερες επιπλοκές και παρουσιάζονται στο 10–22% περίπου των νεογνών που επιβιώνουν.⁸ Σύνηθες εξ άλλου είναι και το σύνδρομο του βραχέος εντέρου, που επισυμβαίνει όταν κατά τη χειρουργική

γική επέμβαση γίνεται εκτομή >70% του εντέρου.⁸

Το ποσοστό επιβίωσης των νεογνών στα οποία δεν πραγματοποιήθηκε χειρουργική επέμβαση είναι περίπου 80%, με την προϋπόθεση της έγκαιρης διάγνωσης και της σωστής θεραπευτικής αγωγής.⁸² Το ποσοστό επιβίωσης εξ άλλου στα νεογνά στα οποία πραγματοποιήθηκε χειρουργική επέμβαση εξαρτάται από το ποσοστό του εντέρου που αφαιρέθηκε και από τη γενικότερη βλάβη που έχει προκαλέσει η NEK στο νεογνό.⁸⁶

Η πρώιμη διάγνωση της NEK διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην επιβίωση και τη νοσηρότητα των νεογνών. Επιπλοκές και μετέπειτα προβλήματα στα νεογνά με NEK που επιζούν είναι αρκετά σύνηθες φαινόμενο. Νεογνά με NEK που αντιμετωπίστηκαν είτε φαρμακευτικά είτε χειρουργικά παρουσιάζουν διάφορες επιπλοκές, όπως χολόσταση, ηπατοκυτταρική βλάβη, δυσσαπορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K), ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων, ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση εξ αιτίας της παρατεταμένης παρεντερικής διατροφής.⁸⁶

Στενώσεις του λεπτού και του παχέος εντέρου παρουσιάζονται στο 33% περίπου των νεογνών.⁸⁶ Τα σημεία που υποδηλώνουν την ύπαρξη στενώσεων είναι οι αιμορραγικές κενώσεις, η περιορισμένη ανάπτυξη του νεογνού, οι διαταραχές θρέψης και η διάρροια. Η αντιμετώπιση των στενώσεων απαιτεί χειρουργική επέμβαση και αυξάνει σημαντικά τη διάρκεια νοσηλείας.

Επί πλέον, στα νεογνά τα οποία υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση είναι δυνατόν να εμφανιστούν και άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως εντερικά συρίγγια και σύνδρομο βραχέος εντέρου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσσαπορρόφησης και διάρροιας.⁸⁶ Οι παράγοντες που επηρεάζουν τις επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης στα νεογνά με NEK είναι οι εξής:⁸⁶

Το ποσοστό του εντέρου που αφαιρείται, καθώς όσο μεγαλύτερο είναι το τμήμα του εντέρου που απομένει μετά τη χειρουργική επέμβαση, τόσο μεγαλύτερη απορροφητική ικανότητα παρουσιάζει το έντερο του νεογνού

Τα νεογνά στα οποία αφαιρείται η νήστιδα έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τα νεογνά απ' όπου αφαιρείται ο ειλέος, μολονότι η νήστιδα αποτελεί το πρωταρχικό σημείο της πέψης και της απορρόφησης και η αφαίρεσή της μπορεί να προκαλέσει διατροφικές διαταραχές, όπως στεατόρροια και χολόσταση

Τα νεογνά στα οποία δεν αφαιρείται η ειλεοκυψελική βαλβίδα έχουν καλύτερη πρόγνωση, καθώς η ειλεοκυψελική βαλβίδα καθυστερεί το χρόνο διάβασης της τροφής στο έντερο και περιορίζει τον αποικισμό του λεπτού εντέρου με παθογόνα βακτηρίδια

Τα νεογνά με μικρότερη διάρκεια κύησης έχουν χειρότερη πρόγνωση και αυξημένη θνησιμότητα. Το γεγονός αυτό φαίνεται να οφείλεται στη συνυπάρχουσα νοσηρότητα της προωρότητας, όπως η ύπαρξη ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και η νόσος της υαλίνης μεμβράνης.

Στα νεογνά στα οποία αφαιρείται η ειλεοτυφλική βαλβίδα απαιτείται η ύπαρξη λεπτού εντέρου μήκους τουλάχιστον 30–45 cm για να επιβιώσουν, ενώ στα νεογνά στα οποία δεν αφαιρείται η ειλεοτυφλική βαλβίδα απαιτείται η ύπαρξη λεπτού εντέρου μήκους τουλάχιστον 15 cm για την επιβίωσή τους. Σημειώνεται ότι το έντερο που απομένει, έπειτα από τη χειρουργική επέμβαση, προσαρμόζεται στις νέες συνθήκες, αυξάνοντας την πεπτική και την απορροφητική του ικανότητα και επιτρέποντας έτσι στο νεογνό να επιζήσει. Οι εντερικές λάχνες και οι κρύπτες αυξάνονται με ταχείς ρυθμούς, ενώ συμβαίνει και επιθηλιακή υπερπλασία.⁸⁶ Ο ειλεός παρουσιάζει μεγαλύτερη προσαρμοστική ικανότητα σε σχέση με τη νήστιδα, ενώ η διαδικασία αυτή διαρκεί περίπου 1–2 έτη.

Το σύνδρομο του βραχέος εντέρου έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσασπορόφησης, εξ αιτίας (α) της μείωσης της επιφάνειας του εντέρου που χαρακτηρίζεται από απορροφητική ικανότητα και (β) της απώλειας συγκεκριμένων λειτουργικών χαρακτηριστικών των τμημάτων του εντέρου που αφαιρέθηκαν.⁸⁶

Σημειώνεται ότι η επανεμφάνιση NEK δεν είναι συχνή, αλλά μπορεί να συμβεί.

Η NEK σχετίζεται με καθυστερημένη ανάπτυξη και νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Σημειώνεται ότι τα προβλήματα είναι περισσότερα και μεγαλύτερης έκτασης στις περιπτώσεις χειρουργικής αντιμετώπισης της NEK.

Οι ψυχοκινητικές και οι αναπτυξιακές διαταραχές που σχετίζονται με τη NEK εκτιμώνται με την κλίμακα Bayley.⁸⁷ Η κλίμακα Bayley αποτελεί ένα εξαιρετικό εργαλείο εκτίμησης της συμπεριφορικής, της νοητικής και της κινητικής κατάστασης παιδιών, ηλικίας 1–42 μηνών. Βαθμολογία <70 στη νοητική κατηγορία (mental development index) της κλίμακας Bayley αποτελεί συνήθως ένδειξη σοβαρής νευρολογικής ή νευροαναπτυξιακής διαταραχής, ενώ βαθμολογία <70 στην ψυχοκινητική κατηγορία (psychomotor development index) της κλίμακας Bayley σχετίζεται με μειωμένη ψυχοκινητική ανάπτυξη. Σε νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης, η χειρουργική αντιμετώπιση της NEK βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για βαθμολογία <70 στη νοητική και στην ψυχοκινητική κατηγορία της κλίμακας Bayley.² Επί πλέον, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι τα νεογνά που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση της NEK εμφάνισαν σε μεγαλύτερο βαθμό

εγκεφαλική παράλυση, κώφωση και τύφλωση σε σχέση τόσο με τα νεογνά στα οποία η NEK αντιμετωπίστηκε φαρμακευτικά όσο και με τα νεογνά χωρίς NEK. Οι Adesanya et al⁸⁹ διαπίστωσαν ότι τα νεογνά με διάτρηση του εντέρου εξ αιτίας της NEK είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό βαθμολογία <70 στη νοητική και στην ψυχοκινητική κατηγορία της κλίμακας Bayley σε σχέση με τα νεογνά με διάτρηση του εντέρου χωρίς NEK, γεγονός που αυξάνει την ένδειξη ότι η NEK αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για χαμηλές βαθμολογίες στην κλίμακα Bayley. Εξ άλλου, η ταυτόχρονη ύπαρξη λοιμώξεων και NEK σχετίζεται με χαμηλή βαθμολογία στην κλίμακα Bayley και με αυξημένη πιθανότητα εγκεφαλικής παράλυσης, διαταραχών της όρασης και της ακοής και νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης και διάρκεια κύησης 18–22 εβδομάδων.

Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές συχνά συνοδεύονται και από διαταραχές της ανάπτυξης, όπως η μη φυσιολογική περίμετρο κεφαλής.² Πιο συγκεκριμένα, νεογνά στα οποία η NEK αντιμετωπίστηκε χειρουργικά είχαν μικρότερη περίμετρο κεφαλής σε σχέση τόσο με τα νεογνά στα οποία η NEK αντιμετωπίστηκε φαρμακευτικά, όσο και με τα νεογνά χωρίς NEK.²

Τα νεογνά με NEK έχουν συχνότερα περίμετρο κεφαλής που βρίσκεται στο κατώτερο 5ο ή 10ο εκατοστημόριο, γεγονός που σχετίζεται με νευροαναπτυξιακές διαταραχές.⁸⁹ Επί πλέον, τα νεογνά με NEK και μη φυσιολογική περίμετρο κεφαλής εμφανίζουν συχνότερα υποτονία, σπαστική τετραπληγία και σπαστική ημιπληγία σε σχέση με τα νεογνά χωρίς NEK.⁸⁹

Στα νεογνά με NEK, στα οποία πραγματοποιήθηκε χειρουργική επέμβαση, η αύξηση του σωματικού τους βάρους επιτελείτο με βραδύτερο ρυθμό σε σχέση τόσο με τα νεογνά με NEK που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, όσο και με τα νεογνά χωρίς NEK.⁹⁰ Μελέτες εξ άλλου διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με NEK υστερούν σε ανάστημα σε σχέση με τα παιδιά χωρίς NEK.^{89,90}

Σημειώνεται ότι είναι δύσκολο να εξακριβωθεί εάν η διαφορετική πρόγνωση στα νεογνά με NEK οφείλεται στη NEK καθ' εαυτή ή είναι αποτέλεσμα των επιπλοκών που σχετίζονται με τη χειρουργική αντιμετώπιση της NEK. Η διαταραχή της ανάπτυξης ενδεχομένως να σχετίζεται με το σύνδρομο του βραχέος εντέρου, που συμβαίνει όταν κατά τη χειρουργική επέμβαση γίνεται εκτομή >70% του εντέρου. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την οξέωση, την υπόταση και τη σηψαιμία, επιπλοκές δηλαδή που απαιτούν την αυξημένη φροντίδα των νεογνών.⁹⁰ Επί πλέον, τα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης αντιμετωπίζουν και νοσήματα εξ αιτίας της προωρότητας,

όπως η ύπαρξη ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και η νόσος της υαλίνης μεμβράνης. Είναι δύσκολο να διαπιστωθεί εάν η NEK συμβάλλει στην εμφάνιση των νοσημάτων αυτών ως αποτέλεσμα του αυξημένου χρόνου παραμονής των νεογνών σε μηχανικό αναπνευστήρα και της χορηγούμενης θεραπείας για την αντιμετώπιση της υπότασης ή της σηψαιμίας.

Τα νεογνά με NEK αποτελούν μια ιδιαίτερα ευπαθή ομάδα, που απαιτεί αυξημένη προσοχή και φροντίδα τόσο κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο όσο και μετέπειτα, έτσι ώστε να βελτιωθεί η πρόγνωση και να περιοριστούν όσο το δυνατόν περισσότερο οι ανεπιθύμητες εκβάσεις. Σημειώνεται ότι δεν έχει διερευνηθεί ο ρόλος της εντερικής σίτισης στη σωματική και τη νευρολογική ανάπτυξη νεογνών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για την αντιμετώπιση της NEK. Η μοναδική μελέτη αναφορικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα εκπονήθηκε από τους Bohner et al, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η πρώιμη έναρξη εντερικής σίτισης έπειτα από την ύπαρξη NEK σχετιζόταν με καλύτερη πρόγνωση των νεογνών και απουσία ανεπιθύμητων εκβάσεων.⁹¹ Η μελέτη αυτή όμως χαρακτηριζόταν από μειωμένη στατιστική ισχύ, εξ αιτίας του μικρού μεγέθους δείγματος, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η γενίκευση των συμπερασμάτων.

8. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η καλύτερη κατανόηση της αιτιολογίας και της παθογένειας της NEK έχει συμβάλει αποφασιστικά στην ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών και προληπτικών στρατηγικών. Οι στρατηγικές πρόληψης της NEK περιλαμβάνουν το ανθρώπινο γάλα, την κατάλληλη εντερική σίτιση, την προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, τα εντερικά αντιβιοτικά, τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά, την οξινποίηση της εντερικής σίτισης, την αργινίνη και την ερυθροποιητίνη.^{3,5,6,83}

8.1. Ανθρώπινο γάλα

Η χορήγηση ανθρώπινου γάλακτος στα νεογνά μειώνει έως και 10 φορές τη συχνότητα εμφάνισης της NEK σε σχέση με τα νεογνά στα οποία χορηγείται αγελαδινό γάλα.⁹² Επί πλέον, το μητρικό γάλα περιορίζει και τη βαρύτητα της NEK.¹⁹

Ο προστατευτικός ρόλος του μητρικού γάλακτος οφείλεται σε διάφορους παράγοντες που περιέχει και οι οποίοι έχουν αντιφλεγμονώδη και ανοσοπροστατευτική δράση, προφυλάσσοντας έτσι το έντερο των νεογνών από τις τοξίνες.^{3,5,9,83} Πιο συγκεκριμένα, το μητρικό γάλα περιέχει ένζυμα (λυσοζύμη, καζεΐνη, καταλάση και ακετυλυδρολάση

του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων), ορμόνες (κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη, παραθορμόνη, καλσιτονίνη, προγεστερόνη και ερυθροποιητίνη), κυτταροκίνες (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8, ιντερφερόνη-γ και IL-10), αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, ανοσοσφαιρίνες (IgA, IgG, IgM, IgD και IgE), αυξητικούς παράγοντες, λιπίδια, πρωτεΐνες, νουκλεοτίδια και πρεβιοτικά.

8.2. Εντερική σίτιση

Η έναρξη της εντερικής σίτισης και ο κατάλληλος όγκος σίτισης αποτελούν δύο εξαιρετικά σημαντικά ζητήματα αναφορικά με την εμφάνιση της NEK.

Πιο συγκεκριμένα, η ταχεία έναρξη της εντερικής σίτισης προσφέρει σημαντικά οφέλη, όπως καλύτερη ανοχή, καλύτερη θρέψη, ενεργοποίηση των πεπτικών ενζύμων, απελευθέρωση των ορμονών θρέψης και αύξηση της αιματικής ροής στο έντερο.^{3,5} Η καθυστερημένη έναρξη της εντερικής σίτισης μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του εντερικού βλεννογόνου και σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Η ταχεία έναρξη της εντερικής σίτισης δεν αυξάνει την ευπάθεια των νεογνών στην ανάπτυξη NEK.⁹⁴

Επί πλέον, με την ταχεία έναρξη της εντερικής σίτισης βελτιώνεται η ανάπτυξη των νεογνών και μειώνεται τόσο η διάρκεια νοσηλείας όσο και η πιθανότητα εμφάνισης σηψαιμίας.⁹⁵ Εν τούτοις, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη η κατάλληλη χρονική στιγμή έναρξης της εντερικής σίτισης.^{3,5} Σημειώνεται ότι η έναρξη της εντερικής σίτισης πρέπει να περιλαμβάνει μικρό όγκο σίτισης (περίπου 10–20 mL/kg/24ωρο), ενώ η προοδευτική αύξηση του όγκου σίτισης να μην υπερβαίνει τα 20 mL/kg/24ωρο. Αύξηση του όγκου της σίτισης κατά 60 mL/kg/24ωρο και όγκος ολικής σίτισης >150 mL/kg/24ωρο ενισχύουν την πιθανότητα εμφάνισης NEK.³ Η συχνότητα εμφάνισης της NEK μειώθηκε σημαντικά σε δύο μελέτες, στις οποίες η εντερική σίτιση εφαρμόστηκε με βάση συγκεκριμένα κλινικά πρωτόκολλα που αποσκοπούσαν στην εύρεση του πλέον κατάλληλου ρυθμού εντερικής σίτισης.³⁰ Εν τούτοις, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη ο κατάλληλος ρυθμός εντερικής σίτισης.^{3,5} Στα νεογνά υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση NEK, αρχικά τουλάχιστον, πρέπει να εφαρμόζεται παρεντερική διατροφή σε συνδυασμό με τη χορήγηση της ελάχιστης δυνατής ποσότητας γάλακτος.

8.3. Κορτικοστεροειδή

Η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών συμβάλλει στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της NEK με τους εξής τρόπους: (α) αυξάνει την εντερική κινητικότητα, (β) περιορίζει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις, (γ) επιταχύνει την

ωρίμανση του εντερικού βλεννογόνου, (δ) μειώνει τον αποικισμό του εντέρου με παθογόνα βακτηρίδια, (ε) ελαττώνει την απορρόφηση ουσιών μεγάλου μοριακού βάρους, (στ) περιορίζει τη μετακίνηση των βακτηρίων και (ζ) προάγει τη δράση ενζύμων, όπως η λακτάση, η μαλτάση κ.ά.^{3,5}

8.4. Εντερικά αντιβιοτικά

Μετα-ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών με 456 πρόωρα νεογνά κατέδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης της NEK ήταν δύο φορές μεγαλύτερη στα νεογνά που δεν έλαβαν από του στόματος εντερική αντιβίωση προληπτικά σε σχέση με τα νεογνά που έλαβαν αντιβίωση.⁴⁵ Επί πλέον, η θνητότητα από NEK ήταν τρεις φορές μεγαλύτερη στα νεογνά που δεν έλαβαν από του στόματος εντερική αντιβίωση προληπτικά σε σχέση με τα νεογνά που έλαβαν αντιβίωση. Η συνολική θνησιμότητα εξ άλλου ήταν μικρότερη στα παιδιά που έλαβαν εντερική αντιβίωση, με τη σχέση αυτή να μην είναι στατιστικά σημαντική. Το όφελος πάντως από την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών αντισταθμίζεται από τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η ανάπτυξη βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά και η μεταβολή της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου των νεογνών.⁶³ Για το λόγο αυτόν είναι εξαιρετικά επισφαλής η προληπτική χορήγηση εντερικών αντιβιοτικών και απαιτείται η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών με μεγάλο μέγεθος δείγματος, έτσι ώστε να διερευνηθούν όλα τα πιθανά οφέλη και οι ανεπιθύμητες εκβάσεις.

8.5. Προβιοτικά

Με βάση το γεγονός ότι ο αποικισμός του εντέρου των νεογνών με παθογόνα βακτηρίδια αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για αρκετές εντερικές νόσους, η χορήγηση προβιοτικών στα νεογνά φαίνεται να προσφέρει σημαντικά οφέλη.

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί αναερόβιοι μικροοργανισμοί που αποτελούν τμήμα της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου των νεογνών και δρουν με επωφελή τρόπο στη λειτουργία του.⁹⁶ Τα προβιοτικά που χορηγούνται στα νεογνά ανήκουν κατά κύριο λόγο στο γένος *Lactobacillus* και στο γένος *Bifidobacterium*.

Ο μηχανισμός δράσης των προβιοτικών δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Είναι γνωστό πάντως ότι μπορούν να μεταβάλλουν τους μηχανισμούς της εντερικής φλεγμονής, όπως τον αποικισμό από παθογόνα μικρόβια, την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητικών συστατικών, την ενεργοποίηση του ανοσοολογικού μηχανισμού του

εντέρου και την ενίσχυση του εντερικού φραγμού.⁹³ Επί πλέον, τα προβιοτικά αναστέλλουν την ανάπτυξη αερόβιων παθογόνων μικροβίων και την προσκόλλησή τους στον εντερικό βλεννογόνο, συμβάλλοντας έτσι στην καλύτερη λειτουργία του εντέρου των νεογνών. Αυτό επιτυγχάνεται με την παραγωγή τοξικών ουσιών, όπως η μεθανόλη και η ακετόνη, και οξέων, όπως το οξικό και το γαλακτικό οξύ, που μειώνουν το εντερικό pH.⁹⁷

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές διαπίστωσαν ότι τα προβιοτικά μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης της NEK και παράλληλα περιορίζουν τη σοβαρότητα της νόσου.^{98,99} Εξ άλλου, μελέτες διαπίστωσαν ότι η χορήγηση προβιοτικών σε πρόωρα νεογνά δεν σχετιζόταν με την εμφάνιση ανεπιθύμητων εκβάσεων ή λοιμώξεων.^{98,99} Σημειώνεται πάντως ότι είναι αναγκαία η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών με μεγάλο μέγεθος δείγματος, έτσι ώστε να επιβεβαιωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης προβιοτικών στα νεογνά.

8.6. Πρεβιοτικά

Τα πρεβιοτικά, σε αντίθεση με τα προβιοτικά, δεν περιέχουν ζωντανούς μικροοργανισμούς, αλλά συστατικά που ουσιαστικά τρέφουν και βοηθούν την ανάπτυξη και τη διατήρηση των ήδη υπάρχοντων ωφέλιμων βακτηρίων της εντερικής χλωρίδας. Τέτοια συστατικά είναι οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες και οι ινουλίνες. Τα πρεβιοτικά έχουν αντίστοιχη δράση με τα προβιοτικά, αλλά όχι στον ίδιο βαθμό και με την ίδια αμεσότητα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα πρεβιοτικά δρουν έμμεσα, ενισχύοντας ουσιαστικά τη συγκέντρωση των προβιοτικών και περιορίζοντας τον αποικισμό του εντέρου των νεογνών με παθογόνα βακτηρίδια.¹⁰⁰ Τα πρεβιοτικά δεν περιέχουν ζωντανούς μικροοργανισμούς και για το λόγο αυτόν η πιθανότητα λοίμωξης είναι μικρότερη σε σχέση με την περίπτωση χορήγησης προβιοτικών. Εν τούτοις, η χορήγηση πρεβιοτικών συσχετίζεται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων εκβάσεων, που είναι όμως αναστρέψιμες, όπως μετεωρισμός και διάρροια.

8.7. Οξινοποίηση της εντερικής σίτισης

Η διατήρηση του γαστρικού οξέος σε φυσιολογικές τιμές στα πρόωρα νεογνά δρα προστατευτικά, μειώνοντας τον αποικισμό με βακτηρίδια και κατ'έπекταση την πιθανότητα λοιμώξεων.⁴² Υψηλό γαστρικό pH σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της NEK και γι' αυτό η οξινοποίηση του γάλακτος με υδροχλωρικό οξύ συμβάλλει στη μείωση της NEK, μέσω της μείωσης του pH του στομάχου.

8.8. Αργινίνη

Το ενδοθηλιακό οξείδιο του αζώτου είναι αντιφλεγμονώδης παράγοντας και παράλληλα σημαντικός ρυθμιστής του αγγειακού τόνου της αναπτυσσόμενης κυκλοφορίας του γαστρεντερικού συστήματος.¹⁰¹ Ενδοθηλιακή παραγωγή του οξειδίου του αζώτου σε κανονικές ποσότητες διατηρεί ελαττωμένη την αγγειακή αντίσταση στο γαστρεντερικό σωλήνα των νεογνών.⁸³ Η συγκεκριμένη παραγωγή του οξειδίου του αζώτου προστατεύει τον εντερικό βλεννογόνο από υποξικές και ισχαιμικές βλάβες, καθώς και από πρώιμη ενδοτοξική καταπληξία. Όμως, υπερβολική παραγωγή του οξειδίου του αζώτου εξ αιτίας μεγάλης δραστηριότητας της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου, που συμβαίνει σε προχωρημένα στάδια φλεγμονής, μπορεί να προκαλέσει τοξικά επίπεδα οξειδίου του αζώτου.

Η αργινίνη είναι ένα αμινοξύ, το οποίο αποτελεί υπόστρωμα του οξειδίου του αζώτου. Η συγκέντρωση της αργινίνης στο πλάσμα των νεογνών με NEK είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε πρόωρα νεογνά εντόπισε ότι η χορήγηση αργινίνης σχετίζεται με μείωση της συχνότητας εμφάνισης της NEK.¹⁰² Σημειώνεται ότι ο μηχανισμός δράσης της αργινίνης είναι άγνωστος, ενώ δεν υπάρχουν κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την ασφαλή και αποτελεσματική δοσολογία της στα νεογνά.

8.9. Ερυθροποιητίνη

Η ερυθροποιητίνη που βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα διαδραματίζει ρόλο στην ανάπτυξη και στην ωρίμανση του γαστρεντερικού συστήματος των νεογνών. Μελέτη στην οποία χορηγήθηκε ανασυνδυσασμένη ερυθροποιητίνη σε πρόωρα νεογνά για την πρόληψη και τη θεραπεία της αναιμίας της

προωρότητας βρήκε ότι το ποσοστό εμφάνισης της NEK στα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε ερυθροποιητίνη ήταν 4,6%, ενώ στα νεογνά στα οποία δεν χορηγήθηκε ήταν 10,8%.¹⁰³ Ο προστατευτικός ρόλος της ερυθροποιητίνης αναφορικά με την εμφάνιση της NEK φαίνεται να οφείλεται στην αναστολή του σχηματισμού του νιτρικού οξειδίου.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η NEK αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο που προκαλεί οξεία νεκρωτική ισχαιμία και μπορεί να προσβάλλει τόσο το λεπτό όσο και το παχύ έντερο. Είναι η πιο συχνή, σοβαρή και πολλές φορές θανατηφόρα νόσος του γαστρεντερικού συστήματος των πρόωρων νεογνών. Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες σχετικά με τον αιτιογενετικό και τον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου, χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί πλήρως το θέμα. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, η προωρότητα που συνδέεται άμεσα με την ανωριμότητα του γαστρεντερικού συστήματος των νεογνών αποτελεί τον πλέον σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου σε όσο το δυνατόν πρωιμότερο στάδιο διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην καλύτερη αποκατάσταση της υγείας των νεογνών. Για το λόγο αυτόν, το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό των μονάδων εντατικής νοσηλείας νεογνών μπορεί να συμβάλλει αποφασιστικά στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών εξ αιτίας της NEK με την έγκαιρη αναγνώριση της νόσου στα πρώιμα στάδια, προτού η εξέλιξή της προκαλέσει μη αναστρέψιμες βλάβες. Τα τελευταία χρόνια καταβάλλονται συστηματικές προσπάθειες για την εύρεση αποτελεσματικών προληπτικών παρεμβάσεων, με τη χορήγηση ανθρώπινου γάλακτος, την κατάλληλη εντερική σίτιση και τη χορήγηση προβιοτικών να αποτελούν τις πλέον ελπιδοφόρες παρεμβάσεις.

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis and premature infants

A. BILALI,¹ C. BARTSOCAS,² E. VELONAKIS²

¹"P. and A. Kyriakou" General Children's Hospital, Athens, ²Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(3):290–310

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a multifactorial disease that affects the small and large intestines, causing acute necrotic ischemia. It is the most common serious disease of the gastrointestinal (GI) system of premature infants, and in many cases it is fatal. It occurs mainly in premature infants, but can also affect full-term infants. Various unresolved issues, such as unproven pathogenesis, inadequate and often difficult therapy, and the lack of a commonly accepted and effective prevention strategy, make this disease an enigmatic clinical entity. With a prevalence of 7–14% in very low birth weight (VLBW) infants (i.e., 500–1,500 g) and a fatality rate approaching 20–50%, NEC continues to be a significant clinical problem. The frequency of occurrence and fatality of NEC are both inversely related with birth weight

(BW) and gestational age (GA). The lack of appropriate preventive and therapeutic measures results in a significant proportion (20–40%) of infants with NEC undergoing surgery. In addition, 10–30% of NEC cases have significant morbidity, with digestive, neurological, visual and hearing problems. Despite systematic research, the predisposing factors and pathogenetic mechanisms of the disease have not yet been defined completely. Immaturity of the GI system because of prematurity, and LBW are the most significant risk factors for occurrence of NEC. The clinical picture of NEC is extremely wide and includes symptoms and signs from the GI and other systems. The diagnosis is based on the clinical pattern and results of radiological examination. The treatment of NEC includes medical intervention and surgery and the therapeutic choice depends mainly on the stage of disease. Prompt diagnosis and treatment of NEC have considerably decreased the mortality of the disease and the associated morbidity. Preventive measures for NEC include human milk, appropriate feeding and acidification of enteral feeding, and administration of prenatal corticosteroids to the mother, and enteral antibiotics, probiotics, prebiotics, arginine and erythropoietin to the infant.

Key words: Diagnosis, Necrotizing enterocolitis, Premature infants, Prevention

Βιβλιογραφία

1. DIEHL-JONES WL, ASKIN DF. Nutritional modulation of neonatal outcomes. *AACN Clin Issues* 2004, 15:83–96
2. HINTZ SR, KENDRICK DE, STOLL BJ, VOHR BR, FANAROFF AA, DONOVAN EF ET AL. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005, 115:696–703
3. SRINIVASAN PS, BRANDLER MD, D'SOUZA A. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2008, 35:251–272
4. MIZRAHI A, BARLOW O, BERDON W, BLANC WA, SILVERMAN WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pediatr* 1965, 66:697–705
5. LIN PW, STOLL BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006, 368:1271–1283
6. LEE JS, POLIN RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003, 8:449–459
7. NEU J. Neonatal necrotizing enterocolitis: An update. *Acta Paediatr Suppl* 2005, 94:100–105
8. ΚΩΣΤΑΛΟΣ Χ. *Νεογνολογία*. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1996
9. LEE SK, McMILLAN DD, OHLSSON A, PENDRAY M, SYNNEA A, WHYTER ET AL. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996–1997. *Pediatrics* 2000, 106:1070–1079
10. GUTHRIE SO, GORDON PV, THOMAS V, THORP JA, PEABODY J, CLARK RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 2003, 23:278–285
11. SANKARAN K, PUCKETT B, LEE DS, SESHIA M, BOULTON J, QIU Z ET AL. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004, 39:366–372
12. GUILLET R, STOLL BJ, COTTEN MC, GANTZ M, McDONALD S, POOLE WK ET AL. Association of H₂-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006, 117:e137–e142
13. FANAROFF AA, STOLL BJ, WRIGHT LL, CARLO WA, EHRENKRANZ RA, STARK AR ET AL. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196:147.e1–e8
14. GAGLIARDI L, BELLÙ R, CARDILLI V, DE CURTIS M, NETWORK NEO-NATALE LOMBARDO. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: Incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 47:206–210
15. MORO M, PÉREZ-RODRIGUEZ J, FIGUERAS-ALOY J, FERNÁNDEZ C, DOMÉNECHE, JIMÉNEZ R ET AL. Predischarge morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units. *Am J Perinatol* 2009, 26:335–343
16. STOLL BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994, 21:205–218
17. STOLL BJ, KANTO WP Jr, GLASS RI, NAHMIAS AJ, BRANN AW Jr. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: A case control study. *J Pediatr* 1980, 96:447–451
18. HOLMAN RC, STOLL BJ, CLARKE MJ, GLASS RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 1997, 87:2026–2031
19. PATOLE S. Strategies for prevention of feed intolerance in preterm neonates: A systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005, 18:67–76
20. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ ΛΔ. *Εγχειρίδιο επιδημιολογίας*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2010
21. GANTZ M, ROY J, GUILLET R. Analyzing retrospective data with time-varying exposure: A cautionary tale of H₂ blockers in ELBW neonates. *Am J Perinatol* 2008, 25:93–100
22. LUIG M, LUI K, NSW & ACT NICUS GROUP. Epidemiology of necrotizing enterocolitis – part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: A regional study. *J Paediatr Child Health* 2005, 41:174–179
23. LLANOS AR, MOSS ME, PINZÓN MC, DYE T, SINKIN RA, KENDIG JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: A population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002, 16:342–349
24. MANOGURA A, TURAN O, KUSH ML, BERG C, BHIDE A, TURAN S ET AL. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198:638.e1–e5
25. BAUER CR, MORRISON JC, POOLE WK, KORONES SB, BOEHM JJ, RIGATTO H ET AL. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glyocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984, 73:682–688
26. HALAC E, HALAC J, BÉGUÉ EF, CASAÑAS JM, INDIVERI DR, PETIT JF ET AL. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent

- neonatal necrotizing enterocolitis: A controlled trial. *J Pediatr* 1990, 117:132–138
27. BALLARD RA, BALLARD PL. Antenatal hormone therapy for improving the outcome of the preterm infant. *J Perinatol* 1996, 16:390–396
 28. SMITH LM, QURESHI N, CHAO CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Matern Fetal Med* 2000, 9:131–135
 29. UAUY RD, FANAROFF AA, KORONES SB, PHILLIPS EA, PHILLIPS JB, WRIGHT LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1991, 119:630–638
 30. KAMITSUKA MD, HORTON MK, WILLIAMS MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics* 2000, 105:379–384
 31. ROBERTS D, DALZIEL S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD004454
 32. KLIEGMAN RM, HACK M, JONES P, FANAROFF AA. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants. Absence of identifiable risk factors. *J Pediatr* 1982, 100:440–444
 33. BÜYÜKÜNAL C, KILIÇ N, DERVIŞOĞLU S, ALTUĞ T. Maternal cocaine abuse resulting in necrotizing enterocolitis – an experimental study in a rat model. *Acta Paediatr* 1994, 396:91–93
 34. KILIÇ N, BÜYÜKÜNAL C, DERVIŞOĞLU S, ERDİL TY, ALTIOK E. Maternal cocaine abuse resulting in necrotizing enterocolitis. An experimental study in a rat model. II. Results of perfusion studies. *Pediatr Surg Int* 2000, 16:176–178
 35. LOPEZ SL, TAEUSCH HW, FINDLAY RD, WALTHER FJ. Time of onset of necrotizing enterocolitis in newborn infants with known prenatal cocaine exposure. *Clin Pediatr (Phila)* 1995, 34:424–429
 36. CZYRKO C, DEL PIN CA, O'NEILL JA Jr, PECKHAM GJ, ROSS AJ 3rd. Maternal cocaine abuse and necrotizing enterocolitis: Outcome and survival. *J Pediatr Surg* 1991, 26:414–418
 37. BASHIRI A, ZMORA E, SHEINER E, HERSHKOVITZ R, SHOHAM-VARDI I, MAZOR M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther* 2003, 18:404–407
 38. HOY CM, WOOD CM, HAWKEY PM, PUNTIS JW. Duodenal microflora in very-low-birth-weight neonates and relation to necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol* 2000, 38:4539–4547
 39. ÇAKMAK-CELİK F, AYGUN C, CETINOĞLU E. Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Eur J Clin Nutr* 2009, 63:580–584
 40. CARTER BM, HOLDITCH-DAVIS D. Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: How race, gender, and health status contribute. *Adv Neonatal Care* 2008, 8:285–290
 41. CARRION V, EGAN EA. Prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990, 11:317–323
 42. DINSMORE JE, JACKSON RJ, SMITH SD. The protective role of gastric acidity in neonatal bacterial translocation. *J Pediatr Surg* 1997, 32:1014–1016
 43. KREDIET TG, VAN LELYVELD N, VIJLBRIEF DC, BROUWERS HA, KRAMER WL, FLEER A ET AL. Microbiological factors associated with neonatal necrotizing enterocolitis: Protective effect of early antibiotic treatment. *Acta Paediatr* 2003, 92:1180–1182
 44. STOUT G, LAMBERT DK, BAER VL, GORDON PV, HENRY E, WIEDMEIER SE ET AL. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: A multicentered case-control and cohort comparison study. *J Perinatol* 2008, 28:556–560
 45. BURY RG, TUDEHOPE D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 1:CD000405
 46. LUI K, NAIR A, GILES W, MORRIS J, JOHN E. Necrotizing enterocolitis in a perinatal centre. *J Paediatr Child Health* 1992, 28:47–49
 47. PETER CS, FEUERHAHN M, BOHNHORST B, SCHLAUD M, ZIESING S, VON DER HARDT H ET AL. Necrotizing enterocolitis: Is there a relationship to specific pathogens? *Eur J Pediatr* 1999, 158:67–70
 48. FLIDEL-RIMON O, FRIEDMAN S, LEV E, JUSTER-REICHER A, AMITAY M, SHINWELL ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004, 89:F289–F292
 49. VAN DE BOR M, VERLOOVE-VANHORICK SP, BRAND R, RUYLS JH. Patent ductus arteriosus in a cohort of 1338 preterm infants: A collaborative study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1988, 2:328–336
 50. DOLLBERG S, LUSKY A, REICHMAN B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: A population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005, 40:184–188
 51. BERTINO E, GIULIANI F, PRANDI G, COSCIA A, MARTANO C, FABRIS C. Necrotizing enterocolitis: Risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009, 48:437–442
 52. ANDERSON DM, KLIEGMAN RM. The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 1991, 8:62–67
 53. HORTON KK. Pathophysiology and current management of necrotizing enterocolitis. *Neonatal Netw* 2005, 24:37–46
 54. THOMPSON AM, BIZZARRO MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: Pathogenesis, prevention and management. *Drugs* 2008, 68:1227–1238
 55. GREGORY KE. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Nurs Res* 2008, 57:260–270
 56. MCGUIREW, BOMBELL S. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 2:CD001241
 57. MORGAN J, YOUNG L, MCGUIREW W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 3:CD001970
 58. PATOLE SK, DE KLERK N. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005, 90:F147–F151
 59. PIETZ J, ACHANTI B, LILIE L, STEPKA EC, MEHTA SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20-year experience. *Pediatrics* 2007, 119:e164–e170
 60. CHRISTENSEN RD, GORDON PV, BESNER GE. Can we cut the inci-

- dence of necrotizing enterocolitis in half – today? *Fetal Pediatr Pathol* 2010, 29:185–198
61. SULLIVAN S, SCHANLER RJ, KIM JH, PATEL AL, TRAWÖGER R, KIECHL-KOHLENDORFER U ET AL. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010, 156:562–567.e1
 62. MEINZEN-DERR J, POINDEXTER B, WRAGE L, MORROW AL, STOLL B, DONOVAN EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009, 29:57–62
 63. SCHNABL KL, VAN AERDE JE, THOMSON AB, CLANDININ MT. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008, 14:2142–2161
 64. DESHPANDE G, RAO S, PATOLE S, BULSARA M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010, 125:921–930
 65. DESHPANDE G, RAO S, PATOLE S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: A systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007, 369:1614–1620
 66. ALFALEH K, ANABREES J, BASSLER D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. *Neonatology* 2010, 97:93–99
 67. MSHVILDADZE M, NEU J. Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev* 2009, 85(Suppl 10):S71–S74
 68. MCKENDRICK W, CAPLAN M. Necrotizing enterocolitis. New thoughts about pathogenesis and potential treatments. *Pediatr Clin North Am* 1993, 40:1047–1059
 69. KLIEGMAN RM, WALSCH MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr* 1987, 17:213–288
 70. KLIEGMAN RM, WALKER WA, YOLKEN RH. Necrotizing enterocolitis: Research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res* 1993, 34:701–708
 71. COOMBS RC, MORGAN ME, DURBIN GM, BOOTH IW, McNEISH AS. Abnormal gut blood flow velocities in neonates at risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992, 15:13–19
 72. PARKS DA, BULKLEY GB, GRANGER DN. Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. *Surgery* 1983, 94:415–422
 73. SÁNTULLI TV, SCHULLINGER JN, HEIRD WC, CONGAWARE RD, WIGGER J, BARLOW B ET AL. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: A review of 64 cases. *Pediatrics* 1975, 55:376–387
 74. SASE M, LEE JJ, PARK JY, THAKUR A, ROSS MG, BUCHMILLER-CRAIR TL. Ontogeny of fetal rabbit upper gastrointestinal motility. *J Surg Res* 2001, 101:68–72
 75. SASE M, MIWA I, SUMIE M, NAKATA M, SUGINO N, OKADA K. Ontogeny of gastric emptying patterns in the human fetus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005, 17:213–217
 76. AL TAWIL Y, BERSETH CL. Gestational and postnatal maturation of duodenal motor responses to intragastric feeding. *J Pediatr* 1996, 129:374–381
 77. SISK PM, LOVELADY CA, DILLARD RG, GRUBER KJ, O'SHEA TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2007, 27:428–433
 78. LUCAS A, COLE TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990, 336:1519–1523
 79. CAPLAN MS, JILLING T. Neonatal necrotizing enterocolitis: Possible role of probiotic supplementation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 30(Suppl 2):S18–S22
 80. CAPLAN MS, SIMON D, JILLING T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005, 14:145–151
 81. RAKOFF-NAHOUM S, PAGLINO J, ESLAMI-VARZANEH F, EDBERG S, MEDZHITOV R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004, 118:229–241
 82. ΣΤΕΡΓΙΟΠΟΥΛΟΣ Κ. *Νεογνολογία*. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2002
 83. ΧΑΤΖΗΩΑΝΝΙΔΗΣ Κ. Νεκρωτική εντεροκολίτιδα: Νεότερες απόψεις. *Παιδιατρική* 2002, 65:232–240
 84. BELL MJ, TERNBERG JL, FEIGIN RD, KEATING JP, MARSHALL R, BARTON L ET AL. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978, 187:1–7
 85. CASS DL, BRANDT ML, PATEL DL, NUCHTERN JG, MINIFEE PK, WESSON DE. Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2000, 35:1531–1536
 86. BRADSHAW WT. Necrotizing enterocolitis: Etiology, presentation, management, and outcomes. *J Perinat Neonatal Nurs* 2009, 23:87–94
 87. LUNG FW, SHU BC, CHIANG TL, CHEN PF, LIN LL. Predictive validity of Bayley scale in language development of children at 6–36 months. *Pediatr Int* 2009, 51:666–669
 88. ADESANYA O, O'SHEA TM, TURNER CS, AMOROSO RM, MORGAN TM, ASCHNER JL. Intestinal perforation in very low birth weight infants: Growth and neurodevelopment at 1 year of age. *J Perinatol* 2005, 25:583–589
 89. SALHAB WA, PERLMAN JM, SILVER L, BROYLES RS. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1,000 g. *J Perinatol* 2004, 24:534–540
 90. CHACKO J, FORD WD, HASLAM R. Growth and neurodevelopmental outcome in extremely-low-birth-weight infants after laparotomy. *Pediatr Surg Int* 1999, 15:496–499
 91. BOHNHORST B, MÜLLER S, DÖRDLEMANN M, PETER CS, PETERSEN C, POETS CF. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr* 2003, 143:484–487
 92. LUCAS A, FEWTRELL MS, MORLEY R, LUCAS PJ, BAKER BA, LISTER G ET AL. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1996, 64:142–151
 93. ΔΑΣΟΠΟΥΛΟΥ Μ, ΜΠΑΡΟΥΤΗΣ Γ. Η σχέση του μητρικού θηλασμού με την ανάπτυξη βρογχολίτιδας και αλλεργίας. *Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος* 2004, 16:32–40
 94. McCLURE RJ. Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Pediatr Suppl* 2001, 90:19–21
 95. McCLURE RJ, NEWELL SJ. Randomized controlled trial of trophic feeding and gut motility. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999, 80:F54–F58
 96. BOURLIOUX P, BOULEY C, ASHWELL M. New aspects of the functionalities of probiotics. *Forum Nutr* 2003, 56:355–356

97. SHAH U, WALKER WA. Adverse host responses to bacterial toxins in human infants. *J Nutr* 2000, 130(Suppl 2S):420S–425S
98. LIN HC, SU BH, CHEN AC. H₂-blocker therapy and necrotizing enterocolitis for very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2006, 118:1794–1795
99. LIN HC, SU BH, CHEN AC, LIN TW, TSAI CH, YEHTF ET AL. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005, 115:1–4
100. FANARO S, BOEHM G, GARSSEN J, KNOL J, MOSCA F, STAHL B ET AL. Galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: A review. *Acta Paediatr Suppl* 2005, 94:22–26
101. UPPERMAN JS, POTOKA D, GRISHIN A, HACKAM D, ZAMORA R, FORD HR. Mechanisms of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005, 14:159–166
102. AMIN HJ, ZAMORA SA, McMILLAN DD, FICK GH, BUTZNER JD, PARSONS HG ET AL. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002, 140:425–431
103. LEDBETTER DJ, JUUL SE. Erythropoietin and the incidence of necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg* 2000, 35:178–181

Corresponding author:

A. Bilali, 101–103 Papdiamantopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: aggelikimpi@yahoo.gr

.....