

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
МЕДИЦИНСКИОТ ТРЕТМАН НА НЕКРОТИЗИРАЧКИ ЕНТЕРОКОЛИТ КАЈ
НОВОРОДЕНОТО ДЕТЕ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинскиот третман на некротизирачки ентероколит кај новороденото дете.

Член 2

Начинот на медицинскиот третман на некротизирачки ентероколит кај новороденото дете е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицински третман на некротизирачки ентероколит кај новороденото дете, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на медицинскиот третман на некротизирачки ентероколит кај новороденото дете, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2962/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

НЕКРОТИЗИРАЧКИ ЕНТЕРОКОЛИТ¹

- Вовед
- Зачестеност и ризик фактори
- Последици
- Дијагноза
- Упатство за лекување
- Насоки за истражување во иднина
- Поврзани докази
- Референци

ВОВЕД

Некротизирачкиот ентероколит (НЕК) е најчестата гастроинтестинална ургентност кај новородените деца. Тоа е болест од непозната етиологија со мултифакториелна патогенеза. Единствената хипотеза која може да го објасни НЕК е хипоперфузијата на незрелото црево како резултат на перинатални настани (инсулти), било антенатално и/или постанатално. Циркулаторните промени се поврзани со мукозното оштетување, интестиналните организми и супстратот (млекото) кое ја раскинува мукозната бариера, како и со комплексната интеракција на инфламаторната каскада како одговор на повредата (1,2). Неонаталните црева имаат ниска васкуларна резистенција (3) и механизмите на цревните оштетувања можат да бидат поврзани со намалената способност на незрелото црево да го регулира крвниот проток.

ЗАЧЕСТЕНОСТ И РИЗИК ФАКТОРИ

Зачестеност

Зачестеноста на НЕК која е објавена во литературата се движи помеѓу 0,3-3/1000 живородени деца (1,2). Ризикот за развој на НЕК е инверзно поврзан со гестациската возраст на раѓањето, со тоа што екстремно недоносените деца се со поголем ризик (2,4). Во Royal Prince Alfred Hospital (РПАХ) во Сиднеј, во периодот 1995-2001 год. зачестеноста изнесувала 0,45/1000 живородени деца. Процентот е дека 10% од новородените деца со многу ниска родилна тежина развиваат НЕК (1,2,4,6). НЕК, исто така, се појавува кај доносени деца со стапка од околу 0,05/1000 живородени деца (7,8).

Ризик фактори

Прематуритетот и абнормалниот умбиликален проток постојано се идентификуваат како предиспонирачки фактори за НЕК. НЕК е поврзан со многу состојби кои го зголемуваат ризикот, општо земено поради тоа што тие го редуцираат мезентеричниот крвен проток кој може да води до интестинална хипоксија и оштетување.

Докажани ризик фактори

1. Гестациска возраст

- Новороденчиња, помали од 30 гестациски недели: НЕК често се појавува во отсуство на дефиниран инсулт. Примарниот ризик е самата незрелост на црево.
- Новородени деца со 31-36 гестациски недели: Сигнификантна пропорција на децата е со застој во растот и имаат повисока инциденција на асфиксија (4,6).

¹ Клиничките упатства во Royal Prince Alfred Hospital се развиени како дел на мултидисциплинарните напори на Комитетот за развој на упатства во неонаталната грижа наречен GRIP (Getting research into Practice), кој ги користи најновите информации во литературата (Cochrane Library, CENTRAL Library, MEDLINE, PREMEDLINE и други) за да се синтезираат препораките, базирани на докази во неонаталната грижа. Структурата на сите упатства е стандардна, со презентирање на клучни точки кои вклучуваат ниво на доказ (ннд) и користена литература, како составен дел на препораките за нега и терапија на новородените деца.

- Доносени деца: НЕК често е секундарен на големи предиспонирачки настани и/или на настани, поврзани со предлежечките конгенитални болести кај 2/3, преобладајќи срцеви (9) и ендокрини (7,9).
2. Абнормалности во крвниот проток: Отсутен или обратен проток во умбиликалната артерија антенатално (10,11) и нискиот системски крвен проток во неонаталниот период (12).
 3. Ентералното хранење: Поголемиот дел од децата кои развиваат НЕК биле ентерално хранети. Сепак, помалку од 10% на НЕК се појавува кај децата кои никогаш не биле хранети.
 4. Типот на храната: НЕК ретко се јавува помеѓу децата кои биле хранети ексклузивно со мајчино млеко, но може да се појави некогаш. Проспективни нерандомизирани студии (13) покажале дека НЕК е 6-10 пати почест помеѓу новороденчињата кои биле хранети со вештачко млеко (млеко по формула) и 3 пати почесто кај децата кои биле хранети комбинирано, вештачко плус мајчино млеко, споредено со тие деца кои биле хранети ексклузивно со мајчино млеко. Инциденцијата на НЕК е поврзана со количината на вештачко млеко која е дадена (1,14,15).

Претпоставени ризик фактори:

1. Интраутерина рестрикција на растот (6) ако е поврзана со отсуство или обратен проток на умбиликалната артерија (10,11).
2. Патогени организми: (2,4,16): Најчестите изолирани бактерии се грам негативни: *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter* (овие три се изолирани кај преку половина од случаите), анаеробни (*Clostridia*, *bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococci*, грам позитивни бактерии). Вириси и фунги исто така можат да се сретнат (17).
3. Катетеризација на умбиликалната артерија: НЕК кој се појавува при катетеризација на умбиликалната артерија е ретка причина и нема сигнификантен ефект на зачестеноста на НЕК (18).
4. Конгенитална срцева болест: Зачестеноста на НЕК кај овие деца изнесува 3% (7,9).
5. Перинатална асфиксија: Повисока зачестеност се среќава кај позрелите деца над 30 гестациски недели (4).
6. Ако не се дадени антенатални стероиди: Антенаталните стероиди, дадени кај предвремените раѓања со прскање на мембраните, сигнификантно ја намалуваат зачестеноста на НЕК (19).
7. Полицитемија (4,20).
8. Ексангвинотрансфузија (4,20).
9. Инфламаторни медијатори: Тромбоцитниот активирачки фактор(21), нерамнотежата на цитокините (22), дефициенцијата на азотниот оксид, трофиката и факторите на раст во цревата (22,23).
10. Ретките појавувања на НЕК можат да се сретнат и кај здрави доносени новороденчиња без **никаков ризик фактор.**

ПОСЛЕДИЦИ

Патологија:

НЕК ги засега сите делови на ГИТ најчесто јејунум, терминалниот илеум и проксималниот колон. Цревата со НЕК покажуваат мукозна и трансмурална коагулациона некроза, хеморагија, инфламација, улцерација и репаративни промени (24).

Морталитет:

Стапката на морталитетот од НЕК вкупно изнесува околу 20-40% (1,2,5). Тоа е најчестата причина за смрт кај децата кои се хируршки третирани.

Секвели на цревата (2)

На исписот многу од децата имаат висока преваленца на несакани интестинални секвели и остануваат со сигнификантен ризик за потхранетост, рекурентни болести, гастроинтестинални компликации, слаб раст и рекурентни хоспитализации. Овие се поврзани со:

- Стриктуре: Најчестата долгорочна компликација на ГИТ, појавена кај околу 35% од децата кои имаат НЕК. Тие се појавуваат кај двете групи, како кај хируршки третираните, така и кај тие кои се лекувани конзервативно (25). Најчестите локации се местото на премин на десцендентниот колон во сигмоидниот колон. Потенцијалните индикатори за формирање на стриктури е неуспешното преживување, нетолеранцијата кон исхрана, променетата конзистенција на столицата или цревната опструкција.
- Синдром на кусо црево: Се гледа кај 25% од децата кои одат на хируршки зафат.
- Опструкција на цревата: Кај 5% од пациентите кои имаат операција за НЕК.
- Холестаза: Секундарно на продолжителната тотална парентерална исхрана (ТПН) (26).
- Невообичаени секвели: Фистула, апсцес, рекурентен НЕК, малапсорпција, формирање на ентероциста.

Невроразвојни секвели:

НЕК е сигнификантно поврзано со зголемиот невроразвоен морбидитет, независно од другите фактори и почест е кај децата кои имале потреба од операција, споредено со медицински третираните деца со НЕК (27-30).

Раст:

Нормалното забрзано растење се гледа кај децата со НЕК кои биле водени конзервативно (29). Има зголемена инциденција за неуспех во растот кај децата кои имале потреба од хируршка интервенција, кои развиле синдром на кусо црево и/или биле долго време на ТПН (28-30).

ДИЈАГНОЗА

Клиничка презентација:

- НЕК варира многу, децата можат да имаат ненадеен почеток со брза клиничка детериоризација или може да се одвива бавно во текот на неколку дена. Да се помисли на НЕК секогаш кога се присутни некои од следниве знаци:
 - Неспецифични за ГИТ: Нетолеранција кон храна, абдоминална дистензија, окултно крваење во столицата.
 - Специфични симптоми од ГИТ: Зголемена абдоминална дистензија со осетливост, едем на абдоминалниот сид, намалени или отсутни цревни звуци, гастричен аспират обоен со жолчка, крвава столица.
 - Системски: Температурна нестабилност, апнеа, перзистентна ацидоза, тромбоцитопенија, анемија, неутропенија и кардиоваскуларно компромитирање, како хипотензија, олигурија и шок.
- Во диференцијалната дијагноза може да се размисли за:
 - Сепса со илеус.
 - Опструкција на цревата.
 - Волвулус.
 - Малротација.
 - Спонтанa интестинална перфорација (31-32). Ова е поинаков клинички ентитет кај децата со многу мала родилна тежина, која се разликува од НЕК хируршки, со изолирана перфорација често на терминалниот илеум, со нормални црева. Абдоминалната рендгенографија нема докази за pneumotosis intestinalis. Клинички, често е поврзано со системска кандидијаза. Да се помисли на оваа болест ако рано постнатално се дадени стероиди и ако клиничката слика е сугестивна за НЕК (33).
 - Системска кандидијаза: (34) клиничките знаци често се слични со НЕК, со абдоминална дистензија која се среќава кај половина од овие деца. Можни се и метаболни нарушувања, хипотензија и тромбоцитопенија.

Лабораториски иследувања:

- Комплетна крвна слика: Анемија, неутропенија и тромбоцитопенија се најчесто видени. Раното враќање на овие индикатори во нормала дава добра прогноза.

- Крвна размаска: Да се види за докази за хемолиза и токсични промени.
- Електролити: Хипонатремија.
- Артериски или венски крвни гасови: Докази за ацидоза, хипоксија или хиперкарбија.
- Коагулационен профил (статус): Ако има активно крвавење.
- Хемокултура: Позитивна хемокултура се наоѓа кај помалку од 1/3 од случаите (4,16). Бактериски и вирусни култури можат да бидат од помош, но не се доволни за заклучок.

Имиџинг-иследувања:

Двете техники, како антеропостериорна абдоминална слика во лежење на грб или лева латерална позиција за рендген сликање, се основни за дијагноза на сомнителен НЕК. Важно е да се напомене дека радиолошките наоди, асоцирани со НЕК, не се гледаат кај сите деца. Тука спаѓаат следниве примери: Типична пнеуматоза, пнеуматоза, перфориран НЕК.

Рентгенолошките наоди вклучуваат:

- Дилатирани и задебелени цревни вијуги +/- хидроаерични нивоа.
- Pneumatosis intestinalis (интрамурален воздух): Радиолошките знаци на НЕК.
- Пнеумоперитонеум: Најдобро се гледа под дијафрагмата во левиот латерален декубитус на абдоминален рендгенограм. Поретко, на антеро-постериорна слика се гледа како централна колекција на слободен воздух (знакот на „фудбалска топка“).
- Перзистентно дистендирани вијуги на цревата.
- Воздух во порталната вена.
- Безвоздушен абдомен.

Студии со контраст: Најдобро е овие да се избегнуваат за време на акутна болест, бидејќи носат висок ризик за перфорација (25). Поради недостатокот на докази кои ги поткрепуваат срудфиите со контраст за време на фазата на заздравување, се сугерира тие да се чуваат за кога ќе се постави сомнение и загриженост за доцни стриктури.

УПАТСТВО ЗА ТЕРАПИЈА: ШТО ДА СЕ КОРИСТИ ВО ОИИТ

Најголем број од децата со НЕК можат да бидат водени конзервативно. Но околу 30-50% ќе имаат потреба од хируршка интервенција. Бидејќи нема контролирани студии за терапија на НЕК која покажала корист, водењето е, главно, супортивно и базирано на емпириски интервенции.

Треба да се направат сериски физикални прегледи и иследувања за да се одреди терапијата. Раната консултација со хирург е основна.

Одмор на цревата и исхраната:

- Иницијалното клиничко водење е насочено кон превенцијата од понатамошно оштетување на цревата.
- Прекин на ентералното хранење. Конвенционално, времетраењето на прекилот на ентерално хранење изнесува 10 дена. Ова е емпириски утврдено без достапни докази да го поткрепат. Да се размисли за порано повторно воведување на храна, ако цревната функција се враќа кон нормалата, односно, мек, недистендиран, неосетлив абдомен со нормални цревни звуци и минимален гастричен заостаток (гастрични резидуи).
- Желудечна декомпресија со голема сонда 8-10F орогастрична сонда.
- Започнување на интравенски течности.
- Корекција на електролитните нарушувања.
- Со ТПН треба да се започне рано, освен ако има тешка ацидоза.
- Постепен повторен внес на храна, идеално тоа треба да биде со мајчино млеко. По повторното воведување на храна, околу 10% од децата покажуваат зголемени гастрични остатоци и абдоминална дистензија.

Интравенски антибиотици:

- Широкоспектарни антибиотици го покриваат пациентот против грам позитивните и грам негативните организми и треба да бидат започнати веднаш штом ќе се постави дијагнозата. Поради честиот раст на анаеробни бактерии, може да се сугерира рутинското воведување на анти-анаеробните лекови. Клиничките испитувања за режимот на дефинитивното водење недостасуваат, но терапијата треба да биде одредена со сензитивноста на локалните микроорганизми.
- Препорачаниот антибиотски режим во РРАН е ванкомицин и гентамицин. Ако има клинички индикации, може да се додаде метронидазол.
- Времетраењето на антибиотскиот третман вообичаено изнесува 7-10 дена. Повторно, ова е договор без докази да го поткрепат. Размислувањето да се прекине порано, може да се земе предвид ако новороденчето толерира орален внес на храна и клинички се подобрува.

Течности и кардиоваскуларна поддршка:

- Многу деца стануваат хиповолемични како резултат на истекувањето од капиларите, нови простори отворени и хипоалбуминемијата и може да има потреба од реанимација со течности.
- Кристалоидите се даваат како иницијални течности за експанзија на волуменот.
- Да се размисли за инотропни лекови ако нема одговор. Допамин 10 mcg/kg/min, а потоа добутамин 10 mcg/kg/min со зголемување до 20 mcg/kg/min.
- Корекција на тромбоцитопенијата ако тромбоцитите се под 30.
- Корекција на анемијата со еритроцити 15 ml/kg ако има хемолиза на крвната размаска, да се направи активационен тест за антиген и да се дадат еритроцити без плазма, со низок титар на антиген (Ag).
- Ако има активно крвање и/или абнормален коагулационен статус да се даде свежо смрзната плазма 10 ml/kg и да се процени повторно.

Респираторна поддршка:

Механичка вентилација е потребна ако има влошување на апнеата, потребите за кислород се зголемени, или ацидозата се продлабочува.

Корекција на ацидозата:

Ацидемијата кај НЕК е мешана. Да се корегира респираторната компонента (хиперкарбија и ацидоза од хиповентилација) со соодветна вентилаторна поддршка. Метаболната компонента е од хипоерфузијата и бара течности.

Аналгезија:

Ако е потребно, да се започне со морфин во инфузија со 10-20 mcg/kg/min.

Хирургија:

- Основна е консултацијата со детски хирург веднаш штом се постави сомнение или дијагноза за НЕК.
- Индикации за оперативна интервенција:
 - Клинички: Слабост да се даде одговор на оптималниот медицински менаџмент што се докажува со перзистентна тромбоцитопенија, леукопенија или со леукоцитоза, прогресивна неутропенија, тешко крвање од ГИТ, олигурија, хипотензија, перзистентна ацидоза или фиксирани абдоминални маси.
 - Радиолошки: Пнеумоперитонеум, фиксирани цревни вијуги на сериски абдоминални рендгенографии, воздух во порталната вена.
- Има два типа на хирургија кои се споредувани кај НЕК: Лапаротомија (ресекција на некротично црево, формирање на ентеростома и мукозна фистула) и перитонеална дренажа. Мета анализа која ги компарирала сите клинички студии (ниедна не е рандомизирана контролирана студија) на перитонеална дренажа и лапаротомија за перфориран НЕК не

можела да донесе заклучок која од овие две техники е најнефективна, но нашла дека постоперативниот морталитет изнесувал 35-55% (36).

- Моментално, мултицентрична РКС (NET-Necrotising Enterocolitis Trial)(37) се спроведува кај недоносени деца.

Долгорочно водење на деца со НЕК:

- Родителите треба да добијат општо познавање на моменталните и претпоставените проблеми.
- Родителите мора да бидат инструктирани во врска со знаците на цревна опструкција.
- Медицински +/- хируршко следење да се обезбеди по исписот.
- Контрастните студии треба да бидат направени само ако има клинички индикации за стеноза.
- Соодветен план за развојно следење.

ИНТЕРВЕНЦИИ И НАСОКИ ЗА ИДНИТЕ ИСТРАЖУВАЊА

Интервенции кои се ефективни за намалување на инциденцијата на НЕК

- Мајчино млеко: Тоа е протективно против НЕК, ексклузивното хранење со мајчино мелко, или комбинација на мајчино млеко со вештачко млеко, поврзани се со пониска инциденција на НЕК (1, 13-15). Инциденцијата на НЕК е обратнопропорционално поврзана со квантитетот на исхраната со мајчино млеко (14,15);
- Рестрикција на внес на течности (38).
- Антенатално дадени кортикостероиди (19).
- Антенатални антибиотици: Кај жените со спонтано предвремено прскање на обвивките, воопшто земено, има намалување на инциденцијата на НЕК (39). Амоксиклавот, сепак, не се препорачува, бидејќи е поврзан со зголемен ризик (несигнификантен) за НЕК (39-41).
- Профилакса со орални аминокликозиди: (42) Ова ја редуцира инциденцијата на НЕК, но не се препорачува, затоа што се ефикасни само при НЕК, причинет од грам позитивните организми и има загриженост за ризикот од ванкомицин-резистентните организми.

Интервенции кои не се ефективни во намалувањето на инциденцијата на НЕК:

- Режимот на исхрана: Важната улога на ентералното хранење е клучен ризик фактор за развој на НЕК, ги потенцира обидите со кои манипулацијата при исхрана се користи за да се превенира НЕК. Систематичните прегледи, кои го обработувале ова, вклучуваат:
 - Одложено иницирање на ентералното хранење (43).
 - Бавната, наспроти брзата стапка на зголемување на храната (44).
 - Минимално ентерално хранење (45).
 - Континуирано назогастрично хранење, наспроти интермитентно хранење со млеко во болус (14,46).
 - Зајакнато (фортифицирано) мајчино млеко (47).
 - Ниедна од гореспоменатите препораки не покажала сигнификантен ефект во намалувањето на инциденцијата на НЕК, но сепак, тие се сметаат за сигурни, безбедни клинички практики.
- Орални имуноглобулини: ИгГ или ИгГ/ИгА комбинацијата не ја намалува инциденцијата на НЕК (48). Нема РКС или да се користел оралниот ИгА како единечен лек за превенција од НЕК.
- Интравенски имуноглобулини: Доказите од мултицентрични студии за профилакса на неонаталните инфекции со интравенски имуноглобулини не покажале заштита од НЕК (49).
- Индометацин: Нема сигнификантна разлика во стапката на НЕК кога се користи индометацин за затворање на отворениот артериозен дуктус, било како профилакса или како терапија (50).

НАСОКИ ЗА ИСТРАЖУВАЊАТА ВО ИДНИНА

- Банки за мајчино млеко: Пастеризирано млеко од скринирани донори се чува и се дава кај преобладавајќи недовносените деца. Моментално, има малку банки во светот. Систематичните прегледи покажуваат сигнификантно редуциран ризик од НЕК кај недовносени деца или кај деца со ниска родилна тежина кои се хранат ентрално со мајчино млеко од донор, споредено со деца кои се хранат со вештачко млеко (51).
- Еритропоетин (ЕПО): Децата, кои се третирани со рекомбинантен еритропоетин за анемија од прематуритет, имаат пониска инциденција на НЕК (52).
- Магнезиум сулфат за матерналната прееклампсија: Има конфликтни докази за улогата на антенаталниот MgSO₄ врз развојот на НЕК кај недовносените деца (53, 54).
- Инфламаторните медијатори и дисбалансот на рецепторите во цревата: Се мисли дека е важно во патогенезата на цревното оштетување при НЕК. Механизмите кои, можеби, се протективни и ја намалуваат инциденцијата на НЕК се преку:
 - Суплементација во исхраната со магнезиум или со бакар (55).
 - Модулација на инфламаторните медијатори, како нитроглицерин (22) (користен како нитро оксид донор), цитокини (22), фактори за раст во цревата (23), антагонист на рецепторот за тромбоцитен активирачки фактор (21) и циклооксигеназа инхибиторите (COX-2 инхибитори)(59).

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

1. Прематуритетот (1,2,4-6) и протоколот во умбиликалната артерија (10,11) се главните ризик фактори. (ннд-3)
2. Антенаталните кортикостероиди се протективни (19). (ннд-1)
3. Мајчиното млеко е протективно (1,13). (Ннд-3)
4. Да се направат сериски клинички и радиолошки евалуации на детето со рана консултација со детски хирург ако се помислува за НЕК. (ннд-5)
5. Долгорочното следење е есенцијално, бидејќи се чести гастроинтестиналните секвели и невноразвојниот морбидитет. (ннд-3)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Stoll BJ. Epidemiology of necrotising enterocolitis. Clin Perinatol1994; 21: 205-218.
2. Kosloske AM. Epidemiology of necrotising enterocolitis. Acta Paediatr Suppl1994; 396: 2-7.
3. Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. Clinics Perinatol2002; 29(1): 23-89.
4. Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. Arch Dis Child 1992; 67: 432-5.
5. Snyder CL, Gittes GK, Murphy JP, Sharp RJ, Ashcraft KW, Amoury RA. Survival after necrotizing enterocolitis in infants weighing less than 1,000g. 25 years' experience at a single institution. J Pediatr Surg1997; 32(3): 434-7.
6. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very low birth weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(1): 198-206.
7. Bolisetty S, Lui K, Oei J, Wojtulewicz J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. Acta Paediatr.2000; 89: 1226-30.
8. Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-termneonate. J Paediatr Child Health2001; 37: 1-4.
9. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Periera GR, Stafford PW, Gaynor WJ, Spray TL, Wernovsky G. Necrotising Enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes Pediatrics2000; 106(5): 1080-1087.
10. Malcolm G, Ellwood D, Devondale K, Beilby R, Henderson-Smart. Absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery andnecrotising enterocolitis: a case control study. Arch Dis Child1991; 66: 805-7.

11. Bhatt AB, Tank PD, Barmade KB, Damania KR. Abnormal Doppler flow velocimetry in the growth restricted fetus as a predictor of necrotising enterocolitis. *J Postgrad Med*2002; 48(3): 182-5.
12. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and
 - a. late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 2003;112(1.1): 33-9.
13. Lucas A, Cole TJ Breast milk and necrotising enterocolitis *Lancet*1990; 336: 1519-23.
14. Shandler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: randomised trial of gastrointestinal priming and tube feeding method. *Pediatrics*1999B; 103: 293-297.
15. Shandler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*1999F; 103: 1150-1157.
16. Chan KL, Saing H, Yung RWH, Yeung YP, Tsoi NS. A study of pre-antibiotic bacteriology in 125 patients with necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl*1994; 396: 45-8.
17. Faix RG, Polley TZ, Grasela TH. A randomized, controlled trial of parenteral clindamycin in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1988; 112: 271-7.
18. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of position of the catheter tip (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software
19. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2001; 184(2): 131-9.
20. Black VD, Rumack CM, Lubchenko LO, Koops BL. Gastrointestinal injury in polycythaemic term infants, *Pediatrics*1985; 76: 225-231.
21. Caplan MS, Hedlund E, Adler L, Lickerman M, Hsueh W. The platelet-activating factor receptor antagonist WEB 2170 prevents neonatal necrotising enterocolitis in rats. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr* 1997; 24: 296-301.
22. Ford H, Watkins S, Reblock K, Row M. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in pathogenesis of necrotising enterocolitis. *J Pediatr Surg*2001; 36: 799-803.
23. Shin CE, Falcone RA Jr, Stuart L, Erwin CR, Warner BW. Diminished epidermal growth factor levels in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 173-6.
24. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: A ten-year experience. *J Pediatr*1990; 117(1): S6-S13.
25. Baudon JJ, Jossset P, Audry G, Benlagha N, Fresco O. Intestinal necrosis during necrotising enterocolitis. *Comment in Arch Pediatr*1997; 4: 305-10.
26. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Necrotizing enterocolitis and total parenteral nutrition associated cholestasis. *Nutrition*1996; 12(5): 340-3.
27. Tobiansky R, Lui K, Roberts S et al. Neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants with necrotizing enterocolitis requiring surgery. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 233-6.
28. Vohr BR, Wright LL, Dusick et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the national institute of child health and human developmental research network, 1993-1994. *Pediatrics*. 2000; 105(6): 1216-26.
29. Sonntag J, Grimmer I, Scholz et al: Growth and developmental outcome of very low birth weight infants with necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr*2000; 89: 528-32.
30. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight (ELBW) Infants after Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Academic Societies meeting*, 2003. Abstract.
31. Adderson E, Pappin A, Pavia A. Spontaneous intestinal perforation in premature infants: a distinct clinical entity associated with systemic candidiasis. *J Ped Surg* 1998; 33(10): 1463-7.
32. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localised intestinal perforation in very - low birth weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg*2002; 195(6): 796-803.
33. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003.

34. Chapman RL. Candida infection in the neonate. *Current Opinions in Pediatrics*. 2003; 15(1): 97-102.
35. Fotter R, Sorantin E. Diagnostic imaging in necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396: 41-4.
36. Moss RL, Dimmitt RA, Henry MC, Geraghty N, Efron B. A meta-analysis of peritoneal drainage and laparotomy in perforated necrotising enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2001; 36(8): 1210-13.
37. Pierro A. N.E.T. - Necrotising Enterocolitis Trial. Primary peritoneal drainage in necrotising enterocolitis: Prospective, randomized controlled, multicentre trial. Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital for Children, London. UK
38. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
39. King J, Flenady V. Antibiotics for preterm labour with intact membranes. In: *The Cochrane Library*, issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
40. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 979-88.
41. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 989-94.
42. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
43. Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanikij S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
44. Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanikij S. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low-birth-weight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software
45. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
46. Premji S, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
47. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
48. Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
49. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
50. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software
51. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(1): F11-4.
52. Leddbetter DJ, Juul SE. Erythropoietin and incidence of necrotising enterocolitis in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 178-81.

53. Wiswell TF, Caddell JL, Graziani LJ, Komhauser MS, Spitzer AR. Maternally administered magnesium sulfate decreases the incidence of severe necrotizing enterocolitis in preterm infants: A prospective study. (Abstract) *Pediatr Res* 1996; 39: 253A.
54. Ghidini A, Espada RA, Spong CY. Does exposure to magnesium sulfate in utero decrease the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2001; 80(2): 126-9.
55. Caddell JL. A review of evidence for a role of magnesium and possibly copper deficiency in necrotizing enterocolitis. *Magn. Res.* 1996; 9: 55-66.
56. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotising enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 197-202.
57. Carlson SE, Montalto MB, Pondberg DL, Werkman SH, Korones SB. Lower incidence of necrotising enterocolitis in infants fed a preterm formula with egg phospholipid. *Pediatr Res* 1998; 44: 491-498.
58. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB. Arginine supplementation prevents necrotising enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002; 140(4): 389-91.
59. Chung DH, Ethridge RT, Sunghoon K et al. Molecular mechanisms contributing to necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* 2001; 233(6): 835-42.

1. Royal Prince Alfred Hospital, www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal, 24.8.2009

2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 6 години.

3. Предвидено е следно ажурирање до август 2015 година.