

Martwicze zapalenie jelit (NEC) u noworodków ze skrajnie niską wagą urodzeniową (ELBW) – doświadczenie jednego ośrodka

Necrotising enterocolitis (NEC) in newborn babies with extremely low birth weight (ELBW) – one centre's experience

Marek Krakós¹, Paweł Krajewski², Szymon Bernas³, Jerzy Niedzielski¹

¹Oddział Kliniczny Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Department of Pediatric Surgery and Urology, Medical University in Łódź, Poland)

²Oddział Neonatologii i Kliniki Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Department of Neonatology, 1st Clinic of Perinatology, Medical University in Łódź, Poland)

³Oddział Kliniczny Intensywnej Terapii i Anestezjologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4, Uniwersytetu Medycznego, Łódź (Department of Intensive Care and Anaesthesiology, Medical University in Łódź, Poland)

Streszczenie

Wstęp: Martwicze zapalenie jelit (NEC) i krwawienie śródkomorowe (IVH) są jednymi z głównych czynników wpływających na śmiertelność noworodków ze skrajnie niską wagą urodzeniową (ELBW), tj. poniżej 1000 g.

Materiał i metody: W pracy poddano analizie retrospektywnej dokumentację medyczną noworodków z ELBW (< 1000 g); grupa 1. — 92 noworodki hospitalizowane na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 4 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w okresie 1991–1993, grupa 2. — 109 dzieci leczonych na tym oddziale w latach 2000–2002.

Wyniki: Martwicze zapalenie jelit stwierdzono u 41 (45%) spośród 92 noworodków z grupy 1. i u 14 (13%) spośród 109 noworodków z grupy 2. Zgony w przebiegu NEC nastąpiły u 23 (56%) spośród 41 noworodków z NEC z grupy 1 i u 6 (42%) spośród 14 noworodków z NEC z grupy 2. W grupie 2.: średnia waga urodzeniowa była istotnie statystycznie niższa (807 vs. 866 g — $p < 0,003$), czas trwania ciąży był istotnie krótszy (27 vs. 27,6 tyg. — $p < 0,05$), średnie wartości w skali APGAR (2,9 vs. 3,1) i w skali klinicznego indeksu ryzyka dla noworodków (CRIB) (8,1 vs. 7,7) były mniej korzystne (nieistotne statystycznie: NS), częściej występowała infekcja wrodzona (42% vs. 33% — NS), rzadziej obserwowano zespół zaburzeń oddechowych (RDS) (49% vs. 60% — NS). W grupie 2. ciążę częściej rozwiązywano cięciem cesarskim (58% vs. 22%), zaś w grupie 1. poród odbywał się częściej siłami natury (78% vs. 42%), nie miało to jednak wpływu na częstość NEC. W grupie 1. tylko jeden noworodek otrzymał indometacynę, podczas gdy w grupie 2. podano ją 7 dzieciom (50%).

Wnioski: Wraz z poprawą opieki neonatologicznej na przestrzeni 10 lat zmniejszyła się istotnie częstość występowania NEC u noworodków z ELBW i wzrosła ich przeżywalność, mimo nasilenia występowania niekorzystnych czynników, tj. skrócenia czasu trwania ciąży, niższej wagi urodzeniowej oraz obecności infekcji wrodzonej. Sposób porodu i podawanie indometacyny nie wpłynęły w badanych grupach na częstość i wyniki leczenia NEC.

Słowa kluczowe: noworodki, skrajnie niska waga urodzeniowa, martwicze zapalenie jelit

Abstract

Background: Necrotising enterocolitis (NEC) and intraventricular hemorrhage (IVH) are the main factors influencing the mortality of newborn babies with extremely low birth weight, that is < 1000 g (ELBW).

Material and methods: Medical records of newborn babies with ELBW (< 1000 g) were subjected to retrospective analysis; group 1. — 92 neonates hospitalized in the Department of Intensive Care and Anaesthesiology of the USK No. 4 UM in Łódź in the years 1991–1993, group 2. — 109 children treated in the same department between 2000 and 2002.

Results: NEC was diagnosed in 41 (45%) out of 92 neonates in group 1., and in 14 (13%) of 109 babies in group 2. Deaths due to NEC were observed in 23 (56%) of 41 newborns with NEC of group 1. and in 6 (42%) of 14 babies with NEC of group 2. In group 2.: the average birth weight was statistically lower (807 vs. 866 g — $p < 0.003$), the duration of pregnancy was significantly shorter (27 vs. 27.6 week — $p < 0.05$), the medium APGAR value (2.9 vs. 3.1) and CRIB (8.1 vs. 7.7) were less favorable (NS), congenital infection was more frequent (42% vs. 33% — NS), and RDS was observed less frequently (49% vs. 60% — NS). Pregnancies were terminated by caesarian section more often in group 2. (58% vs. 22%), and while natural delivery was more frequent in group 1., it did not influence the incidence of NEC. Only one neonate of group 1. received Indometacine, while in group 2. it was administered to 7 babies (50%).

Conclusions: Along with the improvement in neonatological care during last 10 years, the frequency of NEC has significantly decreased while the survival rate has increased in newborns with ELBW, in spite of a higher incidence of unfavorable factors such as the shortening of the duration of pregnancy, lower birth weight, and the presence of congenital infection. The method of delivery and the administration of Indometacine did not influence the frequency and results of treatment in the examined groups.

Key words: newborns, extremely low birth weight, necrotizing enterocolitis

Wstęp

Wraz z rozwojem diagnostyki prenatalnej, neonatologii i intensywnej terapii noworodkowej, oraz poprawą opieki nad ciężarnymi wzrósł znacząco odsetek przeżyć w grupie noworodków ze skrajnie niską wagą urodzeniową (ELBW, *extremely low birth weight*) [1]. Obecnie tą nazwą określa się noworodki o wadze poniżej 1000 g [2, 3]. W grupie tej występuje wiele czynników zagrożenia. Obok złego stanu ogólnego (skala APGAR, skala CRIB [*clinical risk index for babies*]), infekcji wrodzonej, zespołu zaburzeń oddechowych (RDS, *respiratory distress syndrome*), wystąpienie martwiczego zapalenia jelit (NEC, *necrotising enterocolitis*) i krwawienia śródkomorowego (IVH, *intraventricular hemorrhage*) w sposób istotny pogarsza rokowanie i wpływa na umieralność noworodków [1, 4]. Martwicz zapalenie jelit charakteryzuje się wystąpieniem septycznej martwicy ściany jelita, w krańcowych przypadkach obejmującej pełną grubość ściany i prowadzącej do jej przedziurawienia. Zmiany mogą dotyczyć zarówno jelita cienkiego, jak i grubego, mogą być zlokalizowane lub wielogniskowe [5, 6]. Pomimo licznych badań klinicznych i doświadczalnych etiologia NEC nie jest do końca poznana [7]. Istnieje wiele czynników ryzyka ze strony noworodka i matki, które w różnym stopniu wpływają na powstanie NEC [7, 8]. Do czynników wykazujących najwyższą korelację z powstaniem NEC należą: ELBW oraz wiek ciążowy poniżej 28 tygodnia [6, 9].

Celem niniejszej pracy jest analiza porównawcza częstości występowania, sposobów i wyników leczenia NEC w 2 grupach noworodków z ELBW leczonych w tym samym ośrodku w odstępie 10 lat.

Materiał i metody

W pracy poddano analizie retrospektywnej dokumentację medyczną noworodków ze skrajnie niską wagą urodzeniową (< 1000 g); grupa 1. — 92 dzieci (48 dziewczynek i 44 chłopców) hospitalizowanych na oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii USK nr 4 UM w Łodzi w latach 1991–1993, grupa 2. — 109 dzieci (57 dziewczynek i 52 chłopców) leczonych na tym oddziale w latach

Introduction

Together with the development of prenatal diagnostics, neonatology and neonatal intensive care, as well as the improvement of care of pregnant women, the survival rate of newborn babies with extremely low birth weight (ELBW) has significantly increased [1]. Nowadays, newborns with a birth weight below 1000 g are considered in the ELBW group [2, 3]. There are many risk factors in this group. Apart from a poor general condition (APGAR, CRIB), congenital infection, respiratory distress syndrome (RDS), necrotising enterocolitis (NEC) and intraventricular hemorrhage (IVH) worsen the prognosis and influence the mortality of these children in significant way [1, 4]. Necrotising enterocolitis is characterized by septic necrosis of the intestine wall, in terminal cases embracing the full thickness of the wall and leading to perforation. Changes are found in both the small and large intestine and can be localized or multifocal [5, 6]. NEC etiology is not clear in spite of numerous clinical and experimental studies [7]. Many risk factors for the newborn baby and the mother influencing the appearance of NEC to different degrees have been established [7, 8]. Extremely low birth weight (ELBW) and a pregnancy age below 28 weeks are factors demonstrating the strongest correlations with NEC [6, 9].

The aim of this study was a comparative analysis of the occurrence, methods and results of treatment of NEC in two groups of newborns with ELBW treated in one centre in a time interval of 10 years.

Material and methods

Medical records of newborns with extremely low birth weight (< 1000 g) were subjected to retrospective analysis; group 1. — 92 children (48 girls and 44 boys) hospitalized in the Department of Intensive Care and Anaesthesiology of the USK No. 4 of UM in Łódź in 1991–1993, and group 2. — 109 children (57 girls and 52 boys) treated in this department in 2000–2002. The baby's sex, duration of pregnancy, method of delivery, birth weight, APGAR and CRIB scores, the presence of congenital

Tabela I. Epidemiologia obu grup badanych
Table I. Epidemiology of both examined groups

	1991–1993		2000–2002	
	Wszystkie / All	Zgony / Deaths	Wszystkie / All	Zgony / Deaths
Liczba noworodków / No of newborns	92	32 (35%)	109	41 (38%)
Liczba noworodków z NEC / No of newborns with NEC	41 (45%)	23 (56%)	14 (13%)	6 (42%)
Liczba noworodków bez NEC / No of newborns without NEC	51 (55%)	9 (18%)	95 (87%)	35 (37%)
Liczba operowanych / No of operated	1 (2%)	1	4 (29%)	1
Liczba drenaży otrzewnowych / No of peritoneal drainages	3 (7%)	2	2 (14%)	—

2000–2002. W analizie porównawczej wzięto pod uwagę płeć dziecka, czas trwania ciąży, sposób porodu, wagę urodzeniową, ocenę w skalach APGAR i CRIB, obecność infekcji wrodzonej, RDS, wystąpienie i przebieg NEC.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą testu t po weryfikacji normalności rozkładu testem W Shapiro-Wilka. Cechy nominalne przedstawiono jako procenty, a porównania przeprowadzono testami χ^2 (test s) z poprawką Yatesa lub dokładnym testem Fishera (test Fishera-Yatesa) (test χ^2 dokładny) w zależności od liczebności badanych grup.

Wyniki

Martwicze zapalenie jelit rozpoznano u 41 (15 chłopców i 26 dziewczynek) spośród 92 noworodków z grupy 1. (45%), a w grupie 2. — u 14 (7 chłopców i 7 dziewczynek) spośród 109 noworodków (13%) (tab. I). Częstość występowania NEC w grupie 2. zmniejszyła się istotnie ($p < 0,001$).

U noworodków z grupy 2.: średnia waga urodzeniowa była istotnie statystycznie niższa (807 vs. 866 g — $p < 0,003$), czas trwania ciąży był istotnie krótszy (27 vs. 27,6 tyg. — $p < 0,05$), średnie wartości APGAR (2,9 vs. 3,1) i CRIB (8,1 vs. 7,7) były mniej korzystne (NS), a RDS obserwowano rzadziej (49% vs. 60% — NS).

Infekcja wrodzona występowała częściej u dzieci z grupy 2 (42% vs. 33% — NS). W pierwszych posiewach z nosogardła i odbytu w obu grupach najczęściej uzyskiwano wzrost kolonii gronkowców (*Staphylococcus sp.*); w grupie 1. — 25/41 (61%), w grupie 2. — 8/14 (57%). Patogeny wykryte u noworodków z obu badanych grup przedstawiono w tabeli II.

W grupie 2. ciążę rozwiązywano częściej cięciem cesarskim (58% vs. 22%), a częstość NEC u tych noworodków była odpowiednio wyższa (57% vs. 24%). Poród siłami natury był rzadszy w grupie 2. (42% vs. 78%), a częstość NEC u tych dzieci była również proporcjonalnie niższa (43% vs. 76%). Nie stwierdzono zależności statystycznej między sposobem porodu a wystąpieniem NEC.

W grupie 1. u jednego noworodka (2%) wykonano zabieg operacyjny, a u 3 (7%) dzieci założono drenaż otrzewnowy. Spośród tych 4 noworodków przeżyło tylko 1 dziecko leczone drenażem otrzewnowym. W grupie 2. zabieg operacyjny wykonano u 4 dzieci (29%), natomiast

infection, RDS, appearance and the course of NEC were analyzed.

The obtained results were subjected to a statistical analysis employing the t-Student test after a verification of normal distribution by the W Shapiro-Wilk test. The nominal features were presented as a percentage, and comparisons were performed using the χ^2 test with Yates correction or the precise Fisher test depending on the size of the examined groups.

Results

NEC was diagnosed in 41 (15 boys and 26 girls) out of 92 newborns in group 1. (45%), and in 14 (7 boys and 7 girls) of 109 newborns in group 2. (13%) (Tab. I). The frequency of NEC in group 2. decreased significantly ($p < 0.001$).

In the newborns of group 2.: the average birth weight was significantly lower (807 vs. 866 g — $p < 0.003$), the duration of pregnancy was significantly shorter (27 vs. 27.6 week — $p < 0.05$), the medium APGAR (2.9 vs. 3.1) and CRIB (8.1 vs. 7.7) scores were less favorable (NS), and RDS was less frequent (49% vs. 60% — NS).

Congenital infection was more frequent in the children of group 2. (42% vs. 33% — NS). In the first cultures obtained from the nasopharynx and anus, the most frequent was the growth of colonies of the *Staphylococcus* species; in group 1. — 25/41 (61%), in group 2. — 8/14 (57%). Pathogens cultured in newborns of both analyzed groups are shown in Table II.

The children of group 2 were more often delivered by caesarian section (58% vs. 22%), and NEC frequency was higher in these newborns (57% vs. 24%). Natural delivery was less frequent in group 2. (42% vs. 78%) with a corresponding lower NEC incidence in these children (43% vs. 76%).

In group 1., one baby (2%) underwent surgery and 3 (7%) underwent peritoneal drainage. Out of these 4 children only one treated with peritoneal drainage survived. In group 2., surgery was performed on 4 (29%) and peritoneal drainage on 2 (14%) patients with NEC. Out of these 6 children, only one baby died, while the other 5 survived.

In spite of the intensification of unfavorable factors, deaths in the course of NEC were observed in 6 newborns of group 2. (42%), and this mortality rate did not

Tabela II. Drobnoustroje wyhodowane z pierwszych posiewów pobranych u noworodków w obu grupach badanych
Table II. Bacteria cultured from the material first obtained from newborns of both examined groups

Bakteria	Grupa 1 / Group 1		Grupa 2 / Group 2	
	Krew Blood	Inne Other	Krew Blood	Inne Other
<i>Staphylococcus CN</i>	1	16		
<i>Staphylococcus sp.</i>	1	5		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		2		5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		2		3
<i>Escherichia coli</i>		3		
<i>Klebsiella oxytoca</i>		2		3
Tlenowa laseczka zarodnikująca <i>Sporiparous aerobic bacillus</i>		2		
<i>Enterococcus faecalis</i>		2		1
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1		
Paleczka fermentująca <i>Fermenting bacillus</i>	1			
<i>Enterobacter sp.</i>	1			
<i>Serratia sp.</i>		1		
<i>Enterobacter cloacae</i>		1		
<i>Proteus sp.</i>		1		
Jalowe / Sterile		2		2
Łącznie / Total	4	41	—	14

drenaż otrzewnowy założono u 2 (14%) pacjentów z NEC. Spośród tych 6 noworodków zmarł tylko 1 pacjent po zabiegu operacyjnym, pozostałych 5 dzieci przeżyło.

Mimo nasilenia niekorzystnych czynników zgonu w przebiegu NEC nastąpiły u 6 noworodków z NEC z grupy 2. (42%) i śmiertelność ta nie różniła się istotnie od śmiertelności z powodu NEC w grupie 1. (23/41 — 56%). W grupie 1. odsetek zgonów z powodu NEC był wyższy zarówno od odsetka zgonów w całej grupie (56% vs. 35%), jak i odsetka zgonów wśród noworodków bez objawów NEC (56% vs. 18%) ($p < 0,003$). W grupie 2. odsetek zgonów z powodu NEC (42%) nie różnił się istotnie od odsetka zgonów w całej grupie (38%) i wśród dzieci bez objawów NEC (37%) (tab. I).

W celu zamknięcia przetrwałego przewodu tętniczego Botala, indometacynę podano jednemu dziecku z grupy 1. i 7 noworodkom z grupy 2., co nie spowodowało pogorszenia wyników leczenia NEC. Szczegółowa analiza wpływu indometacyny na częstość występowania i wyniki leczenia NEC będzie przedmiotem osobnego opracowania.

Dyskusja

Noworodek z wagą urodzeniową poniżej 1000 g (ELBW) nie wzbudza już na oddziałach położniczych

significantly differ from the mortality rate due to NEC in group 1. (23/41 — 56%). In group 1 the mortality rate due to NEC was significantly higher both than the mortality rate in the entire group (56% vs. 35%), as well as the mortality rate in newborns without NEC (56% vs. 18%) ($p < 0.003$). In group 2. the mortality rate due to NEC (42%) did not differ significantly from the death rate in the entire group (38%) and among children without symptoms of NEC (37%) (Tab. I).

In order to close the PDA, Indometacin treatment was administered to one baby of group 1. and 7 newborns of group 2., which did not worsen the results of NEC treatment. The particular influence of Indometacin treatment on the incidence and results of the treatment of NEC will be analyzed in the separate paper.

Discussion

A newborn baby with a birth weight below 1000 g (ELBW) is not as sensational in maternity and neonatology departments as it was 10–20 years ago. Thanks to the enormous progress in neonatology and neonatal intensive care, newborns from “younger” pregnancies and with lower birth weights survive and develop. The average pregnancy age of children with ELBW given in the literature ranges from 29 to 32 weeks [10, 11]. The mean pregnancy age was even shorter in both groups examined in present study and was respectively 27.6 weeks in group 1. and 27 weeks in group 2.

The majority of newborn babies with ELBW require intensive management due to the immaturity of systems and organs essential for living in the extra-uterine environment [3, 11]. In both analyzed groups of newborns, the mean APGAR score was 3 pts., and the mean CRIB score — 8 pts. and therefore, were exceptionally unfavorable. The appearance of respiratory distress system (RDS) in half of the treated children (60% and 49%) and congenital infection in more than one third of them (33% and 42%) were factors worsening the general condition and prognosis of newborns. This influenced the further impairment of the blood supply to internal organs and the central nervous system.

Perinatal hypoxia is one of the main, if not the most important factor determining the state of the multiorgan insufficiency of newborns with ELBW. It releases the mechanism which appears in shock. The increased production of catecholamines leads to the centralization of circulation, and in consequence, to a partial or complete shutdown of the blood flow through the abdominal organs, including the intestines [8]. However, the greatest damage occurs during reperfusion, when a large amount of free oxygen radicals is released causing damage to mucosal cells of the intestine [12]. Air and gas from the intestine can penetrate its wall through the injured mucous membrane, causing its stratification. A characteristic radiological feature then appears: follicular oedema of intestines, called intestinal pneumatosis [13, 14]. Next, pathogens (bacterium, fungi and viruses) penetrate the intestinal wall through the injured mucous membrane, causing necrotising enterocolitis — NEC [15–17].

i neonatologicznych takiej sensacji, jak 10–20 lat temu. Dzięki ogromnemu postępowi neonatologii i intensywnej terapii noworodkowej przeżywają i rozwijają się dalej coraz „młodsze” ciężowo i coraz mniejsze wagowo noworodki. Średni wiek ciążowy dzieci z ELBW podawany w piśmiennictwie waha się w przedziale 29–32 tygodni [10, 11]. W obu badanych przez nas grupach średni czas trwania ciąży był znacznie krótszy i wynosił odpowiednio 27,6 tygodnia w grupie 1. i 27 tygodni w grupie 2.

Większość noworodków z ELBW wymaga intensywnych działań leczniczych ze względu na niedojrzałość układów i narządów niezbędnych do życia w środowisku pozamacicznym [3, 11]. W obu analizowanych grupach noworodków średnia ocena ich stanu ogólnego w skali APGAR wynosiła ok. 3 pkt, a w skali CRIB — ok. 8 pkt, była więc wyjątkowo niekorzystna. Czynnikiem pogarszającym stan ogólny dzieci i ich rokowanie były: wystąpienie RDS u połowy leczonych noworodków (60% i 49%) i infekcji wrodzonej u ponad 1/3 z nich (33% i 42%). Wpływało to na dalsze upośledzenie ukrwienia narządów wewnętrznych i ośrodkowego układu nerwowego.

Jednym z głównych, jeśli nie najważniejszym czynnikiem determinującym stan niewydolności wielonarządowej noworodka z ELBW jest niedotlenienie okołoporodowe. Uruchamia ono mechanizm występujący we wstrząsie. Dochodzi do zwiększonej produkcji amin katecholowych i w efekcie do centralizacji krążenia, czego następstwem jest znaczne ograniczenie lub całkowite wyłączenie przepływu krwi przez narządy jamy brzusznej, w tym przez jelita [8]. Największe zniszczenia powstają jednak w czasie reperfuzji, gdy dochodzi do uwolnienia dużej ilości wolnych rodników tlenowych powodujących uszkodzenie komórek błony śluzowej jelit [12]. Przez uszkodzoną błonę śluzową do ściany jelita może przedostawać się powietrze i gaz znajdujące się w jego świetle, powodując jej rozwarstwienie. Powstaje charakterystyczny obraz radiologiczny, tzw. odma pęcherzykowa jelit (*intestinal pneumatosis*) [13, 14]. Następnie do ściany jelita wnikają przez uszkodzoną śluzówkę drobnoustroje (bakterie, grzyby i wirusy), czego następstwem jest powstanie NEC [15–17].

W obu badanych grupach noworodków z ELBW, NEC występowało częściej niż w populacji noworodków doznaczonych [16], chociaż jego częstość była istotnie niższa w grupie 2. niż w grupie 1. i wynosiła odpowiednio 13% i 45%. Na zachorowalność na NEC w grupie 2. nie wpłynęło negatywnie podawanie indometacyny, która wykorzystywana jest do farmakologicznego zamknięcia przetrwałego przewodu tętniczego Botala [18]. Działa ona również na naczynia trzewne, powodując ich obkurczenie. Następstwem podawania tego leku u dzieci z NEC może być dalsze pogorszenie ukrwienia jelit i nasilenie zmian martwiczych w obrębie ich ściany, czego nie obserwowano jednak u opisywanych pacjentów.

Bakteriami najczęściej penetrującymi uszkodzoną ścianę jelita są: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Clostridium*. Zakres zmian patologicznych jaki powodują te drobnoustroje zależy w dużej mierze od dojrzałości miejscowych mechanizmów obronnych, takich

The incidence of NEC was higher in both examined groups of newborns with ELBW than in the population of full-term neonates [16], although it was less frequent in group 2. compared with group 1. (respectively 13% vs. 45%). The administration of Indometacine, which is being used for the pharmacological closure of PDA [18], did not influence negatively the occurrence of NEC in group 2. Indometacine acts also on visceral vessels causing their contraction. The consequence of giving it to children with NEC may be a further worsening of the blood supply of the intestines and the progress of necrotic changes within their wall which, however, was not observed in our patients.

Escherichia coli, *Klebsiella*, *Pseudomonas* and *Clostridium* are the bacteria which most often penetrate the injured wall of the intestine. The range of pathological changes caused by pathogens depends largely on the maturity of local immune mechanisms such as; the number of lymphocytes B and T in the digestive tract and the intensification of necrotic processes in the epithelium of the intestine. Necrosis of enterocytes leads to the proper mucous barrier of intestine not developing, which consists of, among other things, IgA produced from the 2nd-3rd week of life. Immunological mechanisms in a newborn with ELBW are also impaired due to the lack of passive immunological factors of the alimentary tract, mainly of immunoglobulins delivered in normal conditions with the mother's milk [2, 19].

Congenital infection was diagnosed in our patients on the basis of clinical symptoms and laboratory examinations. Therefore, intensive antibiotic treatment was already administered at this stage even if the culture of peripheral blood was sterile.

Intensive treatment itself can accelerate the course of disease, because multidrug therapy can sterilize the alimentary tract of a newborn causing a delay in colonization by physiological bacterial flora and making colonization by pathogens easier [20, 21].

The introduction of standards of diagnostic-therapeutic management, and most of all, transportation with our own ambulance "N", resulted in a significant decrease in incidence and mortality rates due to NEC during the second analyzed period compared to 10 years ago. The mortality rate due to NEC in group 1 was three times higher than in newborns without NEC (56% vs. 18%), while in group 2, the death rate in newborns with NEC was on similar level as in the entire group and in children without NEC (42% vs. 38% vs. 37%).

Many authors have stressed the fact of the more frequent incidence of NEC in newborns delivered in natural way than in babies born by caesarian section [7, 22]. Our analysis did not confirm this observation. In both examined groups the method of delivery did not influence the incidence of NEC.

Conclusions

1. The incidence and death rate of NEC in newborns with ELBW treated in the years 2000–2002 were lower

jak: liczba limfocytów B i T w przewodzie pokarmowym oraz od nasilenia procesów martwiczych w nabłonku jelita. Martwica enterocytów prowadzi do niewykształcenia prawidłowej bariery śluzówkowej jelita, w której skład wchodzi m.in. IgA (immunoglobulina A) produkowana od 2–3 tygodnia życia. Mechanizmy odpornościowe noworodka z ELBW są również upośledzone ze względu na brak w przewodzie pokarmowym biernych czynników odpornościowych, głównie immunoglobulin dostarczanych w prawidłowych warunkach z mlekiem matki [2, 19].

U opisywanych pacjentów infekcja wrodzona rozpoznawana była na podstawie objawów klinicznych i badań laboratoryjnych. Dlatego już na tym etapie włączano intensywną antybiotykoterapię, nawet jeśli posiew z krwi obwodowej był jałowy.

Intensywne postępowanie lecznicze może samo również przyspieszyć rozwój choroby, gdyż wielolekowa antybiotykoterapia może wyjałowić przewód pokarmowy leczonego noworodka, opóźnić jego kolonizację fizjologiczną florą bakteryjną i ułatwić kolonizację patogenami [20, 21].

Wprowadzenie standardów postępowania diagnostyczno-leczniczego, a przede wszystkim transportu „na siebie” karetką „N”, wpłynęło na istotne obniżenie częstości występowania i liczby zgonów z powodu NEC w drugim analizowanym okresie w porównaniu z okresem sprzed 10 lat. W grupie 1. odsetek zgonów z powodu NEC był trzykrotnie wyższy niż wśród noworodków bez objawów NEC (56% vs. 18%), podczas gdy w grupie 2. odsetek zgonów wśród noworodków z NEC był zbliżony do odsetka zgonów w całej grupie i wśród dzieci bez objawów NEC (42% vs. 38% vs. 37%).

Wielu autorów podkreśla fakt częstszego występowania NEC u noworodków urodzonych siłami natury niż u dzieci urodzonych poprzez cesarskie cięcie [7, 22]. Nie znalazło to potwierdzenia w przedstawionej analizie. Zarówno w grupie 1., jak i w grupie 2. sposób rozwiązania ciąży nie miał wpływu na częstość występowania NEC.

Wnioski

1. Częstość występowania i liczba zgonów z powodu NEC w grupie noworodków z ELBW leczonych w latach 2000–2002 były niższe niż w latach 1991–1993, mimo że w grupie 2.: waga urodzeniowa była istotnie niższa, czas trwania ciąży był istotnie krótszy, częściej rozpoznano infekcję wrodzoną.
2. W grupie 1. liczba zgonów wśród noworodków z NEC była trzykrotnie wyższa niż wśród dzieci bez objawów NEC, podczas gdy w grupie 2. wartości te były zbliżone.
3. Na częstość występowania NEC w obu badanych grupach nie miał wpływu sposób porodu.
4. Podawanie indometacyny nie wpłynęło na pogorszenie wyników leczenia NEC u noworodków z grupy 2.

than in 1991–1993, although in group 2, birth weight was significantly lower, the duration of pregnancy was significantly shorter and congenital infection was observed more often.

2. In group 1, the death rate in newborns with NEC was three times higher than in children without the symptoms of NEC, while in group 2 both rates were at a similar level.
3. The method of delivery did not influence the incidence of NEC in both examined groups.
4. The administration of Indometacine did not influence negatively the results of treatment of NEC in the newborns of group 2.

Piśmiennictwo (References)

1. Voss W, Neubauer AP, Wachtendorf M *et al.* Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis? *Acta Paediatr.* 2007; 96: 342–347.
2. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG *et al.* Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007; Published online 19 April 2007.
3. Salhab WA, Perlman JM, Silver L, Sue Broyles R. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants < 1000 g. *J Perinatol.* 2004; 24: 534–540.
4. Jen HC, Graber JJ, Hill JL *et al.* Surgical necrotizing enterocolitis and intraventricular hemorrhage in premature infants below 1000 g. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 1425–1430.
5. Calisti A, Perrelli L, Nanni L *et al.* Surgical approach to neonatal intestinal perforation. An analysis on 85 cases (1991–2001). *Minerva Pediatr.* 2004; 56: 335–339.
6. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol.* 2006; 30: 151–155.
7. Gibbs K, Lin J, Holzman IR. Necrotizing enterocolitis: the state of the science. *Indian J Pediatr.* 2007; 74: 67–72.
8. Ito Y, Doelle SM, Clark JA *et al.* Intestinal microcirculatory dysfunction during the development of experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2007; 61: 180–184.
9. Lambert DK, Christensen RD, Henry E *et al.* Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol.* 2007; Published online 29 March 2007.
10. Noerr B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Part 1. *Adv Neonatal Care* 2003; 3: 107–120.
11. Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N. Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2006; 48: 599–603.
12. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML *et al.* Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 454–461.
13. Epelman M, Daneman A, Navarro OM *et al.* Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007; 27: 285–305.
14. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML *et al.* Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2005; 40: 371–376.
15. Horton KK. Pathophysiology and current management of necrotizing enterocolitis. *Neonatal Netw.* 2005; 24: 37–46.
16. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr Suppl.* 2005; 94: 100–105.

17. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock* 2007; 27: 124–133.
18. Okah FA, Mundy DC, Ekekezie II. Combining phenobarbital and indomethacin to improve early neonatal outcomes in the extremely low birth weight infant. *Am J Perinatol.* 2005; 22:11–17.
19. Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA *et al.* 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.
20. Sangild PT, Siggers RH, Schmidt M *et al.* Diet- and colonization-dependent intestinal dysfunction predisposes to necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Gastroenterology* 2006; 130: 1776–1792.
21. Peter CS, Feuerhahn M, Bohnhorst B *et al.* Necrotising enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? *Eur J Pediatr.* 1999; 58: 67–70.
22. Roy KK, Baruah J, Kumar S *et al.* Maternal antenatal profile and immediate neonatal outcome in VLBW and ELBW babies. *Indian J Pediatr.* 2006; 73: 669–673.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Prof. dr hab. med. Jerzy Niedzielski
Oddział Kliniczny Chirurgii i Urologii Dziecięcej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 UM w Łodzi
ul. Sporna 36/50, 91–738 Łódź
tel./faks: (042) 617–77–05
e-mail: jniedzielski@surgery.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.02.2007 r.