

Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Тимофеев А.Д.

СПОНТАННАЯ ПЕРФОРАЦИЯ КИШЕЧНИКА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, Иркутск;
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования;
Иркутский государственный медицинский университет

Kozlov Yu.A., Novozhilov V. A., Timofeev A. D.

SPONTANEOUS PERFORATION OF THE INTESTINE IN PREMATURELY BORN CHILDREN

Ivan-Matryona Municipal Children's Clinical Hospital, Irkutsk; Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education;
Irkutsk State Medical University.

Резюме

Перфорация кишечника является наиболее частой причиной абдоминальной катастрофы у недоношенных младенцев. Этиология неонатальной перфорации кишечной трубки обычно связана с некротическим энтероколитом (НЭК). Однако другой причиной пневмоперитонеума у недоношенных и доношенных новорожденных является изолированная перфорация кишечника (ИПК), также известная как спонтанная перфорация кишечника (СПК). В исследовании представлены новые современные сведения, которые подтверждают и закрепляют результаты большого количества научных работ и демонстрируют изменения, которые произошли в последние годы и затронули разнообразные стороны СПК, касающиеся ее эпидемиологии, профилактики, лечения и прогнозирования исходов. В настоящем исследовании мы стремились представить новые знания о спонтанной перфорации кишечника, познакомить читателей с современными хирургическими технологиями и поднять вопросы лечения этого заболевания, которые до сих пор не находили ответов.

Ключевые слова: спонтанная перфорация кишечника, изолированная перфорация кишечника, новорожденные, недоношенные

Введение

Доля младенцев с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ), которые в настоящее время выживают за счет быстрого прогресса в интенсивной терапии новорожденных, растет. Тем не менее перфорация кишечника новорожденных является одним

Abstract

Intestinal perforation is the most frequent cause. Perforation of the intestine is the most frequent reason for abdominal troubles in premature infants. Etiology of neonatal perforation of the intestinal tube is usually associated with the necrotic enterocolitis (NEC). However, the other reason for pneumoperitoneum in premature and mature newborns is an isolated perforation of the intestine (IPI) which is also known as the spontaneous perforation of the intestine (SPI). The study presents new modern data which confirm the results from many research papers and demonstrate the changes that occurred recently and affected various aspects of the SPI concerning its epidemiology, prevention, treatment and outcome prediction. In the present study we strived to present new knowledge of spontaneous perforation of the intestine, familiarize readers with novel surgical techniques and raise issues of treatment of the disease that remained unclear till now.

Key words: spontaneous perforation of the intestine, isolated perforation of the intestine, newborns, premature

из самых серьезных факторов, влияющих на выживание недоношенных детей с ОНМТ. Некротический энтероколит (НЭК) является наиболее распространенным заболеванием, которое приводит к перфорации кишечника и возникновению перитонита. Во время лапаротомии при подозрении на НЭК, хирург может

обнаружить любую степень поражения кишечника – от локальной, представленной изолированной перфорацией, до тотальной, сопровождающейся инфарктом всего кишечника. Среди многообразия морфологических форм перфорации кишечной трубки у новорожденных необходимо выделить спонтанную перфорацию кишечника (СПК), также известную как изолированная перфорация кишечника (ИПК), которая проявляется избирательной, фокусной перфорацией кишечника и характеризуется нормального строения тканями, окружающими место прободения кишечной стенки [1, 2]. С недавних пор спонтанная перфорация кишечника была признана в качестве самостоятельного заболевания.

По некоторым данным, СПК встречается у 1 из 5000 младенцев, появившихся на свет живыми [3–8]. Встречаются две формы клинического течения СПК. Они описываются в зависимости от возраста пациентов, в котором проявляются симптомы болезни: ранняя – первые 72 часа жизни; поздняя – после 72 часов от рождения. Средний возраст больных находится обычно между 7-м и 10-м днями жизни [9]. Хотя этиология СПК остается неясной, все же существует определенный набор факторов риска, которые могут рассматриваться в качестве ключевых в возникновении этого заболевания. Некоторые внешние и внутренние причины способствуют появлению СПК, в том числе использование глюкокортикоидов и ингибиторов циклооксигеназы (ибупрофен и индометацин), а также врожденное отсутствие или гипоплазия мышечного слоя кишечной стенки в месте прободения [3–8, 10].

Научные сообщения о спонтанной перфорации кишечника появились относительно недавно. Было установлено, что это заболевание сопровождается отсутствием клинических и гистологических признаков некротического энтероколита [11–14]. СПК имеет собственные клинические особенности, отличающие ее от НЭК. Пациенты с изолированной перфорацией кишечника, как правило, имеют более низкий вес при рождении и менее склонны к развитию тяжелых проявлений болезни в виде полиорганной дисфункции [15, 16]. В то время как любые формы НЭК протекают гораздо сложнее и сопровождаются мультисистемными расстройствами – артериальной гипотензией, метаболическим ацидозом, гипонатриемией, нейтропенией, тромбоцитопенией. Если СПК демонстрирует на обзорных рентгенограммах только свободный воздух,

то НЭК сопровождается появлением кишечного пневматоза, который всегда отсутствует при изолированной перфорации. Несмотря на эти различия диагноз СПК может быть неясным до тех пор, пока не будет выполнена лапаротомия. Исследования, которые включают небольшое число пациентов, предполагают, что СПК может иметь лучший прогноз, чем НЭК [17]. Однако до настоящего времени не было опубликовано никаких масштабных количественных исследований, которые были бы в состоянии предсказать хирургический исход заболевания.

Эпидемиология

Истинное распространение заболевания среди недоношенных новорожденных до недавнего времени оставалось неизвестным. База данных Vermont Oxford Network Database, которая охватывает более 80% новорожденных, родившихся с очень низкой массой тела в США за пятилетний период [18], установила, что СПК встречается у 1,1% недоношенных младенцев, и продемонстрировала рост заболеваемости СПК среди пациентов с ОНМТ. Итоги этого большого научного исследования также показали, что изолированная перфорация кишечника сопровождается 19%-ной летальностью, что значительно выше, чем смертность детей без СПК и НЭК (5%, $P = 0,003$), но в 2 раза ниже, чем летальность при НЭК (38%, $p < 0,0001$). Эта взаимосвязь наблюдалась во всех весовых категориях пациентов от 400 г до 1500 г ($P < 0,0001$). Полученные знания должны позволить хирургу прогнозировать результаты лечения новорожденных с СПК. Другие, меньшие по количеству участников научные работы представили исследования, в которых летальность пациентов в результате СПК составляла от 12% до 57% [2, 4, 13, 17, 19, 20, 21]. Еще одна публикация исследования большой группы, состоящей из 156 новорожденных (вес при рождении < 1000 г), из Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD), обнаружила смертность, связанную с СПК, которая составила 22% и была также значительно ниже, чем у больных с НЭК [22]. Особенностью данных о летальности при СПК является парадоксально низкая смертность новорожденных в сравнении с НЭК. Отсутствие тяжелых реакций организма (системный воспалительный ответ и синдром полиорганной дисфункции) у больных с изолированной перфорацией кишечника объясняет этот вывод. Младенцы этой клинической группы

бывают достаточно стабильными при выполнении лапаротомии, чем их сверстники с НЭК.

Исследователи сообщают, что большинство спонтанных перфораций происходят в тонкой кишке, с преимущественным поражением подвздошной кишки, на долю которой приходится 64% всех наблюдений [23]. Все пациенты в изучаемой группе были недоношенными, гестационный возраст которых находился в диапазоне от 25 до 33 недель. В литературе указывается, что изолированная перфорация кишечника происходит в основном у детей гестационного возраста, начиная от 25 недель и заканчивая полным сроком беременности, встречаясь во всех отделах желудочно-кишечного тракта, но чаще всего наблюдается в подвздошной кишке [2, 8, 24–26]. В соответствии с классификацией, разработанной J. Attridge [27], различают раннюю и позднюю формы заболевания. У большинства пациентов СПК возникает в отдаленные сроки после рождения, то есть после 72 часов жизни, указывая на вероятные ассоциации с послеродовыми факторами риска.

Патогенез

Основное патогенетическое звено СПК – нарушение регионарного мезентериального кровотока. Гемодинамические нарушения в брыжеечных сосудах младенца связаны с высокой скоростью послеродовой адаптации кишечника в первые дни появления на свет к новым условиям жизни. Эти изменения могут поддерживаться внешними факторами. Некоторые препараты из групп нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – индометацин и ибупрофен, а также гормоны – дексаметазон, как известно, могут приводить к селективным нарушениям циркуляции крови в различных органах новорожденного – кишечнике, головном мозге, легких, магистральных сосудах.

Ишемия кишечника может также произойти под воздействием немедикаментозных факторов и возникает до или во время родов, способствуя развитию СПК [13]. Что касается материнских факторов, то сообщается о том, что в группе СПК чаще выявлялась инфекция плаценты в виде хориоамнионита [28], олигогидрамнион [29] и асфиксия плода [8]. Дородовые факторы могут вызвать преходящие эмбриональные гипоксически-ишемические кризы, не столь серьезные, чтобы вызвать смерть плода, но достаточные, чтобы избирательно повредить незрелые области кишечника и головного мозга. Было

показано, что временная окклюзия сосудов пуповины плода способствует выбросу тканевых медиаторов, в основном свободных радикалов кислорода, которые приводят к реперфузионным повреждениям кишечника [30, 31]. Похожие сосудистые расстройства возникают при назначении вазопрессорных препаратов у недоношенных, находящихся в критическом состоянии. Спазм артерий, возникающий при инфузии вазоактивных медикаментов, вызывает мезентериальную ишемию.

Несколько исследований демонстрируют фокусный дефицит и истончение мышечного слоя в области перфорации по сравнению с соседними участками кишечной трубки, имеющими нормальное строение [3–8, 10]. На основании гистологического исследования было предположено, что эти патологические изменения, скорее всего, вызваны гипоплазией гладких мышечных клеток и не связаны с некротическим воспалением, васкулитом или миопатией [23]. Нарушение строения мышечного слоя кишки приводит также к вторичной ишемии, возникающей в результате фокусной дилатации сегмента кишечной трубки [4, 32].

Возможно, что физиологические расстройства в период беременности, инфекции и лекарства могут иметь общий путь их влияния на развитие мышц. Несмотря на это, послеродовые факторы (стероиды, НПВС, раннее питание и СРАР) вряд ли могут вызвать мышечное истончение. Их роль, очевидно, ограничивается альтерацией локальной стрессовой реакции в месте ослабления мышечной оболочки кишки, что приводит к увеличению риска перфорации в пораженном сегменте. Риск СПК уменьшается с возрастом, вероятно, из-за замещения дефицита мышечной ткани в результате процесса гиперплазии мышечных волокон или фиброзного перерождения тканей [33].

Таким образом, этиология СПК может быть связана с изменениями в работе системы кровообращения младенцев с ОНМТ в период перехода адаптации организма от внутриутробной жизни к новым условиям существования, которые усиливаются под воздействием ангиогенных (медикаменты, инфекция, гипоксия) и местных (аномалия мышечного слоя кишки) факторов.

Факторы риска

В отсутствие отчетливых данных происхождения СПК необходима тщательная оценка факторов

риска возникновения изолированной перфорации кишечника. Ряд исследований предложили рассматривать возможные причины появления СПК, включающие антенатальные и постнатальные обстоятельства. Несколько научных работ были посвящены изучению дородовых факторов риска появления СПК [8, 13, 34, 35]. Рассматриваются пренатальные анатомические аномалии (низкий вес ребенка при рождении, врожденные дивертикулы, остатки омфаломезентериального протока, инвагинация), физиологические расстройства (асфиксия плода), инфекции (хориоамнионит), использование некоторых лекарственных средств до родов (НПВС, стероиды) [2, 27, 28, 36–39].

В ряде научных исследований также были представлены послеродовые факторы риска возникновения СПК. Прежде всего это раннее использование некоторых лекарственных препаратов (НПВС и стероидов), особенно при использовании этих медикаментов в комбинации [29, 40–46]. В качестве постнатальных факторов риска СПК также рассматриваются катетеризация пупочной артерии [3], бактериальная инфекция желудочно-кишечного тракта [24], сердечно-сосудистая недостаточность у недоношенных детей [13], раннее энтеральное питание [9, 28, 47].

Антенатальное применение НПВС широко используется в качестве первой линии терапии для обеспечения токолизиса (индометацин), а также для обезболивания у беременных женщин (кеторолак, ибупрофен), в то время как стероиды применяются у матерей для ускорения созревания легких плода и снижения смертности от респираторного дистресс-синдрома [48, 49]. С увеличением использования этих препаратов до родов было проведено несколько исследований, чтобы изучить возможные негативные ассоциации с появлением СПК, однако консенсус не был достигнут [46, 50].

Препараты группы нестероидных противовоспалительных средств, индометацин и ибупрофен, включены в список потенциальных постнатальных причин СПК [17, 20, 51, 52]. Известно, что применение индометацина снижает риск возникновения внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК), но может увеличить риск спонтанной перфорации кишечника у детей с очень низкой массой тела – все зависит от режима дозирования и целей терапии – профилактической или лечебной.

Одно рандомизированное контролируемое исследование показало, что индометацин, применяв-

шийся для профилактики внутрижелудочкового кровоизлияния, не был связан с дополнительным риском появления СПК [45]. Другое ретроспективное исследование, которое изучало пациентов, получавших индометацин для лечения открытого артериального протока (ОАП), и больных, принимавших его для профилактики ВЖК, установило значительно более высокие темпы возникновения СПК в группе лечения ОАП [46].

Постнатальное применение индометацина и ибупрофена является эффективным для закрытия открытого артериального протока. Эти медикаменты до сих пор более широко используются по сравнению с хирургической перевязкой ОАП благодаря рискам, существующим при проведении операции, несмотря на ассоциацию с возникновением СПК [53–55].

Некоторые данные подтверждают связь между назначением дексаметазона и возникновением изолированной перфорации кишечника. Одно рандомизированное исследование и два Cochrane мета-анализа использования дексаметазона для лечения бронхолегочной дисплазии (БЛД) показали повышенные показатели СПК у пациентов после гормональной терапии хронической болезни легких [41, 56, 57]. В другой научной работе [58] установлен более высокий процент появления СПК (21%) среди пациентов, которые получали стероиды при БЛД, чем возникновения НЭК (16%) у этих же новорожденных ($P < 0,001$). Кроме того, сообщалось о синергическом эффекте постнатального приема стероидов и нестероидных противовоспалительных средств, ведущих к развитию СПК [44]. К счастью, широкое применение послеродовых стероидов несколько уменьшилось в последнее время и некоторые исследователи больше не рекомендуют их использование в лечении новорожденных с хроническими заболеваниями легких из-за возможных повреждений других органов [59].

Вазопрессоры (адреналин, норадреналин, дофамин) также могут способствовать развитию СПК, но они до сих пор продолжают использоваться, учитывая необходимость и безальтернативность инотропных препаратов в поддержке гемодинамики у критически больных пациентов с ОНМТ [9].

Некоторые авторы допустили, что использование режима респираторной поддержки СРАР может привести к СПК, однако это не было поддержано другими источниками [9, 60].

В дополнение к этому было предположено, что заболеваемость НЭК зависит от времени старта энтерального питания и скорости введения питательной формулы в желудочно-кишечный тракт. В попытке оценить этот гипотетический факт окончательно несколько исследований опубликовали результаты влияния раннего и отсроченного питания на развитие НЭК и СПК [61, 62]. Хотя оба исследования продемонстрировали тенденцию к снижению заболеваемости НЭК и СПК у пациентов с задержкой энтерального питания, статистически значимый эффект не был установлен. Современные исследования не поддерживают значение задержки или медленного введения энтерального питания для предотвращения НЭК [63]. Однако в научной работе R. Clyman [64] было установлено, что раннее энтеральное питание улучшает результаты нутритивной поддержки пациентов с ОНМТ, но может увеличить риск появления СПК.

Интересно отметить, что значительная часть больных не имеет каких-либо из уже упоминавшихся причин. Основные факторы риска появления СПК, в том числе послеродовые стероиды, НПВС и вазопрессоры, отсутствовали у половины обследованных больных [60]. Это позволяет предположить, что перечисленные факторы риска не являются абсолютными для развития СПК, а выступают в качестве обстоятельств, которые увеличивают вероятность перфорации кишки в месте врожденной недостаточности строения мышечной стенки.

Лечение

Ряд исследований сравнивали перитонеальный дренаж (ПД) и лапаротомию для лечения НЭК, включая два рандомизированных контролируемых исследования [65, 66]. Основываясь на этих двух научных работах, Cochrane обзор не нашел никаких существенных преимуществ или вреда перитонеального дренажа по сравнению с лапаротомией [67]. Аналогичных сравнений у пациентов с СПК не проводилось, поскольку исследования прошлых лет не дифференцировали между собой диагнозы СПК и НЭК. Непреднамеренное отсутствие разделения этих различных нозологических форм при рассмотрении эффективности операций могло привести к неправильной интерпретации многих эффектов операций и искажению их результатов. В существующих исследованиях диагноз в группе лапаротомии подтверждался путем визуального ос-

мотра кишечника, в то время как в группе перитонеального дренажа, вероятно, содержалось неизвестное количество пациентов с истинным диагнозом СПК. СПК и НЭК могут быть дифференцированы клинически только в некоторых случаях [21, 68]. Визуальный осмотр кишечника при выполнении лапаротомии, вероятно, дает более точный диагноз. Будущие рандомизированные контролируемые исследования могут извлечь выгоду из дифференциации этих двух диагнозов.

У пациентов, которым установлена перитонеальная трубка, смертность достигает 49%, в то время как летальность при использовании лапаротомии составляет 19% [54]. Несмотря на эти впечатляющие сведения, считается, что перитонеальный дренаж необходимо использовать как первую линию лечения у нестабильных пациентов, которые считаются слишком тяжелыми и рискованными для лапаротомии, и у тех, кто являются достаточно стабильными и имеют минимальные проявления болезни, заключающиеся только в виде свободного воздуха в брюшной полости [69–71]. В настоящее время установка ПД может быть рекомендована в обстановке палаты интенсивной терапии, особенно у нестабильных новорожденных, позволяя им нормализовать кардиореспираторной статус, и используется как мера выжидательного лечения перед предстоящей лапаротомией, которая должна рассматриваться как главная линия хирургического лечения СПК.

При выполнении лапаротомии производится резекция кишечника, а не ушивание перфоративного отверстия. У одной половины больных становится возможным первичный анастомоз, у другой – энтеростомия [23]. Ни один из пациентов, которым был выполнен первичный анастомоз, не пострадал в результате утечки кишечного соустья [23]. Это говорит о том, что первичная реконструкция просвета кишечника при СПК является подходящим вариантом лечения. Такой подход может уменьшить необходимость в формировании энтеростом и сократить количество повторных операций, предназначенных для их закрытия. К сожалению, у большинства пациентов в ходе операций невозможно оценить толщину кишечной стенки выше и ниже перфорации, и таким образом хирург не в состоянии определить какой-либо корреляции с толщиной мышц, измеряемой с помощью микроскопа. Тем не менее минимальная резекция с первичным анастомозом

или энтеростомой является достаточной и гарантирует, что в этой области больше не возникнет перфорация.

Заключение

Несмотря на возросшее количество научных данных о СПК, остается неудовлетворенность знаниями об этом заболевании, которая поддерживается ограниченными сведениями о его происхождении и мерах профилактики. В настоящем исследовании мы стремились представить новые данные об СПК, познакомить читателей с хирургическими технологиями лечения этого состояния и поднять вопросы

его предупреждения, которые до сих пор не находили ответов. Некоторые исследования, упоминаемые в этом обзоре, позволили приблизить нас к пониманию происхождения спонтанной перфорации кишечника у новорожденных. Поиск причин СПК, на основании которых могут быть изменены стратегии лечения, привел к констатации фактов воздействия системных и местных факторов на мезентериальный кровоток незрелого организма недоношенного ребенка. Становится очевидным, что требуются еще большие усилия для того, чтобы появились какие-либо реальные достижения в области лечения и профилактики СПК у недоношенных детей.

References

1. Vermont Oxford Network Database Manual of Operations for Infants born in 2006 Vermont Oxford Network Releases 9.0–13.2. Available from: <http://www.vtoxford.org/tools/ManualofOperationsPart2.pdf>.
2. *Pumberger W., Mayr M., Kohlhauser C., et al.* Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg* 2002;195:796–803.
3. *Mintz A.C., Applebaum H.* Focal gastrointestinal perforations not associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr Surg* 1993;28 (6):857–60.
4. *Huang S.F., Vacanti J., Kozakewich H.* Segmental defect of the intestinal musculature of a newborn: evidence of acquired pathogenesis. *J Pediatr Surg* 1996;31:721–5.
5. *Tatekawa Y., Muraji T., Imai Y., et al.* The mechanism of focal intestinal perforations in neonates with low birth weight. *Pediatr Surg Int* 1999;15:549–52.
6. *Miserez M., Barten S., Geboes K., et al.* Surgical therapy and histological abnormalities in functional isolated small bowel obstruction and idiopathic gastrointestinal perforation in the very low birth weight infant. *World J Surg* 2003;27:350–5.
7. *Hwang H., Murphy J.J., Gow K.W., et al.* Are localized intestinal perforations distinct from necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg* 2003;38:763–7.
8. *Holland A.J., Shun A., Martin H.C., et al.* Small bowel perforation in the premature neonate: congenital or acquired? *Pediatr Surg Int* 2003;19:489–94.
9. *Attridge J.T., Clark R., Walker M.W., et al.* New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (2) two populations of patients with perforations. *J Perinatol* 2006;26:185–8.
10. *Steiner D.H., Maxwell J.G., Rasmussen B.L., et al.* Segmental absence of intestinal musculature. An unusual cause of intestinal obstruction in the neonate. *Am J Surg* 1969;118:964–7.
11. *Adesanya O.A., O’Shea T.M., Turner C.S., Amoroso R.M., Morgan T.M., Aschner J.L.* Intestinal perforation in very low birth weight infants: growth and neurodevelopment at 1 year of age. *J Perinatol* 2005;25:583–9.
12. *Boston V.E.* Necrotising enterocolitis and localised intestinal perforation: different diseases or ends of a spectrum of pathology. *Pediatr Surg Int* 2006;22:477–84.
13. *Koshinaga T., Gotoh H., Sugito K., Ikeda T., Hagiwara N., Tomita R.* Spontaneous localized intestinal perforation and intestinal dilatation in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2006;95:1381–8.
14. *Kubota A., Yamanaka H., Okuyama H., Shiraishi J., Kawahara H., Hasegawa T., et al.* Focal intestinal perforation in extremely-low-birth-weight neonates: etiological consideration from histological findings. *Pediatr Surg Int.* 2007;23:997–1000.
15. *Tepas J.J., 3rd, Sharma R., Hudak M.L., et al.* Coming full circle: an evidence-based definition of the timing and type of surgical management of very low-birth-weight (<1000 g) infants with signs of acute intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2006;41:418–422.

16. *Nguyen H., Lund C.H.* Exploratory laparotomy or peritoneal drain? Management of bowel perforation in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs* 2007;21:50–60.
17. *Aschner J.L., Deluga K.S., Metlay L.A., et al.* Spontaneous focal gastrointestinal perforation in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1988;113:364–367.
18. *Horbar J.D., Carpenter J.H., Badger G.J., et al.* Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129:1019–1026.
19. *Grosfeld J.L., Molinari F., Chaet M., et al.* Gastrointestinal perforation and peritonitis in infants and children: experience with 179 cases over ten years. *Surgery* 1996;120:650–655; discussion 655–656.
20. *Attridge J.T., Clark R., Walker M.W., et al.* New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (1) SIP is associated with early indomethacin exposure. *J Perinatol* 2006;26:93–99.
21. *Blakely M.L., Tyson J.E., Lally K.P., et al.* Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics* 2006;117:680–687.
22. *Blakely ML, Lally KP, McDonald S, et al.* Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg* 2005;241:984–989; discussion 989–994
23. *Lai S., Yu W., Wallace I., Sigalet D.* Intestinal muscularis propria increases in thickness with corrected gestational age and is focally attenuated in patients with isolated intestinal perforations. *J Pediatr Surg* 49;2014:114–119.
24. *Meyer C.L., Payne N.R., Roback S.A.* Spontaneous, isolated intestinal perforations in neonates with birth weight less than 1,000 g not associated with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1991;26:714–7.
25. *Drewett M.S., Burge D.M.* Recurrent neonatal gastro-intestinal problems after spontaneous intestinal perforation. *Pediatr Surg Int* 2007;23:1081–4.
26. *Stephens D., Arensman R., Pillai S. et al.* Congenital absence of intestinal smooth muscle: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2009;44: 2211–5.
27. *Attridge J.T., Clark R., Gordon P.V.* New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set (3): antenatal steroids have no adverse association with spontaneous intestinal perforation. *J Perinatol* 2006;26: 667–70.
28. *Ragouilliaux C.J., Keeney S.E., Hawkins H.K., Rowen J.L.* Maternal factors in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation. *Pediatrics.* 2007; 120:1458–64.
29. *Vanhaesebrouk P., Theiry M., Leroy J.G., et al.* Oligohydramnions, renal insufficiency and ileal perforation in preterm infants after intrauterine exposure to indomethacin. *J Pediatr* 1988;113:738–43.
30. *Rogers M.S., Murray H.G., Wang C.C., Pennell C.E., Turner A., Yan P., et al.* Oxidative stress in the fetal lamb brain following intermittent umbilical cord occlusion: a path analysis. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:1283–90.
31. *Quaedackers J.S., Roelfsema V., Heineman E., Gunn A.J., Bennet L.* The role of the sympathetic nervous system in postasphyxial intestinal hypoperfusion in the pre-term sheep fetus. *J Physiol.* 2004;557:1033–44.
32. *Ratcliffe J.F., Lisle D.* Re: Idiopathic localized dilatation of the ileum. *Am J Roentgenol.* 1996;166:465–6.
33. *Gray S.W., Skandalakis J.E.* Embryology for surgeons. Philadelphia: WB Saunders; 1972. p. 129–33.
34. *Kai K., Sameshima H., Ikeda T., Ikenoue T.* Severe variable deceleration is associated with intestinal perforation in infants born at 22–27 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:259–64.
35. *Nakajima Y., Masaoka N., Yamamoto T.* Obstetrical risk factors for focal intestinal perforation in very low birth weight infants. *J Perinat. Med* 2011;39:179–184.
36. *Carrol Jr.R. L.* Absence of musculature of the distal ileum as a cause of neonatal intestinal obstruction. *J Pediatr Surg* 1973;8:29–31.
37. *Tibboel D., Gaillard J.L., Molenaar J.C.* The importance of mesenteric vascular insufficiency in meconium peritonitis. *Hum Pathol* 1986;17:411–6.
38. *Alawadhi A., Chou S., Carpenter B.* Segmental agenesis of intestinal muscularis: a case report. *J Pediatr Surg* 1989;24:1089–90.
39. *Gordon P.V.* Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *Pediatr Res* 2009;65:138–44.

40. Gordon P.V., Young M.L., Marshall D.D. Focal small bowel perforation: an adverse effect of early postnatal dexamethasone therapy in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001;21:156–60.
41. Stark A.R., Carlo W.A., Tyson J.E., Papile L.A., Wright L.L., Shankaran S., et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344: 95–101.
42. Schmidt B., Davis P., Moddemann D., et al. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely- low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344:1966–1972.
43. Watterberg K.L., Gerdes J.S., Cole C.H., et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649–57.
44. Paquette L., Friedlich P., Ramanathan R., Seri I. Concurrent use of indomethacin and dexamethasone increases the risk of spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. *J Perinatol* 2006;26:486–92.
45. Fowlie P.W., Davis P.G., McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7 CD000174.
46. Wadhawan R., Oh W., Vohr B.R., et al. Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: association with indometacin therapy and effects on Jones and Fisher 6 neurodevelopmental outcomes at 18–22 months corrected age. *Arch Dis Child* 2013;98:127–132.
47. Gordon P.V., Attridge J.T. Understanding clinical literature relevant to spontaneous intestinal perforations. *Am J Perinatol* 2009;26:309–16.
48. 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.
49. Haas D.M., Imperiale T.F., Kirkpatrick P.R., et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2009;113:585–94.
50. Kawase Y., Ishii T., Arai H., et al. Gastrointestinal perforation in very low- birthweight infants. *Pediatr Int* 2006;48:599–603.
51. Nagaraj H.S., Sandhu A.S., Cook L.N., et al. Gastrointestinal perforation following indomethacin therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 1981;16:1003–1007.
52. Alpan G., Eyal F., Vinograd I., et al. Localized intestinal perforations after enteral administration of indomethacin in premature infants. *J Pediatr* 1985;106:277–281.
53. Clyman R.I. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343: 728–30.
54. Jones L.J., Craven P.D., Attia J., et al. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:45–52.
55. van der Lugt N.M., Lopriore E., Bokenkamp R., et al. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2012;171: 1673–7.
56. Garland J.S., Alex C.P., Pauly T.H., et al. A three-day course of dexamethasone therapy to prevent chronic lung disease in ventilated neonates: a randomized trial. *Pediatrics* 1999;104:91–99.
57. Halliday H.L., Ehrenkranz R.A., Doyle L.W. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001146.
58. Halliday H.L., Ehrenkranz R.A., Doyle L.W. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001145.
59. Anonymous. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatrics & Child Health* 2002;7:20–46.
60. Kelleher J., Salas A., Bhat B., et al. Prophylactic Indomethacin and Intestinal Perforation in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2014;134:1369–77.
61. Karagianni P., Briana D.D., Mitsiakos G., et al. Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted infants with abnormal antenatal Doppler results. *Am J Perinatol*. 2010;27:367–373.
62. Leaf A., Dorling J., Kempley S., et al. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics*. 2012;129:1260–1268.
63. Raval M., Hall N., Pierro A., Moss R.L. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis – A review of randomized controlled trials. *Seminars in Pediatric Surgery* 2013;22: 117–121.

64. *Clyman R., Wickremasinghe A., Jhaveri N., et al.* Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2013;163:406–411.
65. *Moss R.L., Dimmitt R.A., Barnhart D.C., et al.* Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006;354:2225–2234.
66. *Rees C.M., Eaton S., Kiely E.M., et al.* Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008;248:44–51.
67. *Rao S.C., Basani L., Simmer K., et al.* Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (6):CD006182.
68. *Gordon P.V., Swanson J.R., Attridge J.T., et al.* Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol* 2007;27:661–671.
69. *Cheu H.W., Sukarochana K., Lloyd D.A.* Peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1988;23:557–561.
70. *Ein S.H., Shandling B., Wesson D., et al.* A 13-year experience with peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis perforation. *J Pediatr Surg* 1990;25:1034–1036; discussion 1036–1037.
71. *Cass D.L., Brandt M.L., Patel D.L., et al.* Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2000;35:1531–1536.

Авторы

КОЗЛОВ Юрий Андреевич	Заведующий отделением хирургии новорожденных Ивано-Матренинской детской клинической больницы г. Иркутска, профессор кафедры детской хирургии Иркутского государственного медицинского университета, профессор кафедры Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, г. Иркутск, Россия
НОВОЖИЛОВ Владимир Александрович	Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детской хирургии, Иркутского государственного медицинского университета; главный врач Ивано-Матренинской детской клинической больницы; профессор кафедры детской хирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, Иркутск, Россия
ТИМОФЕЕВ Андрей Дмитриевич	Ординатор курса детской хирургии факультета повышения квалификации специалистов Иркутского государственного медицинского университета