

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.33-002.36

© Коллектив авторов, 2018

А.А. Гумеров<sup>1</sup>, Р.Р. Баязитов<sup>2</sup>, А.Е. Неудачин<sup>2</sup>, Г.Г. Латыпова<sup>1</sup>, Д.С. Новоженина<sup>2</sup>

### ПЕРФОРАЦИЯ ЖЕЛУДКА У НОВОРОЖДЕННЫХ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа

Перфорация желудочно-кишечного тракта является наиболее частой причиной абдоминальной катастрофы у новорожденных. Этиология неонатальной перфорации кишечной трубки обычно связана с некротическим энтероколитом (НЭК). Другой причиной пневмоперитонеума у недоношенных и доношенных новорожденных является перфорация желудка (ПЖ). В анализе научной литературы отечественных и зарубежных авторов представлены сведения, которые подтверждают и закрепляют результаты большого количества научных работ и демонстрируют изменения, которые произошли в последние годы и затронули разнообразные стороны ПЖ, касающиеся ее эпидемиологии, профилактики, лечения и прогнозирования исходов. В настоящей статье мы стремились представить современные знания о перфорации желудка у новорожденных, познакомить читателей с современными хирургическими технологиями и поднять вопросы лечения этого заболевания, которые до сих пор не находили ответов.

**Ключевые слова:** перфорация желудка, спонтанная перфорация, новорожденные, недоношенные, дети.

A.A. Gumerov, R.R. Bayazitov, A.E. Neudachin, G.G. Latypova, D.S. Novozhenina

### NEONATAL GASTRIC PERFORATIONS

Perforation of the gastrointestinal tract is the most frequent reason for abdominal troubles in newborn. 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 gastric perforation (GP). Domestic and foreign scientific literature was analyzed. The study presents modern data which confirm the results from many research papers and demonstrate the changes that occurred recently and affected various aspects of the GP concerning its epidemiology, prevention, treatment and outcome prediction. In the present study we strived to present new knowledge of gastric perforation, introduce readers to novel surgical techniques and raise issues of treatment of the disease that remained unclear till now.

**Key words:** gastric perforation, spontaneous perforation, newborns, premature infants, children.

Перфорация желудочно-кишечного тракта, характерная высокой смертностью у новорожденных, является серьезной хирургической проблемой[98]. Несмотря на то, что большинство перфораций возникают в тонком и толстом кишечнике, поражение желудка также является причиной жизнеугрожающего состояния у новорожденных [10,14,27,38]. Распространенность перфорации желудка (ПЖ) оценивать затруднительно, так как не все случаи регистрируются медицинской статистикой. По данным литературы ПЖ составляет от 1:2900 до 1:5000 живорождённых и 7-10% всех желудочно-кишечных перфораций у новорожденных [25,63,77,100]. Впервые спонтанная перфорация желудка у новорожденного описана в 1825 году Siebold [78]. С 1986 по 2018 годы в медицинской литературе описано 438 случаев ПЖ (табл. 1). В 69 англоязычных источниках в электронных базах MEDLINE и SCOPUS представлено 328 случаев ПЖ. Русскоязычные авторы в 14 источниках литературы сообщают о 110 случаях ПЖ.

Цель данного сообщения – проанализировать имеющуюся литературу, охарактеризовать современное представление о ПЖ, описать факторы риска, диагностику, методы и результаты лечения, определить прогностические аспекты.

#### Материал и методы

Систематический обзор литературы проводился в соответствии с международными рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [112] и включал электронные базы данных MEDLINE и SCOPUS и русскоязычные источники литературы. Для включения большего количества пациентов были проанализированы полнотекстовые статьи, ссылки на источники литературы, тезисы, отчеты о единичных случаях ПЖ, сообщения о новорожденных с перфорацией желудка. Несмотря на увеличение распространенности, ПЖ остается относительно редким заболеванием, в основном сообщается о небольших сериях заболевания. Некоторые аспекты ПЖ от этиологии до оптимального лечения все еще неясны.

Таблица 1

Литературный обзор (упоминание всех случаев ПЖ у новорожденных)

| Автор                | Год  | Количество случаев наблюдения | Спонтанная перфорация желудка | Недоношенность | Летальность |
|----------------------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|-------------|
| Баиров Г.А. [2]      | 1986 | 14                            | -                             | 3              | -           |
| Zamir [123]          | 1987 | 3                             | 3                             | -              | -           |
| Эргашев Н.И. [17]    | 1987 | 1                             | 1                             | 0              | 0           |
| Тап [106]            | 1989 | 5                             | 2                             | 5              | 3           |
| Маврин Г.Н. [6]      | 1990 | 1                             | 0                             | 0              | 0           |
| Кореоку [68]         | 1991 | 5                             | 5                             | -              | -           |
| St-vil [105]         | 1992 | 6                             | 6                             | -              | -           |
| Bruce [30]           | 1993 | 10                            | 9                             | 7              | 6           |
| Chung [33]           | 1994 | 12                            | 10                            | 4              | 7           |
| Young [122]          | 1996 | 3                             | 3                             | 1              | 1           |
| Pelizzo [90]         | 1998 | 11                            | 6                             | 7              | 3           |
| Durham [38]          | 1999 | 1                             | 1                             | 1              | 0           |
| Leone [77]           | 2000 | 7                             | 2                             | 3              | 4           |
| Jawad [60]           | 2002 | 5                             | 1                             | 5              | 0           |
| Скобелев В.А. [14]   | 2002 | 2                             | 2                             | 2              | 0           |
| Русак П.С. [12]      | 2002 | 1                             | 1                             | 1              | 0           |
| Hwang [53]           | 2003 | 9                             | 9                             | 3              | 4           |
| Kara [63]            | 2004 | 13                            | 12                            | 4              | -           |
| Полуконова Е.В. [11] | 2004 | 12                            | 7                             | 7              | 5           |
| Rhim [95]            | 2005 | 12                            | -                             | 6              | 1           |
| Rijhwano [96]        | 2005 | 1                             | 0                             | -              | 1           |
| Hall [47]            | 2005 | 1                             | 0                             | 1              | 0           |
| Abadir [18]          | 2005 | 4                             | 3                             | 2              | 1           |
| Im [57]              | 2005 | 1                             | 1                             | 0              | 0           |
| Байчоров М.М. [3]    | 2005 | 8                             | -                             | 3              | 3           |
| Kawase [64]          | 2006 | 2                             | 0                             | 2              | 2           |
| Gluer [44]           | 2006 | 2                             | 0                             | 1              | 0           |
| Woo [116]            | 2006 | 1                             | 1                             | 1              | 0           |
| Duran [36]           | 2007 | 5                             | 1                             | 3              | 3           |
| Ebenezer [39]        | 2007 | 1                             | 0                             | 0              | 0           |
| Korhonen [69]        | 2007 | 1                             | 0                             | 0              | 0           |
| Подкаменев В.В. [10] | 2007 | 14                            | 11                            | 6              | 8           |
| Миняев О.С. [7]      | 2007 | 1                             | 1                             | 0              | 0           |
| Lin [78]             | 2008 | 15                            | 15                            | 6              | 7           |
| Esposito [41]        | 2008 | 1                             | 0                             | 1              | 0           |
| Asabe [24]           | 2009 | 4                             | 0                             | -              | 3           |
| Anatol [21]          | 2009 | 2                             | 0                             | 0              | 0           |
| Khan [66]            | 2010 | 1                             | 1                             | 0              | 0           |
| Kshirsagar [70]      | 2011 | 3                             | 3                             | 1              | 2           |
| Lee [75]             | 2011 | 1                             | 0                             | 1              | 0           |
| Kella [65]           | 2011 | 14                            | 6                             | 2              | 3           |
| Gasparella [42]      | 2011 | 1                             | 0                             | 1              | -           |
| Rathod [93]          | 2011 | 6                             | 0                             | -              | 2           |
| Terui [109]          | 2012 | 11                            | 6                             | 3              | 4           |
| Arpit [23]           | 2012 | 2                             | 0                             | 0              | 1           |
| Joshi [55]           | 2012 | 1                             | 0                             | 1              | 1           |
| Khan [67]            | 2012 | 1                             | 0                             | 1              | 0           |
| Kim [24]             | 2013 | 9                             | 4                             | 4              | 3           |
| Ghribi [43]          | 2013 | 7                             | 1                             | 5              | 6           |
| Jactel [59]          | 2013 | 6                             | 5                             | 6              | 3           |
| Jiang [61]           | 2013 | 1                             | 0                             | 1              | 0           |
| Bos [29]             | 2013 | 2                             | 0                             | 2              | 0           |
| Mathur [81]          | 2013 | 1                             | 0                             | 1              | 0           |
| Okechukwu [89]       | 2013 | 4                             | 3                             | -              | 3           |
| Erdogan [40]         | 2013 | 1                             | 1                             | 1              | 0           |
| Ksia [71]            | 2013 | 1                             | 0                             | -              | 1           |
| Lawther [73]         | 2013 | 1                             | 1                             | 1              | 0           |
| Byun [31]            | 2013 | 9                             | 7                             | 3              | 2           |
| Аверин В.И. [1]      | 2013 | 10                            | 10                            | 8              | 3           |
| Шумихин В.С. [16]    | 2013 | 1                             | 1                             | 1              | 1           |
| Uettwiller [113]     | 2014 | 1                             | 0                             | 1              | 0           |
| Mahgoub [79]         | 2014 | 1                             | 0                             | 1              | 1           |
| Gupta [46]           | 2014 | 1                             | 1                             | -              | 0           |
| Саввина В.А. [13]    | 2014 | 13                            | 13                            | 7              | 6           |
| Lee [74]             | 2015 | 5                             | 2                             | 5              | 0           |
| Aydin [25]           | 2015 | 1                             | 1                             | 1              | 1           |
| Yang [121]           | 2015 | 13                            | 0                             | 6              | 4           |
| Abdullahi [19]       | 2015 | 2                             | 1                             | 0              | -           |
| He [49]              | 2015 | 1                             | 1                             | 0              | 0           |
| Mai [80]             | 2015 | 1                             | 0                             | 1              | 0           |

продолжение таблицы 1

| Автор                | Год  | Количество случаев наблюдения | Спонтанная перфорация желудка | Недоношенность | Летальность |
|----------------------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|-------------|
| Горбатюк О.М. [4]    | 2015 | 4                             | 4                             | -              | -           |
| Hassan [48]          | 2016 | 1                             | 0                             | 1              | 0           |
| Antabak [22]         | 2016 | 1                             | 0                             | 0              | 0           |
| Morsi [84]           | 2016 | 1                             | -                             | -              | -           |
| Каповаева С.А. [5]   | 2016 | 28                            | 3                             | 15             | 3           |
| Piplani [91]         | 2017 | 1                             | 0                             | -              | -           |
| Reyna-Sepulveda [94] | 2017 | 1                             | 1                             | 1              | 0           |
| Babayigit [27]       | 2017 | 8                             | 3                             | 8              | -           |
| Tang [107]           | 2017 | 1                             | 0                             | 0              | 0           |
| Sato [100]           | 2017 | 42                            | -                             | 32             | 4           |
| Kwon [72]            | 2017 | 12                            | 6                             | 8              | 4           |
| Chiara Iacusso [55]  | 2018 | 8                             | 2                             | 3              | 0           |
| Всего...             |      | 438                           | 200                           | 221            | 120         |

### Дефиниции

Перфорация желудка – это патологическое состояние, при котором нарушается целостность стенки органа с высвобождением содержимого желудка (воздух, пища) в брюшную полость.

ПЖ может развиваться двумя различными способами: идиопатическим и неидиопатическим. В большинстве случаев ПЖ имеет неидиопатическую форму при которой выявляются одна или более причин ее развития [99]. Идиопатическая, или спонтанная, форма менее изучена. Эта форма возникает в ситуациях, когда механическое, фармакологическое или ишемическое происхождения не могут быть идентифицированы [46,57,60,77,100]. Ряд авторов описывают ятрогенную форму ПЖ (перфорация питательным зондом, эндоскопическими вмешательствами, реанимационными мероприятиями и т.д.) [32,39,86]. Кроме того, описаны казуистические случаи ПЖ при сильном продолжительном плаче ребенка (в том числе после операции циркумцизии), искусственном дыхании рот в нос, выполненном отцом ребенка в домашних условиях, пневматическом лечении инвагинации кишечника при рвоте на фоне ротавирусной инфекции [34, 86,103,104].

### Этиология и патогенез

Несмотря на то, что были высказаны многочисленные теории, этиология ПЖ остается неясной [109].

Рядом авторов считается, что перфорация желудка у новорожденных имеет иной патогенез, чем перфорация кишечника. В литературе сообщается об этиологии перфорации желудка с разных точек зрения: врожденная локальная агенезия мышц, высокая кислотность желудочного сока, ишемия ЖКТ, вызванная асфиксией, увеличение внутрижелудочного давления при дистальной обструкции или аэрофагии, нескоординированность перистальтики верхних отделов ЖКТ, отсут-

ствие C-KIT/CD117 (рецептор тирозинкиназы) + тучных клеток или интерстициальных пейсмекерных клеток. Также считается, что большую роль играет повышенное внутрижелудочное давление, которое может быть следствием отсутствия координации верхних отделов ЖКТ и незрелости рвотного механизма у новорожденного.

Ранее предполагалось, что спонтанная перфорация желудка, вызвана врожденным отсутствием мускулатуры желудка [20,50,82,97]. Herbut(1943) исследовал место перфорации гистологически и обнаружил, что рядом с перфорацией отсутствовала мускулатура желудка[50]. Herbut объяснил эти находки врожденной агенезией мускулатуры по большой кривизне и тем, что слизистая оболочка покрыта серозным слоем без гладкой мускулатуры. Shaw и соавт. (1965) экспериментально опровергли теорию о врожденной агенезии мускулатуры на собаках путем связывания концов желудка и двенадцатиперстной кишки и вдуванием воздуха до тех пор, пока не произойдет перфорация органа [101]. Автор обнаружил, что все перфорации локализовались по большей кривизне желудка, при гистологическом обследовании все образцы показали отсутствие мускулатуры вблизи перфорации. Shaw и соавт. (1965) пришел к выводу, что гистологическая картина отсутствия мышц на краю перфорации является результатом тракции, вызванной увеличением внутрижелудочного давления [101]. Разрыв желудка может произойти при достаточном сильном растяжении вследствие расслоения мышечных пучков стенки желудка (обычно по большой кривизне).Holgersonв 1981 году повторил эксперимент Shaw на 10 желудках новорожденных после их смерти и получил идентичные результаты [51]. В 7 случаях перфорация локализовалась по большой кривизне. Holgerson (1981) на основе своих наблюдений предположил, что энте-

ральное кормление новорожденного усугубляет состояние при уже растянутом желудке.

Gryboski [45], при изучении акта глотания новорожденных, обнаружил, что перистальтика пищевода несоординирована до третьих суток жизни. Нормальная активность и эвакуаторная функция желудка возникают к третьему месяцу жизни. Таким образом, повышенное внутрижелудочное давление может быть следствием отсутствия координации и незрелости рвотного механизма [62]. Также авторы предположили, что внезапное растяжение желудка может привести к заострению угла Гиса, что может вызывать некоторую степень проксимальной непроходимости желудка, что предрасполагает к перфорации [45]. Данная ситуация усугубляется у недоношенных детей. Моторика ЖКТ на 27-30-й неделях гестации наиболее хаотична; на 31-34-й неделях происходят отдельные группы сокращений; на 34-35-й неделях появляются характерные мигрирующие моторные комплексы. Способность к сосанию у новорожденных появляется только после 32-й недели гестации. Для недоношенных детей также характерны снижение тонуса нижних отделов пищевода и преобладание тонуса сфинктера пилорического отдела желудка над кардиальным [15].

Внутрижелудочное давление повышается при респираторной терапии, особенно с использованием неинвазивных (назальных) методов искусственной вентиляции легких, что отмечено в большинстве сообщений о сериях перфорации желудка [27,55,74, 100,109].

Многие исследователи в качестве причины перфорации желудка выделяют дистальную обструкцию [36,65,121] – мальротацию, дуоденальную непроходимость, гастрошизис, реже врожденный гипертрофический пилоростеноз, атрезию привратника, мекониевый илеус, широкий трахеопищеводный свищ, ложную левостороннюю диафрагмальную грыжу (с вовлечением в грыжевые ворота желудка), мегацистис микроколонинтестинальный гипоперистальтический синдром. Данное осложнение редко встречается в структуре врожденных пороков ЖКТ, однако причиной является неадекватная декомпрессия или невозможность адекватной декомпрессии желудка в ходе предоперационной подготовки. В 2008 году Esposito опубликовал случай антенатальной перфорации желудка, связанной с диафрагмальной грыжей щели Богдалека, при рождении в виде пневмоторакса и перитонита [41].

Миллер [52,83] сообщил, что кислотность желудка у новорожденных является самой высокой впервые 24 часа жизни и постепенно снижается до уровня взрослых. Таким образом, повышенная кислотность в первую неделю жизни ребенка может объяснить необходимость перфорации желудка у новорожденного в эти сроки.

Touloukian в своих исследованиях обнаружил ишемические изменения и постулировал сосудистую этиологию [111]. Бесспорно, ишемическая теория более подходит для перфорации кишечника. И хотя известно, что желудок васкуляризуется лучше, чем кишечник, отрицать роль условий, приводящих к физиологическому стрессу, таких как гипоксия, ишемия, материнский хориоамнионит, неонатальный сепсис и недоношенность, нельзя, особенно при сочетании возможных предрасполагающих факторов. Предполагается, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вследствие перинатального стресса может способствовать развитию гастромалии с последующим разрывом желудка [1]. Регуляция кровообращения ЖКТ у недоношенных детей несовершенна, что может приводить к локальной гиповолемии в период гипоксических событий или лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Возможно, что в развитии ПЖ играет роль незрелость сосудистого русла, что подтверждается ассоциацией перфорации желудка с некротизирующим энтероколитом или изменениями при применении НПВП [37,64]. Наконец, новорожденные, особенно недоношенные, имеют повышенную восприимчивость к инфекционным осложнениям как бактериальным, так и грибковым, которые могут быть связаны с развитием перфорации желудка [69,81].

Также считается, что немаловажную роль в развитии спонтанной (идиопатической) перфорации играет снижение количества интерстициальных клеток Кахаль (синонимы – телочиты, интерстициальные пейсмекерные клетки, c-Kit<sup>+</sup> тучные клетки) в стенке желудка [74,87, 99, 120], что подтверждается недавними исследованиями [56,113,115,119].

Интерстициальные пейсмекерные клетки (ИПК) названы в честь испанского нейростолога Сантьяго Рамон-и-Кахаль (S.Ramon-y-Cajal), который в 1893 году описал эти клетки, являющиеся единицами интрамуральных нервных сплетений мышечной стенки желудочно-кишечного тракта, регулирующими моторику ЖКТ [9].

Подобные клетки обнаруживаются во всех отделах желудочно-кишечного тракта от нижней трети пищевода до прямой кишки, а также в мочевых путях, мочевом пузыре, мочеточниках, предстательной железе, в области портальных трактов печени, желчном пузыре и желчных протоках, в стенках артерий и лимфатических сосудов, фаллопиевых трубах, миометрии, молочной железе и плаценте [9].

Интерстициальные клетки Кахалы имеют мезенхимальное происхождение и совместно с гладкомышечными клетками желудка имеют одну клетку-предшественницу, которую на недефференцированном этапе экспрессирует киназа тирозиновых рецепторов c-Kit (CD117) [110]. Воздействие c-Kit (CD117) приводит к тому, что эти клетки-предшественницы дифференцируются в ИКК, в то время как отсутствие экспозиции заставляет их развиваться в продольные гладкомышечные клетки [92].

Пейсмекерная активность именно c-Kit (CD117)+ клеток доказана на новорожденных мышатах трансгенной линии смутацией специфического локуса гена, кодирующего c-Kit (CD117), у которого отсутствовала сократимость клеток гладкой мускулатуры кишечника [118].

В желудке также обнаружены и дифференцированы пять подтипов ИПК (интерстициальные пейсмекерные клетки) по их морфологии и расположению в слоях желудка [92]. В свою очередь два подтипа ICC-MY (ICC-MP) и ICC-IM (комбинаторный термин, описывающий как ICC-CM в циркулярном мышечном слое, так и ICC-LM в продольном слое желудка) больше всего связаны с патофизиологией перфорации желудка. ICC-MY, расположенные в Ауэрбаховском сплетении (межмышечное нервное сплетение), как полагают, функционируют как клетки пейсмекеры для генерации медленных волн. Тогда как ICC-IM (в циркулярном и продольном мышечных слоях) играют роль в нейротрансмиссии: действуют как промежуточные звенья между энтеральной нервной системой и гладкой мускулатурой желудка, хотя и им также присуща некоторая ритмовая активность [28,92,114,116].

Результаты экспериментальных работ, изложенные в исследовании, проведенном Shimada и соавт., свидетельствуют, что мыши линии W/W<sup>v</sup>, которые имели мутации в разных локусах гена c-Kit со значительным снижением количества ICC-MY и ICC-IM, имеют более высокую частоту спонтанной перфорации желудка и имеют меньше положительных

клеток c-Kit, чем контрольные мыши и мыши с ятрогенными перфорациями [102].

В дальнейшем ряд авторов Xia et al. (8 случаев), Oshiro et al. (7 случаев), Wang et al. (6 случаев), S. N. Jactel et al. (6 случаев) изучили количество клеток c-Kit<sup>+</sup> при биопсии желудка или субтотальных резекциях. Результаты этих исследований показывают статистически значимые ( $p < 0,05$ ) показатели снижения интерстициальных пейсмекерных клеток по сравнению с сопоставимыми контрольными группами [59,87,115,119]. Результаты этого анализа подтверждают и расширяют суждение о том, что неятрогенная ПЖ ассоциируется с гипомоторикой желудка из-за снижения количества ИПК. Чёткая роль интерстициальных клеток Кахалы в перфорации желудка станет более ясной после дальнейших исследований функции ИПК, желудочно-эмбриогенеза, экспериментальных и клинических работ, а также, возможно, следует изучить молекулярно-генетическую причину данного заболевания.

### Факторы риска

Учитывая отсутствие убедительных и достоверных данных о причинах возникновения перфорации желудка, необходима тщательная оценка факторов риска. Помимо этого, принимая во внимание случаи (неидиопатические) с явными основаниями к ПЖ, например, такие как перфорация питательным зондом, дистальная обструкция, назальная вентиляция, нельзя не согласиться с фактом крайне низкой встречаемости данного осложнения среди пациентов с зондовым кормлением, высокой кишечной непроходимостью или респираторной (назальной) терапией. Из этого возможно сделать предположение о том, что повышение внутрижелудочного давления может служить пусковым фактором к разрыву желудочной стенки. На основании обзора литературы можно выделить ряд общих аспектов.

Недоношенность является важным и отягощающим фактором развития перфорации желудка в неонатальном периоде [26,35,46,54]. По данным обзора литературы из 438 пациентов перфорация желудка отмечалась преимущественно у недоношенных детей 51% ( $n=221$ ), также частота ПЖ выше у младенцев с массой тела менее 1500 г, ряд авторов расценивают их как группу самого высокого риска. В литературе нет точной характеристики причин более частой ПЖ у недоношенных, но тот факт, что неонатальный стресс и незрелость увеличивают риск развития перфорации желудка, не подвергается со-

мнению даже при отсутствии статистической достоверности. Также в перспективе следует ожидать увеличения частоты перфораций желудка, так как увеличивается количество недоношенных детей (особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела). Учитывая это, необходимо выполнять адекватную декомпрессию желудка и воздерживаться от агрессивного энтерального кормления.

Перфорация желудка наблюдается у младенцев мужского пола в четыре раза чаще, чем у новорожденных женского пола [35]. Факт преобладания данной патологии среди младенцев мужского пола подтверждается также в многочисленных исследованиях [1,10,14,27,72,74,100]. Таким образом, по мнению большинства авторов мужской пол является фактором риска развития перфорации желудка у новорожденных. Несмотря на то, что точный механизм не известен, некоторые исследователи сообщают, что у недоношенных детей мужского пола высок риск респираторных и желудочно-кишечных заболеваний [58].

Способ родоразрешения (кесарево сечение или естественные пути), вероятно, не является существенным в этиологии, потому что частота кесарева сечения значительно выше при преждевременных родах, что объясняет большое количество их в описываемых сериях наблюдений.

Хориоамнионит, подтвержденный путем морфологического исследования плаценты с острым воспалением с инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами, ранний неонатальный сепсис, асфиксия в родах, гемодинамически значимый открытый артериальный проток (диаметр ОАП  $\geq 1,4$  мм/кг массы тела), артериальная гипотония (менее 30 мм рт.ст.), применение нестероидных противовоспалительных препаратов (чаще самостоятельная симптоматическая терапия женщин во время беременности или индукция закрытия ОАП у младенца после рождения), глюкокортикоидов (с целью профилактики РДС во время беременности) – все это регистрируется группами авторов как факторы риска развития ПЖ (особенно у недоношенных) [27,55,72,78,100].

#### Диагностика

Последние обзоры показали, что ранняя диагностика неонатальной перфорации желудка благоприятно влияет на результаты лечения, поскольку многие аспекты интенсивной терапии влияют на способность корригировать нарушения обмена веществ и электролитов, прежде чем они станут необратимыми [77].

Ранняя диагностика перфорации желудка сложна, поскольку исходные симптомы и признаки неспецифичны и нечеткие. Дифференциальная диагностика включает в себя некротизирующий энтероколит, септицемию, кишечную непроходимость, геморрагическую болезнь новорожденных. Клинические симптомы и их частота представлены в табл.1 на основании доступного обзора 156 пациентов (табл. 2). Наиболее частыми симптомами являются: резкое ухудшение в виде вздутия живота и появления одышки, непереносимость кормления со срыгиванием застойным или геморрагическим содержимым [27,31,56,78,100,121].

Таблица 2

Клинические симптомы перфорации желудка

| Симптомы и признаки                                               | n (%)    |
|-------------------------------------------------------------------|----------|
| Вздутие живота                                                    | 132 (85) |
| Непереносимость кормления                                         | 109 (70) |
| Дыхательные нарушения                                             | 72 (46)  |
| Срыгивания (отделяемое по желудочному зонду) застойным содержимым | 48 (31)  |
| Угнетение сознания                                                | 35 (23)  |
| Отечность мошонки/больших половых губ                             | 34 (22)  |
| Срыгивания (отделяемое по желудочному зонду) с примесью крови     | 23 (15)  |
| Лихорадка                                                         | 10 (7)   |
| Стул с примесью крови                                             | 10 (7)   |

В большинстве случаев диагноз устанавливается рентгенологически (исследование проводится вертикально или на «горке», горизонтально в «латеропозиции»): на обзорных R-граммах, выполненных до перфорации, отмечаются сниженная пневматизация петель кишечника и значительное расширение тени желудка. При перфорации рентгеносемиотика представлена пневмоперитонеумом. Следует отметить, что до операции точно установить локализацию прободения полого органа невозможно, но ряд признаков (неспецифичных, но более частых) позволяет заподозрить перфорацию желудка (свободный воздух в значительном количестве, уменьшение или отсутствие газового пузыря желудка, центральное расположение нормально пневматизированных петель кишечника, реже уровень свободной жидкости в брюшной полости).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не позволяет достоверно установить диагноз перфорации желудка, вместе с тем его выполнение помогает исключить другие предварительные диагнозы: кровоизлияние в надпочечник, тромбоз аорты, гематома печени и другие более редкие состояния [8].

Первоначальные лабораторные показатели: высокая частота лейкопении – менее  $5 \times 10^9/\text{л}$  (54%), реже лейкоцитоз – более

$12 \times 10^9/\text{л}$  (27%), тромбоцитопения – менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  (38%), метаболический ацидоз  $\text{pH} < 7,20$  (69%), увеличение количества реагентов острой фазы – С-реактивный белок более 5 мг/л (% нет данных). Метаболический ацидоз отмечается многими авторами как распространенная особенность перфорации желудка. Показатель артериальной крови варьируется от 6,97 до 7,56, медиана – 7,26. Хотя глубина снижения pH характеризует степень тяжести состояния пациента, но показатель статистически не связан со смертностью [78,121].

Изменения в коагулограмме характеризуются признаками ДВС-синдрома (при геморрагическом синдроме с тромбоцитопенией) в виде удлинения протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, снижения уровня фибриногена, увеличения уровня продуктов распада фибрина, D-димеров или снижения антитромбина III [74].

Тем не менее пациенты с ПЖ могут быть менее склонны к развитию тяжелого состояния в виде гипотонии, метаболического ацидоза, гипонатриемии, нейтропении и

тромбоцитопении в отличие от пациентов с некротическим энтероколитом [85,108].

### Хирургическое лечение

Первое успешное хирургическое лечение перфорации желудка выполнено Leger et al. в 1950 году [76]. С тех пор в литературе накопились сообщения о большем числе случаев успешного хирургического лечения с увеличением выживаемости [27,55,72,78,100].

Общеизвестным фактом является то, что клинической особенностью перфораций желудка и кишечника является наличие абдоминального компартмент-синдрома. Проведенные исследования российских и зарубежных авторов постулировали этапы хирургического лечения пациентов с перфорацией полого органа: первый этап включает лапароцентез, дренирование брюшной полости в экстренном порядке и предоперационную подготовку. Второй (или основной) этап состоит из лапаротомии, ревизии органов брюшной полости, ушивания полого органа при высоких перфорациях и формирования кишечной стомы при низких перфорациях ЖКТ [10,55,63,86,121].

Таблица 3

Серии наблюдений с указанием локализации перфорации желудка

| Автор                | Год  | Количество наблюдений | БК  | МК | ПС | ЗС | П, К | А |
|----------------------|------|-----------------------|-----|----|----|----|------|---|
| Holgersen [8]        | 1981 | 28                    | 26  | 2  |    |    |      |   |
| Эргашев Н.Ш. [17]    | 1987 | 1                     |     |    |    | 1  |      |   |
| Маврин Г.Н. [6]      | 1990 | 1                     | 1   |    |    |    |      |   |
| Pelizzo [90]         | 1998 | 11                    | 7   |    |    | 1  |      |   |
| Lack [74]            | 1999 | 7                     | 7   |    |    | 2  |      |   |
| Leone [77]           | 2000 | 7                     | 5   | 2  |    | 2  |      | 1 |
| Ohshiro [87]         | 2000 | 7                     | 7   |    |    | 3  |      |   |
| Jawad et al [60]     | 2002 | 5                     | 5   |    |    |    |      |   |
| Скобелев В.А. [14]   | 2002 | 2                     | 1   |    |    | 1  |      |   |
| Русак П.С. [12]      | 2002 | 1                     |     |    | 1  |    |      |   |
| Kara [63]            | 2004 | 13                    | 2   | 6  | 5  | 3  | 2    |   |
| Полуконова Е.В. [11] | 2004 | 12                    | 4   |    | 3  | 4  |      |   |
| Duran [36]           | 2007 | 5                     | 2   | 3  | 3  | 2  |      |   |
| Подкаменев В.В. [10] | 2007 | 14                    | 8   |    |    | 6  |      |   |
| Миняев О.С. [7]      | 2007 | 1                     | 1   |    | 1  |    |      |   |
| Lin [78]             | 2008 | 15                    | 8   |    | 5  | 2  |      |   |
| Terui [109]          | 2012 | 11                    | 11  |    |    |    |      |   |
| Jactel [59]          | 2013 | 6                     | 4   |    |    |    |      | 1 |
| Byun [31]            | 2013 | 9                     | 4   | 3  | 2  | 2  |      | 1 |
| Lawther [73]         | 2013 | 1                     | 1   |    |    |    |      |   |
| Аверин В.И. [1]      | 2013 | 10                    | 5   |    | 2  | 3  |      |   |
| Gupta [46]           | 2014 | 1                     | 1   |    |    |    |      |   |
| Yang [121]           | 2015 | 13                    | 8   | 1  | 3  |    |      |   |
| Yong [122]           | 2015 | 11                    | 8   | 3  | 10 | 1  |      |   |
| Lee [74]             | 2015 | 5                     | 2   | 1  |    |    | 1    | 1 |
| Babayigit [27]       | 2017 | 8                     | 3   | 1  | 3  | 1  |      |   |
| Kwon [72]            | 2017 | 12                    | 7   | 2  | 3  | 1  |      |   |
| Всего...             |      | 217                   | 138 | 24 | 41 | 35 | 3    | 4 |

Примечание. БК – большая кривизна; МК – малая кривизна; ПС – передняя стенка; ЗС – задняя стенка; П – абдоминальный отдел пищевода; К – кардия; А – антральный отдел желудка.

Наиболее распространенной локализацией перфорации у новорожденных по данным литературы являются большая и малая кривизна, дно желудка [26]. В другом исследовании [65] установлено, что задняя стенка является наиболее частым местом перфора-

ции. По данным анализа 217 пациентов (27 серий наблюдений с точным указанием локализации – табл.3) установлено, что в 64% случаев ( $n=138$ ) перфорация возникла по большой кривизне желудка, в 19% ( $n=41$ ) – по передней стенке, в 16% ( $n=35$ ) – по задней стен-

ке, в 11% (n= 24) – по малой кривизне, в 2% (n=4) – в антральном отделе и в 1% случаев (n=3) – в кардиальном отделе желудка с переходом на абдоминальный отдел пищевода. В ряде случаев описывается сочетание поражения анатомических отделов чаще всего большой кривизны с передней или задней стенками желудка.

Оперативное лечение в подавляющем большинстве случаев включает атипичную резекцию желудка и гастрорафию 2- или 3-рядными швами. В редких случаях часть авторов дополняют ушивание гастростомией, однако четких показаний для нее в настоящее время не разработано [27,36,51,55,63,73,77,99]. Авторы в большинстве случаев не прибегают к гастростомии или используют её редко.

Большинство авторов применяют тактику послеоперационного перитонеального дренирования [27,55,72,78,100].

В двух сериях наблюдений (3 пациента) авторы дополняли ушивание желудка пилоропластикой по Heineke-Mikulicz при субтотальной резекции, однако редкие случаи позволяют усомниться в целесообразности выполнения данной процедуры [31,90].

Вызывает интерес лапароскопический доступ ушивания перфорации желудка, описанный в двух сериях наблюдений (суммарно 3 пациента) [16,44]. Но в условиях острого угрожающего состояния чаще всего невозможно наложение карбоксиперитонеума, поэтому большинство авторов придерживаются традиционного лапаротомного доступа.

### Результаты лечения

По данным литературы летальность при перфорации желудка колеблется от 27 до 83%. Обращает внимание тот факт, что недоношенность является общим признаком для всех новорожденных, особенно невыживших. В ранних сообщениях выживаемость пациентов была очень низкой. Успехи в неонатологии улучшили результаты лечения недоно-

шенных, но в то же время начали появляться сообщения о перфорации желудка у детей с низкой массой тела. Rosser и соавт. (1982) сообщали о ПЖ у недоношенных в 6 из 16 случаев, смертность составила 50% при преждевременном рождении по сравнению с 5% у доношенных [97]. Тап и соавт. [106] сообщили о 5 случаях перфорации, все пациенты являлись недоношенными, летальность составила 60%. Вгусе и соавт. [30] опубликовали данные о 10 случаях перфорации желудка и 7 недоношенных. Youngi соавт. [122] сообщили о 3 случаях с 33% смертностью, а Chung и соавт. [33] рассмотрели 12 случаев с 58% летальностью. Однако в последние годы отмечается тенденция увеличения выживаемости, и средний результат летальности при анализе 380 пациентов составил 32% (n=120). Это объясняется лучшим пониманием неонатальной физиологии и успехами в интенсивной терапии. В недавних сообщениях отмечены отличные результаты без смертельных исходов [22,49,107].

Вуш и соавт. [31] по собственной выборке пациентов предложили прогностические факторы выживаемости: 1) время между появлением симптомов и хирургическим вмешательством ( $p<0,05$ ) и 2) присутствие пневмоперитонеума по данным рентгенографии ( $p=0,083$ ). Недоношенность и вес при рождении не были связаны с выживанием ( $p=1.000$ ).

Также предполагалось, что мужской пол, гипонатриемия (сывороточный натрий  $<130$  ммоль/л) и метаболический ацидоз ( $pH <7,3$ ) являются плохими прогностическими факторами выживания (без статистически значимой достоверности) [78].

Лапароцентез, дренирование брюшной полости и предоперационная подготовка в качестве первого этапа лечебных мероприятий при перфорациях желудка позволяют уменьшить послеоперационную летальность в два раза [10].

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов с перфорацией желудка

| Показатели                                        | Всего (n=170) | Выжившие (n=105) | Летальный исход (n=65) | p      |
|---------------------------------------------------|---------------|------------------|------------------------|--------|
| Недоношенность, %                                 | 52            | 43               | 50                     | 0,6545 |
| Масса тела, кг                                    | 2,6(0,5-4,1)  | 2,7 (0,7-4,1)    | 2,5 (0,5-3,5)          | 0,1829 |
| 1-я минута по шкале Апгар                         | 7 (1-8)       | 8 (5-8)          | 8 (1-8)                | 0,6248 |
| 5-я минута по шкале Апгар                         | 8 (4-9)       | 8 (8-9)          | 8 (4-9)                | 0,9714 |
| Требовалась доставка в хирургический стационар, % | 21            | 19               | 24                     | 0,9987 |
| Возраст постановки диагноза, день                 | 3 (1-26)      | 3 (1-26)         | 3,5 (1-20)             | 0,8751 |
| Сепсис, %                                         | 37            | 25               | 62                     | 0,0001 |

Проанализировав доступные данные 170 пациентов (табл. 4), нами не найдено достоверной значимости между исходами заболева-

ния при таких показателях, как недоношенность, масса тела, показатели шкалы Апгар, количество пациентов, рожденных вне учре-

ждения, с хирургическим стационаром возраст при постановке диагноза. Только уровень сепсиса был статистически значим в группе пациентов с летальным исходом ( $p < 0,0001$ ).

Отмечается тенденция увеличения случаев, связанных с дистальной непроходимостью, тогда как количество истинных спонтанных случаев уменьшилось. Поэтому важно провести тщательную ревизию органов брюшной полости для исключения непроходимости во время операции при перфорации желудка.

Таким, образом, перфорация желудка у новорожденных остается редким и угрожаемым для жизни состоянием. За последние 15 лет выживаемость младенцев с данной патологией увеличилась с 25 до 50%, что связано с прогрессом в методах интенсивной терапии новорожденных. Залог хорошего результата – это ранний диагноз для коррекции метаболических и электролитных расстройств до того, как они станут необратимыми, и своевременное адекватное оперативное хирургическое вмешательство.

#### Сведения об авторах статьи:

**Гумеров Айтбай Ахметович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pedsurg@bk.ru.

**Баязитов Римир Радикович** – врач детский хирург ГБУЗ РДКБ. Адрес: г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98; ассистент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: krasik17@yandex.ru.

**Неудачин Артем Евгеньевич** – зав. отделением хирургии №2 ГБУЗ РДКБ. Адрес: г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. E-mail: Nartem1972@yandex.ru.

**Латыпова Гюзель Гайнулловна** – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pedsurg@bk.ru.

**Новоженкина Дарья Сергеевна** – врач детский хирург ГБУЗ РДКБ. Адрес: г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. E-mail: novozhenina-1991@mail.ru.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аверин, В.И. Спонтанный разрыв желудка у новорожденных / В.И. Аверин, А.А. Свирский, Е.В. Анисимова // Хирургия. Восточная Европа. Приложение. – 2013. – С.47-49.
2. Баиров, Г.А. Повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства у новорожденных / Г.А. Баиров, Н.Ш. Эргашев. – Ташкент: Медицина, 1986. – С.14-18.
3. Байчоров, М.М. Перфорация желудка у новорожденных / М.М. Байчоров, М.Ю. Банников, Е.В. Лукьяненко, Ж.Г. Керсаян // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии». – Пенза, 2005. – С.3-6.
4. Горбатюк, О.М. Морфологическая диагностика желудочно-кишечных перфораций у новорожденных детей / О.М. Горбатюк, К.М. Шатрова, Т.В. Мартынюк // Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 62-66.
5. Караваева, С.А. Некроз желудка у новорожденных / С.А. Караваева, А.Н. Котин, Ю.В. Леваднов, Ю.В. Горелик, О.А. Соловьева // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Приложение. – С. 83-84.
6. Маврин, Г.Н. Разрыв желудка у новорожденного // Вестник хирургии. – 1990. – №11. – С.97.
7. Миняев, О.С. Спонтанный разрыв желудка у новорожденного ребенка // Детская хирургия. – 2007. – № 1. – С.48-49.
8. Муратов, И.Д. Спонтанные изолированные перфорации кишечника у новорожденных с низкой массой тела // Детская хирургия. – 2000. – №2. – С.44-45.
9. Низяева, Н.В. Интерстициальные пейсмейкерные клетки / Н.В. Низяева, М.В. Марей, Г.Т. Сухих, А.И. Щёголев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 69(7-8). – С. 17-24. DOI:10.15690/vramn.v69i7-8.1105.
10. Подкаменев, В.В. [и др.]. Перфорация желудка у новорожденных // Дет. хир. – 2003. – № 6. – С.9-11.
11. Полуконова, Е.В. Перфорация желудка у новорожденных // Материалы конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С.487-488.
12. Русак, П.С. Перфоративная язва желудка у новорожденного / П.С. Русак, А.Я. Гусак // Дет.хир. – 2003. – № 3. – С.51-52.
13. Савина В.А. Совершенствование системы оказания медицинской помощи новорожденным с хирургической патологией в условиях Северного региона на примере республики Саха (Якутия): дисс. д-ра мед. наук. – М., 2014. – 132 с.
14. Скобелев, В.А. Разрыв желудка у новорожденных / В.А. Скобелев, В.И. Лапшин // Дет. хир. – 2004. – № 5. – С.52.
15. Сухоставская, О.Ю. Особенности клиники и диагностики эзофагогастродуоденальных кровотечений у новорожденных: дис... канд. мед. наук. – Пермь, 2005. – С.19-20.
16. Шумихин, В.С. Лапароскопия в лечении перфорации желудка у младенцев / В.С. Шумихин, А.Ю. Разумовский, О.Г. Мокрушина, М.В. Левитская [и др.] // Тезисы симпозиума «Перитонит у детей». – Астрахань, 2013. – С.52.
17. Эргашев, Н.Ш. Перфорация желудка у новорожденного / Н.Ш. Эргашев, Д.С. Акмоллаев, Л.Ю. Щербаков // Вестник хирургии. – 1987. – № 70. – С.116.
18. Abadir J, Emil S, Nguyen N. Abdominal foregut perforations in children: a 10-year experience. J Pediatr Surg (2005) 40:1903-7. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.08.048.
19. Abdullahi LB, Mohammad AM, Anyanwu LJC, Farinyaro AU. Two cases of neonatal gastric perforation. J Neonatal Surg (2015) 4(3):34.
20. Amadeo IH, Ashmore HW, Aponte CE: Neonatal gastric perforation caused by congenital defects of the gastric musculature. Surgery 47:1011-1017, 1960;
21. Anatol TI, Vilcov NS. Gastrointestinal perforation caused by obstruction in trinidadian neonates. Int Surg (2009) 94:111-4.
22. Antabak K, Bogović B, Vuković J, Grizel RJ, Babić VB, Papeš D, [et al.] Postoperative gastric perforation in a newborn with duodenal atresia. J Neonatal Surg (2016) 5:62. doi:10.21699/jns.v5i4.469.
23. Arpit M, Lurstep W, Susil L, Dhruv G. Bananas and neonatal gastric perforation. J Indian Assoc Pediatr Surg (2012) 17(2):88-9. doi:10.4103/0971-9261.93979.
24. Asabe K, Oka Y, Kai H, Shirakusa T. Neonatal gastrointestinal perforation. Turk J Pediatr (2009) 51:264-70.
25. Aydin M, Deveci U, Taskin E, Bakal M. Percutaneous peritoneal drainage in isolated neonatal gastric perforation. World J Gastroenterol (2015) 21:12987-8. doi:10.3748/wjg.v21.i45.12987.
26. Aydin M, Zenciroglu A, Hakan N, Erdogan D, Okumus N, Ipek MS (2011) Gastric perforation in an extremely low birth weight infant recovered with percutaneous peritoneal drainage. Turk J Pediatr 53:467-470.
27. Babayigit A, Ozaydin S, Cetinkaya M, Sander S. Neonatal gastric perforations in very low birth weight infants: a single center experience and review of the literature. Pediatr Surg Int (2018) 34(1):79-84. doi:10.1007/s00383-017-4205-1.

28. Beckett EAH, RoS, Bayguinov Y, [et al.] Kit signaling is essential for development and maintenance of interstitial cells of Cajal and electrical rhythmicity in the embryonic gastrointestinal tract. *Dev Dyn* 2007;236(1):60-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937373>. Accessed July 16, 2012.
29. Bos ME, Wijnen RM, de Blaauw I. Gastric pneumatosis and rupture caused by lactobezoar. *Pediatr Int* (2013) 55:757-60. doi:10.1111/ped.12164.
30. Bruce J, Bianchi A, Doig CM. Gastric perforation in the neonate. *Pediatr. Surg. Int.*1993; 8: 17-19.
31. Byun J, Kim HY, Noh SY, Kim SH, Jung SE, Lee SC [et al.]. Neonatal gastric perforation: a single center experience. *World J Gastrointest Surg* (2014) 6:151-5. doi:10.4240/wjgs.v6.i8.151.
32. Chouteau W, Green DW (2003) Neonatal gastric perforation. *J Perinatol* 23:345-347.
33. Chung MS, Kuo CY, Wang JW [et al.]. Gastric perforation in the neonate: Clinical analysis of 12 cases. *Acta Paed Sin* 35:360-365, 1994.
34. Connelly KP, Shropshire LC, Salzberg A. Gastric rupture associated with prolonged crying in a newborn undergoing circumcision. *Clin Pediatr* 1992;31:560-1.
35. Dickens SV, Guy L, Francois IL, Arie LB (1992) Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg* 27:1340-1342.
36. Duran R, Inan M, Vatansever U, Aladag N, Acunas B (2007) Etiology of neonatal gastric perforations: review of 10 years experience. *Pediatr Int* 49:626-630].
37. Duran R, Vatansever U, Aksu B, Acunaş B. Gastric pneumatosis intestinalis: an indicator of intestinal perforation in preterm infants with necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2006) 43:539-41. doi:10.1097/ 01.mpg.0000228109.83616.44.
38. Durham M.M., Ricketts R.R. // J. Pediatr. Surg. – 1999.– Vol. 34, N4.– P. 649-651.
39. Ebenezer K, Bose A, Carl S (2007) Neonatal gastric perforation following inadvertent connection of oxygen to the nasogastric feeding tube. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F407.
40. Erdogan D. Unusual presentation of gastric perforation in a neonate: subcutaneous emphysema and scrotal pneumatocele. *J Coll Physicians Surg Pak* (2013):303-4. doi:04.2013/JCPSP.303304.
41. Esposito C, Settini A, Centonze A, Savanelli A, Ascione G, De Marco M.[et al.].Bochdaleck diaphragmatic hernia, complicated by an antenatal gastric perforation, presenting as a pneumothorax and a perforative peritonitis.*Pediatr Surg Int* (2008) 24:365-9. doi:10.1007/s00383-007-2000-00.
42. Gasparella M, Schiavon G, Bordignon L, Buffo M, Benetton C, Zanatta C, [et al.]. Iatrogenic traumas by nasogastric tube in very premature infants: our cases and literature review. *Pediatr Med Chir* (2011) 33:85-8.
43. Ghribi A, Krichene I, Fekih Hassen A, Mekki M, Belghith M, Nouri A. Gastric perforation in the newborn. *Tunis Med* (2013) 91:464-7.
44. Gluer S, Schmidt AI, Jesch NK, Ure BM. Laparoscopic repair of neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* 2006;41.
45. Gryboski JD. The swallowing mechanism of the neonate: esophageal and gastric motility. *Pediatrics* 1965;35:445-52.
46. Gupta G, Kumar S, Gupta S, Golhar KB, Deshpande S (2014) Neonatal gastric perforations: are they really spontaneous? *Indian J Surg* 76:319-32.
47. Hall NJ, Ward HC. Lactobezoar with perforation in a premature infant.*Biol Neonate* (2005) 88:328-30. doi:10.1159/000087631.
48. Hassan RAA, Ridzuan AS, Guan TP, Sayed A. Postoperative spontaneous gastric perforation in a ruptured exomphalos: a case report. *J Neonatal Surg* (2016) 5(2):19.
49. He TZ, Xu C, Ji Y, Sun XY, Liu M. Idiopathic neonatal pneumoperitoneum with favorable outcome: a case report and review. *World J Gastroenterol* (2015) 21(20):6417-21. doi:10.3748/wjg.v21.i20.6417.
50. Herbut PA: Congenital defect in the musculature of the stomach with rupture in a newborn infant. *Arch Pathol* 36:191-194, 1943.
51. Holgerson LO: The etiology of spontaneous gastric perforation of the newborn:Areevaluation. *J Pediatr Surg* 15:608-612, 1981.
52. Houck WS, Griffin JA (1981) Spontaneous linear tear of the stomach in the newborn infant. *Ann Surg* 193: 763-768.
53. Hwang S, Park J, Chang S. Clinical review of spontaneous gastric perforation in the newborn. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2003;9:30-4.
54. Hyginus EO, Jideoffor U, Victor M, N OA (2013) Gastrointestinal perforation in neonates: etiology and risk factors. *J Neonatal Surg* 2:30.
55. Iacusso C, Boscarelli A, Fusaro F, Bagolan P and Morini F (2018) Pathogenetic and Prognostic Factors for Neonatal Gastric Perforation: Personal Experience and Systematic Review of the Literature. *Front. Pediatr.* 6:61. doi: 10.3389/fped.2018.0006.
56. Iino S, Horiguchi S, Horiguchi K. Interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal musculature of W(jic) c-kit mutant mice. *J Smooth Muscle Res: Nihon Heikatsukin Gakkai kikanshi.* 2011;47(3-4):111-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21979409>.
57. Im SA, Lim GY, Hahn ST. Spontaneous gastric perforation in a neonate presenting with massive hydroperitoneum. *Pediatr Radiol* (2005) 35:1212-4. doi:10.1007/s00247-005-1543-2.
58. Ito M, Tamura M, Namba F, Neonatal Research Network of Japan (2017) Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. *Pediatr Int.* doi: 10.1111/ped.13320.
59. Jactel SN, Abramowsky CR, Schniederjan M, Durham MM, Ricketts RR, Clifton MS, et al. Noniatrogenic neonatal gastric perforation: the role of interstitial cells of Cajal. *Fetal Pediatr Pathol* (2013) 32:422-8. doi:10.3109/15513815.2013.799248.
60. Jawad AJ, Al-Rabie A, Hadi A, Al-Sowailam A, Al-Rawaf A, Abu-Touk B, [et al.]. Spontaneous neonatal gastric perforation. *Pediatr Surg Int* 2002;18:396-9.
61. Jiang Y, Sun BP, Shi LP. Gastric perforation associated with congenital diaphragmatic hernia in a neonate. *Iran J Pediatr* (2013) 23:712-4.
62. Jones TB, Kirchner SG, Lee FA, Heller RM. Stomach rupture associated with esophageal atresia, tracheoesophageal fistula and ventilatory assistance. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134:675-7.
63. Kara CS, Ilce Z, Celayir S, Sarimurat N, Erdogan E, Yeker D. Neonatal gastric perforation: review of 23 years' experience. *Surg Today* 2004; 34:243-5.
64. Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N. Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* (2006) 48:599-603. doi:10.1111/j.1442-200X.2006.02282.x
65. Kella N, Suhario AR, Soomro BA, Rath PK, Qureshi MA (2011) Gastric perforation in newborns: analysis of 14 cases. *JLUMHS* 10:3.
66. Khan YA, Akhtar J. Pneumoscrotum: a rare presentation of gastric perforation in a neonate. *APSP J Case Rep* (2010) 1:15.
67. Khan YA, Zamir N. Missed congenital pyloric atresia with gastric perforation in a neonate. *J Neonatal Surg* (2012) 1:32.
68. Kopecky J, Richte V, Podesvova H, Horaeok J (1991) Spontaneous perforation of the stomach in neonates. *Rozhl Chir* 70: 21-25.
69. Korhonen P, Helminen M, Iber T, Abram A, Tammela O. An unexpected cause of gastric perforation in a term-born neonate. Diagnosis: neonatal gastric perforation due to fungal infection. *Acta Paediatr* (2007) 96:600-1. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00227.x;
70. Kshirsagar AY, Vasisth GO, Ahire MD, Kanojiya RK, Sulhyan SR. Acute spontaneous gastric perforation in neonates: a report of three cases. *Afr J Paediatr Surg* (2011) 8:79-81. doi:10.4103/0189-6725.78935.
71. Ksia A, Zitouni H, Zrig A, Laamiri R, Chioukh F, Ayari E. Pyloric atresia: a report of ten patients. *Afr J Paediatr Surg* (2013) 10(2):192-4. doi:10.4103/0189-6725.115054.
72. Kwon H, Lee JY, Namgung JM, Kim DY, Kim SC. Clinical Review of Spontaneous Neonatal Gastric Perforation. *J Korean Assoc Pediatr Surg.* 2017 Dec;23(2):37-41;
73. Lawther S, Patel R, Lall A, Neonatal gastric perforation with tension pneumo-peritoneum, *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, Volume 1, Issue 2, 2013, Pages 14-16, ISSN 2213-5766, <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2013.02.004>.
74. Lee DK, Shim SY, Cho SJ, Park EA, Lee SW. Comparison of gastric and other bowel perforations in preterm infants: a review of 20 years' experience in a single institution. *Korean J Pediatr* (2015) 58:288-93. doi:10.3345/kjp.2015.58.8.288.
75. Lee JJ, Ryu BY, Jang JS, Hwang SM. Two complications of tracheal intubation in a neonate: gastric perforation and lung collapse. *Anesthesiology* (2011) 115:858. doi:10.1097/ALN.0b013e31821b1971.

76. Leger JL, Ricard PM, Leonard C, Piette J (1950) Ulcere gastrique perforé chez un nouveau-né. *Surv Union Med Can* 79: 1277–1280].
77. Leone, Richard J. [et al.]. 'Spontaneous' neonatal gastric perforation: Is it really spontaneous? *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 35, Issue 7, 1066 – 1069.
78. Lin CM, Lee HC, Kao HA, Hung HY, Hsu CH, Yeung CY [et al.]. Neonatal gastric perforation: report of 15 cases and review of the literature. *Pediatr Neonatol* (2008) 49:65–70. doi:10.1016/S1875-9572(08)60015-7.
79. Mahgoub L, Lilic N, Evans M, Joynt C. Stomach infarction in an ex-premature infant. *BMJ Case Rep* (2014). doi:10.1136/bcr-2013-202814.
80. Mai C, Breyssem L, De Hertogh G, Van Raemdonck D, Smet M-H. An unusual presentation of congenital esophageal stenosis due to tracheobronchial remnants in a newborn prenatally diagnosed with duodenal atresia. *J Belg Soc Rad* (2015) 99:43–6. doi:10.5334/jbr-btr.881.
81. Mathur NB, Gupta A. Neonatal zygomycosis with gastric perforation. *Indian Pediatr* (2013) 50:699–701. doi:10.1007/s13312-013-0176-z
82. Meyer JL III: Congenital defect in the musculature of the stomach resulting in spontaneous gastric perforation in the neonatal period. *J Pediatr* 51:416–421, 1957.
83. Miller RA. Observations on the gastric acidity during the first month of life. *Arch Dis Child* 1941;16:22–30.
84. Morsi AH, Omar HR, Osama A, Khodary A. Clinical spectrum of neonates presenting with pneumoperitoneum: a retrospective study. *Afr J Paediatr Surg* (2016) 13:120–4. doi:10.4103/0189-6725.187804.
85. Nguyen H, Lund CH: Exploratory laparotomy or peritoneal drain? Management of bowel perforation in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs* 2007;21:50–60.
86. O'Hanlon, Katherine P. (2010) Gastric Rupture with Pneumoperitoneum after Mouth-To-Nose Breathing in an Infant *Journal of Emergency Medicine*, Volume 39, Issue 3, 312 – 315.
87. Ohshiro K, Yamataka A, Kobayashi H, Hirai S, Miyahara K, Sueyoshi N, [et al.]. Idiopathic gastric perforation in neonates and abnormal distribution of intestinal pacemaker cells. *J Pediatr Surg* 2000; 35:673–6.
88. Ohshiro K, Yamataka A, Kobayashi H, [et al.]. Idiopathic gastric perforation in neonates and abnormal distribution of intestinal pacemaker cells. *J Pediatr Surg* 2000;35(5):673–676.
89. Okechukwu EH, Jideoffor U, Modekwe V, Osuigwe AN. Gastrointestinal perforation in neonates: aetiology and risk factors. *J Neonatal Surg*. (2013) 2(3): 30.
90. Pelizzo G, Dubois R, Lapillonne A, Laine X, Claris O, Bouvier R, Chappuis JP (1998) Gastric necrosis in newborns: a report of 11 cases. *Pediatr Surg Int* 13:346–349.
91. Piplani R, Acharya SK, Bagga D. Congenital duodenal obstruction, situs inversus totalis, and gastric perforation in a neonate. *J Neonatal Surg* (2017) 6:35. doi:10.21699/jns.v5i4.463.
92. Radenkovic G, Savic V, Mitic D, [et al.]. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *J Cell Mol Med* 2010;14(5):1125–1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19298525>. Accessed July 25, 2012].
93. Rathod KK, Bawa M, Mahajan JK, Samujh R, Rao KLN. Management of esophageal atresia with a tracheoesophageal fistula complicated by gastric perforation. *Surg Today* (2011) 41:1391–4. doi:10.1007/s00595-010-4460-4.
94. Reyna-Sepulveda F. Neonatal sleeve gastrectomy for multiple gastric perforations: a case report. *J Neonat Surg* (2017) 6:10. doi:10.21699/jns.v5i3.355.
95. Rhim SY, Jung PM. Clinical study of neonatal gastric perforation. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2005;11:123–30.
96. Rijhwano A, Sunil I. Intra thoracic gastric volvulus and perforation in congenital diaphragmatic hernia – a case report. *Perinatology* (2005) 7:156–7.
97. Rosser SB, Clark CH, Elechi EN. Spontaneous neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* 1982;17:390–4.
98. Sakellaris G, Partalis N, Dede O, Alegakis A, Seremeti C, Korakaki E, Giannakopoulou C (2012) Gastrointestinal perforations in neonatal period. Experience over 10 years. *Pediatr Emerg Care* 28:886–888.
99. Samuel Noah Jactel, Carlos R. Abramowsky, Matthew Schniederjan, Megan M. Durham, Richard R. Ricketts, Matthew S. Clifton, Karl M. Langberg, Nancy Elawabdeh, Samir Pandya, Sarah Talebagha & Bahig M. Shehata (2013) Noniatrogenic Neonatal Gastric Perforation: The Role of Interstitial Cells of Cajal, Fetal and Pediatric Pathology, 32:6, 422–428, DOI: 10.3109/15513815.2013.799248.
100. Sato M, Hamada Y, Kohno M, Ise K, Uchida K, Ogata H, [et al.]. Neonatal gastrointestinal perforation in Japan: a nationwide survey. *Pediatr Surg Int* (2017) 33:33–41. doi:10.1007/s00383-016-3985-z
101. Shaw A, Blanc WA, Santulli TV, [et al.]: Spontaneous rupture of the stomach in the newborn: A clinical and experimental study. *Surgery* 58:561–571, 1965.
102. Shimada M, Kitamura Y, Yokoyama M, [et al.]. Spontaneous stomach ulcer in genetically mast-cell depleted W/W<sup>v</sup> mice. *Nature* 1980;283:662–664
103. Shimizu T, Horiuchi T, Hirooka S, [et al.]. Idiopathic gastric rupture in a 3-month-old girl. *Acta Paediatr* 2003;92:628–30.
104. Sohoni A, Wang NE, Dannenberg B. Tension pneumoperitoneum after intussusception pneumoreduction. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23:563–4.
105. St-vil D, Leblouthillier G, Luks FI, Bensoussan AL, Blanchard H, Youssef S (1992) Neonatal gastrointestinal perforations. *J Pediatr Surg* 27: 1340–1342.
106. Tan CEL, Keily EM, Agarwal M, [et al.]: Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg* 24:888–892, 1989.
107. Tang PMY, Hung JWS, Liu CSW, Leung MWY. An uncommon cause of neonatal gastric perforation: a case report. *H K J Paediatr* (2016) 21:109–12;
108. Tepas JJ, 3rd, Sharma R, Hudak ML, [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.
109. Terui K, Iwai J, Yamada S, Takenouchi A, Nakata M, Komatsu S, [et al.]. Etiology of neonatal gastric perforation: a review of 20 years' experience. *Pediatr Surg Int* (2012) 28:9–14. doi:10.1007/s00383-011-3003-4.
110. Torihashi S, Ward SM, Sanders KM. Development of c-Kit-positive cells and the onset of electrical rhythmicity in murine small intestine. *Gastroenterology* 1997;112(1):144–155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978353>.
111. Touloukian RJ. Gastric ischemia: the primary factor in neonatal perforation. *Clin Pediatr (Phila)* 1973;12:219–25.
112. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses <http://www.prisma-statement.org/>
113. Uetwillera F, Rouillet-Renoleub N, Letouze A, Lardyc H, Salibab E, Labarthe F. Gastric perforation in neonate: a rare complication of birth trauma. *J Ped Surg Case Rep* (2014) 2:212–4. doi:10.1016/j.epsc.2014.03.006.
114. Van Helden DF, Laver DR, Holdsworth J, Imtiaz MS. Generation and propagation of gastric slow waves. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37(4):516–524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19930430>. Accessed July 16, 2012.
115. Wang Z-Q, Xie L, Wu H, Wang Z. Clinicopathological characteristics and potential etiologies of neonatal spontaneous gastric perforation. *Chin J Contemp Pediatr* 2010;4(10):779–782.
116. Ward SM, Sanders KM. Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract. *J Physiol* 2006; 576(Pt 3):675–682. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1890401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed July 16, 2012.
117. Woo J, Eusterbrock T, Kim S. Intrauterine gastric perforation. *Pediatr Surg Int* (2006) 22:829–31. doi:10.1007/s00383-006-1713-9.
118. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *J. Neurosci. Res.* 2000; 59 (3): 384–401.

119. Xia L-N, Wang Z-Q, Wang Z-M, Zhang P. Expression of c-kit and Cx43 in neonates with spontaneous gastric perforation. *Chin J Contemp Pediatr* 2011;13(10):787–789.
120. Yamataka A, Yamataka T, Kobayashi H, Sueyoshi N, Miyano T. Lack of C-KIT+ mast cells and the development of idiopathic gastric perforation in neonates. *J Pediatr Surg* 1999;34:34–7.
121. Yang CY, Lien R, Fu RH, Chu SM, Hsu JF, Lai JY, [et al.] Prognostic factors and concomitant anomalies in neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* (2015) 50:1278–82. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.04.007.
122. Young AER, Sury MRJ. Spontaneous neonatal gastric perforation. *Pediatr. Anaesth.* 1996; 6: 143–5.
123. Zamir O, Hadary A, Goldberg M, Nissan S (1987) Spontaneous perforation of the stomach in the neonate. *Z Kinderchir* 42: 43–45.

## REFERENCES

1. Averin V.I., Svirskii A.A., Anisimova E.V. Spontannyy razryv zheludka u novorozhdennykh // *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa. Prilozhenie*. – 2013: 47–49. (In Russ.)
2. Bairov G.A., Ergashev N.Sh. // *Povrezhdeniya organov bryushnoi polosti i zabryushinnogo prostranstva u novorozhdennykh*. Tashkent: Meditsina, 1986: 14–18. (In Russ.)
3. Baichorov M.M., Bannikov M.Yu., Luk'yanenko E.V., Kersalyan Zh.G. Perforatsiyazheludka u novorozhdennykh // *Sbornik materialov Vsesossiiskoinauchno-prakticheskoi konferentsii Aktual'nye problemy pediatrii i detskoi khirurgii* – Penza 2005: 3–6. (In Russ.)
4. Gorbatyuk O.M., Shatrova K.M., Martynyuk T.V. Morfologicheskaya diagnostika azheludochno-kishechnykh perforatsii u novorozhdennykh detei // *Neonatologiya, khirurgiya i perinatal'naya meditsina*. – 2015. – T. 5, № 3: 62–66. (In Russ.)
5. Karavaeva S.A., Kotin A.N., Levadnev Yu.V., Gorelik Yu.V., Solov'eva O.A. Nekroz zheludka u novorozhdennykh // *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2016. Prilozhenie: 83–84. (In Russ.)
6. Mavrin G.N. Razryv zheludka u novorozhdennoy // *Vestnik khirurgii* 1990; № 11: 97. (In Russ.)
7. Minyaev O.S. Spontannyy razryv zheludka u novorozhdennoy rebenka // *Detskaya khirurgiya*. – 2007. – № 1: 48–49. (In Russ.)
8. Muratov I.D. Spontannyye izolirovannyye perforatsii kishechnika u novorozhdennykh s nizkoi massoi tela // *Detskaya khirurgiya*. – 2000. – № 2: 44–45. (In Russ.)
9. Nizyaeva N.V., Marei M.V., Sukhikh G.T., Shchegolev A.I. Interstitial pacemaker cells. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. – 2014; 69(7–8): 17–24. (In Russ.)
10. Podkamenov V. V. Perforatsiya zheludka u novorozhdennykh // *Det. khir.* – 2003. – № 6: 9–11. (In Russ.)
11. Polukonova E.V. Perforatsiya zheludkov u novorozhdennykh // *Materialy kongressa «Sovremennyye tekhnologii v pediatrii i detskoi khirurgii»* Moskva 2004: 487–488. (In Russ.)
12. Rusak P.S., Gusak A.Ya. Perforativnaya yazva zheludka u novo-rozhdennoy // *Det. khir.* – 2003. – № 3: 51–52. (In Russ.)
13. Savina V.A. Sovershenstvovanie sistemy okazaniya meditsinskoi pomoshchi novorozhdennym s khirurgicheskoi patologiei v usloviyakh Severnogo regiona na primere respublik Sakha (Yakutiya) // *Avtoref. dis. ... doc. med. nauk*. Moskva, 2014: 132. (In Russ.)
14. Skobelev V. A., Lapshin V. I. Razryv zheludka u novorozhdennykh // *Det. khir.* – 2004. – № 5: 52. (In Russ.)
15. Sukhostavskaya O.Yu., Osobennosti kliniki i diagnostiki ezo-fagogastrroduodenal'nykh krovotachenii u novorozhdennykh: dis.... kand. med. nauk: Perm', 2005: 19–20. (In Russ.)
16. Shumikhin V.S., Razumovskii A.Yu., Mokrushina O.G., Levit-skaya M.V., Derunova V.I., Shchapov N.F., Gurskaya A.S. Laparoskopiya v lechenii perforatsii zheludka u mladentsev. Tezisy simpoziuma «Peritonit u detei» Astrakhan' 2013: 52 (In Russ.)
17. Ergashev N.Sh., Akmollaev D.S., Shcherbakov L.Yu. Perforatsiya zheludka u novorozhdennoy // *Vestnik khirurgii* 1987; № 70: 116. (In Russ.)
18. Abadir J, Emil S, Nguyen N. Abdominal foregut perforations in children: a 10-year experience. *J Pediatr Surg* (2005) 40:1903–7. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.08.048.
19. Abdullahi LB, Mohammad AM, Anyanwu LJC, Farinyaro AU. Two cases of neonatal gastric perforation. *J Neonatal Surg* (2015) 4(3):34.
20. Amadeo IH, Ashmore HW, Aponte CE: Neonatal gastric perforation caused by congenital defects of the gastric musculature. *Surgery* 47:1011–1017, 1960.
21. Anatol TI, Vilcov NS. Gastrointestinal perforation caused by obstruction in trinidadian neonates. *Int Surg* (2009) 94:111–4.
22. Antabak K, Bogović M, Vuković J, Grizel RJ, Babić VB, Papeš D, [et al.]. Postoperative gastric perforation in a newborn with duodenal atresia. *J Neonatal Surg* (2016) 5:62. doi:10.21699/jns.v5i4.469.
23. Arpit M, Lurstep W, Susil L, Dhruv G. Bananas and neonatal gastric perforation. *J Indian Assoc Pediatr Surg* (2012) 17(2):88–9. doi:10.4103/0971-9261.93979.
24. Asabe K, Oka Y, Kai H, Shirakusa T. Neonatal gastrointestinal perforation. *Turk J Pediatr* (2009) 51:264–70.
25. Aydin M, Deveci U, Taskin E, Bakal U, Kilic M. Percutaneous peritoneal drainage in isolated neonatal gastric perforation. *World J Gastroenterol* (2015) 21:12987–8. doi:10.3748/wjg.v21.i45.12987.
26. Aydin M, Zenciroglu A, Hakan N, Erdogan D, Okumus N, Ipek MS (2011) Gastric perforation in an extremely low birth weight infant recovered with percutaneous peritoneal drainage. *Turk J Pediatr* 53:467–470.
27. Babayigit A, Ozaydin S, Cetinkaya M, Sander S. Neonatal gastric perforations in very low birth weight infants: a single center experience and review of the literature. *Pediatr Surg Int* (2018) 34(1):79–84. doi:10.1007/s00383-017-4205-1.
28. Beckett EAH, RoS, Bayguinov Y, [et al.] Kit signaling is essential for development and maintenance of interstitial cells of Cajal and electrical rhythmicity in the embryonic gastrointestinal tract. *Dev Dyn* 2007;236(1):60–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937373>. Accessed July 16, 2012.
29. Bos ME, Wijnen RM, de Blaauw I. Gastric pneumatosis and rupture caused by lactobezoar. *Pediatr Int* (2013) 55:757–60. doi:10.1111/ped.12164.
30. Bruce J, Bianchi A, Doig CM. Gastric perforation in the neonate. *Pediatr. Surg. Int.* 1993; 8: 17–19.
31. Byun J, Kim HY, Noh SY, Kim SH, Jung SE, Lee SC, [et al.]. Neonatal gastric perforation: a single center experience. *World J Gastrointest Surg* (2014) 6:151–5. doi:10.4240/wjgs.v6.i8.151.
32. Chouteau W, Green DW (2003) Neonatal gastric perforation. *J Perinatol* 23:345–347.
33. Chung MS, Kuo CY, Wang JW, et al: Gastric perforation in the neonate: Clinical analysis of 12 cases. *Acta Paed Sin* 35:360–365, 1994.
34. Connelly KP, Shropshire LC, Salzberg A. Gastric rupture associated with prolonged crying in a newborn undergoing circumcision. *Clin Pediatr* 1992;31:560–1.
35. Dickens SV, Guy L, Francois IL, Arie LB (1992) Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg* 27:1340–1342.
36. Duran R, Inan M, Vatanserver U, Aladag N, Acunas B (2007) Etiology of neonatal gastric perforations: review of 10 years experience. *Pediatr Int* 49:626–630]
37. Duran R, Vatanserver U, Aksu B, Acunas B. Gastric pneumatosis intestinalis: an indicator of intestinal perforation in preterm infants with necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2006) 43:539–41. doi:10.1097/01.mpg.0000228109.83616.44.
38. Durham M.M., Ricketts R.R. // *J. Pediatr. Surg.* – 1999. – Vol. 34, N4. – P. 649–651.
39. Ebenezer K, Bose A, Carl S (2007) Neonatal gastric perforation following inadvertent connection of oxygen to the nasogastric feeding tube. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F407.

40. Erdogan D. Unusual presentation of gastric perforation in a neonate: subcutaneous emphysema and scrotal pneumatocele. *J Coll Physicians Surg Pak* (2013);303–4. doi:04.2013/JCPSP.303304.
41. Esposito C, Settimi A, Centonze A, Savanelli A, Ascione G, De Marco M, [et al.]. Bochdaleck diaphragmatic hernia, complicated by an antenatal gastric perforation, presenting as a pneumothorax and a perforative peritonitis. *Pediatr Surg Int* (2008) 24:365–9. doi:10.1007/s00383-007-2000-00.
42. Gasparella M, Schiavon G, Bordignon L, Buffo M, Benetton C, Zanatta C, [et al.]. Iatrogenic traumas by nasogastric tube in very premature infants: our cases and literature review. *Pediatr Med Chir* (2011) 33:85–8.
43. Ghribi A, Krichene I, Fekih Hassen A, Mekki M, Belghith M, Nouri A. Gastric perforation in the newborn. *Tunis Med* (2013) 91:464–7.
44. Gluer S, Schmidt AI, Jesch NK, Ure BM. Laparoscopic repair of neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* 2006;41.
45. Gryboski JD. The swallowing mechanism of the neonate: esophageal and gastric motility. *Pediatrics* 1965;35:445–52.
46. Gupta G, Kumar S, Gupta S, Golhar KB, Deshpande S (2014) Neonatal gastric perforations: are they really spontaneous? *Indian J Surg* 76:319–32;
47. Hall NJ, Ward HC. Lactobezoar with perforation in a premature infant. *Biol Neonate* (2005) 88:328–30. doi:10.1159/000087631.
48. Hassan RAA, Ridzuan AS, Guan TP, Sayed A. Postoperative spontaneous gastric perforation in a ruptured exomphalos: a case report. *J Neonatal Surg* (2016) 5(2):19.
49. He TZ, Xu C, Ji Y, Sun XY, Liu M. Idiopathic neonatal pneumoperitoneum with favorable outcome: a case report and review. *World J Gastroenterol* (2015) 21(20):6417–21. doi:10.3748/wjg.v21.i20.6417.
50. Herbut PA: Congenital defect in the musculature of the stomach with rupture in a newborn infant. *Arch Pathol* 36:191-194, 1943.
51. Holgerson LO: The etiology of spontaneous gastric perforation of the newborn: Areevaluation. *J Pediatr Surg* 15:608-612, 1981.
52. Houck WS, Griffin JA (1981) Spontaneous linear tear of the stomach in the newborn infant. *Ann Surg* 193: 763–768.
53. Hwang S, Park J, Chang S. Clinical review of spontaneous gastric perforation in the newborn. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2003;9:30-4.
54. Hyginus EO, Jideoffor U, Victor M, N OA (2013) Gastrointestinal perforation in neonates: etiology and risk factors. *J Neonatal Surg* 2:30.
55. Iacusso C, Boscarelli A, Fusaro F, Bagolan P and Morini F (2018) Pathogenetic and Prognostic Factors for Neonatal Gastric Perforation: Personal Experience and Systematic Review of the Literature. *Front. Pediatr.* 6:61. doi: 10.3389/fped.2018.0006.
56. Iino S, Horiguchi S, Horiguchi K. Interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal musculature of W(jic) c-kit mutant mice. *J Smooth Muscle Res: Nihon Heikatsukin Gakkai kikanshi.* 2011;47(3–4):111–121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21979409>.
57. Im SA, Lim GY, Hahn ST. Spontaneous gastric perforation in a neonate presenting with massive hydroperitoneum. *Pediatr Radiol* (2005) 35:1212–4. doi:10.1007/s00247-005-1543-2.
58. Ito M, Tamura M, Namba F, Neonatal Research Network of Japan (2017) Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. *Pediatr Int.* doi: 10.1111/ped.13320.
59. Jactel SN, Abramowsky CR, Schniederjan M, Durham MM, Ricketts RR, Clifton MS, et al. Noniatrogenic neonatal gastric perforation: the role of interstitial cells of Cajal. *Fetal Pediatr Pathol* (2013) 32:422–8. doi:10.3109/15513815.2013.799248.
60. Jawad AJ, Al-Rabie A, Hadi A, Al-Sowailam A, Al-Rawaf A, Abu-Touk B, et al. Spontaneous neonatal gastric perforation. *Pediatr Surg Int* 2002;18:396-9.
61. Jiang Y, Sun BP, Shi LP. Gastric perforation associated with congenital diaphragmatic hernia in a neonate. *Iran J Pediatr* (2013) 23:712–4.
62. Jones TB, Kirchner SG, Lee FA, Heller RM. Stomach rupture associated with esophageal atresia, tracheoesophageal fistula and ventilatory assistance. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134:675–7.
63. Kara CS, Ilce Z, Celayir S, Sarimurat N, Erdogan E, Yeker D. Neonatal gastric perforation: review of 23 years' experience. *Surg Today* 2004;34:243-5.
64. Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N. Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* (2006) 48:599–603. doi:10.1111/j.1442-200X.2006.02282.x
65. Kella N, Suhario AR, Soomro BA, Rathi PK, Qureshi MA (2011) Gastric perforation in newborns: analysis of 14 cases. *JLUMHS* 10:3.
66. Khan YA, Akhtar J. Pneumoscrotum: a rare presentation of gastric perforation in a neonate. *APSP J Case Rep* (2010) 1:15.
67. Khan YA, Zamir N. Missed congenital pyloric atresia with gastric perforation in a neonate. *J Neonatal Surg* (2012) 1:32.
68. Kopecky J, Richte V, Podesvova H, Horaoek J (1991) Spontaneous perforation of the stomach in neonates. *Rozhl Chir* 70: 21–25.
69. Korhonen P, Helminen M, Iber T, Abram A, Tammela O. An unexpected cause of gastric perforation in a term-born neonate. Diagnosis: neonatal gastric perforation due to fungal infection. *Acta Paediatr* (2007) 96:600–1. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00227.x;
70. Kshirsagar AY, Vasisth GO, Ahire MD, Kanojiya RK, Sulhyan SR. Acute spontaneous gastric perforation in neonates: a report of three cases. *Afr J Paediatr Surg* (2011) 8:79–81. doi:10.4103/0189-6725.78935.
71. Ksia A, Zitouni H, Zrig A, Laamiri R, Chioukh F, Ayari E. Pyloric atresia: a report of ten patients. *Afr J Paediatr Surg* (2013) 10(2):192–4. doi:10.4103/0189-6725.115054.
72. Kwon H, Lee JY, Namgung JM, Kim DY, Kim SC. Clinical Review of Spontaneous Neonatal Gastric Perforation. *J Korean Assoc Pediatr Surg.* 2017 Dec;23(2):37-41.
73. Lawther S, Patel R, Lall A, Neonatal gastric perforation with tension pneumo-peritoneum, *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, Volume 1, Issue 2, 2013, Pages 14-16, ISSN 2213-5766, <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2013.02.004>.
74. Lee DK, Shim SY, Cho SJ, Park EA, Lee SW. Comparison of gastric and other bowel perforations in preterm infants: a review of 20 years' experience in a single institution. *Korean J Pediatr* (2015) 58:288–93. doi:10.3345/kjp.2015.58.8.288.
75. Lee JJ, Ryu BY, Jang JS, Hwang SM. Two complications of tracheal intubation in a neonate: gastric perforation and lung collapse. *Anesthesiology* (2011) 115:858. doi:10.1097/ALN.0b013e31821b1971.
76. Leger JL, Ricard PM, Leonard C, Piette J (1950) Ulcere gastrique perfore' chez un nouveau-ne'. *Surv Union Med Can* 79: 1277–1280].
77. Leone, Richard J. et al. 'Spontaneous' neonatal gastric perforation: Is it really spontaneous? *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 35, Issue 7, 1066 – 1069.
78. Lin CM, Lee HC, Kao HA, Hung HY, Hsu CH, Yeung CY, [et al.]. Neonatal gastric perforation: report of 15 cases and review of the literature. *Pediatr Neonatol* (2008) 49:65–70. doi:10.1016/S1875-9572(08)60015-7.
79. Mahgoub L, Lilic N, Evans M, Joynt C. Stomach infarction in an ex-premature infant. *BMJ Case Rep* (2014). doi:10.1136/bcr-2013-202814.
80. Mai C, Breysen L, De Hertogh G, Van Raemdonck D, Smet M-H. An unusual presentation of congenital esophageal stenosis due to tracheobronchial remnants in a newborn prenatally diagnosed with duodenal atresia. *J Belg Soc Rad* (2015) 99:43–6. doi:10.5334/jbr-btr.881.
81. Mathur NB, Gupta A. Neonatal zygomycosis with gastric perforation. *Indian Pediatr* (2013) 50:699–701. doi:10.1007/s13312-013-0176-z
82. Meyer JL III: Congenital defect in the musculature of the stomach resulting in spontaneous gastric perforation in the neonatal period. *J Pediatr* 51:416-421, 1957.
83. Miller RA. Observations on the gastric acidity during the first month of life. *Arch Dis Child* 1941;16:22-30.
84. Morsi AH, Omar HR, Osama A, Khodary A. Clinical spectrum of neonates presenting with pneumoperitoneum: a retrospective study. *Afr J Paediatr Surg* (2016) 13:120–4. doi:10.4103/0189-6725.187804.
85. Nguyen H, Lund CH: Exploratory laparotomy or peritoneal drain? Management of bowel perforation in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs* 2007;21:50-60.
86. O'Hanlon, Katherine P. (2010) Gastric Rupture with Pneumoperitoneum after Mouth-To-Nose Breathing in an Infant *Journal of Emergency Medicine*, Volume 39, Issue 3, 312 – 315.

87. Ohshiro K, Yamataka A, Kobayashi H, Hirai S, Miyahara K, Sueyoshi N, [et al.]. Idiopathic gastric perforation in neonates and abnormal distribution of intestinal pacemaker cells. *J Pediatr Surg* 2000; 35:673-6.
88. Ohshiro K, Yamataka A, Kobayashi H, [et al.]. Idiopathic gastric perforation in neonates and abnormal distribution of intestinal pacemaker cells. *J Pediatr Surg* 2000;35(5):673-676.
89. Okechukwu EH, Jideoffor U, Modekwe V, Osiugwe AN. Gastrointestinal perforation in neonates: aetiology and risk factors. *J Neonatal Surg.* (2013) 2(3): 30.
90. Pelizzo G, Dubois R, Lapillonne A, Laine X, Claris O, Bouvier R, Chappuis JP (1998) Gastric necrosis in newborns: a report of 11 cases. *Pediatr Surg Int* 13:346-349.
91. Piplani R, Acharya SK, Bagga D. Congenital duodenal obstruction, situs inversus totalis, and gastric perforation in a neonate. *J Neonatal Surg* (2017) 6:35. doi:10.21699/jns.v5i4.463.
92. Radenkovic G, Savic V, Mitic D, [et al.]. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *J Cell Mol Med* 2010;14(5):1125-1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19298525>. Accessed July 25, 2012].
93. Rathod KK, Bawa M, Mahajan JK, Samujh R, Rao KLN. Management of esophageal atresia with a tracheoesophageal fistula complicated by gastric perforation. *Surg Today* (2011) 41:1391-4. doi:10.1007/s00595-010-4460-4.
94. Reyna-Sepulveda F. Neonatal sleeve gastrectomy for multiple gastric perforations: a case report. *J Neonat Surg* (2017) 6:10. doi:10.21699/jns.v5i3.355.
95. Rhim SY, Jung PM. Clinical study of neonatal gastric perforation. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2005;11:123-30.
96. Rijhwano A, Sunil I. Intra thoracic gastric volvulus and perforation in congenital diaphragmatic hernia – a case report. *Perinatology* (2005) 7:156-7.
97. Rosser SB, Clark CH, Elechi EN. Spontaneous neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* 1982;17:390-4.
98. Sakellaris G, Partalis N, Dede O, Alegakis A, Seremeti C, Korakaki E, Giannakopoulou C (2012) Gastrointestinal perforations in neonatal period. Experience over 10 years. *Pediatr Emerg Care* 28:886-888
99. Samuel Noah Jactel, Carlos R. Abramowsky, Matthew Schniederjan, Megan M. Durham, Richard R. Ricketts, Matthew S. Clifton, Karl M. Langberg, Nancy Elawabdeh, Samir Pandya, Sarah Talebagha & Bahig M. Shehata (2013) Noniatrogenic Neonatal Gastric Perforation: The Role of Interstitial Cells of Cajal, Fetal and Pediatric Pathology, 32:6, 422-428, DOI: 10.3109/15513815.2013.799248.
100. Sato M, Hamada Y, Kohno M, Ise K, Uchida K, Ogata H, [et al.]. Neonatal gastrointestinal perforation in Japan: a nationwide survey. *Pediatr Surg Int* (2017) 33:33-41. doi:10.1007/s00383-016-3985-z
101. Shaw A, Blanc WA, Santulli TV, [et al.]. Spontaneous rupture of the stomach in the newborn: A clinical and experimental study. *Surgery* 58:561-571, 1965.
102. Shimada M, Kitamura Y, Yokoyama M, [et al.]. Spontaneous stomach ulcer in genetically mast-cell depleted W/W<sup>v</sup> mice. *Nature* 1980;283:662-664.
103. Shimizu T, Horiuchi T, Hirooka S, [et al.]. Idiopathic gastric rupture in a 3-month-old girl. *Acta Paediatr* 2003;92:628-30.
104. Sohoni A, Wang NE, Dannenberg B. Tension pneumoperitoneum after intussusception pneumoreduction. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23:563-4.
105. St-vil D, Lebouthillier G, Luks FI, Bensoussan AL, Blanchard H, Youssef S (1992) Neonatal gastrointestinal perforations. *J Pediatr Surg* 27: 1340-1342.
106. Tan CEL, Keily EM, Agarwal M, [et al.]. Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg* 24:888-892, 1989.
107. Tang PMY, Hung JWS, Liu CSW, Leung MWY. An uncommon cause of neonatal gastric perforation: a case report. *H K J Paediatr* (2016) 21:109-12.
108. Tepas JJ, 3rd, Sharma R, Hudak ML, [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.
109. Terui K, Iwai J, Yamada S, Takenouchi A, Nakata M, Komatsu S, [et al.]. Etiology of neonatal gastric perforation: a review of 20 years' experience. *Pediatr Surg Int* (2012) 28:9-14. doi:10.1007/s00383-011-3003-4.
110. Torihashi S, Ward SM, Sanders KM. Development of c-Kit-positive cells and the onset of electrical rhythmicity in murine small intestine. *Gastroenterology* 1997;112(1):144-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978353>.
111. Touloukian RJ. Gastric ischemia: the primary factor in neonatal perforation. *Clin Pediatr (Phila)* 1973;12:219-25.
112. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses <http://www.prisma-statement.org/>
113. Uetwillera F, Rouillet-Renoleaub N, Letouzeac A, Lardyc H, Salibab E, Labarthe F. Gastric perforation in neonate: a rare complication of birth trauma. *J Ped Surg Case Rep* (2014) 2:212-4. doi:10.1016/j.epsc.2014.03.006.
114. Van Helden DF, Laver DR, Holdsworth J, Imtiaz MS. Generation and propagation of gastric slow waves. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37(4):516-524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19930430>. Accessed July 16, 2012.
115. Wang Z-Q, Xie L, Wu H, Wang Z. Clinicopathological characteristics and potential etiologies of neonatal spontaneous gastric perforation. *Chin J Contemp Pediatr* 2010;4(10):779-782.
116. Ward SM, Sanders KM. Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract. *J Physiol* 2006; 576(Pt 3):675-682. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1890401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed July 16, 2012.
117. Woo J, Eusterbrock T, Kim S. Intrauterine gastric perforation. *Pediatr Surg Int* (2006) 22:829-31. doi:10.1007/s00383-006-1713-9.
118. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *J. Neurosci. Res.* 2000; 59 (3): 384-401.
119. Xia L-N, Wang Z-Q, Wang Z-M, Zhang P. Expression of c-kit and Cx43 in neonates with spontaneous gastric perforation. *Chin J Contemp Pediatr* 2011;13(10):787-789.
120. Yamataka A, Yamataka T, Kobayashi H, Sueyoshi N, Miyano T. Lack of C-KIT<sup>+</sup> mast cells and the development of idiopathic gastric perforation in neonates. *J Pediatr Surg* 1999;34:34-7.
121. Yang CY, Lien R, Fu RH, Chu SM, Hsu JF, Lai JY, [et al.]. Prognostic factors and concomitant anomalies in neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* (2015) 50:1278-82. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.04.007.
122. Young AER, Sury MRJ. Spontaneous neonatal gastric perforation. *Pediatr. Anaesth.* 1996; 6: 143 - 5.
123. Zamir O, Hadary A, Goldberg M, Nissan S (1987) Spontaneous perforation of the stomach in the neonate. *Z Kinderchir* 42: 43-45.