

Статья поступила в редакцию 23.06.2021 г.

Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Девальд Э.В., Голикова Е.В., Солнышко А.Л., Ермоленко С.П., Рейм А.С.

Сибирский государственный медицинский университет,
Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтushенко,
Детская больница № 1,
г. Томск, Россия

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У ДЕТЕЙ

Несмотря на то, что о некротизирующем энтероколите (НЭК) известно вот уже около двух веков, а интенсивное изучение заболевания продолжается в течение последних 50 лет, НЭК остается нерешенной проблемой. В связи с появлением новых возможностей и технологий выхаживания недоношенных детей, интерес к исследованиям возрос, число публикаций по НЭК увеличивалось с 1-2 в год в начале 70-х годов прошлого столетия до более 400 в 2020 году. Многие исследователи посвятили всю свою карьеру вопросам понимания, профилактики и лечения НЭК. Однако, уровень летальности остается практически неизменным последние три десятилетия. Настоящий обзор представляет собой описание известных на сегодняшний день факторов риска, аспектов диагностики и патогенеза заболевания.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит; недоношенный; новорожденный; диагностика

Kim L.V., Zhelev V.A., Slizovsky G.V., Devald E.V., Golikova E.V., Solnyshko A.L., Ermolenko S.P., Reim A.S.

Siberian State Medical University,
Regional Perinatal Center I.D. Evtushenko,
Children's Hospital N 1, Tomsk, Russia

SOME ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN CHILDREN

Despite the fact that necrotizing enterocolitis (NEC) has been known for about two centuries, and intensive study of the disease has continued for the past 50 years, NEC remains an unsolved problem. Due to the emergence of new opportunities and technologies for the care of premature babies, interest in research has increased, the number of publications on NEC increased from 1-2 per year in the early 70s of the last century to more than 400 in 2020. Many researchers have devoted their entire careers to understanding, preventing, and treating NEC. However, the mortality rate has remained virtually unchanged over the past three decades. This review is a description of the currently known risk factors, aspects of the diagnosis and pathogenesis of the disease.

Key words: necrotizing enterocolitis; premature; newborn; diagnosis

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — тяжелое заболевание новорожденных детей, при котором возникает трансмуральный некроз кишечной стенки. Впервые заболевание упоминает Billard в начале 19 века, затем, описание «гангренозного некроза» кишки описывает Vednar 30 лет спустя [1].

Общая заболеваемость НЭК составляет около 1 на 1000 живорожденных детей, однако, прежде всего, это болезнь недоношенных новорожденных. НЭК поражает около 10 % детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении, и заболеваемость обратно пропорциональна весу при рождении [2, 3]. Летальность в группе детей, у которых выявлен НЭК, достигает 30-40 %. Низкая масса тела и меньший гестационный возраст коррелируют с более высоким риском неблагоприятного исхода [2, 4]. Около 20-40 % новорожденных с НЭК в последующем подвергаются оперативному вмешательству [4].

Смертность в группе «хирургического» НЭК значительно выше (60 %), чем в группе детей, которым не потребовалось оперативное лечение [4].

По данным литературы, НЭК может манифестировать в период от первых дней жизни до 8 недель после рождения, однако в большинстве случаев болезнь развивается в первые две недели жизни, у 16 % пациентов возникает сразу после рождения [2-4].

Деление НЭК по стадиям развития положено в основу его классификации (3 стадии процесса). Впервые в 1978 году такую классификацию предложил M. Bell [5]. В практическом здравоохранении широко используется модифицированная в 1986 году трехстадийная клиничко-рентгенологическая классификация M. Walsh и R. Kleigman [6].

НЭК развивается достаточно быстро, и сложность диагностики на начальном этапе состоит в отсутствии специфических клиничко-лабораторных

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-21-26

Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Девальд Э.В., Голикова Е.В., Солнышко А.Л., Ермоленко С.П., Рейм А.С. Некоторые аспекты этиопатогенеза и диагностики некротизирующего энтероколита у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 21-26.

показателей. Такие признаки, как пневматоз кишечника (pneumatosis intestinalis) при рентгенографии либо газ в воротной вене, выявленный в ходе ультразвукового исследования, возникают на поздних стадиях заболевания, поэтому их отсутствие необходимо воспринимать с осторожностью. Вышесказанное показывает необходимость поиска новых ранних биомаркеров НЭК, что дало бы возможность выбора верной лечебной тактики в начале заболевания.

Выделяют несколько групп факторов риска развития НЭК: со стороны новорожденного, со стороны матери, прочие. К факторам риска со стороны новорожденного относят: недоношенность, очень низкая масса тела (ОНМТ), низкая оценка по Апгар к 5-й минуте, искусственное вскармливание, врожденные пороки развития (врожденный порок сердца, открытый артериальный проток, гастрошизис, болезнь Гиршпрунга); со стороны матери: ВИЧ-инфекция, злоупотребление наркотическими веществами, хориоамнионит, естественные роды; прочие: фармакологические препараты (индометацин, антагонисты H₂-рецепторов), анемия, семейная предрасположенность [7].

Известно, что кровообращение в кишечнике новорожденных характеризуется низким сосудистым сопротивлением в состоянии покоя [8] и контролируется вегетативной нервной системой. Внутренняя регуляция осуществляется двумя сосудистыми эффекторными механизмами: сосудосуживающим и сосудорасширяющим [9]. Эндотелин-1 (ET-1) является основным вазоконстрикторным стимулом в кишечнике новорожденного и вырабатывается эндотелием. Хотя он и продуцируется конститутивно, он также может стимулироваться пониженным кровотоком, гипоксией и различными воспалительными цитокинами [10, 11]. Оксид азота (NO) является первичным вазодилаторным стимулом [12]. У новорожденных баланс ET-1 и NO способствует расширению сосудов, вызывая характерное низкое сопротивление сосудов. При патологических состояниях эндотелиальная дисфункция приводит к сужению сосудов, опосредованному ET-1, вызывая нарушение кровотока, кишечную ишемию и повреждение стенки кишечника [13]. Повышенная экспрессия ET-1 была обнаружена в гистологических послеоперационных препаратах кишечника детей с НЭК [14]. При этом ET-1 был пропорционален степени гистологического повреждения в этом исследовании.

Одной из наиболее частых причин непереносимости энтерального питания у детей с ОНМТ в первые дни жизни является открытый артериальный проток (ОАП) [15]. Некротизирующий энтероколит, зависящий от ОАП, обычно развивается в течение первых 5 суток после рождения [16]. ОАП, в свою очередь, играет значительную роль в патогенезе НЭК, так как при данной патологии происходит снижение мезентериального кровотока за счет лево-правого шунтирования крови [17]. Исследования разных лет доказывают, что ОАП является

фактором риска формирования НЭК, не зависящим от гестационного возраста и веса [18].

Концепция роли кишечного дисбиоза в развитии НЭК была впервые детализирована в 2001 году [19]. Активация нейтрофилов в ответ на бактерии приводит к высвобождению воспалительных цитокинов, сужению сосудов и нарушению кишечного барьера. Если обобщить упрощенно, концепция «микробиома» возникла после разработки некультуральных методов идентификации микроорганизмов, таких как геномика и метаболомика. Возможность быстро и точно выделять и секвенировать РНК и ДНК позволила накопить огромные объемы данных, которые можно статистически проанализировать, что дает более широкую картину всех организмов, идентифицированных в образцах [20]. Исследования с использованием молекулярных методов выявили специфические изменения в микробном паттерне у детей с НЭК [21]. Кроме того, характеристика микробиома и метаболической среды может позволить определить, у какого новорожденного, вероятно, разовьется НЭК [22, 23]. Клинически несколько факторов, влияющих на развитие НЭК, имеют прямое воздействие на микробиом, которое может опосредовать их влияние на патофизиологию. Воздействие антибиотиков оказывает значительное влияние на микробиом и оказывает зависящее от продолжительности влияние на риск НЭК [24].

Вопрос влияния энтерального кормления на развитие НЭК рассматривается с начала 70-х годов прошлого столетия, когда доктор Барлоу и его коллеги из Нью-Йорка разработали модель НЭК на новорожденных крысах, которая включала кормление молочной смесью, прерывистую асфиксию и бактериальную колонизацию [25]. Первоначальные исследования показали, что кормление молоком полностью снижает риск развития НЭК в сравнении с искусственным вскармливанием. Предполагалось, что кормление грудным молоком повышает местный иммунитет, усиливает нормальное восстановление и регенерацию эпителиальных клеток слизистой оболочки [26]. Наиболее значимое исследование о пользе грудного молока было опубликовано Лукасом и Коулом в 1980 году, и оно продемонстрировало, что грудное молоко снижает риск НЭК по сравнению с кормлением молочной смесью [26]. В мета-анализе 2007 года было показано, что донорское молоко также снижает риск развития НЭК в сравнении с кормлением смесью [27].

Суть основной на сегодняшний день теории патогенеза заключается в том, что на незрелую кишку воздействуют агрессивные факторы, вызывающие ишемию под воздействием чрезмерного иммунного ответа в условиях отсутствия защитных механизмов. Агрессивными факторами могут выступать микробный дисбактериоз, нарушение метаболизма, генетическая предрасположенность или другие. Вышеперечисленные факторы приводят к стрессу, который изменяет микробный состав кишечника и высвобождает цитокины. Современные данные свидетельствуют о том, что существенный элемент в

развитии НЭК — это не только нарушение проницаемости гематоинтестинального барьера, но также неадекватный иммунный ответ. Физические барьеры, защищающие желудочно-кишечный тракт, включают: секрецию соляной кислоты, перистальтику кишечника, эпителиальный барьер и антимикробные пептиды [28]. Немеханические факторы включают врожденную и адаптивную иммунологическую защиту, клеточный гомеостаз и регенерацию.

Низкий уровень рН в желудке является первичной защитой от патогенов. Процесс секреции соляной кислоты формируется примерно на 24 неделе беременности [29]. Отсутствие кислой среды, прием Н-2 блокаторов у недоношенных новорожденных были связаны с увеличением частоты НЭК и позднего сепсиса [30, 31].

Перистальтика кишечника развивается в третьем триместре беременности, однако может отсутствовать вплоть до 8 месяца беременности [32]. У недоношенных новорожденных отсутствие перистальтики приводит к увеличению патологического воздействия потенциально вредных веществ и нарушению эвакуации содержимого, что, в свою очередь, приводит к чрезмерному росту бактериальной флоры. Кроме того, незрелость кишечника ведет к ухудшению переваривания и всасывания питательных веществ, что может привести к прямому повреждению эпителия. Иммуноглобулин G (IgG), проникающий через плаценту, является одним из первых факторов пассивного иммунитета новорожденных. Новорожденные, рожденные на 22 неделе, имеют <10 % материнского уровня IgG, тогда как рожденные в срок имеют до 130 % [33].

Грудное молоко содержит ряд факторов, которые защищают кишечник от инфекций и воспаления. Грудное молоко содержит биоактивные белки, такие как лактоферрин и лизоцим, которые участвуют в ряде антимикробных процессов [34]. Кроме того, молоко содержит интерлейкин (IL)-10 и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), важные противовоспалительные цитокины, которые способствуют гомеостазу кишечника, предотвращают энтероколит и индуцируют выработку кишечником IgA [35, 36]. Наконец, грудное молоко содержит факторы роста, такие как эпидермальный (EGF) и инсулиноподобные факторы роста (IGF-1, IGF-2). Семейство IGF уменьшает апоптоз эпителиальных клеток, способствует их пролиферации и приводит к снижению НЭК в моделях на животных [37].

Важную роль во врожденном иммунитете играют интраэпителиальные лимфоциты, которые располагаются между эпителиальными клетками кишечника. В частности, Т-клетки, идентифицированные рецепторами $\gamma\delta$, относятся к числу первых иммунных клеток, присутствующих в развивающемся кишечнике [38]. В исследовании было обнаружено меньшее количество этих клеток в образцах подвздошной кишки у младенцев с НЭК по сравнению с контролем [39]. Эти клетки также секретируют эпителиальный фактор роста и другие сигнальные

молекулы, которые поддерживают эпителиальный барьер и способствуют регенерации [40].

Новые данные свидетельствуют о том, что клетки естественных киллеров (НК) участвуют в формировании кишечного барьера и подавлении воспаления. Результаты экспериментального отсутствия НК-клеток показали более высокий уровень воспалительных цитокинов [41]. Низкий уровень НК-клеток был отмечен при НЭК. Нейтропения ассоциируется с повышенной тяжестью НЭК [42]. Патологические проявления НЭК возникают не только из-за изменений целостности кишечного барьера, но также из-за нарушения способности к регенерации.

Немаловажная роль в патогенезе НЭК отводится оксиду азота (NO). Низкий уровень NO способствует гомеостазу сосудов и слизистых оболочек, высокие концентрации, образующиеся при воспалении, вызывают разрушение кишечного барьера. Два фермента в первую очередь опосредуют производство NO из аргинина. Метаболизм через эндотелиальную NO-синтазу (eNOS) связан с низкими уровнями NO, тогда как индуцируемая NO-синтаза (iNOS) активируется во время воспаления [43]. В нормальных концентрациях, продуцируемых eNOS, NO оказывает множество положительных эффектов, включая регулирование тонуса гладких мышц сосудов, поддержание капилляров слизистой оболочки и удаление свободных радикалов, что защищает от окислительного стресса. Индуцируемая NOS производит концентрации NO в миллион раз выше. Эти уровни производят высокотоксичный пероксинитрит, который вызывает апоптоз энтероцитов и ингибирует пролиферацию энтероцитов. Связанное с NO повреждение кишечного барьера ассоциировано с бактериальной транслокацией [44]. Эти эффекты могут усугубляться в присутствии высоких уровней липополисахаридов, что приводит к увеличению iNOS. Путь, который приводит к активации iNOS у детей с НЭК, до конца не изучен. Дальнейшее понимание взаимодействия микробиома и кишечного иммунитета может привести к лучшему пониманию этого пути и, в конечном итоге, позволить терапевтическое вмешательство.

Фактор активации тромбоцитов (PAF) является мощным фосфолипидным медиатором воспаления, который продуцируется большинством клеток и тканей. Цитотоксические эффекты PAF обусловлены инициацией воспалительного каскада. PAF-индуцированное повреждение кишечника связано с производством свободных радикалов, миграцией и активацией лейкоцитов, и разрушением капилляров, что приводит к апоптозу в пораженных энтероцитах [45]. Различные исследования показали важность PAF в патогенезе НЭК. Более высокие концентрации PAF были обнаружены у пациентов с НЭК по сравнению с контрольной группой. Было показано, что активность PAF-деградирующего фермента ацетилгидролазы PAF (PAF-АН) недостаточна у больных младенцев с НЭК, и введение PAF-АН или антагониста рецептора PAF в моделях НЭК на животных

снижает степень повреждения кишечника [46]. PAF-АН присутствует в материнском грудном молоке, что может способствовать его защитному эффекту.

Эпидермальный фактор роста (EGF), пептид, секретируемый в просвет кишечника, играет ключевую роль как в развитии, так и в созревании кишечной ткани, а также в восстановлении и адаптации кишечника. Это важный элемент механизма, который поддерживает функцию кишечного барьера, предотвращая бактериальную транслокацию. Помимо поддержки барьера, он также может подавлять воспалительные цитокины [47, 48]. Снижение уровней EGF было продемонстрировано в слюне и сыворотке недоношенных детей с НЭК. Кроме того, у недоношенных детей низкие уровни EGF в слюне в первые 2 недели жизни связаны с последующим возникновением НЭК. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование (8 младенцев) показало повышенную скорость восстановления кишечника на ранней стадии в группе, получавшей рекомбинантный EGF. Другой член семейства EGF, гепарин-связывающий EGF (НВ-EGF), обнаруженный в околоплодных водах и грудном молоке, защищает от развития НЭК. Животные со сверхэкспрессией НВ-EGF имеют пониженную чувствительность к НЭК, в то время как животные с делецией гена НВ-EGF имеют повышенную чувствительность. На моделях НЭК было показано, что введение НВ-EGF снижает частоту повреждения кишечника наполовину и увеличивает выживаемость почти вдвое [48].

Первоочередной задачей в клинической практике является ранняя и точная идентификация НЭК.

Однако на сегодняшний день отсутствуют высокочувствительные и доступные методики верификации НЭК [49].

Отмечено несколько закономерных изменений в лабораторных анализах у детей, страдающих НЭК. К ним относятся: пониженное количество лейкоцитов, тромбоцитопения, метаболический ацидоз, нестабильный уровень глюкозы, повышение уровня С-реактивного белка и кальпротектина [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НЭК — это тяжелое заболевание, которое продолжает возникать и приводит к смерти почти трети недоношенных новорожденных. Несмотря на многочисленные исследования, которые продолжают определять патофизиологические механизмы заболевания, уровень летальности остается неизменно высоким. Одной из основных проблем, которой следует уделить особое внимание исследователей, остается наша неспособность поставить точный диагноз НЭК на начальном этапе развития заболевания. Для решения этого вопроса необходимо понять, какие пациенты наиболее подвержены развитию НЭК. Современные исследования должны быть направлены на поиск ранних диагностических биомаркеров НЭК. При этом диагностические методы должны быть неинвазивными ввиду крайне тяжелого состояния недоношенных новорожденных. Обнаружение данных биомаркеров, несомненно, приведет к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни детей.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90040. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Obladen M. Necrotizing enterocolitis: 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology*. 2009; 96: 203-210.
2. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009; 44: 1072-1076.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010; 126: 443-456.
4. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg*. 2014; 218: 1148-1155.
5. Bell JM, Ternberg JL, Feigin RD. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decision based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978; 187: 1-7.
6. Walsh M.C., Kleigman R.M. Necrotising enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986; 33: 179-201.
7. Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):590-600.
8. Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation: physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol*. 2002; 29: 23-39.
9. Nowicki P. Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1990; 117: 14-19.
10. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest*. 1991; 88: 1054-1057.
11. Woods M, Mitchell JA, Wood EG. Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells: evidence for intracellular endothelin-converting enzyme. *Mol Pharmacol*. 1999; 55: 902-909.

12. Reber KM, Mager GM, Miller CE. Relationship between flow rate and NO production in postnatal mesenteric arteries. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 280: 43-50.
13. Ito Y, Doelle SM, Clark JA. Intestinal microcirculatory dysfunction during the development of experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2007; 61: 180-184.
14. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when and how. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14: 152-158.
15. Kryuchko DS, Baybarina EN, Antonov AG, Rudakova AA. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2010; 5(2): 57-65. Russian (Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных //Вопросы практической педиатрии. 2010. Т. 5, № 2. С. 57-65.)
16. Clyman RI, Hermes-DeSantis ER. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J of Perinatology*. 2006; 26: 14-18.
17. McCurnin D, Clyman I. Effects of a Patent Ductus Arteriosus on Postprandial Mesenteric Perfusion in Premature Baboons. *Pediatrics*. 2008; 122(6): 1262-1267.
18. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90: 235-239.
19. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J*. 2001; 15: 1398-1403.
20. Carlisle EM, Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25: 382-387.
21. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr*. 2014; 165: 23-29.
22. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013; 1: 13.
23. Warner BB, Deych E, Zhou Y. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet*. 2016; 387: 1928-1936.
24. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 12522-12527.
25. Barlow B, Santulli TV. Importance of multiple episodes of hypoxia or cold stress on the development of enterocolitis in an animal model. *Surgery*. 1975; 77: 687-690.
26. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336: 1519-1523.
27. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: F169-F175.
28. Denning TW, Bhatia AM, Kane AF. Pathogenesis of NEC: role of the innate and adaptive immune response. *Semin Perinatol*. 2017; 41: 15-28.
29. Boyle JT. Acid secretion from birth to adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37(suppl 1): 12-16.
30. More K, Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Association of inhibitors of gastric acid secretion and higher incidence of necrotizing enterocolitis in preterm very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 2013; 30: 849-856.
31. Terrin G, Passariello A, De Curtis M. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*. 2012; 129: 40-45.
32. Sanderson IR. The physicochemical environment of the neonatal intestine. *Neo Reviews*. 2003; 4: 117e-120e.
33. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 985646.
34. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62: 2576-2587.
35. Emami CN, Chokshi N, Wang J. Role of interleukin-10 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Am J Surg*. 2012; 203: 428-435.
36. Maheshwari A, Kelly DR, Nicola T. TGF-beta2 suppresses macrophage cytokine production and mucosal inflammatory responses in the developing intestine. *Gastroenterology*. 2011; 140: 242-253.
37. Chatterton DE, Nguyen DN, Bering SB, Sangild PT. Antiinflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013; 45: 1730-1747.
38. Hayday A, Tigelaar R. Immunoregulation in the tissues by gammadelta T cells. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3: 233-242.
39. Weitkamp JH, Rosen MJ, Zhao Z. Small intestinal intraepithelial TCRgammadelta+ T-lymphocytes are present in the premature intestine but selectively reduced in surgical necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2014; 9: e99042.
40. Ramirez K, Witherden DA, Havran WL. All hands on DE(T)C: epithelial-resident gammadelta T cells respond to tissue injury. *Cell Immunol*. 2015; 296: 57-61.
41. Hall LJ, Murphy CT, Quinlan A. Natural killer cells protect mice from DSS-induced colitis by regulating neutrophil function via the NKG2A receptor. *Mucosal Immunol*. 2013; 6: 1016-1026.
42. Christensen RD, Yoder BA, Baer VL. Early-Onset neutropenia in small-for-gestational-age infants. *Pediatrics*. 2015; 136: 1259-1267.
43. Levy RM, Prince JM, Billiar TR. Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med*. 2005; 33: 492-495.
44. Grishin A, Bowling J, Bell B. Roles of nitric oxide and intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2016; 51: 13-17.

45. Caplan MS, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2005; 14: 145-151.
46. Rabinowitz SS, Dzakpasu P, Piecuch S. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2001; 138: 81-86.
47. Chen CL, Yu X, James IO. Heparin-binding EGF-like growth factor protects intestinal stem cells from injury in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Lab Invest.* 2012; 92: 331-344.
48. Coursodon CF, Dvorak B. Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *Cur Op Pediatr.* 2012; 24: 160-164.
49. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current research in necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2016; 97: 33-39.
50. Evennett NJ, Alexander N, Petrov M, Pierro A, Eaton S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 2192-201.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ГОЛИКОВА Елена Владимировна, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3822) 72-39-72

E-mail: golikov@sibmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

КИМ Леонид Владимирович, аспирант, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: leon93@inbox.ru	KIM Leonid Vladimirovich, postgraduate student, department of hospital pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: leon93@inbox.ru
ЖЕЛЕВ Виктор Александрович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: dozd5@yandex.ru	ZHELEV Viktor Aleksandrovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of hospital pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: dozd5@yandex.ru
СЛИЗОВСКИЙ Григорий Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: sgv5858@mail.ru	SLIZOVSKY Grigory Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: sgv5858@mail.ru
ДЕВАЛЬД Эдуард Владимирович, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ОГАУЗ ОПЦ им. И.Д. Евтушенко, г. Томск, Россия. E-mail: devaldeduard@gmail.com	DEVALD Eduard Vladimirovich, head of the department of neonatal intensive care, I.D. Evtushenko Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia. E-mail: devaldeduard@gmail.com
ГОЛИКОВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: golikov@sibmail.com	GOLIKOVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, department of hospital pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: golikov@sibmail.com
СОЛНЫШКО Андрей Леонидович, канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части, Детская больница № 1, г. Томск, Россия. E-mail: detbol1@tomsk.gov70.ru	SOLNYSHKO Andrey Leonidovich, candidate of medical sciences, deputy chief physician for medical, Children's Hospital N 1, Tomsk, Russia. E-mail: detbol1@tomsk.gov70.ru
ЕРМОЛЕНКО Сергей Прокопьевич, канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Детская больница № 1, г. Томск, Россия. E-mail: detbol1@tomsk.gov70.ru	YERMOLENKO Sergey Prokopyevich, candidate of medical sciences, head of neonatal intensive care, Children's Hospital N 1, Tomsk, Russia. E-mail: detbol1@tomsk.gov70.ru
РЕЙМ Андрей Сергеевич, студент 3 курса, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: pf@ssmu.ru	REIM Andrey Sergeevich, 3rd year student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: pf@ssmu.ru