

А.В. Каплина<sup>1</sup>, Н.А. Петрова<sup>1</sup>, Т.М. Первунина<sup>1</sup>, А.И. Хавкин<sup>2, 3</sup>, А.Н. Сурков<sup>4, 5</sup>, Л.И. Назаренко<sup>6</sup>, С.Д. Гетманов<sup>5</sup>, С.И. Ситкин<sup>1, 6, 7</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> БелГУ, Белгород, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>7</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Некротизирующий энтероколит: особенности патогенеза и дифференциальная диагностика с воспалительными заболеваниями кишечника у новорожденных

## Контактная информация:

Каплина Александра Владимировна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии, врач-неонатолог отделения физиологии новорожденных с палатой интенсивной терапии Клиники материнства и детства Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, e-mail: kaplinashi@gmail.com

Статья поступила: 19.06.2024, принята к печати: 16.12.2024

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — заболевание, поражающее преимущественно недоношенных новорожденных. В основе патогенеза НЭК лежит развитие воспалительного процесса с поражением слизистой оболочки кишки в условиях колонизации кишечника микрофлорой на фоне незрелости кишечного эпителия и регуляции кровообращения в кишечнике, чрезмерной активации воспалительного ответа. В неонатальном периоде также могут дебютировать воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) с очень ранним началом (ОРН-ВЗК), которые характеризуются тяжелым течением, часто устойчивым к традиционной иммуносупрессивной терапии. В статье рассмотрены особенности патогенеза НЭК и его дифференциальной диагностики с ОРН-ВЗК. Несмотря на некоторые сходства патогенеза, НЭК и ВЗК являются разными заболеваниями. Инfantильные формы ВЗК чаще ассоциированы с моногенными заболеваниями, связанными с первичными иммунодефицитами. ОРН-ВЗК являются хроническими заболеваниями, характеризуются поражением всех слоев кишки, имеют меньшую частоту, чем НЭК; клиническими проявлениями могут являться хроническая диарея, примесь крови в стуле, задержка физического развития, перианальные заболевания, изъязвления в полости рта. Для инфантильной формы ОРН-ВЗК более характерно поражение толстой кишки, для НЭК недоношенных новорожденных — подвздошной кишки. Кишечный микробиом при ОРН-ВЗК также имеет специфические особенности. Представленные в литературе клинические случаи болезни Крона у пациентов, перенесших НЭК в неонатальном периоде, ассоциированы с хирургической стадией НЭК. При оценке риска ВЗК необходимо учитывать особенности перинатального периода (пренатальное воздействие антибактериальной терапии и курения, применение нескольких курсов антибактериальной терапии в течение первого года жизни; искусственное вскармливание).

**Ключевые слова:** некротизирующий энтероколит, недоношенные новорожденные, воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом, язвенный колит, болезнь Крона

**Для цитирования:** Каплина А.В., Петрова Н.А., Первунина Т.М., Хавкин А.И., Сурков А.Н., Назаренко Л.И., Гетманов С.Д., Ситкин С.И. Некротизирующий энтероколит: особенности патогенеза и дифференциальная диагностика с воспалительными заболеваниями кишечника у новорожденных. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(6):438–446. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2830>

## ВВЕДЕНИЕ

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — заболевание желудочно-кишечного тракта, которое развивается преимущественно у недоношенных детей в условиях изменения состава кишечной микрофлоры (чаще обусловленного преобладанием грамотрицательных бактерий), незрелости иммунной системы, а также считается отчасти следствием исходного повышения реактивности слизистой оболочки кишечника [1].

Заболеваемость НЭК в мире колеблется от 0,3 до 2,4 случая на 1000 живорожденных. Почти 70% случаев НЭК приходится на недоношенных детей [2]. Частота НЭК у детей с массой тела при рождении менее 1500 г составляет 7–8,8% [3, 4], частота хирургической стадии НЭК у детей менее 32 нед гестации достигает 5,5% (до 62,3% среди случаев НЭК) [4].

В неонатальном периоде могут также дебютировать воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) с очень

ранним началом (ОРН-ВЗК), развивающиеся у детей в возрасте до 6 лет. ВЗК возникают преимущественно у генетически предрасположенных лиц в связи с нарушением регуляции иммунного ответа, микробным дисбиозом при воздействии триггеров окружающей среды [5]. ВЗК с инфантильным началом (младше 2 лет), в отличие от ВЗК у пациентов более старшего возраста, чаще являются моногенными заболеваниями, которые могут быть связаны с первичным иммунодефицитом [6].

ОРН-ВЗК в большей степени представлены неклассифицируемыми ВЗК (18–33%) [5]. Отмечается рост заболеваемости ОРН-ВЗК во всем мире, которая составляет от 1,9 (Британская Колумбия, Канада) до 5,8 (Шотландия) случаев на 100 тыс. человек; описаны случаи в регионах, где ранее ВЗК не регистрировались [7]. В Российской Федерации отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ВЗК у детей, опубликованы локальные данные о распространенности ВЗК у детей в некоторых регионах нашей страны. В Санкт-Петербурге заболеваемость болезнью Крона возросла за последние 10 лет более чем в 10 раз и составила 5,5 на 100 тыс., а распространенность — 20 на 100 тыс. детей и подростков [8]. Распространенность ВЗК у детей и подростков в Приволжском федеральном округе в 2014 г. составила 3,1 на 100 тыс. детского населения, в 2015 г. — 3,7 на 100 тыс. детского населения (распространенность язвенного колита — 2,2 и 2,5 на 100 тыс. детского населения, болезни Крона — 0,9 и 1,2 на 100 тыс. детского населения в 2014 и 2015 гг. соответственно) [9]. Создан «Национальный регистр ВЗК в РФ», в который на август 2021 г. включены 3827 пациентов (язвенный колит — 2358, болезнь Крона — 1469 пациентов) из 80 регионов Российской Федерации, воз-

раст — от 13 до 83 лет [10]. Данные о распространенности ОРН-ВЗК в нашей стране отсутствуют.

ОРН-ВЗК являются тяжелыми заболеваниями, часто устойчивыми к традиционной иммуносупрессивной терапии ВЗК взрослых, летальность может достигать 19% [11]. При дебюте ОРН-ВЗК отмечаются диарея с примесью крови и/или слизи, задержка развития, в связи с чем дифференциальная диагностика может включать более распространенные заболевания со схожими симптомами, в том числе непереносимость белков коровьего молока или другие пищевые аллергии, инфекции, целиакию [12]. Учитывая вероятность неонатального дебюта ОРН-ВЗК, также возникает вопрос о дифференциальной диагностике с НЭК новорожденных. Кроме того, неясна роль перенесенного НЭК как предиктора развития ВЗК. В статье рассмотрены особенности патогенеза НЭК и его дифференциальной диагностики с ОРН-ВЗК.

### ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НЭК

Недоношенные новорожденные имеют ряд особенностей кишечного эпителия, которые способствуют адгезии бактерий и предрасполагают к развитию НЭК (снижение перистальтики, меньшее число бокаловидных клеток и клеток Панета, вырабатывающих антимикробные факторы (не функционируют до 22–24 нед), а также меньший барьерный слой слизи на поверхности эпителия и меньшая глубина крипт) [13, 14].

Важную роль в патогенезе НЭК играют повышение экспрессии и чрезмерная активация толл-подобных рецепторов 4 (TLR4) кишечной стенки за счет влияния липополисахаридов грамотрицательных бактерий при дисбиозе кишечника [15]. Экспрессия TLR4 у ребенка повышается на протяжении внутриутробного развития, а затем падает

**Aleksandra V. Kaplina<sup>1</sup>, Nataliya A. Petrova<sup>1</sup>, Tatiana M. Pervunina<sup>1</sup>, Anatoly I. Khavkin<sup>2, 3</sup>, Andrey N. Surkov<sup>4, 5</sup>, Lyudmila P. Nazarenko<sup>6</sup>, Stanislav D. Getmanov<sup>5</sup>, Stanislav I. Sitkin<sup>1, 6, 7</sup>**

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>7</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

## Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Features and Differential Diagnosis with Inflammatory Bowel Disease in Newborns

*Necrotizing enterocolitis (NEC) is a disease primarily affecting premature infants. NEC pathogenesis is based on the development of inflammation damaging mucous membranes associated with bacterial colonization, intestinal epithelium immaturity, intestinal blood flow regulation, and excessive inflammatory response activation. Inflammatory bowel disease (IBD) with very early onset (VEO-IBD) can also manifest in the neonatal period. They are characterized by severe course, often resistant to traditional immunosuppressive therapy. This article discusses the features of NEC pathogenesis and differential diagnosis with VEO-IBD. Despite certain similarities in pathogenesis, NEC and IBD are different diseases. Infantile onset IBD is more often associated with monogenic diseases and primary immunodeficiency. VEO-IBD is a chronic disease characterized by damage to all intestinal layers and has a lower incidence compared to NEC. Its clinical manifestations may include chronic diarrhea, blood in stool, delayed physical development, perianal diseases, and ulcerations in the oral cavity. Infantile onset VEO-IBD usually affects the colon, while NEC affects the ileum in premature infants. The intestinal microbiome in VEO-IBD also has specific features. It has been reported that clinical cases of Crohn's disease in patients who had NEC in the neonatal period are associated with NEC surgery. It is crucial to consider perinatal period features when assessing the IBD risk (prenatal effects of antibacterial therapy and smoking, several courses of antibacterial therapy during the first year of life, and formula feeding).*

**Keywords:** necrotizing enterocolitis, preterm neonates, very early onset inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease

**For citation:** Kaplina Aleksandra V., Petrova Nataliya A., Pervunina Tatiana M., Khavkin Anatoly I., Surkov Andrey N., Nazarenko Lyudmila P., Getmanov Stanislav D., Sitkin Stanislav I. Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Features and Differential Diagnosis with Inflammatory Bowel Disease in Newborns. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):438–446. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2830>

незадолго до рождения, что может быть связано с ролью рецептора в регуляции пролиферации и дифференцировки энтероцитов внутриутробно. Экспрессия TLR9 (способен ингибировать TLR4-опосредованную передачу сигналов), напротив, во время внутриутробного развития ребенка низкая и увеличивается к моменту рождения [16].

У детей с НЭК экспрессия TLR4 в кишечнике повышена [15]. При колонизации кишечника недоношенного ребенка патогенной микрофлорой происходит чрезмерная активация TLR4 липополисахаридами грамотрицательных бактерий. Активация TLR4 при НЭК ингибирует пролиферацию энтероцитов [17], приводит к их апоптозу [1, 18]. При транслокации бактерии также взаимодействуют с TLR4 мезентериальных кровеносных сосудов, что приводит к вазоконстрикции, ишемии кишечника [18]. При попадании липополисахаридов в кровоток передача сигналов TLR4 в эндотелии брыжейки кишечника приводит к снижению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), способствуя ишемии кишечника при НЭК [18, 19]. Кроме того, активация TLR4 приводит к прямому ингибированию восстановления слизистой оболочки за счет снижения миграции энтероцитов [18]. TLR4 индуцирует аутофагию в энтероцитах, что объясняет нарушение заживления слизистой оболочки при НЭК [20].

По данным экспериментальных исследований, ингибирование TLR4 в кишечном эпителии предотвращает развитие НЭК [15]. У доношенных новорожденных отмечается низкая экспрессия TLR4, и при нормальной кишечной микрофлоре сигнал остается инактивированным. Олигосахариды грудного молока способны связываться с TLR4 и ингибировать его сигнальный путь [21]. В экспериментальном исследовании показана способность 2'-фукозиллактозы, всасываясь в кровоток, восстанавливать экспрессию гена эндотелиальной синтазы NO в эндотелиоцитах [21]. Грудное молоко обогащено нитратом натрия (предшественником NO), его метаболизм кишечной микробиотой до NO может улучшать микроциркуляцию в слизистой оболочке [18]. Введение грудного молока может, вероятно, предотвратить вазоконстрикцию сосудов брыжейки, возникающую при передаче сигналов TLR4 на мезентериальный эндотелий [18].

Исследователями по данным анализа образцов тканей кишечника недоношенных новорожденных с НЭК

выявлен ряд особенностей [22], которые могут играть роль в его патогенезе (табл. 1).

### ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ НЭК

В настоящее время для диагностики НЭК широко используются критерии M.J. Bell, предложенные в 1978 г. и модифицированные M.C. Walsh и R.M. Kliegman в 1986 г. Однако I стадия НЭК включает неспецифические признаки, которые не позволяют дифференцировать его от другой патологии кишечника (нарушение толерантности к энтеральному питанию, спонтанная перфорация кишечника, сепсис, кишечная непроходимость) и не могут являться диагностическими [27].

Научными рабочими группами предложен ряд диагностических критериев НЭК (критерии Vermont Oxford Network (VON), CDC, UKNC-NEC, INC, Stanford NEC score, Two of Three rule) [28]. VON, CDC считают критериями НЭК наличие хотя бы одного из признаков (примесь желчи в желудочном содержимом или рвота, вздутие живота или скрытая/обильная кровь в стуле), а также наличие хотя бы одного из рентгенологических признаков (пневматоз кишечной стенки, газ в воротной вене или пневмоперитонеум). Предложены балльные оценки клинических проявлений НЭК (UKNC-NEC, Stanford NEC score) [28].

По мнению P.V. Gordon и соавт. (2017), необходимо всеобъемлющее, универсальное и консенсусное определение НЭК; при проведении исследований НЭК требуется более строгое исключение случаев, не связанных с НЭК, которые могут исказить полученные результаты [29]. Тем не менее, учитывая неспецифичность клинических проявлений у недоношенных новорожденных, дифференциальная диагностика НЭК является сложной задачей (у недоношенных новорожденных может проводиться с течением сепсиса, а также рядом заболеваний — спонтанной перфорацией кишки, мекониевым илеусом, аллергией к белкам коровьего молока). Кроме того, выделен также НЭК, ассоциированный с трансфузией эритроцитов [30]; описан ряд случаев НЭК, связанного с суправентрикулярной тахикардией [31, 32]. Особым состоянием является НЭК, ассоциированный с критическими врожденными пороками сердца (ВПС) как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных [33, 34].

**Таблица 1.** Особенности кишечного эпителия и их роль в патогенезе некротизирующего энтероколита

**Table 1.** Intestinal epithelium features and their role in necrotizing enterocolitis pathogenesis

| Особенности по данным исследований                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Возможная роль в патогенезе                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Повышенная экспрессия TLR4 в кишечнике недоношенных детей [16], но у пациентов с НЭК экспрессия выше [15, 18]                                                                                                                                                                                                                               | Чрезмерная активация TLR4 липополисахаридом бактерий ингибирует миграцию, пролиферацию энтероцитов, приводит к их апоптозу через NF-κB [17] |
| Увеличение количества макрофагов M1 в ткани кишечника, снижение экспрессии рецепторной тирозинкиназы (c-kit) (эффект опосредован TNF-α) [23]                                                                                                                                                                                                | Приводит к избыточной продукции медиаторов воспаления, активных форм кислорода и повреждению кишечника [23]                                 |
| Повышенное количество клеток CD4 <sup>+</sup> Tem в эпителии и собственной пластинке тканей, пораженных НЭК (эффект опосредован TNF-α) [24]                                                                                                                                                                                                 | Высокая концентрация клеток CD4 <sup>+</sup> Tem нарушает развитие стволовых клеток кишечника [24]                                          |
| Меньший уровень Т-регуляторных клеток FOXP3 (Treg)-клеток (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> / <sup>hi</sup> FOXP3 <sup>+</sup> ) [25]<br>Более низкое соотношение Treg-клеток к эффекторным Т-клеткам (Treg/CD4; Treg/CD8) в совокупности с увеличением уровней провоспалительных цитокинов (IL-1β, -6, -8, -10, MMP3, MMP9 и TNF-α) [26] | Ингибирующее действие цитокинов на развитие Treg приводит к снижению супрессивной активности                                                |

**Примечание.** TLR4 — толл-подобные рецепторы 4; НЭК — некротизирующий энтероколит; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; NF-κB — ядерный транскрипционный фактор каппа-би; IL — интерлейкин; MMP — матриксная металлопротеиназа.

**Note.** TLR4 — Toll-like receptor 4; NEC (НЭК) — necrotizing enterocolitis; TNF-α — tumor necrosis factor; NF-κB — nuclear factor kappa B; IL — interleukin; MMP — matrix metalloproteinases.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЭК С ОРН-ВЗК

Начальными проявлениями НЭК (I стадия) являются вздутие живота, снижение перистальтики кишечника, увеличение отделяемого по желудочному зонду, скрытая/явная кровь в стуле, а также появление неспецифических симптомов (возбудимость/вялость, лабильность температуры тела, тахикардия/брадикардия, нарушение микроциркуляции). При прогрессировании заболевания (II стадия) могут отмечаться застойное отделяемое по желудочному зонду, отсутствие перистальтики, увеличение доли патологических примесей в стуле, отек и гиперемия передней брюшной стенки, также появляются рентгенологические и ультразвуковые признаки поражения кишечной стенки (пневматоз, отек стенки кишки). При III стадии появляются рентгенологические признаки перфорации кишки, нарастают системные проявления (тяжелый метаболический ацидоз, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность) [35].

Методом консервативного лечения НЭК является исключение энтерального питания, обеспечение оттока желудочного содержимого, антибактериальная терапия, инфузионная терапия и парентеральное питание. При своевременной диагностике и начале консервативного лечения НЭК прогноз благоприятный [35].

Инfantильные формы ОРН-ВЗК имеют меньшую частоту, чем НЭК (менее чем у 1% детей ВЗК выявляются в первый год жизни) [36]. НЭК недоношенных новорожденных характеризуется поражением подвздошной кишки, в то время как при НЭК доношенных детей чаще поражается толстая кишка [37]. При инфантильной форме ВЗК чаще отмечается поражение толстой кишки [36, 38]. По данным П.В. Шумилова и А.Е. Щиголевой (2021) (РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва), при язвенном колите с ОРН значимо чаще отмечалось тотальное поражение толстой кишки (84%), чем при более позднем начале заболевания (63%); при этом ретроградный илеит отмечался у 17 и 14% пациентов соответственно [39]. При болезни Крона с ОРН при первичном обследовании было характерно изолированное поражение толстой кишки, при этом у 9 из 16 детей с изолированным колитом в динамике отмечено распространение воспалительного процесса на терминальный отдел подвздошной кишки [39].

В отличие от НЭК, ОРН-ВЗК является хроническим заболеванием, имеющим более тяжелое течение в сравнении с НЭК и плохо поддающимся лечению. У детей с ОРН-ВЗК часто отмечаются гормонорезистентность и гормоноза-

висимость: при болезни Крона у 29 и 61% детей, при язвенном колите — у 6 и 60% детей соответственно [40]. Клиническими проявлениями ОРН-ВЗК могут являться хроническая диарея, задержка физического развития, перианальные заболевания, изъязвления в полости рта [36]. По данным исследования А.Е. Щиголевой (2020), для болезни Крона с ОРН характерны изолированная толстокишечная локализация, нестенозирующее и непенетрирующее течение; клиническими симптомами являются диарея и кровь в стуле, в отличие от детей с началом болезни Крона после 6 лет [40]. Для язвенного колита с ОРН характерно тотальное поражение толстой кишки и развитие анемии [40].

Внекишечными проявлениями ВЗК у детей могут являться нарушение физического развития, поражение суставов, кожи и слизистых оболочек (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозные поражения слизистой оболочки полости рта, буллезный эпидермолиз, псориаз), глаз (эписклерит, передний увеит, конъюнктивит, глаукома и сосудистые заболевания сетчатки) и гепатобилиарной системы (первичный склерозирующий холангит) [41]. У 6–10% детей внекишечные проявления могут являться первым симптомом ВЗК, при этом кумулятивный риск внекишечных проявлений возрастает с каждым годом болезни [41]. ОРН-ВЗК также могут иметь системные/внекишечные проявления: перемежающуюся лихорадку, артрит, артралгии, фолликулит, увеит и дерматологические проявления [5].

По мнению D.J. Hackam и соавт. (2018), хотя НЭК имеет некоторое патогенетическое сходство с воспалительными заболеваниями кишечника, включая роль дисбиотического микробиома, дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными клетками в слизистой оболочке кишечника, генетическую предрасположенность и предрасположенность к поражению терминального отдела подвздошной и слепой кишок, эти болезни очень разные (табл. 2) [18].

Несмотря на участие кишечной микробиоты в патогенезе обоих заболеваний, дисбиоз у пациентов с ОРН-ВЗК имеет специфические особенности, отличные не только от изменений микробиоты при НЭК, но и от изменений у детей с ВЗК, развившимся в возрасте старше 7 лет. В первом случае, например, это увеличение относительной численности *Ruminococcus gnavus* и *Veillonella parvula*, не наблюдавшееся до настоящего времени при НЭК [42], в обоих случаях — повышение представленности *Clostridium nexile*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Clostridium ramosum* и неклассифицируемых представи-

**Таблица 2.** Различия некротизирующего энтероколита и воспалительных заболеваний кишечника (по Hackam D.J. и соавт., 2018) [18]

**Table 2.** Differences between necrotizing enterocolitis and inflammatory bowel disease (Hackam D.J. et al., 2018) [18]

| Некротизирующий энтероколит                                                                      | Воспалительные заболевания кишечника                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Острое заболевание                                                                               | Рецидивирующее заболевание                                                                  |
| Характерен некроз слизистой оболочки                                                             | Вовлечение в поражение всех слоев тонкой или толстой кишки, возможно образование свищей     |
| Ассоциирует с притоком лимфоцитов и макрофагов, сосудистым тромбозом и отеком слизистой оболочки | Характеризуется притоком полиморфноядерных лейкоцитов, абсцессами крипт с участками фиброза |
| Тяжелое течение НЭК может приводить к сепсису и летальному исходу                                | Реже ассоциирован с развитием сепсиса, летальным исходом                                    |
| В моделях на мышах отсутствие TLR4 защищает от экспериментального НЭК                            | Мыши, лишенные TLR4, имеют более тяжелое течение колита                                     |

Примечание. НЭК — некротизирующий энтероколит; TLR4 — толл-подобные рецепторы 4.

Note. NEC (НЭК) — necrotizing enterocolitis; TLR4 — Toll-like receptor 4.



телей рода *Veillonella*, не характерное ни для ВЗК, развившихся в более позднем возрасте, ни для НЭК [43, 44]. По мнению авторов, эти различия дополнительно подтверждают мнение D.J. Наскат и соавт. (2018) об ошибочности представления о НЭК как о ВЗК [18].

В литературе представлены клинические случаи ОРН-ВЗК с неонатальным и инфантильным началом. S. Ebrahimi и соавт. (2018) описали клинический случай ОРН-ВЗК, которое развилось в возрасте 7 сут жизни у доношенной девочки (37 нед гестации) с задержкой внутриутробного развития (масса тела при рождении 1820 г) [38]. Клинически заболевание проявлялось тяжелой диареей с обильной примесью крови, рвотой без примеси желчи, вздутием живота, дегидратацией, что напоминало тяжелый проктоколит, связанный с аллергией к белкам коровьего молока. Тем не менее, после месяца элиминационной диеты отсутствовала положительная динамика состояния ребенка. При лабораторном исследовании обнаружены антитела к цитоплазме нейтрофилов. Учитывая сохраняющиеся симптомы, выполнено эндоскопическое исследование, которое выявило панколит, эритему, отек, хрупкость и изъязвление слизистой оболочки. Гистологический анализ показал тяжелое активное воспаление и изъязвление, распространяющееся на слизистую оболочку, а также на наружный слой мышечной оболочки без образования гранулем; в слизистой оболочке нисходящего отдела толстой кишки наблюдались множественные эрозии и хрупкость. По результатам исследований пациентке поставлен диагноз «энтероколит/ВЗК». Терапия проводилась глюкокортикоидами, месаламином и азатиоприном. Ремиссии достигнуть не удалось, впоследствии после нескольких госпитализаций и симптомов токсического колита ребенку потребовалась тотальная колэктомия [38].

K. Nakaya и соавт. (2020) описывают клинический случай болезни Крона у мальчика 2 мес [45]. Ребенок родился доношенным на 41-й нед гестации с массой тела 3210 г. На 62-е сут жизни у ребенка появился стул с примесью крови, далее к 3-му мес жизни отмечалось вялое сосание. На 105-е сут жизни появилось болезненное образование в перианальной области. На фоне диеты с применением смеси на основе гидролизата казеина не отмечалось улучшения состояния. При колоноскопии в возрасте 117 сут жизни выявлены две продольные язвы прямой кишки, очаговое воспаление достигало подслизистого слоя [45]. По мнению авторов, сохраняющееся образование в перианальной области является важным признаком инфантильной формы болезни Крона (отмечается у 65% детей с инфантильной формой) [45].

В еще одном клиническом случае, описанном С. Iida и соавт. (2021), у мальчика 3 мес заболевание дебютировало сохраняющейся диареей, гематохезией, вялым сосанием, отставанием в физическом развитии [46]. До развития заболевания ребенок был здоров, но находился на искусственном вскармливании с рождения. При колоноскопии выявлены язвы и гной в прямой и нисходящей ободочной кишках, связанные с поражением слизистой оболочки от прямой кишки до середины поперечной ободочной. Состояние пациента улучшилось при терапии месалазином и преднизолоном [46].

А.М. Коноваловой и соавт. (2023) (Самарский ГМУ, г. Самара) представлен случай дебюта болезни Крона у ребенка первого года жизни [47]. Ребенок родился доношенным, с рождения до 1 года 4 мес находился на грудном вскармливании, прикорм введен с 10 мес. В возрасте 7 мес появились прожилки крови в стуле, проявления дерматита, педиатром заподозрена аллергия

к белкам коровьего молока, матери ребенка рекомендована безмолочная диета с исключением облигатных аллергенов, ребенку назначены антигистаминные препараты, сорбенты. В динамике симптомы сохранялись. При обследовании исключены кишечная инфекция, пищевая аллергия (общий и специфический IgE отрицательны), целиакия. В возрасте 1 года 10 мес ребенок госпитализирован с жалобами на жидкий стул со слизью и примесью крови до 5 раз в сутки, приступообразные боли в животе, задержку физического развития. При фиброколоноскопии в нисходящей и поперечной ободочной кишках видны язвы округлой формы, с выраженным воспалительным валом, на дне фибрин и грануляции; слизистая оболочка кровоточит при контакте. Заподозрен субтотальный язвенный колит, проводилась терапия месалазином, преднизолоном. Впоследствии при снижении дозы преднизолона вновь появились клинические проявления ВЗК, при повторной госпитализации в НИИЦ здоровья детей (г. Москва) диагноз уточнен (болезнь Крона тонкой и толстой кишок, стенозирующая форма, умеренная активность, непрерывно рецидивирующее течение), проводилась терапия инфликсимабом, далее в возрасте 3 лет потребовалась смена терапии на адалимумаб, в возрасте 4,5 лет вследствие недостаточной эффективности терапия изменена на ведолизумаб. При секвенировании обнаружены редкие патогенные варианты в гетерозиготном состоянии в гене *STAT1* активатора транскрипции 1, ассоциированные с первичным иммунодефицитом и ВЗК [47].

В представленных клинических случаях у детей с ОРН-ВЗК при развитии заболевания сначала предполагалась аллергия к белкам коровьего молока, однако элиминационная диета с применением смеси на основе гидролизата белка коровьего молока была неэффективной [38, 45–47]. Дети родились доношенными и не имели эпизодов НЭК в анамнезе.

## РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ВЗК

Ряд исследований посвящен влиянию перинатальных факторов на риск развития ВЗК. По данным систематического обзора L. Xu и соавт. (2017), грудное вскармливание ассоциировано со снижением риска болезни Крона (отношение шансов (ОШ) — 0,71; 95% доверительный интервал (95% ДИ) — 0,59–0,85) и язвенного колита (ОШ — 0,78; 95% ДИ — 0,67–0,91), при этом наименьший риск отмечался при продолжительности грудного вскармливания в течение минимум 12 мес (болезнь Крона: ОШ — 0,20; 95% ДИ — 0,08–0,50; язвенный колит: ОШ — 0,21; 95% ДИ — 0,10–0,43) в сравнении с длительностью 3 или 6 мес [48].

Интересно отметить, что применение 4 и более курсов антибактериальной терапии в первые 6 и 12 мес жизни ассоциировалось с развитием воспалительных заболеваний кишечника у детей в возрасте до 18 лет (ОШ — 6,34; 95% ДИ — 1,68–24,02 и ОШ — 2,91; 95% ДИ — 1,31–6,45 соответственно) [48]. Анализ подгруппы детей с ОРН-ВЗК ( $n = 19$ ) показал увеличение риска ОРН-ВЗК при антибактериальной терапии в первые 6 мес жизни (скорректированное ОШ — 4,56; 95% ДИ — 1,48–14,02,  $p = 0,01$ ) и в первые 12 мес жизни (скорректированное ОШ — 4,54; 95% ДИ — 1,47–14,02,  $p = 0,01$ ), особенно при  $\geq 4$  курсах терапии [49].

По данным систематического обзора и метаанализа M. Agrawal и соавт. (2021), пренатальное воздействие антибактериальной терапии (ОШ — 1,8; 95% ДИ — 1,2–2,5) и курения табака (ОШ — 1,5; 95% ДИ — 1,2–1,9), а также

перенесенный средний отит в раннем детстве (ОШ — 2,1; 95% ДИ — 1,2–3,6) ассоциировались с развитием ВЗК [50].

По мнению Á.A. Miró-González и соавт. (2023), описавших клинический случай ОН-ВЗК у 23-месячной пациентки с редким фенотипом язвенного колита и сопутствующим поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта, особое внимание при оценке риска развития ВЗК следует обращать на многократное применение в раннем возрасте нескольких антибиотиков с антианаэробной активностью, таких как метронидазол, амоксициллин/клавуланат и ванкомицин, особенно у пациентов с генетической предрасположенностью к ВЗК [51].

Недоношенность [49, 50] и масса тела при рождении менее 2500 г [49] не являлись значимыми факторами риска ВЗК.

М. Velosa и соавт. (2022) провели анализ пре- и перинатальных факторов риска ВЗК в популяционном исследовании с 50-летним наблюдением жителей Западного Иерусалима, родившихся в 1964–1976 гг., у которых данные анамнеза были зарегистрированы в рамках популяционного перинатального исследования в Иерусалиме (JPS), а также были представлены в базе данных эпидемиологической группы Израильского исследовательского центра ВЗК [eri-IIRN]. Всего было изучено 746 случаев ВЗК и 2043 случая контрольной группы [52]. ВЗК чаще возникали среди семей западного происхождения, чем среди семей ближневосточного и североафриканского происхождения. Низкая масса тела при рождении (< 2500 г) реже отмечалась у пациентов с ВЗК ( $n = 34$ ; 4,6%) по сравнению с контрольной группой ( $n = 146$ , 7,2%,  $p = 0,017$ ); эта разница по частоте была более выраженной у пациентов с язвенным колитом (2,6%,  $p = 0,0017$ ), чем с болезнью Крона (6,2%,  $p = 0,03$ ). В данном исследовании не выявлено значимого влияния курения матери, грудного вскармливания на риск ВЗК [52].

Данные о взаимосвязи перенесенного НЭК с риском развития ВЗК ограничены, однако три описанных клинических случая болезни Крона у пациентов, перенесших НЭК в периоде новорожденности, связаны именно с хирургической стадией НЭК. У одной девочки с тяжелым течением НЭК (потребовавшим резекции части тонкой и толстой кишок), развилась болезнь Крона с поражением подвздошной кишки в возрасте 10 лет. Течение болезни осложнилось развитием периректального абсцесса/фистулы. У второй пациентки, которая перенесла резекцию части тонкой кишки и находилась на зондовом питании в течение первого года жизни, болезнь Крона с поражением подвздошной кишки развилась в 19 лет [53]. У третьей пациентки болезнь Крона была диагностирована в возрасте 33 лет (однако за 14,7 и 6 лет до постановки диагноза у нее отмечались эпизоды тонкокишечной непроходимости). При колоноскопии выявлены некропотоочащие язвы терминального отдела подвздошной кишки, при гистологическом исследовании — активный илеит. При диагностической лапаротомии вдоль терминального отдела подвздошной кишки были выявлены 3 короткие стриктуры [54].

А.П. Ащеуловой и Л.В. Левчук (2021) (Уральский ГМУ, г. Екатеринбург) представлен клинический случай болезни Крона у ребенка с синдромом короткой кишки, развившимся после хирургической коррекции нейроинтестинальной дисплазии [55]. Ребенок родился доношенным, во время родов перенес асфиксию средней степени тяжести (баллы по шкале APGAR 6 и 8 на 1-й и 5-й мин жизни), в раннем неонатальном периоде получал антибактериальную терапию в течение 3 сут, выписан из родильного дома на 7-е сут жизни. Ребенок до 1,5 мес

жизни находился на грудном вскармливании. На 23-и сут жизни госпитализирован с симптомами энтероколита, подозрением на болезнь Гиршпрунга. Выполнена биопсия тонкой и толстой кишок, выявлена нейроинтестинальная дисплазия кишечника, проведено оперативное лечение (наложение двойной илеостомы). В возрасте 5 мес у ребенка отмечались клинические проявления аллергии к белкам коровьего молока, однако элиминационная диета не соблюдалась. В 8 мес в связи с эвагинацией двойной илеостомы выполнена резекция (10 см), реконструкция илеостомы. В 11 мес выполнено иссечение илеостомы, формирование анастомоза. В динамике отмечались метеоризм, нарушение отхождения стула, разжиженный стул в ночное время. В возрасте 3,5 лет при обследовании во время госпитализации отмечены повышенные уровни IgE к белкам коровьего молока и куриного яйца; при ирригографии и фиброколоноскопии выявлен мегаколон. В динамике отмечалось нерегулярное отхождение стула, в возрасте 4 лет выполнена тотальная колэктомия, сформирован илеоректоанастомоз. После выписки рекомендации по питанию ребенка полужелудочной смесью не выполнялись. В возрасте 4 лет 7 мес ребенок госпитализирован в связи с сохраняющейся субфебрильной лихорадкой (отсутствие эффекта от терапии ибупрофеном), при поступлении отмечались тяжелая белково-энергетическая недостаточность, анемия тяжелой степени, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, выраженный метеоризм, разжиженный обильный стул до 4–5 раз в сутки. После стабилизации состояния при эндоскопическом исследовании тонкой кишки обнаружены множественные язвенные дефекты, диагностирована болезнь Крона тонкой кишки; проводилась терапия метилпреднизолоном, месалазином [55].

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ НЭК И ВЗК

С развитием НЭК может ассоциироваться наличие однонуклеотидных полиморфизмов / замены аминокислот в генах *MD2* (C-1625G); *SIGIRR* (p.Y168X), *SIGIRR* (p.S80Y); *NOD2* (G908R), *NOD2* (R702W), *NOD2* (1007fs) (наличие одного варианта полиморфизма *NOD2* не ассоциировано с НЭК, риск есть только при наличии более двух вариантов *NOD2*); *MBL2* (–221G>C); *MBL2* (–221G>C); *NFKB1* (–24519delATTG); *IL6* (g.4880C>G); *VEGF* (C-2578A); *eNOS* (894G>T), *eNOS* (–786T>C); *HBEGF* (140338940G>T); *HBEGF* (140338940G>T) [56]. Минорные аллели в кластере однонуклеотидных полиморфизмов, охватывающем 43 тысячи пар нуклеотидов участка длинного плеча 8-й хромосомы (8q23.3), ассоциировали с повышенным риском хирургического НЭК (ОШ — 4,72; 95% ДИ — 2,51–8,88). Данный кластер, названный NECRISK region, находится в межгенной области между генами *CSMD3* и *TRPS1* [57].

É. Tremblay и соавт. (2016) провели анализ высокопроизводительного секвенирования мПНК образцов подвздошной кишки, полученных от недоношенных новорожденных при хирургическом лечении НЭК [58]. Биологическими путями, измененными при НЭК, являлись пути, кодирующие иммунные функции, такие как передача сигналов Т- и В-клеток, развитие В-клеток и созревание дендритных клеток, диапедез и роль рецепторов распознавания образов бактерий и вирусов. Выявлена повышенная экспрессия *CXCL8/IL8*; *LCN2*, кодирующего нейтрофильную желатиназу липокалин/липокалин-2; *TFF3*. Авторы сравнили полученные результаты с доступными данными взрослых пациентов с болезнью Крона: более 60% значимых путей, выявленных при НЭК, также были выявлены при болезни Крона (пути, связанные

с нарушением физиологии В-клеток, нарушением адаптивного и врожденного иммунитета, нарушением ответа на инфекцию, изменением восприимчивости к бактериальной инфекции) [59].

Дети с младенческим ВЗК имеют особенно высокий риск первичных иммунодефицитных состояний, у детей с ОРН-ВЗК целесообразно предполагать моногенные дефекты, обуславливающие фоновый иммунодефицит [60]. Моногенные варианты ОРН-ВЗК можно разделить на 5 групп: связанные с дефектами эпителиального барьера; фагоцитарными дефектами; дефектами Т- и В-клеток; Т-регуляторными клетками и передачей сигналов; гипер- и аутовоспалительными состояниями [60]. Моногенные дефекты при ВЗК ассоциированы со снижением барьерных функций кишечного эпителия и бактериального клиренса, склонностью к неконтролируемому воспалению и аутоиммунному воспалению вследствие усиления активации Т- и В-лимфоцитов, а также нарушения контроля и иммунологической регуляции через регуляторные Т-клетки и IL-10 [59].

По данным исследования, проведенного в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, в когорте из 135 детей с ОРН-ВЗК моногенное ВЗК-подобное заболевание (первичный иммунодефицит) было верифицировано у 9 (6,7%) детей [39]. По данным анализа иммунологического статуса у детей с ВЗК в возрасте до 5 лет (Клиника СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург), при болезни Крона ( $n = 19$ ) отмечено снижение уровней НК-клеток у 58% детей, нарушение фагоцитоза — у 100%, повышение уровней IL-10 — у 16%; при язвенном колите ( $n = 2$ ) не отмечалось снижения НК-клеток и параметров фагоцитоза [61].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хотя данные о взаимосвязи перенесенного НЭК с развитием ВЗК ограничены, необходимо иметь настороженность в отношении ОРН-ВЗК у детей:

- перенесших хирургическое лечение НЭК в периоде новорожденности;
- имеющих рецидивирующее течение НЭК, плохо поддающееся консервативной терапии;
- новорожденных с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока и отсутствием эффективности элиминационной диеты;
- с сохраняющейся примесью крови в стуле, длительной диареей, несмотря на проводимую терапию;
- имеющих образования в перианальной области.

Кроме того, необходимо учитывать другие особенности перинатального периода (воздействие антибактериальной терапии пренатально, а также применение нескольких курсов антибактериальной терапии в течение первого года жизни; воздействие курения пренатально; искусственное вскармливание).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

### ВКЛАД АВТОРОВ

**А.В. Каплина** — концепция статьи, анализ данных, обсуждение, написание.

**Н.А. Петрова** — анализ данных, участие в обсуждении, редактирование.

**Т.М. Первунина** — анализ данных, участие в обсуждении, редактирование.

**А.И. Хавкин** — концепция статьи, анализ данных, обсуждение, написание.

**А.Н. Сурков** — участие в обсуждении, редактирование.

**Л.И. Назаренко** — участие в обсуждении, редактирование.

**С.Д. Гетманов** — участие в обсуждении, редактирование.

**С.И. Ситкин** — концепция статьи, анализ данных, обсуждение, написание.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Aleksandra V. Kaplina** — manuscript concept, data analysis, writing.

**Nataliya A. Petrova** — data analysis, discussion, manuscript editing.

**Tatiana M. Pervunina** — data analysis, discussion, manuscript editing.

**Anatoly I. Khavkin** — manuscript concept, data analysis, writing.

**Andrey N. Surkov** — discussion, editing.

**Lyudmila I. Nazarenko** — discussion, editing.

**Stanislav D. Getmanov** — discussion, editing.

**Stanislav I. Sitkin** — manuscript concept, data analysis, writing.

### ORCID

**А.В. Каплина**

<https://orcid.org/0000-0001-6939-6961>

**Н.А. Петрова**

<https://orcid.org/0000-0002-0479-0850>

**Т.М. Первунина**

<https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>

**А.И. Хавкин**

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

**А.Н. Сурков**

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

**Л.И. Назаренко**

<https://orcid.org/0009-0000-1480-6564>

**С.Д. Гетманов**

<https://orcid.org/0009-0004-1751-1293>

**С.И. Ситкин**

<https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):590–600. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.119>
2. Gingles JG, Butki N. Necrotizing Enterocolitis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

3. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):344. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02231-5>
4. Zozaya C, García González I, Avila-Alvarez A, et al. Incidence, Treatment, and Outcome Trends of Necrotizing Enterocolitis



- in Preterm Infants: A Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr*. 2020;8:188. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00188>
5. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):820–842. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz259>.
6. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990–1007.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
7. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147–1159.e4. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282>
8. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. — М.: Прима Принт; 2019. [Kornienko EA. *Vospalitel'nyye zabolevaniya kishechnika u detey*. Moscow: Prima Print; 2019. (In Russ).]
9. Шапкина О.А., Федулова Э.Н., Лаврова А.Е., Шабунина Е.И. Научно-практические аспекты эпидемиологических исследований воспалительных заболеваний кишечника у детей Приволжского Федерального округа // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 6. — С. 50–55. [Shapkina OA, Fedulova EN, Lavrova AE, Shabunina EI. Scientific and practical aspects of epidemiological studies of inflammatory bowel diseases in children living in Volga Federal District. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(6):50–55. (In Russ).]
10. Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра // *Колопроктология*. — 2023. — Т. 22. — № 1. — С. 65–82. — doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82> [Belousova EA, Shelygin YA, Achkasov SI, et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primary Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>]
11. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):149–155. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0721-2>
12. Parente P, Pastore M, Grillo F, et al. Very Early Onset-IBD: evidence for the need of a multidisciplinary approach. *Pathologica*. 2022;114(1):3–11. doi: <https://doi.org/10.32074/1591-951X-336>
13. Underwood MA. Paneth cells and necrotizing enterocolitis. *Gut Microbes*. 2012;3(6):562–565. doi: <https://doi.org/10.4161/gmic.21738>
14. Demers-Mathieu V. The immature intestinal epithelial cells in preterm infants play a role in the necrotizing enterocolitis pathogenesis: A review. *Health Sciences Review*. 2022;4:100033. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100033>
15. Leaphart CL, Cavallo J, Gribar SC, et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *J Immunol*. 2007;179(7):4808–4820. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.7.4808>
16. Gribar SC, Sodhi CP, Richardson WM, et al. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. *J Immunol*. 2009;182(1):636–646. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.636>
17. Sodhi CP, Shi XH, Richardson WM, et al. Toll-like receptor-4 inhibits enterocyte proliferation via impaired beta-catenin signaling in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology*. 2010;138(1):185–196. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.045>
18. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-Like Receptor-Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):229–238.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.001>
19. Good M, Sodhi CP, Yamaguchi Y, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotizing enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine. *Br J Nutr*. 2016;116(7):1175–1187. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114516002944>
20. Neal MD, Sodhi CP, Dyer M, et al. A critical role for TLR4 induction of autophagy in the regulation of enterocyte migration and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Immunol*. 2013;190(7):3541–3551. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202264>
21. Sodhi CP, Wipf P, Yamaguchi Y, et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling. *Pediatr Res*. 2021;89(1):91–101. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0852-3>
22. Cai X, Golubkova A, Hunter CJ. Advances in our understanding of the molecular pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):225. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03277-3>
23. Xia X, Wang D, Yu L, et al. Activated M1 macrophages suppress c-kit expression via TNF- $\alpha$ -mediated upregulation of miR-222 in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Inflamm Res*. 2021;70(3):343–358. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01441-6>
24. Schreurs RRCE, Baumdick ME, Sagebiel AF, et al. Human Fetal TNF- $\alpha$ -Cytokine-Producing CD4+ Effector Memory T Cells Promote Intestinal Development and Mediate Inflammation Early in Life. *Immunity*. 2019;50(2):462–476.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.010>
25. Pang Y, Du X, Xu X, et al. Impairment of regulatory T cells in patients with neonatal necrotizing enterocolitis. *Int Immunopharmacol*. 2018;63:19–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.07.029>
26. Weitkamp JH, Koyama T, Rock MT, et al. Necrotizing enterocolitis is characterised by disrupted immune regulation and diminished mucosal regulatory (FOXP3)/effector (CD4, CD8) T cell ratios. *Gut*. 2013;62(1):73–82. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301551>
27. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(1):3–10. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.002>
28. Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, et al. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. *Pediatr Res*. 2020;88(Suppl 1):10–15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1074-4>
29. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol*. 2017;41(1):7–14. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.013>
30. Khashu M, Dame C, Lavoie PM, et al. Current Understanding of Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis: Review of Clinical and Experimental Studies and a Call for More Definitive Evidence. *Newborn (Clarksville)*. 2022;1(1):201–208. doi: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0005>
31. Nakib G, Sajwani S, Abusalah Z, et al. Recurrent supraventricular tachycardia and necrotizing enterocolitis: A causative role or a simple association? A case report and literature review. *Pediatr Rep*. 2018;10(3):7636. doi: <https://doi.org/10.4081/pr.2018.7636>
32. Mecarini F, Comitini F, Bardanzellu F, et al. Neonatal supraventricular tachycardia and necrotizing enterocolitis: case report and literature review. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):117. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00876-7>
33. Fisher JG, Bairdain S, Sparks EA, et al. Serious congenital heart disease and necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Am Coll Surg*. 2015;220(6):1018–1026.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.026>
34. Siano E, Lauriti G, Ceccanti S, Zani A. Cardiogenic Necrotizing Enterocolitis: A Clinically Distinct Entity from Classical Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2019;29(1):14–22. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668144>
35. Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. и др. *Диагностика и консервативное лечение новорожденных с некротизирующим энтероколитом: клинические рекомендации*. 2014. [Dorofeeva EI, Podurovskaya YuL, Burov AA, et al. *Diagnostika i konservativnoye lecheniye novorozhdennykh s nekrotiziruyushchim enterokolitom*: Clinical guidelines. 2014. (In Russ).] Доступно по: [https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2014/08/Protokol\\_NEC\\_2014.pdf](https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2014/08/Protokol_NEC_2014.pdf). Ссылка активна на 17 июня 2024.



36. Kappelman MD, Grand RJ. Does inflammatory bowel disease develop in infants? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(Suppl 2):S6–S8. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.20544>
37. Feldens L, Souza JCK, Fraga JC. There is an association between disease location and gestational age at birth in newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(3):320–324. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.06.010>
38. Ebrahimi S MS, Khademi G MD, Jafari SA MD, et al. Neonatal Presentation of Unremitting Inflammatory Bowel Disease. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):328–331.
39. Шумилов П.В., Щиголева А.Е. Особенности воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом: опыт федерального педиатрического центра // *Вопросы детской диетологии*. — 2021. — Т. 19. — № 3. — С. 5–13. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-5-13> [Shumilov PV, Shchigoleva AE. Features of very early-onset inflammatory bowel disease: the experience of the Federal Pediatric Center. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(3):5–13. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-5-13>]
40. Щиголева А.Е. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом у детей: особенности диагностики и лечения: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2020. [Shchigoleva AE. *Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika s ochen' rannim nachalom u detei: osobennosti diagnostiki i lecheniya*. [dissertation]. Moscow; 2020. (In Russ).]
41. Яблокова Е.А., Джабарова А.К., Лохматов М.М. и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2023. — Т. 209. — № 1. — С. 165–177. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177> [Yablokova EA, Dzhabarova AK, Lokhmatov MM, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Exp Clin Gastroenterol*. 2023;209(1):165–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177>]
42. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, et al. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2471. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032471>
43. Conrad MA, Bittinger K, Ren Y, et al. The intestinal microbiome of inflammatory bowel disease across the pediatric age range. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2317932. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2317932>
44. Каплина А.В., Азаров Д.В., Петрова Н.А. и др. Особенности микробиома кишечника при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорожденных и доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца по данным метабеномного секвенирования // *Вопросы практической педиатрии*. — 2023. — Т. 18. — № 6. — С. 68–83. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-6-68-83> [Kaplina AV, Azarov DV, Petrova NA, et al. Features of intestinal microbiome in necrotizing enterocolitis in preterm neonates and full-term neonates with congenital heart disease based on metagenomic sequencing. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(6):68–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-6-68-83>]
45. Nakaya K, Iinuma Y, Hirayama Y, et al. A Case of a Two-Month-Old Boy Diagnosed with Infantile Crohn's Disease Based on an Atypical Perianal Lesion. *Case Rep Pediatr*. 2020;2020:8832856. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8832856>
46. Iida C, Tatsumi A, Fujino H, et al. Infantile Inflammatory Bowel Disease in a Three-Month-Old-Boy. *Cureus*. 2021;13(1):e12743. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.12743>
47. Коновалова А.М., Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Хроническая диарея как симптом дебюта болезни Крона у ребенка первого года жизни: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 1. — С. 68–72. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2518> [Konovalova AM, Pechkurov DV, Tyazheva AA. Chronic Diarrhea as a Debut Manifestation of Crohn's Disease in Infant: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(1):68–72. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2518>]
48. Xu L, Lochhead P, Ko Y, et al. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):780–789. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.14291>
49. Canova C, Ludvigsson JF, Di Domenicantonio R, et al. Perinatal and Antibiotic Exposures and the Risk of Developing Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Nested Case-Control Study Based on a Population-Based Birth Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2409. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072409>
50. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100884. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.100884>
51. Miró-González AA, Maldonado-Chaar SM, Zambrana-Valenzuela R, et al. Development of Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease After Multiple Early-Life Antibiotic Exposures: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023;15(1):e33813. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.33813>
52. Velosa M, Hochner H, Yerushalmi B, et al. Pre- and Perinatal Factors Predicting Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study with Fifty Years of Follow-Up. *J Crohns Colitis*. 2022;16(9):1397–1404. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac043>
53. Kozuch P. Two Cases of Crohn's Disease in the Setting of past Necrotizing Enterocolitis: 943. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:S370–S371.
54. Carnell C, McHugh J, Lincango E, Holubar S. S18 Crohn's Jejunoileitis in an Adult Patient With Prior Enterectomy After Necrotizing Enterocolitis: A Case Mandating Bowel Preserving Surgery. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):S5. doi: <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000897580.29305.ab>
55. Ащеулова А.П., Левчук Л.В. Случай болезни Крона у ребенка с синдромом короткой кишки после хирургической коррекции нейроинтестинальной дисплазии // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов*. — Екатеринбург: Изд-во УГМУ; 2021. — С. 271–276. [Ashcheulova AP, Levchuk LV. Sluchai bolezni Krona u rebenka s sindromom korotkoi kishki posle khirurgicheskoi korrektsii neiointestinal'noi displazii. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdrazvookhraneniya: Proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students*. Ekaterinburg: Publishing House Ural State Medical University; 2021. pp. 271–276. (In Russ).]
56. Cuna A, George L, Sampath V. Genetic predisposition to necrotizing enterocolitis in premature infants: Current knowledge, challenges, and future directions. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(6):387–393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.08.006>
57. Jilling T, Ambalavanan N, Cotten CM, et al. Surgical necrotizing enterocolitis in extremely premature neonates is associated with genetic variations in an intergenic region of chromosome 8. *Pediatr Res*. 2018;83(5):943–953. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2018.33>
58. Tremblay É, Thibault MP, Ferretti E, et al. Gene expression profiling in necrotizing enterocolitis reveals pathways common to those reported in Crohn's disease. *BMC Med Genomics*. 2016;9:6. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-016-0166-9>
59. Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Габрусская Т.В., Калинина Н.М. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Т. 44. — № 6. — С. 719–733. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733> [Kornienko EA, Krupina AN, Gabrusskaya TV, Kalinina NM. Inflammatory bowel disease with a very early onset. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):719–733. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733>]
60. Zheng HB, de la Morena MT, Suskind DL. The Growing Need to Understand Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2021;12:675186. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.675186>
61. Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Калинина Н.М., Бычкова Н.В. Особенности иммунологического статуса у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. — 2018. — № 2. — С. 73–73b. [Kornienko EA, Krupina AN, Kalinina NM, Bychkova NV. Osobennosti immunologicheskogo statusa u detey s vospalitel'nyimi zabolevaniyami kishechnika. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018;(2):73–73b. (In Russ).]