

<https://doi.org/10.30946/2219-4061-2018-8-3-18-27>



Карпова И. Ю.¹, Паршиков В. В.¹, Широкова Н. Ю.¹, Пятова Е. Д.¹, Молчанова Д. В.², Бебенина А. А.¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

² Детская городская клиническая больница №27, Нижний Новгород, 603035, г. Нижний Новгород, улица Ярошенко, 7 А

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ ПРИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ЭНТЕРОКОЛИТЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Для корреспонденции: Карпова Ирина Юрьевна, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1 e-mail: ikarpova73@mail.ru

Для цитирования: Карпова И. Ю., Паршиков В. В., Широкова Н. Ю., Пятова Е. Д., Молчанова Д. В., Бебенина А. А.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ ПРИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ЭНТЕРОКОЛИТЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии; 2018; 8 (3):18-27

<https://doi.org/10.30946/2219-4061-2018-8-3-18-27>

Получена: 08.09.2018. Принята к печати: 18.09.2018

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования не указан.

Резюме

Цель – представить морфологические и морфометрические изменения гистоархитектоники кишечной стенки при некротизирующем энтероколите у новорожденных с учетом вариантов исхода заболевания.

Материалы и методы. В клинике ПИМУ с 2003 по 2017 гг. проводили морфологическое изучение гистологических срезов кишечника у 99 оперированных больных с НЭК. Пациенты были разделены на группы: группа I – 72 выживших новорожденных (благоприятный исход), группа II – 27 умерших (неблагоприятный исход). Объектом изучения служил операционный материал из подвздошной и толстой кишок.

Результат. Морфологические изменения в стенке кишечника при НЭК позволяли прогнозировать направленность исхода заболевания. В работе доказана ведущая роль дренажной функции лимфатического аппарата, которая полностью реструктурирована в операционном материале кишечника пациентов с «неблагоприятным» течением. Изменения клеточного состава в виде недостаточного количества клеток фибробластического ряда и разобщения эпителиально-стромальных контактов способствовали дальнейшей деструкции стенки кишки с прогрессированием экссудативных процессов.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, новорожденный, морфология, кишечник

Irina Yu. Karpova¹, Vyacheslav V. Parshikov¹, Natalya Yu. Shirokova¹, Evgenia D. Pyatova¹, Daria V. Molchanova², Anastasia A. Bebenina¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; 10/1, pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005

²Children's City Clinical Hospital №27, Nizhny Novgorod; 7A, Yaroshenko st., Nizhny Novgorod, 603035

MORPHOLOGICAL TRANSFORMATION OF THE INTESTINAL WALL IN NEWBORNS WITH NECROTISING ENTEROCOLITIS

For correspondence: Karpova Irina Yuryevna, 10/1, pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005, e-mail: ikarpova73@mail.ru

For citation: Irina Yu. Karpova, Vyacheslav V. Parshikov, Natalya Yu. Shirokova, Evgenia D. Pyatova, Daria V. Molchanova, Anastasia A. Bebenina

MORPHOLOGICAL TRANSFORMATION OF THE INTESTINAL WALL IN NEWBORNS WITH NECROTISING ENTEROCOLITIS

Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care; 2018; 8 (3):18-27

<https://doi.org/10.30946/2219-4061-2018-8-3-18-27>

Received: 08.09.2018. Adopted for publication: 18.09.2018

Information on funding and conflict of interest

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article. Source of funding is not specified

Abstract

The purpose is to present morphological and morphometric changes in the histoarchitecture of the intestinal wall in newborns with necrotizing enterocolitis considering the outcomes of the disease.

Materials and methods. The PRMU clinics carried out a morphological study of histological intestinal sections of 99 operated patients with NEC from 2003 to 2017. The patients were divided into the following groups: 72 survived newborns from group I (favourable outcome) and 27 dead newborns from group II (unfavourable outcome). The object under

study was surgical specimen of the ileum and large intestine.

Result. The disease outcome can be predicted using morphological changes in the intestinal wall in NEC. The leading role of the drainage function of the lymphatic apparatus is established in the article. It is completely restructured in the operational specimen of patients with the unfavourable course. Changes in the cellular composition in the form of insufficient number of fibroblast cells and isolated epithelial and stromal cells enabled subsequent destruction of the bowel wall with progression of the exudative processes.

Key words: *necrotizing enterocolitis, newborn, morphology, bowel*

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – это тяжелое полиэтиологическое заболевание новорожденных. Несмотря на активное изучение данной проблемы в течение 60 лет, остается много нерешенных вопросов по диагностике патологического процесса, трактовке клинической картины и лечению. Известно, что 20–40% пациентам необходимы хирургические вмешательства [1, 2, 3, 4], количество осложнений составляет 51–68% [5, 6, 7], а летальность сохраняется на уровне 15–35% [8].

Широкое обсуждение НЭК затрагивает многие аспекты темы, включая и морфологические исследования кишечника.

В литературе установлена прямая корреляционная зависимость между гистологическими про-

явлениями в стенке кишки и ведущими звеньями патогенеза (гемодинамическим, смешанным, инфекционно-воспалительным) [9].

Изучение морфофункциональных особенностей кишечника при НЭК подтвердило, что в первую очередь страдает слизистая оболочка в виде десквамации и разрушения энтероцитов, дисконфлексии эпителиальных клеток в выстилке ворсин и крипт. Отмечено, что на фоне деструкции начинают протекать процессы регенерации, которые наиболее выражены в тонкой кишке [10].

Доказано, что среди возможных гистологических изменений при НЭК наиболее часто выявляют признаки коагуляционного некроза (89%), острого и хронического воспаления (60%) и наличие язв слизистой оболочки (76%) [11].

По мнению российских ученых ишемический некроз и воспаление – наиболее частые морфологические проявления НЭК. В патологическом процессе трансмуральный некроз регистрируют в 77% случаев, а комбинацию острого и хронического воспаления выявляют у 60% больных [4].

Несмотря на большое количество работ посвященных НЭК, не достаточно материала, посвященного гистологии стенки кишки.

Цель работы – представить морфологические и морфометрические изменения гистоархитектоники кишечной стенки при некротизирующем энтероколите у новорожденных с учетом вариантов исхода заболевания.

Материал и методы исследования

На клинических базах ПИМУ (ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Нижегородская областная детская клиническая больница) с 2003 по 2017 гг. проводили морфологические исследования гистологических срезов кишечника у 99 оперированных больных с НЭК. Пациенты были разделены на группы: группа I – 72 выживших новорожденных (благоприятный исход), группа II – 27 умерших (неблагоприятный исход).

Объектом для гистологического исследования служил операционный материал из подвздошной и толстой кишок, который забирали во время хирургических вмешательств. Образцы фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Из каждого блока получали серии срезов, толщиной 5 микрон, которые окрашивали гематоксилином и эозином, для гистохимического исследования использовали альциановый синий и реактив Шиффа. Последующее изучение и фотографирование препаратов осуществляли с использованием микроскопа Nikon Eclipse E400, камеры Nikon DS-Fi² и программного обеспечения NIS-Elements Basic Research.

Участки слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, различные по глубине поражения, анализировали морфометрическим методом. Подсчёт клеточной плотности на 1 мм² собственной пластинки слизистой оболочки осуществляли с применением сетки Автандилова Г.Г. В собственной пластинке слизистой оболочки, среди клеток инфильтрата выявляли абсолютное содержание в 1 мм² лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов, а также клеток,

продуцирующих компоненты экстрацеллюлярного матрикса – фибробластов и макрофагов. Результаты морфометрического исследования были подвергнуты статистической обработке. Определяли показатели описательной статистики: среднее значение и стандартную ошибку, медиану, минимальные и максимальные значения, а также квартили Q25% и Q75%. С помощью критерия Kolmogorov-Smirnov проводили проверку на нормальность распределения. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Критическим уровнем достоверности при проверке статистических гипотез принимали $p=0,05$. Для расчетов использовали программу Statistica 6,0.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ операционного материала показал, что глубина поражений и уровень деструктивных процессов неодинаковы по протяженности кишечного тракта. В участках с минимальными структурно-функциональными изменениями тонкой кишки отмечали некоторое расширение и снижение высоты ворсинок с достаточно выраженным крипталым слоем.

Выявлены изменения элективности к гистохимическим красителям с повышенным накоплением гликозаминогликанов в бокаловидных клетках ворсинок, что свидетельствовало о снижении функциональных возможностей поверхностного эпителия по обеспечению защитной и протекторной функции, делая его более уязвимым. В субэпителиальной капиллярной сети определяли выраженный стаз эритроцитов, что создавало условия для альтерации эпителия.

Собственная пластинка (СП) слизистой оболочки (СО) данных участков при благоприятном течении НЭК была слабо инфильтрирована (клеточная плотность составляет 5463 ± 248 на мм²), преимущественно лимфоцитами (1534 ± 163 на мм²), с присутствием эозинофильных гранулоцитов ($556 \pm 27,7$ на мм²), и плазматических клеток ($532 \pm 13,4$ на мм²), мышечная пластинка сохранена, в подслизистой основе выявляли вазоэктазии со стазом эритроцитов (Рис.1).

В СО толстой кишки в участках с сохраненной гистоархитектоникой и минимальными воспалительными изменениями при «благоприятном» течении НЭК определяли отек СП.

В участках с выраженной очаговой альтерацией СО находили фибрин, клеточный детрит, эритроциты. Поверхностный эпителий был десквамирован, но базальная мембрана сохранена, что оставляло возможность для его последующей регенерации.

В наиболее измененных участках кишки определяли наложения на СО фибрина и полиморфноядерных лейкоцитов. В подвздошной кишке ворсинки СО этих зон были укорочены, резко расширены, визуализировали выраженную альтерацию эпителиального слоя. В патологических локусах при «благоприятном» течении НЭК отмечали повышенное количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) ($p=0,006$), межэпителиальных эозинофильных гранулоцитов (МЭЭГ) ($p=0,013$), снижение высокоспециализированных бокаловидных экзокриноцитов в ворсинках до $12\pm 0,9$ на 100 эпителиоцитов ($p=0,0008$), в криптах – до $14\pm 0,75$ ($p=0,004$). Определяли резкое уплощение эпителия кистозно-расширенных крипт и крипт-абсцессы (Рис.2).

СП ворсинок была отечна, выявляли вазоэктазии, обширные геморрагии, с участками лизиса гладких миоцитов мышечной пластинки, отек подслизистой основы инфильтрированной поли – и мононуклеарами.

В области дефектов СО ворсинки и крипты отсутствовали, слизистая сглаживалась, представляя обнаженную СП. В участках изъязвлений (Рис.3) определяли некротизированную ткань с диффузной лейкоцитарной и геморрагической инфильтрацией, прослеживали контуры некротизированных сосудов.

В участках СО толстой кишки с максимальными воспалительными изменениями при «благоприятном» течении НЭК отмечали повышение количества МЭЛ в поверхностном эпителии ($p=0,006$), МЭЭГ в поверхностном эпителии ($p=0,0005$), в эпителии крипт ($p=0,0003$). Снижение количества бокаловидных экзокриноцитов в поверхностном эпителии ($p=0,0003$), в эпителии крипт было значительно ($p=0,0004$).

Клеточная плотность в СП СО толстой кишки достигала $10426\pm 108,7$ на мм^2 , что в 2,5 раза было выше по сравнению с «неизменной» слизистой ($p=0,0006$), количество лимфоцитов увеличено в 3 раза ($p=0,0006$), эозинофильных гранулоцитов – в 4 раза ($p=0,0005$), нейтрофильных гранулоцитов – в 1,9 раза ($p=0,008$). Популяция клеток фибробластического ряда существенно не менялась, что давало

возможность для реализации процессов репарации СО при «благоприятном» течении НЭК. Выявляли тенденцию к повышению уровня макрофагов. Общее состояние СО демонстрировало высокий уровень реактивных изменений, что соответствовало острому периоду воспаления.

В участках тотального некроза СО определяли выраженное распространение деструкции на мышечный слой и серозную оболочку, где находили фибринозно-гнойный экссудат. Наличие такого характера изменений и обуславливало тяжесть патологического процесса.

При «благоприятном» течении заболевания выявляли участки СО в тонкой и толстой кишке с усиленной лимфоидной инфильтрацией вплоть до формирования диффузной лимфоидной ткани и фолликулов. По периферии последних в СП была лимфоплазматическая инфильтрация с присутствием макрофагов, эозинофильных гранулоцитов и нейтрофильных гранулоцитов. В локусах СП СО с инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами определяли восстановление эпителиального пласта.

Таким образом, формирование адекватного структурно определяемого тканевого иммунного ответа позволяло прогнозировать «благоприятное» течение некротизирующего энтероколита.

При «неблагоприятном» течении НЭК установлены более выраженные изменения функции эпителиального пласта как в тонкой, так и в толстой кишке. В участках с максимальным проявлением воспалительного процесса в подвздошной кишке при «неблагоприятном» течении НЭК по сравнению с аналогичными участками при «благоприятном» количестве МЭЛ в ворсинках увеличивалось в 2 раза ($p=0,005$), в эпителии крипт – в 1,3 раза ($p=0,007$), эозинофильных гранулоцитов – в 2,5 ($p=0,007$), и в 2,4 раза ($p=0,009$). Было достоверно увеличено число МЭЭГ в ворсинках ($p=0,009$), а число высокоспециализированных экзокриноцитов – снижено. В толстой кишке сохранялась такая же тенденция.

Установлено, что восстановление эпителиального пласта возможно только при наличии электролитного состава экстрацеллюлярного матрикса и базальной мембраны с непременным присутствием контактирующих с ней фибробластов и фиброцитов, нахождением лаброцитов в околоэпителиальной локализации, с обязательным обнаружением продуктов жизнедеятельности последних в составе

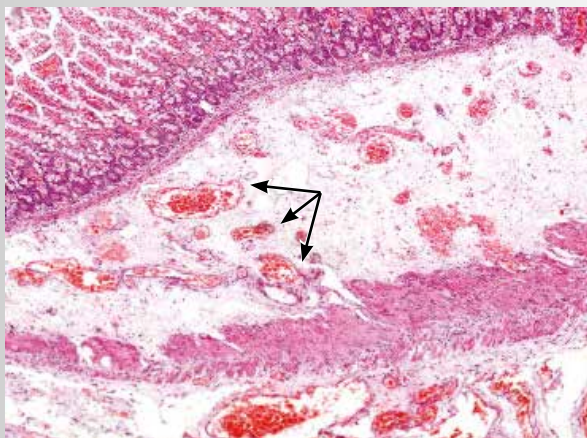


Рис.1. Участок тонкой кишки с минимальными структурно-функциональными изменениями. Вазоэктазии со стазом эритроцитов в подслизистой основе (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.4×10.

Fig.1. The site of the small intestine with minimal structural and functional changes. Vasoectasias with stasis of erythrocytes in the submucosa base (indicated by arrows). Staining with hematoxylin and eosin. Oc.4×10.

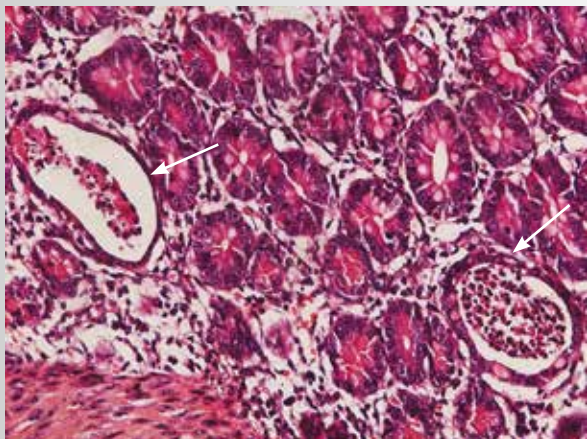


Рис.2. Крипт-абсцессы в слизистой оболочке тонкой кишки (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.20×10.

Fig.2. Crypt abscesses in the mucosa of the small intestine (indicated by arrows). Staining with hematoxylin and eosin. Oc.20×10.

базальной мембраны эпителия. Однако при «неблагоприятном» течении НЭК усиленная инфильтрация эпителиального пласта, разрушение базальной мембраны, подэпителиальный отек, отсутствие парэпителиальных фибробластов снижало стабильность эпителия и сводило к минимуму его регенераторные возможности.

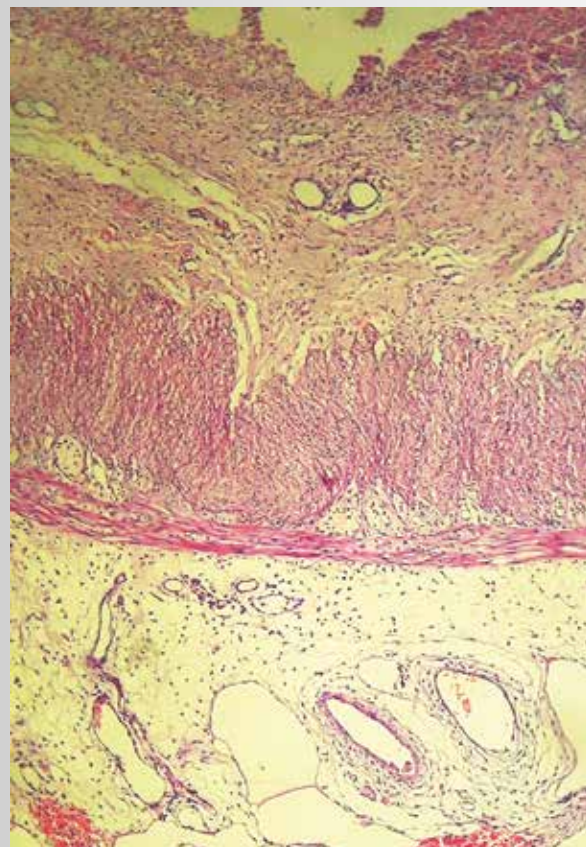


Рис. 3. Фрагмент участка тонкой кишки, «благоприятное» течение НЭК. Глубокая эрозия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.4×10.

Fig. 3. Fragment of the site of the small intestine, «favorable» course of NEC. Deep erosion. Staining with hematoxylin and eosin. Oc.4×10.

Изучения участков с максимальными проявлениями воспалительного процесса при «неблагоприятном» течении выявило повышенную инфильтрацию лимфоцитами эпителия ворсинок в СО тонкой кишки в 1,4 раза ($p=0,005$) и инфильтрацию поверхностного эпителия в СО толстой кишки в 1,3 раза ($p=0,0026$).

Сравнительный анализ СП СО при «неблагоприятном» и «благоприятном» течении НЭК в участках с максимальными проявлениями воспаления выявил повышение клеточной плотности инфильтрата при «неблагоприятном» течении: на 9% в подвздошной кишке ($p=0,0004$) и на 7% в толстой ($p=0,037$). В подвздошной кишке снижались количество лимфоцитов ($p=0,0004$), плазмоцитов ($p=0,0016$), макрофагов ($p=0,0009$), играющих ведущую роль в реализации иммунного ответа, фибробластов ($p=0,0035$), синтезирующих компо-

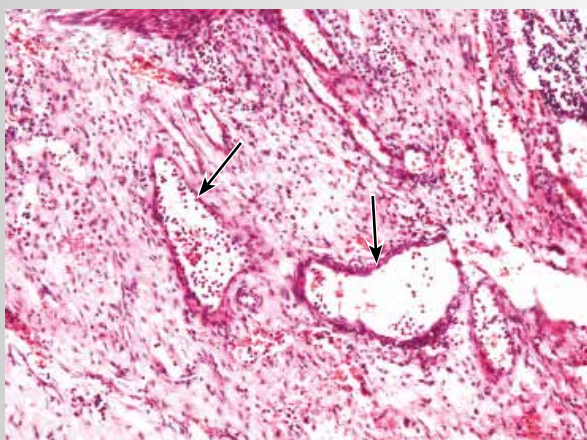


Рис. 4. Лимфатические сосуды в подслизистой основе толстой кишки при «неблагоприятном» развитии НЭК (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10.

Fig. 4. Lymphatic vessels in the submucosal base of the colon at «unfavorable» development of NEC (indicated by arrows). Staining with hematoxylin and eosin. Oc. 40×10.

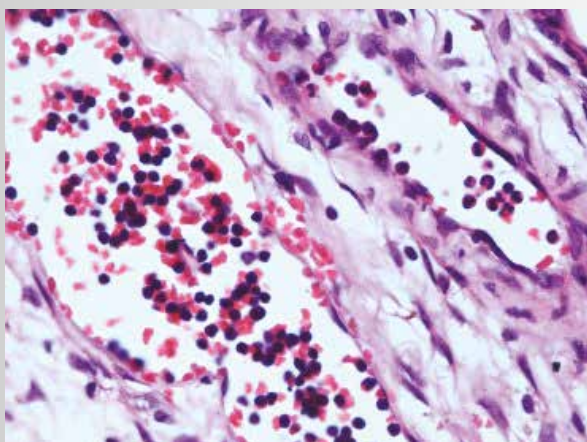


Рис. 5. Стаз лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов в лимфатических сосудах субсерозного слоя подвздошной кишки при «неблагоприятном» развитии НЭК. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10.

Fig. 5. Stasis of lymphocytes and eosinophilic granulocytes in the lymphatic vessels of the subserosal ileal lining under «unfavorable» development of NEC. Staining with hematoxylin and eosin. Oc. 40×10.

ненты базальных мембран и экстрацеллюлярного матрикса. Параллельно с этим повышалось количество полиморфноядерных лейкоцитов.

В СП СО определяли выраженный отек. Известно, что для резорбции отека требуется хорошо действующий лимфатический отток. Однако во всех

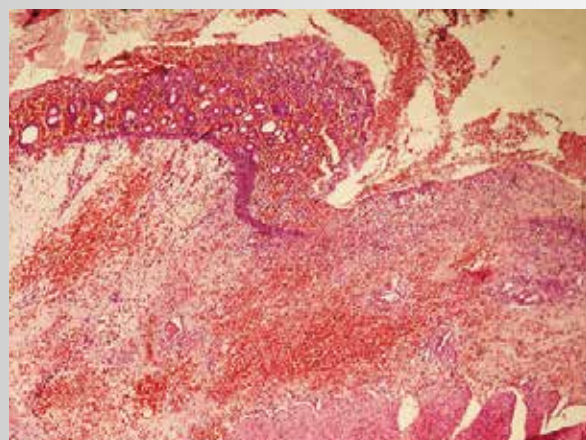


Рис. 6. Фрагмент толстой кишки ребенка с «неблагоприятным» течением НЭК. Сливные геморрагии, деструкция мышечной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 4×10.

Fig. 6. Fragment of the large intestine of a child with an «unfavorable» course of NEC. Drainage hemorrhages, destruction of the muscular plate. Staining with hematoxylin and eosin. Oc. 4×10.

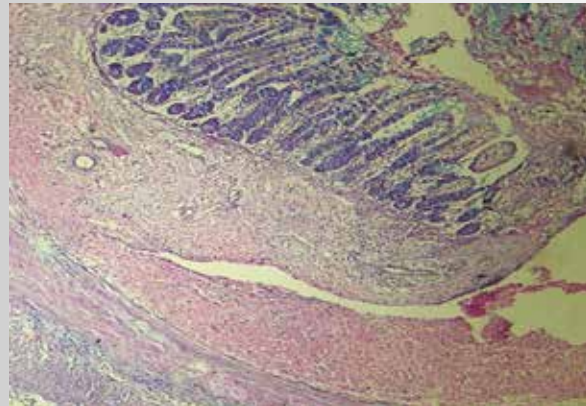


Рис. 7. Язва с подрывным краем в стенке толстой кишки у больного с «неблагоприятным» течением НЭК. Окраска альциановым синим и реактивом Шиффа. Ув. 4×10.

Fig. 7. An ulcer with an undercut edge in the wall of the colon in a patient with an «unfavorable» course of NEC. Coloring with alcian blue and Schiff's reagent. Oc. 4×10.

участках СО как толстой, так и тонкой кишки определяли расстройство крово- и лимфообращения. Повсеместно были расширены сосуды с выраженным стазом эритроцитов. Выявляли геморрагии в СП, обусловленные высокой проницаемостью капилляров и фибриновые тромбы.

Таким образом, при «неблагоприятном» течении диагностировали обструктивный лимфангит,

Таб. 1. Морфологические признаки вариантов течения некротизирующего энтероколита*Tab. 1. Morphological signs of variants of the course of necrotizing enterocolitis*

Слои кишечной стенки	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение
Эпителиальный пласт	Изменение функциональных свойств	Десквамация клеток
Собственная пластинка	Отек, стаз эритроцитов в капиллярах	Отек, геморрагии, лимфангиэктазии со стазом лимфоцитов
Мышечная пластинка	Лизис единичных лейомиоцитов	Очаговая деструкция
Подслизистая основа	Вазоэктазии	Отек, инфильтрация, вазоэктазии, лимфангиэктазии со стазом лимфоцитов
Субсерозный слой	Вазоэктазии, геморрагии	Отек, полнокровие, инфильтрация полиморфноядерными лимфоцитами, лимфангиэктазии
Серозная оболочка	Наложения фибрина	Некроз, наложения фибрина, эритроциты, лейкоциты
Характер изъязвления	Язва с ровными краями	Язвы с подрывтым краем
Лимфоидная ткань	Диффузная лимфоидная ткань и сформированные фолликулы	Лимфоидная ткань представлена незначительно

во многих лимфатических сосудах определяли массы лимфоцитов (Рис. 4,5), что обуславливало нарушение рециркуляции системо-органного уровня.

Лимфатический отек являлся благоприятной почвой для инфицирования, а лимфатические сосуды не выполняли дренажную функцию из-за недостаточности сократительной способности мышечного слоя в условиях системной дезинтеграции кишечника. Дренажное звено – лимфатические капилляры и посткапилляры «срабатывали» лишь в участках с сохраненной структурой СО.

При «неблагоприятном» прогнозе обязательным признаком являлись: деструкция мышечной пластинки СО, инфильтрация подслизистой основы, наличие обширных очагов некроза, а также геморрагии в СП СО, подслизистой основе и в наружном слое мышечной оболочки (Рис.6).

Определяли язвы с подрывтыми краями, проникающие до мышечного слоя (Рис.7), где были отмечены фокусы лизиса, в субсерозном и серозном слоях, диффузную инфильтрацию нейтрофильными гранулоцитами, очаги некроза. На серозной оболочке находили наложения из лейкоцитов, фибрина, эритроцитов.

Таким образом, детальное исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой и толстой кишок при НЭК позволило выделить наиболее характерные признаки «благоприятного» и «неблагоприятного» течения НЭК, которые отражены в таблице 1.

У больных с «неблагоприятным» течением НЭК выявляли незрелость иммунологической реакции. Редко встречающиеся лимфоидные фолликулы не имели герминативных центров, плазмциты не формировались, макрофаги не включались в тканевой иммунный ответ, происходила задержка кругооборота лимфоцитов, обусловленная вазодилатацией, парезом гладкой мышечной ткани, отеком. Адекватный структурно определяемый тканевой иммунный ответ отсутствовал.

Низкое содержание клеток фибробластического ряда – основных продуцентов экстрацеллюлярного матрикса обуславливало структурно-функциональную недостаточность последнего. Взаимосвязь фибробластов из-за выраженного отека, наличия геморрагий, клеток-иммигрантов утрачивалась, что приводило к разобщению эпителиально-стромальных контактов и десквамации эпителия. Это способствовало преобладанию деструктивных и экссудативных процессов, легко распространяющихся как в СО, так и в подслизистой основе. Совокупность данных изменений у больных с «неблагоприятным» течением НЭК трактовали как результат неадекватной сосудисто-тканевой реакции на возросшую микробную нагрузку, а недостаточное развитие местной иммунологической защиты не создавало условий для ограничения очагов деструкций.

Исследование лимфатических сосудов СП СО, подслизистой основы и субсерозного слоя

легло в основу Патента РФ на изобретение №2476159 от 27.02.2013 г. – «Способ прогнозирования течения послеоперационного периода у новорожденных и детей младшего грудного возраста с некротическим энтероколитом».

Заключение

Предложены разные подходы к унифицированности морфологической картины стенки кишечника при НЭК, которые коррелируют со стадиями процесса и ведущими звеньями патогенеза. Представленный анализ гистологических измене-

ний позволяет как в теоретическом, так и в практическом плане прогнозировать направленность исхода заболевания. В работе доказана ведущая роль дренажной функции лимфатического аппарата, которая полностью реструктурирована в операционном материале кишечника пациентов с «неблагоприятным» течением. Изменения клеточного состава, в виде недостаточного количества клеток фибробластического ряда, разобщения эпителиально-стромальных контактов способствуют дальнейшей деструкции стенки кишки с прогрессированием экссудативных процессов.

Список литературы

1. *Lin P.W., Stoll B.J.* Necrotising enterocolitis. *J. Lancet.* 2006; 368:1271–83. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69525-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69525-1)
2. *Blacely M.L.* Postoperative outcomes in very-low-birth weight infants with necrotizing enterocolitis/ *M.L. Blacely, J. Ann. Surg.* 2005; 241 (6):984–94. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000164181.67862.7f>
3. *Henry C.W.* Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *J. Seminars in Perinatology.* 2004; 28 (3):221–33
4. *Подкаменев В.В.* Язвенно-некротический энтероколит у новорожденных / Под ред. проф. В.В. Подкаменева, чл.-кор. РАМН, проф. Е.Г. Григорьева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина»; Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, – 2010. – 244. – С. 163–170
5. *Van Vliet E.O., de Kieviet J.F., Oosterlaan J., van Elburg R.M.* Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birthweight infants: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013; 167:662–8, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.1199>
6. *Merhar S.L., Ramos Y., Meinzen-Derr J., Kline-Fath B.M.* Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr.* 2014; 164:410. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.055>
7. *Strunk T., Inder T., Wang X.Y., Burgner D., Mallard C., Levy O.* Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. *J. Lancet Infect Dis.* 2014; 14:751–62. [doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70710-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70710-8)
8. *Gussenhoven R., Westerlaken R.J., Ophelders D., Jobe A.H., Kemp M.W., Kallapur S.G.* Chorioamnionitis, neuroinflammation, and injury: timing is key in the preterm ovine fetus. *J. Neuroinflammation.* 2018; 15:113. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1149-x>
9. *Козлов Ю.А.* Стриктуры кишечника у новорожденных после некротизирующего энтероколита (пост-нэк стриктуры кишечника)/ Ю.А. Козлов, К.А. Ковальков, Д.М. Чубко, П.Ж. Барадиева, А.Д. Тимофеев, Г.П. Ус, Н.Н. Кузнецова// *Детская хирургия.* – Издательство: «Медицина» Москва, – 2016. – Т.20. – № 6. – с.228–234
10. *Муратов И.Д.* Послеоперационный перитонит у новорожденных. Проблемы диагностики и лечения/ И.Д. Муратов // *Детская хирургия.* – 2006. – № 1. – с. 46–48
11. *Ионушене С.В., Красовская Т.В., Новожилов В.А., Кикина Е.И.* Хирургические осложнения некротического энтероколита у новорожденных детей: патогенетическое обоснование путей профилактики// *Детская хирургия* – 2004. – № 2. – с. 15–198
12. *Smith P.L., Hagberg H., Naylor A.S., Mallard C.* Neonatal peripheral immune challenge activates microglia and inhibits neurogenesis in the developing murine hippocampus. *J. Dev Neurosci.* 2014; 36:119–31. <https://doi.org/10.1159/000359950>
13. *Zonis S., Pechnick R.N., Ljubimov V.A., Mahgerefteh M., Wawrowsky K., Michelsen K.S.* Chronic intestinal inflammation alters hippocampal Neurogenesis. *J. Neuroinflammation.* 2015; 12:65. doi.org/10.1186/s12974-015-0281-0
14. *Vinther A.M., Heegaard P.M., Skovgaard K., Buhl R., Andreassen S.M., Andersen P.H.* Characterization and differentiation of equine experimental local and early systemic inflammation by expression responses of inflammation-related genes in peripheral blood leukocytes. *J. BMC Vet Res.* 2016; 12:83, doi.org/10.1186/s12917-016-0706-8
15. *Hartel C., Hartz A., Pagel J., Rupp J., Stein A., Kribs A.* NOD2 loss-of-function mutations and risks of necrotizing enterocolitis or focal intestinal perforation in very low-birth-weight infants. *J. Inflamm Bowel Dis.* 2016. 22 (2):249–56, [doi: 10.1097/MIB.0000000000000658](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000658)

16. *Holman R. C., Stool B. J., Curns A. T., Yorita K. L., Steiner C. A.* Necrotizing enterocolitis hospitalizations among neonates in the United States. *J. Pediatr Perinat. Epidemiol.* 2006;20:111–124, doi:10.1111/j.1365–3016.2006.00756.x
17. *Gribble F.M., Reimann F.* Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium. *J. Annu Rev Physiol.* 2016;78:277–99. doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115–105439
18. *Sampath V., Menden H., Helbling D., Li. K., Gastonguay A., Ramchandran R.* SIGIRR genetic variants in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J. Pediatrics.* 2015;135 (6):e1530–4, https://doi.org/10.1542/peds.2014–3386
19. *Elgin T. G., Kern S. L., McElroy S. J.* Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis. *J. Clin Ther* 2016; 38 (4):706–15, doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.005
20. *Vongbhavit K., Underwood M. A.* Prevention of necrotizing enterocolitis through manipulation of the intestinal microbiota of the premature infant. *J. Clin Ther.* 2016; 38 (4):716–32, doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.006
21. *Ионушене С. В.* Клинико-морфологическое обоснование патогенеза и тактики лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных детей: дис. на соиск.учен.степ.канд.мед.наук. – М., – 2002. – с.124
22. *Черпалюк Е. А.* Особенности хирургической тактики при некротическом энтероколите у детей: дис. на соиск.учен. степ.канд.мед.наук. – Тюмень, – 2005. -с.118
23. *Balance W. A., Dahms B. B., Shenker N.* Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten year experience. *J. Pediatrics.* 1990;117: S6 – S13. doi.org/10.1016/s0022–3476 (05) 81124–2.

References

1. *Lin P. W., Stoll B. J.* Necrotising enterocolitis. *J. Lancet.* 2006; 368:1271–83. https://doi.org/10.1016/s0140–6736 (06) 69525–1
2. *Blacely M. L.* Postoperative outcomes in very-low-birth weight infants with necrotizing enterocolitis/ M. L. Blacely. *J. Ann. Surg.* 2005;241 (6):984–94. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000164181.67862.7f
3. *Henry C. W.* Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *J. Seminars in Perinatology.* 2004; 28 (3):221–33
4. *Podkamenev V. V.* Ulcerative-necrotic enterocolitis in newborns. Ed. prof. V. V. Podkameneva, member of corp. RAMS, prof. E. G. Grigoriev. Moscow: Public Corporation «Medicine»; Irkutsk: NTSRVH SO RAMS, 2010:244:163–70. (in Russ)
5. *Van Vliet E. O., de Kieviet J. F., Oosterlaan J., van Elburg R. M.* Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birthweight infants: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013;167:662–8, https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.1199
6. *Merhar S. L., Ramos Y., Meinen-Derr J., Kline-Fath B. M.* Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr.* 2014;164:410. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.055
7. *Strunk T., Inder T., Wang X. Y., Burgner D., Mallard C., Levy O.* Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. *J. Lancet Infect Dis.* 2014; 14:751–62. doi.org/10.1016/s1473–3099 (14) 70710–8
8. *Gussenhoven R., Westerlaken R. J., Ophelders D., Jobe A. H., Kemp M. W., Kallapur S. G.* Chorioamnionitis, neuroinflammation, and injury: timing is key in the preterm ovine fetus. *J. Neuroinflammation.* 2018;15:113. https://doi.org/10.1186/s12974-018-1149-x
9. *Kozlov Yu. A.* Intestinal striations in newborns after necrotizing enterocolitis (post-nect of intestinal stricture). Yu. A. Kozlov, K. A. Kovalkov, D. M. Chubko, P. Zh. Baradieva, A. D. Timofeev, G. P. Us, N. N. Kuznetsova. *Children’s surgery.* – Publisher: «Medicine» Moscow. 2016; 20 (6):228–34. (in Russ)
10. *Muratov I. D.* Postoperative peritonitis in newborns. Problems of diagnosis and treatment. ID Muratov. *Children’s surgery.* 2006;1: 46–8. (in Russ)
11. *Ionushene S. V., Krasovskaya T. V., Novozhilov V. A., Kikina E. I.* Surgical complications of necrotizing enterocolitis in newborn children: pathogenetic justification of prevention routes. *Pediatric surgery.* 2004; 2: 15–198. (in Russ)
12. *Smith P. L., Hagberg H., Naylor A. S., Mallard C.* Neonatal peripheral immune challenge activates microglia and inhibits neurogenesis in the developing murine hippocampus. *J. Dev Neurosci.* 2014; 36:119–31. https://doi.org/10.1159/000359950
13. *Zonis S., Pechnick R. N., Ljubimov V. A., Mahgerefteh M., Wawrowsky K., Michelsen K. S.* Chronic intestinal inflammation alters hippocampal Neurogenesis. *J. Neuroinflammation.* 2015;12:65. doi.org/10.1186/s12974-015-0281-0
14. *Vinther A. M., Heegaard P. M., Skovgaard K., Buhl R., Andreassen S. M., Andersen P. H.* Characterization and differentiation of equine experimental local and early systemic inflammation by expression responses of inflammation-related genes in peripheral blood leukocytes. *J. BMC Vet Res.* 2016;12:83, doi.org/10.1186/s12917-016-0706-8
15. *Hartel C., Hartz A., Pagel J., Rupp J., Stein A., Kribs A.* NOD2 loss-of-function mutations and risks of necrotizing enterocolitis or focal intestinal perforation in very low-birth-weight infants. *J. Inflamm Bowel Dis.* 2016. 22 (2):249–56, doi: 10.1097/MIB.0000000000000658

16. Holman R. C., Stool B. J., Curns A. T., Yorita K. L., Steiner C. A. Necrotizing enterocolitis hospitalizations among neonates in the United States. *J. Pediatr Perinat. Epidemiol.* 2006;20:111–124, doi:10.1111/j.1365–3016.2006.00756.x
17. Gribble F.M., Reimann F. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium. *J. Annu Rev Physiol.* 2016;78:277–99. doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115–105439
18. Sampath V., Menden H., Helbling D., Li K., Gastonguay A., Ramchandran R. SIGIRR genetic variants in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J. Pediatrics.* 2015;135 (6):e1530–4, https://doi.org/10.1542/peds.2014–3386
19. Elgin T.G., Kern S.L., McElroy S.J. Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis. *J. Clin Ther* 2016; 38 (4):706–15, doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.005
20. Vongbhavit K., Underwood M.A. Prevention of necrotizing enterocolitis through manipulation of the intestinal microbiota of the premature infant. *J. Clin Ther.* 2016; 38 (4):716–32, doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.006
21. Ionushene S. V. Clinico-morphological substantiation of pathogenesis and tactics of treatment of necrotizing enterocolitis in newborn children: dis. for the degree of Candidate of Medical Sciences. Moscow. 2002;124 (in Russ)
22. Cherpalyuk E.A. Features of surgical tactics in necrotizing enterocolitis in children: dis. for the degree of Candidate of Medical Sciences.-Tyumen. 2005;118 (in Russ)
23. Balance W.A., Dahms B.B., Shenker N. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten year experience. *J Pediatrics.* 1990;117: S6 – S13. doi.org/10.1016/s0022–3476 (05) 81124–2

Авторы

<p>КАРПОВА Ирина Юрьевна <i>Irina Yu. KARPOVA</i></p>	<p>Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детской хирургии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1; E-Mail: ikarpova73@mail.ru, тел. +7 (951) 901 20 65 <i>Dr. Sci. (Med.), associate professor, professor of the Department of Pediatric Surgery, Privolzhskiy research medical university; 10/1, pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005, E-Mail: ikarpova73@mail.ru, tel. +7 (951) 901 20 65</i></p>
<p>ПАРШИКОВ Вячеслав Владимирович <i>Vyacheslav V. PARSHIKOV</i></p>	<p>Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой детской хирургии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 <i>Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Pediatric Surgery, Privolzhskiy research medical university; 10/1, pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005</i></p>
<p>ШИРОКОВА Наталья Юрьевна <i>Natalia Yu. SHIROKOVA</i></p>	<p>Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник группа патологической анатомии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 <i>Cand. sci. (Biol.), senior researcher, pathological anatomy group, Privolzhskiy research medical university; 10/1, pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005</i></p>
<p>ПЯТОВА Евгения Дмитриевна <i>Evgenia D. PYATOVA</i></p>	<p>Старший преподаватель кафедры медицинской физики и информатики, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 <i>Senior lecturer of the Department of Medical Physics and Informatics, Privolzhskiy research medical university; 10/1, pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005</i></p>
<p>МОЛЧАНОВА Дарья Васильевна <i>Daria V. MOLCHANOVA</i></p>	<p>Врач – детский хирург, Детская городская клиническая больница №27, Нижний Новгород, 603035, г. Нижний Новгород, улица Ярошенко, 7 А <i>Doctor – pediatric surgeon, Children’s City Clinical Hospital No. 27; 7A, Yaroshenko st., Nizhny Novgorod, 603035</i></p>
<p>БЕБЕНИНА А.А. <i>BEVENINA A. A.</i></p>	<p>Студентка 6 курса педиатрического факультета, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 <i>6th year student of the Pediatric Faculty, Privolzhskiy research medical university; 10/1, pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005</i></p>