

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.171>**КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРЕМЕННЫЕ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В АСПЕКТЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Обзор

Тягушева Е.Н.<sup>1,\*</sup>, Науменко Е.И.<sup>2</sup><sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-1193-3178;<sup>2</sup>ORCID : 0000-0002-5332-8240;<sup>1,2</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (evgenia.tyagusheva[at]yandex.ru)

**Аннотация**

НЭК является одним из наиболее распространенных желудочно-кишечных неотложных состояний, возникающих у детей с экстремально низкой (ЭНМТ<1000 гр.) и очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ<1500 гр.). Это потенциально смертельное желудочно-кишечное заболевание, часто наблюдаемое в отделениях интенсивной терапии по всему миру. Частота НЭК до 11% у детей ОНМТ и до 22% у детей ЭНМТ. Общий уровень смертности младенцев с диагнозом НЭК составляет 23,5%, при этом самый высокий уровень смертности – 50,9%. Оптимальное лечение и своевременная диагностика НЭК остаются сложной задачей и требуют междисциплинарного подхода. Решение о выборе хирургических методов лечения НЭК, помимо обнаружения пневмоперитонеума, широко признанного показания к операции, является трудным и часто отражает опасения по поводу ухудшения клинического состояния, несмотря на максимальную консервативную терапию. В настоящее время критерии определения показаний к хирургическому вмешательству не полностью унифицированы, и врачи могут по-разному оценивать результаты. Кроме того, существуют определенные разногласия в отношении сроков операции, хирургических методов и послеоперационного ухода. Данная обзорная работа демонстрирует актуальность изучения факторов риска применения хирургического вмешательства при НЭК для помощи врачам практического здравоохранения в аспекте прогнозирования хирургического лечения в наше время, когда биомаркеры НЭК активно разрабатываются, но недостаточно точны для диагностики и предикции тяжести НЭК.

**Ключевые слова:** некротизирующий энтероколит, недоношенные дети, фактор риска, переменные.

**CLINICAL VARIABLES AFFECTING THE DEVELOPMENT OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN PRETERM NEWBORNS IN THE ASPECT OF PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SURGICAL INTERVENTION**

Review article

Tyagusheva E.N.<sup>1,\*</sup>, Naumenko E.I.<sup>2</sup><sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-1193-3178;<sup>2</sup>ORCID : 0000-0002-5332-8240;<sup>1,2</sup> N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

\* Corresponding author (evgenia.tyagusheva[at]yandex.ru)

**Abstract**

NEC is one of the most common gastrointestinal emergencies, occurring in children with extremely low (ELBW<1000 g) and very low birth weight (ELBW<1500 g). It is a potentially fatal gastrointestinal disease frequently seen in intensive care units worldwide. The incidence of NEC is up to 11% in VLBW infants and up to 22% in ELBW infants. The overall mortality rate of infants diagnosed with NEC is 23.5%, with the highest mortality rate of 50.9%. Optimal treatment and timely diagnosis of NEC remains a challenge and requires a multidisciplinary approach. The decision to opt for surgical treatment of NEC, in addition to the detection of pneumoperitoneum, a widely recognized indication for surgery, is difficult and often reflects concerns about worsening clinical deterioration despite maximal conservative therapy. Currently, the criteria for determining the indication for surgery are not fully harmonized and clinicians may differ in their evaluation of outcomes. In addition, there is some disagreement regarding timing of surgery, surgical techniques, and postoperative care. This review paper demonstrates the relevance of studying risk factors for surgical intervention in NEC to assist practitioners in the prognostic aspect of surgical treatment at a time when biomarkers of NEC are being actively developed but are not accurate enough to diagnose and predict the severity of NEC.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis, preterm newborns, risk factor, variables.

**Введение**

НЭК-серьезное заболевание новорожденных, сопровождающееся воспалением и некрозом кишечника [1], [2], [3], [4], [5]. Впервые сообщение о данном заболевании опубликовано в 1952 г. [6], а первая работа, описывающая клинические и рентгенологические данные НЭК была написана в 1960-х годах [7]. Как правило, болезнь развивается в первые две недели жизни, однако у 16% пациентов возникает сразу после рождения [4], [39]. Любой отдел желудочно-кишечного тракта новорожденного восприимчив к развитию НЭК, но наиболее часто процесс локализуется в дистальном отделе тонкой кишки и проксимальном отделе толстой кишки на стыке двух систем регионального

мезентериального кровоснабжения. В зависимости от объема повреждения кровотока различают сегментарную, диффузную, панинтестинальную и мультифокальную формы заболевания [8]. Был выявлен ряд факторов риска, которые в результате взаимодействия способствуют развитию этого заболевания. Глубокое понимание факторов риска имеет важное значение для профилактики, диагностики и ведения НЭК у недоношенных новорожденных детей.

Цель обзора. Систематизировать доступную, актуальную литературу для оценки распространенности хирургического вмешательства, определения перинатальных, клинических и лабораторных параметров, связанных с повышенным риском операции, имеющие прогностическую значимость в аспекте состояния пациентов с высоким риском необходимости хирургического лечения у недоношенных новорожденных с НЭК.

Представленная работа основана на подробном изучении и анализе современных, доступных научных данных по течению НЭК у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, особенности определения хирургического вмешательства НЭК у данного континента, а также внедрение современных шкал прогнозирования развития. Поиск литературы произведен в базах данных PubMed, MEDLINE, Google Scholar, Elibrary, Research Gate, medRxiv. Поиск выявил 81100 полнотекстовых научных трудов. После проверки названий и аннотаций 42 статьи были восстановлены в полнотекстовом виде и проверены на соответствие критериям.

### **Традиционное понимание некротизирующего энтероколита**

НЭК-состояние, требующее интенсивной и тщательной оценки для выявления случаев перфорации кишечника или клинического ухудшения, которые могут представлять неотложную хирургическую помощь [3]. Исследования, проведенные в США, показали, что уровень заболеваемости НЭК составил 7-10,7% [9], 4,87% в Китае [10], 25,4% в Аддис-Абебе (Эфиопия) [11] и 9,7% в Гурадже (Эфиопия) [12]. Исследование, проведенное в Индонезии [13], показало, что у 10% доношенных новорожденных был НЭК. По частоте среди всех пациентов, получавших лечение в неонатальных реанимационных отделениях г. Минска, НЭК отмечен у 3,97% недоношенных с ЭНМТ, у 3,63% с ОНМТ, и у 1,5% пациентов с массой тела свыше 1500 грамм. Общая летальность пациентов с хирургическими стадиями НЭК, получавших лечение в РНПЦ детской хирургии, в группе недоношенных новорожденных составила 28,08%, в том числе в группе с массой тела ниже 1500 грамм-24,47%, что составило 80% от числа умерших недоношенных [14]. Однако эти данные нельзя считать полными, т.к. отсутствует единый региональный регистр новорожденных с НЭК.

Дети, родившиеся преждевременно, особенно до 32 недель беременности, имеют более высокий риск развития НЭК [13], [15]. Гипотензия и другие состояния, влияющие на приток крови к кишечнику, могут быть потенциальными триггерами возникновения. Инфекции и воспаление, как системные, так и местные, играют центральную роль в развитии НЭК. Бактериальная контаминация в пищеварительном тракте может вызвать воспалительную реакцию, которая способствует патофизиологическому процессу НЭК. Искусственное вскармливание, особенно у недоношенных детей, связано с повышенным риском развития НЭК. Важность обеспечения исключительно грудного вскармливания и медленного введения продуктов питания для защиты здоровья кишечника новорожденного [15].

Кишечный микробиом недоношенных детей отличается и менее разнообразен, чем у доношенных детей. Микробный дисбиоз при НЭК изменяет развитие врожденных Т-клеток, учитывая известное влияние микробиома на созревание, активацию и экспансию врожденных Т-клеток посредством изменений микробных антигенов и модуляции микроокружения слизистой оболочки. Уровни врожденных Т-клеток у недоношенных детей отрицательно коррелируют с гестационным возрастом, но механизм до сих пор неизвестен. Микробиом кишечника у недоношенных детей является переходным и отличается от доношенных, но неясно, как именно измененный микробиом кишечника влияет на врожденные Т-клетки у недоношенных детей [16], [17], [18], [19], [20].

Существенный вклад в изучение патогенеза и факторов риска развития НЭК внесли Подкаменев В.В., Подкаменев А.В., Новожилов В.А. (2010), Н.У. Zhang, F. Wang (2013) [25], [26], [27], [28]. В качестве ведущего механизма патогенеза НЭК рассматривается нарушение кровоснабжения кишечника, которое приводит к ишемии и воспалению [18], [30], [31], [32].

В настоящее время активно применяется классификация НЭК по стадиям течения, предложенная Bell et al. (1978), которая объединяет клинические и рентгенологические проявления ребенка и классифицирует НЭК на I, II и III стадии в зависимости от тяжести. В 1986 году Клигман и Уолш модифицировали и усовершенствовали шкалу Белла и широко использовали ее для оценки тяжести заболевания и руководства лечением [13]. Стадирование Bell не является четким определением случая, это может привести к завышенной или заниженной оценке НЭК, как сообщалось в недавнем шведском когортном исследовании [33]. Ни одна классификация не учитывает исходный риск, особенно гестационный возраст, который является основным фактором риска, влияющим на базовый риск развития НЭК.

Определение основных маркеров прогрессирования и точек возможного предположения раннего хирургического вмешательства в лечении НЭК может способствовать не только улучшению результатов выхаживания детей данного контингента и профилактике данного заболевания, но и дальнейшему развитию неонатологии и хирургии новорожденных.

### **Клинические переменные, имеющие прогностическую значимость в аспекте хирургического вмешательства НЭК**

НЭК у недоношенных новорожденных детей нередко может приводить к неблагоприятному исходу. Знание наиболее ранних предикторов НЭК позволит уменьшить вероятность его развития. Исследования Zouari M. et al. показало, что гестационный возраст <32 недель, APGAR<8, ОНМТ, тяжелая тромбоцитопения, 3-я стадия Белла и сепсис во время госпитализации были прогностическими факторами смертности у новорожденных с НЭК. Эти факторы были бы полезны для уточнения методов лечения для улучшения исходов заболевания [34], [35], [36].

Многомерная логистическая регрессия (исследование было проведено на 292 ребенке) выявила значимость четырех предикторов развития НЭК у недоношенных детей с ОНМТ при рождении: температура ( $p=0,003$ ), оценка по

шкале APGAR через 5 минут ( $p=0,004$ ), искусственное вскармливание ( $p=0,007$ ) и гестационный сахарный диабет ( $p=0,033$ ). Это исследование предоставляет жизненно важный инструмент для оценки риска развития НЭК в этой популяции, потенциально улучшая раннее вмешательство и выживаемость детей. Однако для практического применения необходимы клиническая валидация и дальнейшие исследования [37]. Liu X. et al. [38] при помощи многомерного логистического регрессионного анализа показали, что асфиксия новорожденных, сепсис, шок, гипоальбуминемия, тяжелая анемия и искусственное вскармливание были независимыми факторами риска развития НЭК у детей с ОНМТ и ЭНМТ ( $p<0,05$ ).

Гематологические изменения при НЭК активно исследуются на предмет их потенциальной роли в качестве биомаркеров. Характер и тяжесть гематологических нарушений коррелируют с быстрым прогрессированием, необходимостью хирургического вмешательства, повышенным риском смертности и заболеваемости. Тромбоцитопения в начале НЭК была независимым предиктором хирургического вмешательства у крайне недоношенных детей. Стойкая тромбоцитопения и лимфопения через 72 ч и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) через 48 ч после начала НЭК предсказывали хирургическое вмешательство у младенцев в возрасте от 28 до <32 недель. Стойкая тромбоцитопения через 24 ч после начала НЭК была предиктором смертности у младенцев, перенесших оперативное вмешательство [31], [35], [38]. А также была проведена оценка некоторых показателей цитокинового статуса у новорожденных с НЭК. В результате проведения сравнительного анализа уровней провоспалительных цитокинов у новорожденных с НЭК было установлено, что независимо от стадии у всех новорожденных с НЭК отмечалось достоверное повышение TNF- $\alpha$  и IL-6 и менее выраженное повышение IL-1 $\beta$  [39].

В исследовании группы авторов были проспективно собраны перинатальные, клинические и лабораторные переменные до начала НЭК и впоследствии сравнены между младенцами, проходившими медикаментозное или хирургическое лечение. Отсутствие полноценного энтерального питания до клинического начала и поздний сепсис в течение 72 ч до клинического начала были связаны с развитием НЭК, требующего хирургического вмешательства. Низкий уровень бикарбоната в сыворотке крови за 3 дня до начала заболевания и открытый артериальный проток, для лечения которого вводили ибупрофен, предсказывают хирургический НЭК.

В 2024 году Elsayed Y. et al. была проделана работа, направленная на оценку чувствительности и специфичности клинических, лабораторных и рентгенологических маркеров и выполненного неонатологом ультразвукового исследования кишечника для лечебных мероприятий у недоношенных новорожденных с НЭК. Всего было обследовано 111 новорожденных. Интегрированная модель кумулятивной выраженности ультразвуковых маркеров, респираторной и гемодинамической нестабильности, воспаления брюшной стенки и СРБ>16 мг/л имела площадь под кривой AUC 0,89 для диагностики НЭК, требующего хирургического вмешательства.-диагностическим признаком НЭК, требующего вмешательства [40].

Наиболее ранние пренатальные предикторы НЭК у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 нед.: повышение уровня СРБ в крови матери перед родами, рост во время беременности патогенной микрофлоры, особенно фекального энтерококка, кесарево сечение, особенно по поводу ухудшения состояния плода; постнатальные предикторы НЭК: более низкая концентрация СА у недоношенных детей в первые 30 ч жизни, применение дексаметазона в неонатальном периоде [41], [42].

В континууме авторы определили малый гестационный возраст, отсутствие назначения кортикостероидов матерью, раннее начало НЭК, гемодинамически значимый ОАП, при котором назначался ибупрофен, и низкий уровень бикарбоната как независимые предикторы хирургического вмешательства у недоношенных детей с НЭК <30 недель. Так, результаты могут помочь врачу практического здравоохранения выявлять младенцев с повышенным риском НЭК, требующий хирургического вмешательства, что потенциально приведет к более ранней консультации хирурга, дополнительной диагностике [30], [36].

### Заключение

Проблема НЭК у новорожденных, особенно недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ, остается актуальной и недостаточно изученной. Подробное исследование факторов риска возникновения, симптомов, специфики развернутой картины, а также определения специфических биомаркеров данного заболевания будет способствовать не только профилактике патологии, но и улучшению результатов лечения новорожденных. Оптимальное лечение и своевременная диагностика НЭК остаются сложной задачей и требуют междисциплинарного подхода. Перспективным исследованием по проблематике нарастающего числа случаев НЭК у недоношенных детей следует считать дальнейший поиск факторов риска возникновения НЭК для реализации более ранней диагностики и профилактики жизнеугрожающих состояний.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Hu X. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management / X. Hu, et al. // Pediatric Surgery International. — 2024. — 1. — p. 32.

2. Kang C. Simple scoring system that predicts the need for surgical intervention in infants with necrotizing enterocolitis / C. Kang, et al. // Archives of Medical Research. — 2023. — 1. — p. 37-44.
3. el Manouni S. Predictive factors for surgical treatment in preterm neonates with necrotizing enterocolitis: a multicenter case-control study / S. el Manouni, S. el Hassani, et al. // European journal of pediatrics. — 2021. — 180. — p. 617-625.
4. Abebe M. Risk factors of necrotizing enterocolitis among neonates admitted to the neonatal intensive care unit at the selected public hospitals in southern Ethiopia / M. Abebe // Frontiers in Pediatrics. — 2024. — 12.
5. Саркисян Е.А. Современные подходы к профилактике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных / Е.А. Саркисян, П.В. Шумилов, К.В. Никогосян и др. // Вопросы детской диетологии. — 2022. — 3. — с. 20-29.
6. Schmd K.O. Enterocolitis ulcerosa necroticans / K.O. Schmd // Osterr Z Kinderheilkd Kinderfuersorge. — 1952. — 8.
7. Berdon W.E. Necrotizing enterocolitis in the premature infant / W.E. Berdon, H. Grossman, D.H. Baker // Radiology. — 1964. — 83.
8. Брыксина Е.Ю. Функциональная патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у недоношенных: патогенетические аспекты развития микроаспирации желудочного содержимого / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин // Вестник РУДН, серия Медицина. — 2015. — 3. — с. 107-114.
9. DeRienzo C. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis / C. DeRienzo, P.B. Smith // Early Hum Dev. — 2014. — 5.
10. Zhang L. Risk factors for necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a case-control study in southwest China / L. Zhang, X. Lie // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2019. — 32. — p. 896-901.
11. Mekonnen S.M. The prevalence of necrotizing enterocolitis and associated factors among enteral fed preterm and low birth weight neonates admitted in selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study / S.M. Mekonnen, D.M. Bekele, F.A. Fenta et al. // Glob Pediatr Health. — 2021. — 8.
12. Temere B.C. Necrotizing enterocolitis and its predictors among preterm neonates admitted in neonatal intensive care units of Gurage zone public hospitals, Southwest Ethiopia / B.C. Temere, A.A. Mewahegn, B.T. Zewudie et al. // Pediatric Health Med Ther. — 2022. — 13.
13. Nita R. Necrotizing enterocolitis in preterm newborn with a history of maternal COVID-19: a case report / R. Nita, F. Matulatan // Radiol Case Rep. — 2022. — 17.
14. Севковская И.А. Некротизирующий энтероколит новорожденных – анализ распространенности и летальности / И.А. Севковская, А.А. Свирский, А.М. Махлин и др. // Молодежный сборник научных статей "Научные стремления"; — Вып. 20. — Москва: «Научные стремления», 2016.
15. Campos-Martinez A.M. Evaluation of risk and preventive factors for necrotizing enterocolitis in premature newborns. A systematic review of the literature / A.M. Campos-Martinez // Frontiers in Pediatrics. — 2022. — 10.
16. Pammi M. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis / M. Pammi // Microbiome. — 2017. — 5. — p. 1-15.
17. Liu J. Role of innate T cells in necrotizing enterocolitis / J. Liu // Frontiers in Immunology. — 2024. — 15.
18. Putra R.A. Analysis of Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis (NEC) in Newborns: A Systematic Literature Review / R.A. Putra // Scientific Journal of Pediatrics. — 2024. — 1. — p. 52-58.
19. Papotto P.H. Crosstalk between gammadelta T cells and the microbiota / P.H. Papotto, B. Yilmaz // Nat. Microbiol. — 2021. — 6. — p. 1110-1128.
20. Godfrey D.I. The biology and functional importance of MAIT cells / D.I. Godfrey // Nature immunology. — 2019. — 9. — p. 1110-1128.
21. La Rosa P.S. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut / P.S. La Rosa // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2014. — 34. — p. 12522-12527.
22. Wingender G. Intestinal microbes affect phenotypes and functions of invariant natural killer T cells in mice / G. Wingender // Gastroenterology. — 2012. — 2. — p. 418-428.
23. Olszak T. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function / T. Olszak // Science. — 2012. — 6080. — p. 489-493.
24. Zeng S. Gut virome: The next frontier in the treatment of necrotizing enterocolitis / S. Zeng // Chinese Medical Journal. — 2024. — 10.
25. Болотов Ю.Н. Место эндогенных антимикробных полипептидов в воспалительном процессе у детей / Ю.Н. Болотов, С.В. Минаев, А.Н. Обедин и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2010. — 3. — с. 81-83.
26. Morokuma X. S. Li Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome / X. S. Li Morokuma, K. Fukushima // BMC Pregnancy Childbirth. — 2011. — 22.
27. Подкамнев В.В. Патогенез развития язвенно-некротического энтероколита у новорожденных / В.В. Подкамнев, В.А. Новожилов, А.В. Подкамнев // Детская хирургия. — 2001. — 4. — с. 23-27.
28. Zhang H.Y. An experimental study of acute neonatal enterocolitis / H.Y. Zhang // Chin Med. — 2013. — 126. — p. 1771-1778.
29. Щербинин Р.Л. Заболеваемость, исходы и летальность при некротизирующем энтероколите у новорожденных / Р.Л. Щербинин, В.А. Вечеркин, С.Г. Резван и др. // ВНМТ. — 2012. — 2.
30. Manouni S. Predictive factors for surgical treatment in preterm neonates with necrotizing enterocolitis: a multicenter case-control study / S. Manouni // European journal of pediatrics. — 2022. — 186.
31. Хворостов И.Н. Прогнозирование исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных детей / И.Н. Хворостов, О.Н. Дамиров, И.Е. Смирнов и др. // Вестник ВолГМУ. — 2013. — 3. — с. 106-109.
32. Ким Л.В. Опыт лечения некротизирующего энтероколита в Томской области / Л.В. Ким, В.А. Желев, А.А. Романова // Российский педиатрический журнал. — 2022. — 3.

33. Challis P. Validation of the diagnosis of necrotising enterocolitis in a Swedish population-based observational study / P. Challis, L. Larsson, F. Serenius // *Acta Paediatr.* — 2019. — 108. — p. 835-841.
34. Zouari M. Predictive factors for mortality in pre-term neonates with necrotizing enterocolitis: a retrospective cohort study / M. Zouari // *Surgical Infections.* — 2023. — 1. — p. 52-57.
35. Mani S. Do hematological biomarkers predict surgical necrotizing enterocolitis? / S. Mani, P. M. Garg // *Pediatric Research.* — 2024. — 1. — p. 1-3.
36. Shang S. Neurodevelopmental impairment following surgical necrotizing enterocolitis with gestational age  $\geq$  28 weeks: who is at risk? / S. Shang // *Pediatric Surgery International.* — 2024. — 1. — p. 1-11.
37. Feng B. A prediction model for neonatal necrotizing enterocolitis in preterm and very low birth weight infants / B. Feng, Z. Zhang, Q. Wei et al. // *Front Pediatr.* — 2023. — 18.
38. Liu X. Establishment of a nomogram model for predicting necrotizing enterocolitis in very preterm infants / X. Liu // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics.* — 2022. — 7. — p. 778-785.
39. Насиров С.Р. Некоторые показатели цитокинового статуса у новорожденных с некротическим энтероколитом / С.Р. Насиров // *Российский педиатрический журнал.* — 2022. — 1.
40. Elsayed Y. A Novel Integrated Clinical–Biochemical–Radiological and Sonographic Classification of Necrotizing Enterocolitis / Y. Elsayed // *American Journal of Perinatology.* — 2024. — 1.
41. Серова О.Ф. Предикторы некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель / О.Ф. Серова, А.С. Петрова, А.С. Грызунова и др. // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* — 2023. — 1. — с. 35-43.
42. Kang C. Simple scoring system that predicts the need for surgical intervention in infants with necrotizing enterocolitis / C. Kang // *Archives of Medical Research.* — 2023. — 1. — p. 37-44.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Hu X. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management / X. Hu, et al. // *Pediatric Surgery International.* — 2024. — 1. — p. 32.
2. Kang C. Simple scoring system that predicts the need for surgical intervention in infants with necrotizing enterocolitis / C. Kang, et al. // *Archives of Medical Research.* — 2023. — 1. — p. 37-44.
3. el Manouni S. Predictive factors for surgical treatment in preterm neonates with necrotizing enterocolitis: a multicenter case-control study / S. el Manouni, S. el Hassani, et al. // *European journal of pediatrics.* — 2021. — 180. — p. 617-625.
4. Abebe M. Risk factors of necrotizing enterocolitis among neonates admitted to the neonatal intensive care unit at the selected public hospitals in southern Ethiopia / M. Abebe // *Frontiers in Pediatrics.* — 2024. — 12.
5. Sarkisjan E.A. Sovremennye podhody k profilaktike nekrotizirujushego enterokolita u nedonoshennyh novorozhdennyh [Modern approaches to the prevention of necrotizing enterocolitis in premature newborns] / E.A. Sarkisjan, P.V. Shumilov, K.V. Nikogosjan et al. // *Questions of children's dietetics.* — 2022. — 3. — p. 20-29. [in Russian]
6. Schmd K.O. Enterocolitis ulcerosa necroticans / K.O. Schmd // *Osterr Z Kinderheilkd Kinderfuersorge.* — 1952. — 8.
7. Berdon W.E. Necrotizing enterocolitis in the premature infant / W.E. Berdon, H. Grossman, D.H. Baker // *Radiology.* — 1964. — 83.
8. Bryksina E.Ju. Funktsional'naja patologija verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u nedonoshennyh: patogeneticheskie aspekty razvitija mikroaspiratsii zheludochnogo soderzhimogo [Functional pathology of the upper gastrointestinal tract in premature infants: pathogenetic aspects of the development of microaspiration of gastric contents] / E.Ju. Bryksina, V.S. Bryksin // *Bulletin of the RUDN, Medicine series.* — 2015. — 3. — p. 107-114. [in Russian]
9. DeRienzo C. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis / C. DeRienzo, P.B. Smith // *Early Hum Dev.* — 2014. — 5.
10. Zhang L. Risk factors for necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a case-control study in southwest China / L. Zhang, X. Lie // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2019. — 32. — p. 896-901.
11. Mekonnen S.M. The prevalence of necrotizing enterocolitis and associated factors among enteral fed preterm and low birth weight neonates admitted in selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study / S.M. Mekonnen, D.M. Bekele, F.A. Fenta et al. // *Glob Pediatr Health.* — 2021. — 8.
12. Temere B.C. Necrotizing enterocolitis and its predictors among preterm neonates admitted in neonatal intensive care units of Gurage zone public hospitals, Southwest Ethiopia / B.C. Temere, A.A. Mewahegn, B.T. Zewudie et al. // *Pediatric Health Med Ther.* — 2022. — 13.
13. Nita R. Necrotizing enterocolitis in preterm newborn with a history of maternal COVID-19: a case report / R. Nita, F. Matulatan // *Radiol Case Rep.* — 2022. — 17.
14. Sevkovskaja I.A. Nekrotizirujuschij enterokolit novorozhdennyh – analiz rasprostranennosti i letal'nosti [Necrotizing enterocolitis of newborns – analysis of prevalence and mortality] / I.A. Sevkovskaja, A.A. Svirskij, A.M. Mahlin et al. // *Youth collection of scientific articles "Scientific aspirations";* — Issue 20. — Moskva: «Nauchnye stremlenija», 2016. [in Russian]
15. Campos-Martinez A.M. Evaluation of risk and preventive factors for necrotizing enterocolitis in premature newborns. A systematic review of the literature / A.M. Campos-Martinez // *Frontiers in Pediatrics.* — 2022. — 10.
16. Pammi M. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis / M. Pammi // *Microbiome.* — 2017. — 5. — p. 1-15.
17. Liu J. Role of innate T cells in necrotizing enterocolitis / J. Liu // *Frontiers in Immunology.* — 2024. — 15.
18. Putra R.A. Analysis of Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis (NEC) in Newborns: A Systematic Literature Review / R.A. Putra // *Scientific Journal of Pediatrics.* — 2024. — 1. — p. 52-58.
19. Pappotto P.H. Crosstalk between  $\gamma$  T cells and the microbiota / P.H. Pappotto, B. Yilmaz // *Nat. Microbiol.* — 2021. — 6. — p. 1110-1128.

20. Godfrey D.I. The biology and functional importance of MAIT cells / D.I. Godfrey // *Nature immunology*. — 2019. — 9. — p. 1110-1128.
21. La Rosa P.S. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut / P.S. La Rosa // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2014. — 34. — p. 12522-12527.
22. Wingender G. Intestinal microbes affect phenotypes and functions of invariant natural killer T cells in mice / G. Wingender // *Gastroenterology*. — 2012. — 2. — p. 418-428.
23. Olszak T. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function / T. Olszak // *Science*. — 2012. — 6080. — p. 489-493.
24. Zeng S. Gut virome: The next frontier in the treatment of necrotizing enterocolitis / S. Zeng // *Chinese Medical Journal*. — 2024. — 10.
25. Bolotov Ju.N. Mesto endogennyh antimikrobnih polipeptidov v vospalitel'nom protsesse u detej [The place of endogenous antimicrobial polypeptides in the inflammatory process in children] / Ju.N. Bolotov, S.V. Minaev, A.N. Obedin et al. // *Medical Bulletin of the North Caucasus*. — 2010. — 3. — p. 81-83. [in Russian]
26. Morokuma X. S. Li Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome / X. S. Li Morokuma, K. Fukushima // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2011. — 22.
27. Podkamnev V.V. Patogenez razvitiya jazvenno-nekroticheskogo enterokolita u novorozhdennyh [Pathogenesis of ulcerative necrotic enterocolitis in newborns] / V.V. Podkamnev, V.A. Novozhilov, A.V. Podkamnev // *Pediatric Surgery*. — 2001. — 4. — p. 23-27. [in Russian]
28. Zhang H.Y. An experimental study of acute neonatal enterocolitis / H.Y. Zhang // *Chin Med*. — 2013. — 126. — p. 1771-1778.
29. Scherbinin R.L. Zabolevaemost', ishody i letal'nost' pri nekrotizirujuschem enterokolite u novorozhdennyh [Morbidity, outcomes and mortality in necrotizing enterocolitis in newborns] / R.L. Scherbinin, V.A. Vecherkin, S.G. Rezvan et al. // *VNMT*. — 2012. — 2. [in Russian]
30. Manouni S. Predictive factors for surgical treatment in preterm neonates with necrotizing enterocolitis: a multicenter case-control study / S. Manouni // *European journal of pediatrics*. — 2022. — 186.
31. Hvorostov I.N. Prognozirovanie ishodov jazvenno-nekroticheskogo enterokolita u novorozhdennyh detej [Predicting the outcomes of ulcerative necrotic enterocolitis in newborns] / I.N. Hvorostov, O.N. Damirov, I.E. Smirnov et al. // *Bulletin of the VolGMU*. — 2013. — 3. — p. 106-109. [in Russian]
32. Kim L.V. Opyt lechenija nekrotizirujushego enterokolita v Tomskoj oblasti [Experience in the treatment of necrotizing enterocolitis in the Tomsk region] / L.V. Kim, V.A. Zhelev, A.A. Romanova // *Russian Pediatric Journal*. — 2022. — 3. [in Russian]
33. Challis P. Validation of the diagnosis of necrotising enterocolitis in a Swedish population-based observational study / P. Challis, L. Larsson, F. Serenius // *Acta Paediatr*. — 2019. — 108. — p. 835-841.
34. Zouari M. Predictive factors for mortality in pre-term neonates with necrotizing enterocolitis: a retrospective cohort study / M. Zouari // *Surgical Infections*. — 2023. — 1. — p. 52-57.
35. Mani S. Do hematological biomarkers predict surgical necrotizing enterocolitis? / S. Mani, P. M. Garg // *Pediatric Research*. — 2024. — 1. — p. 1-3.
36. Shang S. Neurodevelopmental impairment following surgical necrotizing enterocolitis with gestational age  $\geq$  28 weeks: who is at risk? / S. Shang // *Pediatric Surgery International*. — 2024. — 1. — p. 1-11.
37. Feng B. A prediction model for neonatal necrotizing enterocolitis in preterm and very low birth weight infants / B. Feng, Z. Zhang, Q. Wei et al. // *Front Pediatr*. — 2023. — 18.
38. Liu X. Establishment of a nomogram model for predicting necrotizing enterocolitis in very preterm infants / X. Liu // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. — 2022. — 7. — p. 778-785.
39. Nasirov S.R. Nekotorye pokazateli tsitokinovogo statusa u novorozhdennyh s nekroticheskim enterokolitom [Some indicators of cytokine status in newborns with necrotic enterocolitis] / S.R. Nasirov // *Russian Pediatric Journal*. — 2022. — 1. [in Russian]
40. Elsayed Y. A Novel Integrated Clinical–Biochemical–Radiological and Sonographic Classification of Necrotizing Enterocolitis / Y. Elsayed // *American Journal of Perinatology*. — 2024. — 1.
41. Serova O.F. Prediktory nekrotizirujushego enterokolita u nedonoshennyh novorozhdennyh s gestatsionnym vozrastom menee 32 nedel' [Predictors of necrotizing enterocolitis in premature newborns with a gestational age of less than 32 weeks] / O.F. Serova, A.S. Petrova, A.S. Gryzunova et al. // *Pediatrics named after G.N. Speransky*. — 2023. — 1. — p. 35-43. [in Russian]
42. Kang C. Simple scoring system that predicts the need for surgical intervention in infants with necrotizing enterocolitis / C. Kang // *Archives of Medical Research*. — 2023. — 1. — p. 37-44.