

*Хворостов И.Н.<sup>1</sup>, Смирнов И.Е.<sup>2</sup>, Дамиров О.Н.<sup>1</sup>, Кучеренко А.Г.<sup>2</sup>, Шрамко В.Н.<sup>1</sup>, Синицин А.Г.<sup>1</sup>, Андреев Д.А.<sup>1</sup>, Вербин О.И.<sup>1</sup>, Фурсик О.В.<sup>1</sup>*

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

<sup>2</sup>Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены данные об изменениях концентраций фекального кальпротектина (ФК), матриксных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) и ингибитора матриксных металлопротеиназ 4 (ТИМП-4) у 43 новорожденных детей в возрасте 1–28 дней с язвенно-некротическим энтероколитом (ЯНЭК). Описано создание математической модели для прогнозирования осложнений и исходов ЯНЭК. Установлено, что значимыми предикторами неудовлетворительных исходов ЯНЭК можно считать увеличение концентраций ФК > 816 нг/г, ММП-2 > 503 нг/мл, ММП-9 > 812 нг/мл, ТИМП-4 > 1404 нг/мл. Точность корректного прогноза предложенной модели составила 93%.

**Ключевые слова:** язвенно-некротический энтероколит у детей; математическая модель прогнозирования; фекальный кальпротектин; матриксные металлопротеиназы.

*Khvorostov I. N.<sup>1</sup>, Smirnov I. E.<sup>2</sup>, Damirov O. N.<sup>1</sup>, Kucherenko A. G.<sup>2</sup>, Shramko V. N.<sup>1</sup>, Sinitsin A. G.<sup>1</sup>, Andreev D. A.<sup>1</sup>, Verbin O. I.<sup>1</sup>, Fursik O. V.<sup>1</sup>*

## FEATURES OF THE PREDICTION OF THE COURSE AND OUTCOMES OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORN INFANTS

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation, 400131

<sup>2</sup>Scientific Center of Child Healthcare, 2/62, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, 119991

There are presented data on the changes of concentrations of fecal calprotectin (FC), matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and an inhibitor of matrix metalloproteinase-4 (TIMP-4) in infants at the age of 1-28 days with ulcerative-necrotizing enterocolitis (UNEC) and there was created the mathematical model for the prediction of the course and outcomes of UNEC. It was established that the increase in the concentrations of FC > 816 µg/g, MMP-2 > 503 ng/ml, MMP-9 > 812 ng/ml, TIMP-4 > 1404 ng/ml can be considered as significant predictors of poor outcomes of UNEC. The correct prediction accuracy of the proposed model was 93%.

**Key words:** ulcerative - necrotizing enterocolitis in children; mathematical model for the prediction; fecal calprotectin; matrix metalloproteinases.

Язвенно-некротический энтероколит (ЯНЭК) – тяжелая форма патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно у недоношенных новорожденных, обусловленная преимущественно незрелостью системы физиологической регуляции кишечного кровообращения, которая сопровождается нарушением бактериальной колонизации кишечника, перфорациями ЖКТ, перитонитом, сепсисом с развитием синдрома полиорганной недостаточности [1–6]. Доказанными предикторами ЯНЭК считаются недоношенность и раннее начало энтерального питания недоношенных детей, приводящие к нарушениям кишечной гемодинамики [7–9]. В патогенез ЯНЭК вовлечены нарушения кишечной микробиоты, различные медиаторы воспаления, включая фактор некроза опухоли, провоспалительные интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, фактор активации тромбоцитов, оксид азота, но их значимость в патогенезе осложнений и исходов заболевания все еще активно обсуждается [8–13]. Другими возможными биомаркерами этих форм патологии

могут быть матриксные металлопротеиназы (ММП) и фекальный кальпротектин (ФК). Патогенетически значимые изменения их продукции были выявлены нами ранее при других формах патологии у детей [14–17]. Однако их вовлеченность в патогенез осложнений ЯНЭК и прогностическая значимость в качестве предикторов исходов ЯНЭК у новорожденных только начинают активно исследовать. Только в последние годы появились специальные математические модели для диагностики и прогнозирования ЯНЭК у новорожденных [18]. При этом авторы полагают, что компьютерное моделирование может быть полезным инструментом при исследовании сложных систем, таких как воспалительный процесс. Расчетные модели позволяют выделить уже известные механизмы, “обеспечивают” определенные доказательства их существования, могут помочь раскрыть тонкие противоречия между основополагающими гипотезами патогенеза ЯНЭК [18, 19].

Учитывая, что механизмы развития осложнений ЯНЭК имеют многофакторный генез, можно полагать, что адекватная математическая модель, включающая клинические данные, лабораторные и иммунологические показатели, позволит выявить зависимости между гипотезами и количественными данными для прогнозирования исходов и опти-

Для корреспонденции: *Хворостов Игорь Николаевич*, доктор мед. наук, зав. каф. детской хирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: IKhvorostov@gmail.com

мизировать диагностику и лечение ЯНЭК у новорожденных.

### Материал и методы

В клинических условиях было обследовано 43 новорожденных ребенка в возрасте от 1 до 28 дней с проявлениями ЯНЭК в разных стадиях (по классификации Walsh и Kliegman, 1986). Оценивали клинические и лабораторные показатели в динамике. Концентрации эластаз (ММП-2, ММП-9) и их ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП-4) определяли в плазме крови условно-здоровых новорожденных детей (референсная группа), а также при появлении первых клинических и лабораторных симптомов подозреваемого ЯНЭК в первые часы после поступления в реанимационное отделение у детей с явными и прогрессирующими стадиями заболевания и через 7 дней после оперативного лечения (основная группа). Образцы крови хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ , размораживали 1 раз для оценки уровня ферментов с использованием коммерческих наборов для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) («Human MMP-2», «Human MMP-9», «Human TIMP-4», «R&D Systems», США) на ИФА-анализаторе ANTHOS-2020 (Австрия). Образцы кала хранили в пластиковых контейнерах однократного применения (без наполнителя) при температуре  $18-20^{\circ}$ . Концентрации ФК определяли с помощью набора для ИФА («Buhlmann Laboratories AG», «EK-CAL ELISA Kit») [20–22].

Все полученные данные обработаны статистически с помощью программы SPSS 13.0 for Windows с применением методов линейного корреляционного,

кластерного анализов. Математическое моделирование исходов ЯНЭК проводили методом множественного линейного дискриминантного анализа Фишера. Для отбора информативных признаков выполняли процедуру пошагового включения переменных. Рассчитывали значение Wilks' Lambda, оценивали полученную сумму классификационных уравнений и адекватность полученной модели. Вероятность выживания при ЯНЭК определяли методом бинарной логистической регрессии. Статистически значимые различия по группам оценивали с помощью непараметрических тестов: Вилкоксона–Манна–Уитни, для категориальных переменных – методом Мак-Немара ( $\chi^2$ ). Связь между непрерывными переменными изучали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Уровень различий принимали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Исследования показали, что в динамике развития осложнений ЯНЭК у новорожденных были обнаружены существенные различия в изученных параметрах между больными с дохирургическими стадиями и с течением заболевания, осложненным перфорацией ЖКТ (рис. 1). Перфорация сопровождалась значимым увеличением уровня ФК (в 46 раз) по сравнению с контролем и в 12 раз в сравнении с больными с клиническими проявлениями ЯНЭК без перфорации ( $p < 0,01$ ). Средние концентрации ММП-2 увеличивались в 8 и 1,6 раза, ТИМП-4 – в 5,8 и 1,2 раза соответственно ( $p < 0,01$ ). Средние значения ММП-9 у больных без перфораций и с перфорациями ЖКТ

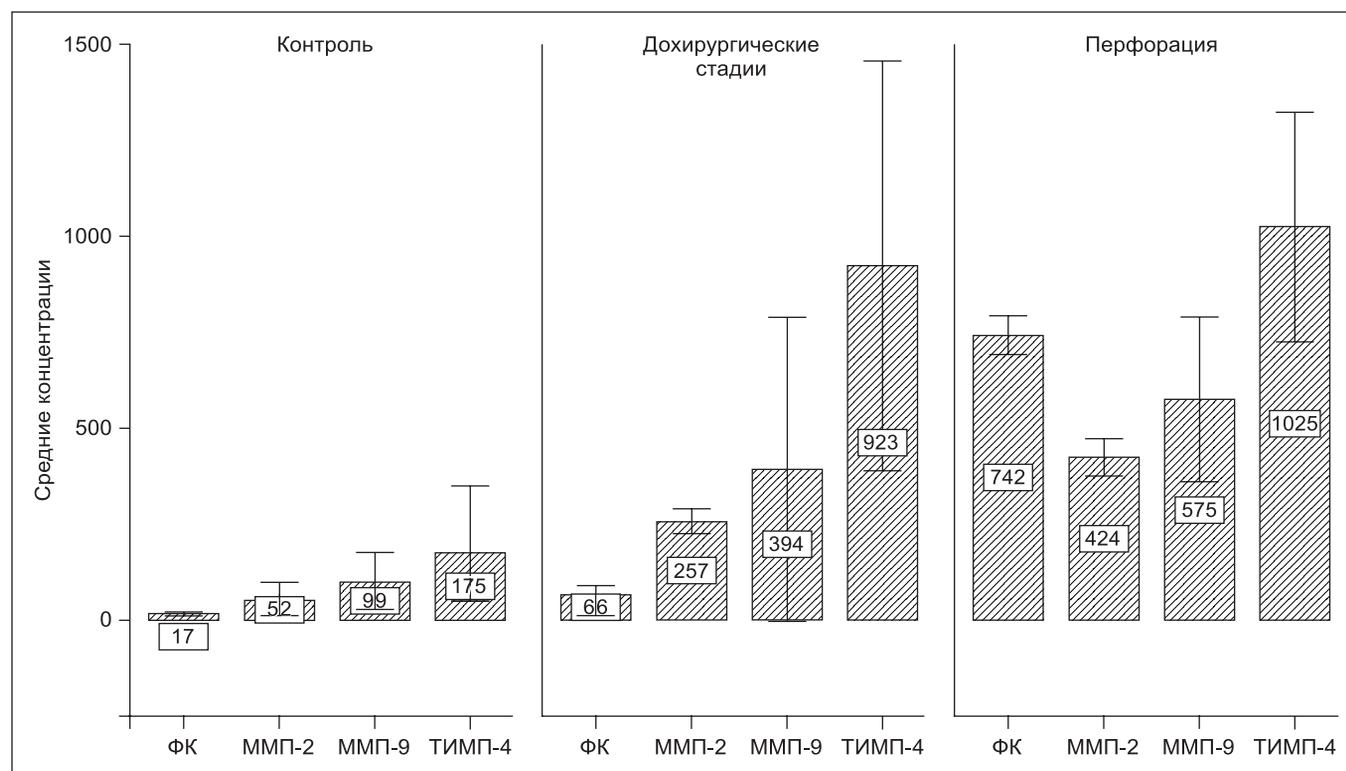


Рис. 1. Средние концентрации ФК (в мкг/г), ИМП-2, ММП-9 и ТИМП-4 (в нг/мл) у больных ЯНЭК.

Прогностическая таблица исходов ЯНЭК у новорожденных детей

Исход	Прогнозируемый исход, абс.		Корректные предсказания	
	гибель	выживание	абс.	%
Гибель	25	2	27	92,7
Выживание	1	15	16	93,8
Всего...	26	17	43	100
Итого ...	93%			

также увеличивались, однако без существенных различий [20].

Развитие септического процесса сопровождалось увеличением продукции ММП-9 и ТИМП-4 в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с их уровнями у больных без признаков сепсиса (рис. 2). У пациентов с сепсисом была установлена тесная положительная корреляция между концентрациями ФК и ММП-2 ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,01$ ), менее сильные, но значимые связи были выявлены также между ТИМП-4 и ММП-2 ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ), ММП-9 ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ), ФК ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ). Индивидуальный анализ показал, что в случаях летального исхода у пациентов с признаками септического процесса было более значительным увеличение средних концентраций ТИМП-4 (2085 нг/мл) и ММП-9 (1032 нг/мл) ( $p < 0,01$ ). У погибших пациентов без признаков сепсиса средние концентрации ТИМП-4 и ММП-9 были меньше в 1,6 и 1,5 раза и со-

ставляли 1306 и 668 нг/мл соответственно [20, 23].

В динамике лечения у выздоровевших пациентов было отмечено снижение средних концентраций ФК в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ), ММП-2 в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) и ТИМП-4 в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), которые, однако, оставались гораздо более высокими, чем референсные уровни. Несмотря на незначительное повышение средних концентраций ММП-9, была выявлена значимая обратная корреляция ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ) между значениями ММП-9 до и через 7 дней после начала лечения.

В ходе регрессионного анализа для определения анализируемых параметров, которые могут быть использованы при прогнозировании исходов ЯНЭК у больных с сепсисом, были получены следующие площади под кривыми (АИС) как предикторы смертности: ФК – АИС = 0,92, 95% ДИ 0,84–0,92;  $p < 0,001$ ), ТИМП-4 – АИС = 0,74, 95% ДИ 0,62–0,97;  $p < 0,001$ ), ММП-2 – АИС = 0,95, 95% ДИ 0,9–0,99;  $p < 0,001$ ), ММП-9 – АИС = 0,68, 95% ДИ 0,52–0,84;  $p < 0,003$ ).

Обнаруженные закономерности свидетельствуют о возможности использования концентраций кальпротектина, ММП-2, ММП-9 и ТИМП-4 в качестве критериев прогнозирования исходов ЯНЭК у новорожденных для выбора индивидуальной тактики лечения [20, 24, 25].

Оптимальные значения каждого предиктора летальности составили: ФК > 816 мкг/г, ММП-2 > 503 нг/мл, ММП-9 > 812 нг/мл, ТИМП-4 > 1404 нг/мл. Чувствительность теста 94%, специфичность 87%, что указывает на высокое качество предлагаемого нами способа определения исходов ЯНЭК. Отличное качество характеристической кривой установлено

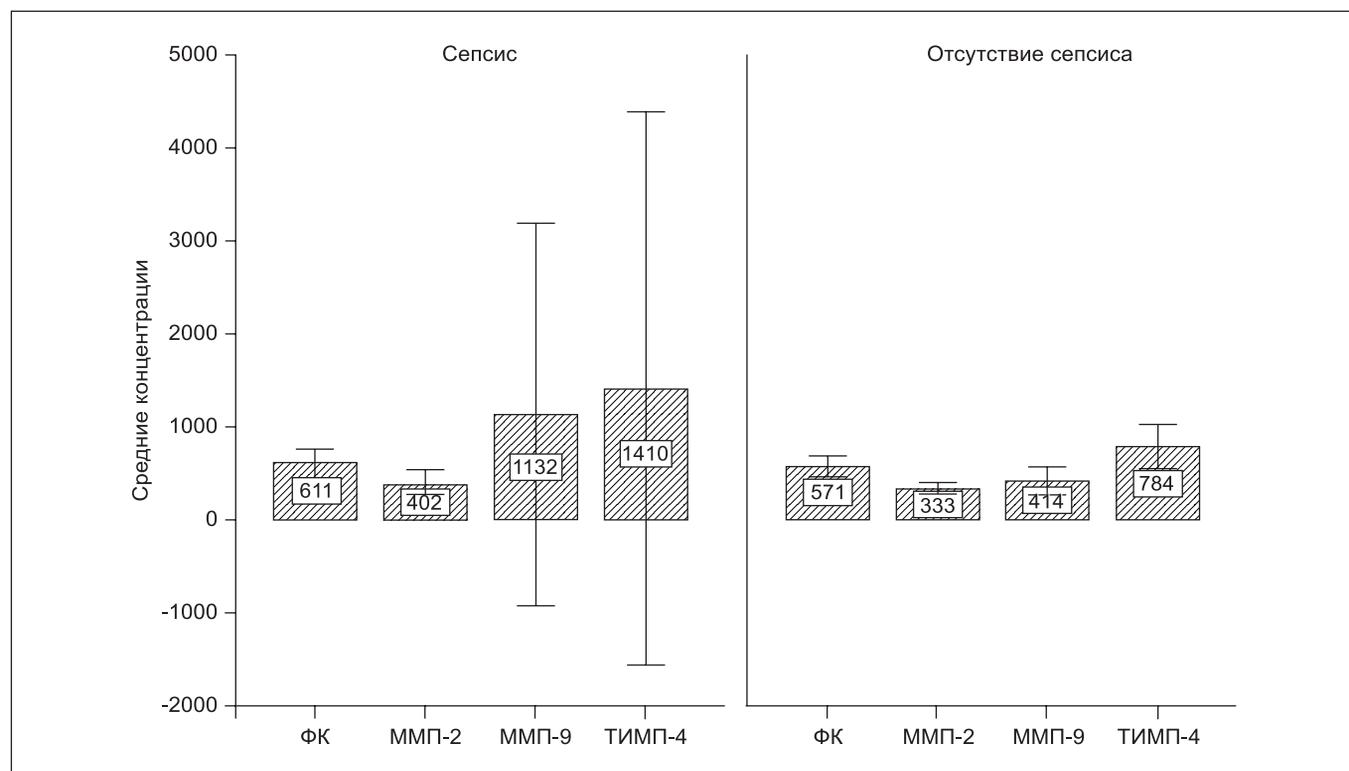


Рис. 2. Средние концентрации ФК (в мкг/г), ММП-2, ММП-9 и ТИМП-4 (в нг/мл) у больных ЯНЭК.

для уровней ФК и ММП-2, хорошее – для ТИМП-4, среднее – для ММП-9.

При построении дискриминантной модели с учетом полученных данных была сформирована выборка, включавшая новорожденных детей с известными исходами заболевания, определенными в качестве зависимой переменной (1 – выздоровление, 2 – гибель). В качестве независимых переменных использовали клинические показатели, данные лабораторных и иммунологических тестов.

Дискриминантный анализ с пошаговым добавлением показателей, улучшающих качество модели, предусматривал рассмотрение 76 переменных с определением наиболее значимых из них, влияющих на различия между совокупностями. Затем включали значимую переменную в модель и переходили к следующему этапу анализа. Применение такого варианта дискриминантного анализа позволило осуществить редукцию значимых переменных до 6. В соответствии с этим нами была сформирована модель с канонической корреляцией 0,859 и значимым различием ( $p < 0,0001$ ) дискриминантных функций, что указывает на высокую статистическую значимость комплексного влияния выбранных переменных на вероятность исхода заболевания (Wilks' Lambda: -0,263;  $F = 50,758$  при  $p < 0,0001$ ).

Прогноз исходов ЯНЭК у новорожденных до начала лечения определяли по следующей формуле:

$$D = -7,148 + X_1 \cdot 0,915 + X_2 \cdot 0,292 + X_3 \cdot 0,005 + X_4 \cdot 0,002 + X_5 \cdot 0,001 + X_6 \cdot 0,201,$$

где  $X_1$  – характеристика лейкоцитарной формулы (регенераторный сдвиг, лейкопения, нормопения);  $X_2$  – наличие или отсутствие сопутствующего поражения дыхательной системы;  $X_3$  – сывороточный уровень ММП-2 (в нг/мл);  $X_4$  – концентрация ФК (в мкг/г);  $X_5$  – сывороточный уровень ТИМП-4 (в нг/мл);  $X_6$  – значение шкалы оценки тяжести полиорганых нарушений SOFA (в баллах).

Опираясь на распределение значений дискриминантной функции при значениях групповых центроидов в диапазоне от 0 до -1,258, ребенка можно отнести к группе выживших, а при величинах групповых центроидов в диапазоне от 0 до 2,124 его можно отнести к группе с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Точность корректного прогноза предложенной модели составила 93% (см. таблицу).

Высокая специфичность предложенной модели при прогнозировании осложнений в послеоперационном периоде позволяет использовать ее для выявления значимых факторов, определяющих повышение риска в периоперационном периоде и непосредственно предрасполагающих к неблагоприятному прогнозу.

Таким образом, предложенная математическая модель прогнозирования исходов ЯНЭК у новорожденных дает возможность формировать группы риска больных с разными темпами прогрессирования заболевания, дифференцированно подходить к выбору методов лечения и оценке его результатов. Концентрации ФК могут быть использованы в клинической практике в качестве маркера прогрессирующего течения ЯНЭК у новорожденных [26]. Увеличение концентраций ФК до  $> 700$  мкг/г ассоциируется с

высоким риском перфораций кишечника у таких детей. Прогрессирующее течение ЯНЭК с развитием сепсиса сопровождается повышением сывороточных концентраций ММП-9, ММП-2 и ТИМП-4. При этом значимыми предикторами неудовлетворительных исходов ЯНЭК можно считать увеличение концентраций ФК  $> 816$  мкг/г, ММП-2  $> 503$  нг/мл, ММП-9  $> 812$  нг/мл, ТИМП-4  $> 1404$  нг/мл.

Предложенный метод определения исходов ЯНЭК у новорожденных характеризуется высокой чувствительностью (94%) и специфичностью (87%). Мы полагаем, что математическое моделирование процесса прогнозирования ЯНЭК позволяет на его ранних этапах комплексно выявлять изменения состояния больных детей с учетом выраженности полиорганых нарушений, а также своевременно использовать эффективные стратегии лечения для предотвращения прогрессирования патологического процесса и выбора оптимальных сроков качественной предоперационной подготовки [27, 28].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Neu J., Walker W.A. Necrotizing enterocolitis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(3): 255–64.
2. Dominguez K.M., Moss R.L. Necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2012; 39(2): 387–401.
3. Stewart C.J., Marrs E.C., Magorrian S., Nelson A., Lanyon C., Perry J.D. et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr.* 2012; 101(11): 1121–7.
4. Stewart C.J., Nelson A., Scribbins D., Marrs E.C., Lanyon C., Perry J.D. et al. Bacterial and fungal viability in the preterm gut: NEC and sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98(4): 298–303.
5. Hackam D.J., Afrazi A., Good M., Sodhi C.P. Innate immune signaling in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 475415. doi: 10.1155/2013/475415.
6. Christensen R.D., Lambert D.K., Baer V.L., Gordon P.V. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 69–78.
7. Ramani M., Ambalavanan N. Feeding practices and necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 1–10.
8. De Plaen I.G. Inflammatory signaling in necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 109–24.
9. Watkins D.J., Besner G.E. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22(2): 83–7.
10. Cevik M., Karadag C.A., Sakiz D.E., Tander B., Embleton D.D. The role of nitric oxide in an experimental necrotising enterocolitis model. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2013; 10(1): 24–8.
11. Stenson B.J., Tarnow-Mordi W.O., Darlow B.A., Simes J., Juszczak E. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(22): 2094–104.
12. Grishin A., Papillon S., Bell B., Wang J., Ford H.R. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22(2): 69–75.
13. Frost B.L., Caplan M.S. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology, platelet-activating factor, and probiotics. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22(2): 88–93.
14. Yang Q., Smith P.B., Goldberg R.N., Cotten C.M. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life. *Neonatology.* 2008; 94(4): 267–71.
15. Wang S., Wang Z., Shi H., Heng L., Juan W., Yuan B. et al. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41(4): 1357–61.
16. Смирнов И.Е., Шапов Б.К., Шарков С.М., Кучеренко А.Г., Яцук С.П. Биомаркеры в ранней диагностике мегаретера у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 3: 31–6.
17. Смирнов И.Е., Харитонов А.Ю., Кучеренко А.Г., Шавров А.А. Цитокины и матриксные металлопротеиназы при патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2012; 2: 4–8.

18. Barber J., Tronzo M., Harold Horvat C., Clermont G., Upperman J., Vodovotz Y., Yotov I. A three-dimensional mathematical and computational model of necrotizing enterocolitis. *J. Theor. Biol.* 2013; 322: 17–32.
19. Upperman J.S., Camerini V., Lugo B., Yotov I., Sullivan J., Rubin J. et al. Mathematical modeling in necrotizing enterocolitis—a new look at an ongoing problem. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42(3): 445–53.
20. Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Петрашева Е.С., Шрамко В.Н., Синецын А.Г. Кальпротектин и матриксные металлопротеиназы при язвенно-некротическом энтероколите у новорожденных детей. *Российский педиатрический журнал.* 2013; 6: 37–44.
21. Kostakis I.D., Cholidou K.G., Vaiopoulos A.G., Vlachos I.S., Perrea D., Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58(2): 309–19.
22. Aydemir G., Cekmez F., Tanju I.A., Canpolat F.E., Genc F.A., Yildirim S. et al. Increased fecal calprotectin in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Clin. Lab.* 2012; 58 (7–8): 841–4.
23. Aydemir O., Aydemir C., Sarikabadayi Y.U., Emre Canpolat F., Erdeve O., Biyikli Z., Dilmen U. Fecal calprotectin levels are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(11): 2237–41.
24. Rogler G., Aldeguer X., Kruis W., Lassion A., Mittmann U., Nally K. et al. Concept for a rapid point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in patients with inflammatory bowel disease: Expert clinical opinion. *J. Crohns Colitis.* 2013; 7(8): 670–7.
25. Moore J.E. Newer monitoring techniques to determine the risk of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 125–34.
26. Selimoğlu M.A., Temel I., Yildirim Ç., Özyalın F., Aktaş M., Karabiber H. The role of fecal calprotectin and lactoferrin in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012; 13(4): 452–4.
27. Kastenber Z.J., Sylvester K.G. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 135–48.
28. Sharma R., Hudak M.L. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 27–51.
13. Frost B.L., Caplan M.S. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology, platelet-activating factor, and probiotics. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22(2): 88–93.
14. Yang Q., Smith P.B., Goldberg R.N., Cotten C.M. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life. *Neonatology.* 2008; 94(4): 267–71.
15. Wang S., Wang Z., Shi H., Heng L., Juan W., Yuan B. et al. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41(4): 1357–61.
16. Smirnov I.E., Shamov B.K., Sharkov S.M., Kucherenko A.G., Yatsyk S.P. Biomarkers in the diagnosis of megaureter in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 3: 31–6. (in Russian)
17. Smirnov I.E., Kharitonova A.Yu., Kucherenko A.G., Shavrov A.A. Cytokines and matrix metalloproteinases in children with upper digestive tract diseases. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2012; 2: 4–8. (in Russian)
18. Barber J., Tronzo M., Harold Horvat C., Clermont G., Upperman J., Vodovotz Y., Yotov I. A three-dimensional mathematical and computational model of necrotizing enterocolitis. *J. Theor. Biol.* 2013; 322: 17–32.
19. Upperman J.S., Camerini V., Lugo B., Yotov I., Sullivan J., Rubin J. et al. Mathematical modeling in necrotizing enterocolitis—a new look at an ongoing problem. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42(3): 445–53.
20. Kchvorostov I.N., Damirov O.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Petrasheva E.S., Shramko V.N., Sinityn A.G. Calprotectin and matrix metalloproteinases in ulcerative-necrotizing enterocolitis in newborn infants. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 6: 37–44. (in Russian)
21. Kostakis I.D., Cholidou K.G., Vaiopoulos A.G., Vlachos I.S., Perrea D., Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58(2): 309–19.
22. Aydemir G., Cekmez F., Tanju I.A., Canpolat F.E., Genc F.A., Yildirim S. et al. Increased fecal calprotectin in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Clin. Lab.* 2012; 58 (7–8): 841–4.
23. Aydemir O., Aydemir C., Sarikabadayi Y.U., Emre Canpolat F., Erdeve O., Biyikli Z., Dilmen U. Fecal calprotectin levels are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(11): 2237–41.
24. Rogler G., Aldeguer X., Kruis W., Lassion A., Mittmann U., Nally K. et al. Concept for a rapid point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in patients with inflammatory bowel disease: Expert clinical opinion. *J. Crohns Colitis.* 2013; 7(8): 670–7.
25. Moore J.E. Newer monitoring techniques to determine the risk of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 125–34.
26. Selimoğlu M.A., Temel I., Yildirim Ç., Özyalın F., Aktaş M., Karabiber H. The role of fecal calprotectin and lactoferrin in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012; 13(4): 452–4.
27. Kastenber Z.J., Sylvester K.G. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 135–48.
28. Sharma R., Hudak M.L. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 27–51.

## REFERENCES

1. Neu J., Walker W.A. Necrotizing enterocolitis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(3): 255–64.
2. Dominguez K.M., Moss R.L. Necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2012; 39(2): 387–401.
3. Stewart C.J., Marrs E.C., Magorrian S., Nelson A., Lanyon C., Perry J.D. et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr.* 2012; 101(11): 1121–7.
4. Stewart C.J., Nelson A., Scribbins D., Marrs E.C., Lanyon C., Perry J.D. et al. Bacterial and fungal viability in the preterm gut: NEC and sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98(4): 298–303.
5. Hackam D.J., Afrazi A., Good M., Sodhi C.P. Innate immune signaling in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 475415. doi: 10.1155/2013/475415.
6. Christensen R.D., Lambert D.K., Baer V.L., Gordon P.V. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 69–78.
7. Ramani M., Ambalavanan N. Feeding practices and necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 1–10.
8. De Plaen I.G. Inflammatory signaling in necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 109–24.
9. Watkins D.J., Besner G.E. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22(2): 83–7.
10. Cevik M., Karadag C.A., Sakiz D.E., Tander B., Embleton D.D. The role of nitric oxide in an experimental necrotizing enterocolitis model. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2013; 10(1): 24–8.
11. Stenson B.J., Tarnow-Mordi W.O., Darlow B.A., Simes J., Juszcak E. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(22): 2094–104.
12. Grishin A., Papillon S., Bell B., Wang J., Ford H.R. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22(2): 69–75.
25. Moore J.E. Newer monitoring techniques to determine the risk of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 125–34.
26. Selimoğlu M.A., Temel I., Yildirim Ç., Özyalın F., Aktaş M., Karabiber H. The role of fecal calprotectin and lactoferrin in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012; 13(4): 452–4.
27. Kastenber Z.J., Sylvester K.G. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 135–48.
28. Sharma R., Hudak M.L. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 27–51.

Поступила 17.01.14

Сведения об авторах

**Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, smirnov@nczd.ru; **Дамиров Октай Натикович**, аспирант каф. детской хирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: uchadze2013@mail.ru; **Кучеренко Алла Георгиевна**, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН; **Шрамко Вадим Николаевич**, аспирант каф. детской хирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; **Синецын Алексей Геннадьевич**, аспирант каф. детской хирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; **Андреев Дмитрий Александрович**, доцент каф. детской хирургии ВолГМУ; **Вербин Олег Иванович**, ассистент каф. детской хирургии ВолГМУ; **Фурсик Ольга Васильевна**, ассистент каф. детской хирургии ВолГМУ.