

Сучасна концепція патогенезу некротичного ентероколіту (огляд літератури)

**А.А. Переяслов, К.В. Шахов,
О.Я. Борис**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького



У статті наведено сучасні відомості про патогенез некротичного ентероколіту. Серед багатьох чинників, залучених до патогенезу некротичного ентероколіту, виокремлено найсуттєвіші, які мають найвагоміше значення у виникненні та в подальшому розвитку захворювання. До цих чинників зараховують епітеліальний бар'єр кишок, кишкову мікрофлору, Toll-подібні рецептори, оксид азоту та порушення мікроциркуляції. Під впливом перинатальних чинників природні мікроорганізми додають ушкоджений епітеліальний бар'єр кишок і стимулюють локальні імунозити, котрі секретують прозапальні медіатори, зокрема цитокіни, хемокіни та оксид азоту. Ці медіатори зумовлюють подальше ушкодження інтестинального бар'єра та посилення транслокації бактерій. Як наслідок формується хибне коло: бактерійна інвазія, імунне активування, неконтрольоване запалення, що зумовлює некроз або перфорацію кишки, тяжкий сепсис і шок.

Ключові слова: некротичний ентероколіт, патогенез, епітеліальний бар'єр, кишкова мікрофлора.

Некротичний ентероколіт (НЕК) — основна причина летальності серед новонароджених із патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та головний чинник захворюваності серед тих дітей, які вижили [28, 85]. Незважаючи на багаторічні дослідження патогенезу і лікування НЕК, лише незначного прогресу досягнуто в поліпшенні результатів лікування цих пацієнтів. Лікування НЕК потребує розуміння молекулярних механізмів патогенезу вади. Як було зазначено у 2006 році на симпозіумі, присвяченому вивченню НЕК: «НЕК виникає внаслідок неконтрольованої надмірної запальної відповіді на бактерійну колонізацію кишок у недоношених новонароджених» [29].

Передчасне народження, ентеральне вигодовування, дисфункція кишкової моторики, зниження кишкового кровообігу, прозапальні сигнали епітеліальних клітин, індукованих мікробами, а також інвазія мікробами кишкової стінки розглядаються як основні чинники патогенезу НЕК [1, 8, 38]. Генетична зумовленість описується нечасто і потребує подальшого дослідження [55, 72].

Стаття надійшла до редакції 24 квітня 2013 р.

Переяслов Андрій Анатолійович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дитячої хірургії
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Тел. (044) 516-80-92
E-mail: perejaslov_andre@yahoo.com

Епітеліальний бар'єр кишок

Епітелій кишок — це одношарові поляризовані епітеліальні клітини, які створюють фізичний бар'єр, основні їх функції — це абсорбція нутрієнтів та запобігання всмоктуванню із кишкового просвіту бактерій та антигенів [5, 39]. Проте бар'єрна функція неповна за відсутності як неімуноногічних, так і імунологічних компонентів системи захисту кишок. Транслокація різноманітних антигенів і мікроорганізмів через інtestинальний бар'єр попереджається наявністю як зовнішніх, так і внутрішніх бар'єрів — неімунологічних систем захисту. До зовнішніх бар'єрів належать перистальтика кишок і слизовий шар, які обмежують доступ та адгезію бактерій до поверхні епітелію. Епітеліальні клітини продукують слиз, який містить глікопротеїни, а келихоподібні клітини виділяють інші пептиди, зокрема трифолієвий фактор [68]. Ступінь продукування слизу та його складових частин змінюється з віком дитини у відповідь на бактерійні виклики протягом колонізації кишок бактеріями-коменсалами та при відновленні епітелію після ушкодження [21]. Неімунологічний захист складається із фізичних та хімічних чинників, які діють на межі епітелію та просвіту кишок й до яких належить виділення кислоти ентерохромафінними клітинами шлунка, секреція жовчних солей печінкою та виділення підшлунковою залозою протеолітичних ферментів. Разом із регулярною перистальтикою ці чинники діють вздовж усіх кишок [9]. У поєднанні зі штучним вигодовуванням порушення перистальтики в недоношених новонароджених може сприяти кишковому стазу та надмірному росту бактерій [39]. Внутрішні бар'єри, що містять частково проникливу плазматичну мембрну епітеліальних клітин і щільне з'єднання, яке закриває міжклітинний простір, блокують транслокацію бактерій та обмежують дифузію більшості макромолекул [87, 88]. Обидва ці бар'єри недорозвинуті при народженні, а в недоношених дітей ступінь недорозвинення ще більший [53]. Крім того, транспорт антигенів менше обмежений у новонароджених порівняно з дорослими [16]. Дійсно, виділення слизовою оболонкою антигенів — нормальній фізіологічний феномен, необхідний для ефективного імунного нагляду, розвитку й підтримання толерантності до непшкідливих антигенів [85]. ШКТ містить найбільшу кількість лімфоїдної тканини (gut-associated lymphoid tissue — GALT) в організмі, яка відповідає за координацію вроджених і адаптивних механізмів захисту. GALT складається з клітин адаптивної (лімфоцити) та клітин вродженої імунної систем, до яких належать резидентні тканинні макрофаги, дендритні клітини, спеціалізовані епітеліальні клітини (M-клітини), які вкривають зверху Пейрові бляшки та клітини Панета, розташовані в криптах тонкої кишки [39]. Більшість антигенів, що надходять безпосередньо з просвіту кишок, перед представленням адаптивної імунної системи на клітини повинні

піддаватися обробці [73]. Розщеплення антигена і його представлення — критичні кроки в ініціюванні імунної відповіді. У новонароджених ці процеси менш ефективні, що зумовлює зниження здатності адаптивної та вродженої імунної систем визначити та відреагувати на патогенну мікрофлору [39].

Підвищена проникність епітеліального бар'єра у недоношених дітей, що асоціюється з незрілістю імунних і клітинних механізмів захисту інtestинальних бар'єрів, може спричинювати бактерійну транслокацію із активуванням запального каскаду і наступним розвитком НЕК.

Кишкові бактерії

Невідомо, чи бактерії — це первинний чинник у виникненні НЕК, чи бактерійна інвазія внаслідок ушкодження епітеліального бар'єра вторинна. Сукупність мікроорганізмів кишок можна віртуально розглядати як важливий орган, що «розплачується» за харчування, впливає на абсорбцію жирів, регулює розвиток слизової оболонки епітеліального бар'єра кишок та модулює вроджений і набутий імунітети [4, 59]. Колонізація бактеріями-коменсалами необхідна для нормального розвитку і дозрівання кишок. Взаємодія бактерій та організму дитини сприяє функціонуванню епітеліального бар'єра [82], зокрема, кишкова флора стимулює продукування IgA в експериментальних тварин [79]. Наявність IgA чітко корелює зі зниженням бактерійної транслокації у травному каналі. Доведено, що наявність *Bacteroides fragilis* у дітей, яких народжено природнім шляхом, корелює із вищими рівнями IgA та IgM порівняно з дітьми, які народились шляхом кесаревого розтину [31]. У стерильних тварин спостерігають суттєві дефекти розвитку GALT та продукування антитіл. Недорозвиненість судин сосочків тонкої кишки у стерильних мишів та відновлення ангіогенезу при бактерійній колонізації свідчить про роль мікробного середовища в ангіогенезі [74]. Бактерії-коменсали посилюють моторику кишок, здійснюють протизапальну нутритивну підтримку, а також посилюють експресію середників, які пригнічують виділення прозапальних цитокінів і хемокінів [78]. Загальна популяція бактерій відповідає за належний розвиток імунних та запальних клітин у здоровій кишці шляхом фізіологічного або контролюваного запалення, захищаючи так кишку від патогенної флори [4]. У недоношених дітей, які тривалий час знаходяться у відділенні інтенсивної терапії та отримують антибактерійну терапію, порушуються процеси нормальної колонізації [56]. Як наслідок у недоношених новонароджених може розвинутись спотворена імунна відповідь і запалення, які руйнують епітеліальний бар'єр і спричиняють розвиток НЕК. У новонароджених природні бактерії колонізують слизові поверхні та просвіт кишок у певній послідовності, яка має чотири фази [37]. Перша фаза — перші 2 тижні від народження дитини: переважають

стрептококи та коліформи. Після 2 тижня починають з'являтись грам-позитивні неспороутворювальні анаероби, переважно біфідобактерії, хоча у менший кількості, ніж на подальших етапах розвитку дитини. Приблизно з 10 доби після народження *Lactobacillus* і *Bifidobacteria* sp. переважають у народжених вчасно дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, тоді як у дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні, мікрофлора гетерогенніша, а рівень *Bifidobacteria* sp. складає лише 50 % порівняно з дітьми, котрі отримують материнське молоко [39]. Після закінчення I фази і до моменту формування твердого випорожнення передбігає друга фаза колонізації, протягом якої кількість *Bacteroides* прогресивно зростає до тих пір, доки флора кишок не стає подібною до дорослих (IV фаза). Природна кишкова мікрофлора, особливо анаероби, обмежують кількість коліформ на відносно низькому рівні. У недоношених дітей на час госпіталізації колонізація кишок відбувається переважно за рахунок патогенної флори, зокрема *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. і *Clostridium* sp., які зачучаються до розвитку НЕК, що частіше виникає протягом перших 2 тижнів після народження, а кількість *Bifidobacteria* sp. не достатня [24]. Доведено, що центральна роль у патогенезі НЕК належить природній кишковій мікрофлорі. Отже, бактерійна колонізація може бути необхідною умовою для розвитку НЕК [67], оскільки профілактичне пероральне введення ванкоміцину або гентаміцину зменшує частоту виникнення НЕК [27]. Представники родини *Enterobacteriaceae* (штами *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella* та *Enterobacter*) найчастіше бувають у дітей із НЕК [19, 46, 50], крім того, *Clostridia* sp., *Staphylococcus* sp. [3, 17], а також вірусна й грибкова флора можуть поєднуватись із НЕК [11, 43, 51]. Попередні дослідження свідчать про ефективність використання пробіотиків для попередження НЕК, що підтверджує роль мікробів у посиленні запалення [49].

У відповідь на мікробну інвазію епітеліальні клітини кишок секретують численні цитокіні, зокрема стромальний лімфопротеїн тимусу, трансформувальні фактори росту та інтерлейкін (ІЛ) 10, які індукують продукцію інших цитокінів дендритними клітинами і макрофагами. Інші чинники, які мають походження із епітеліальних клітин, зокрема фактор активування В-клітин, інгібітор секреції пептидази лейкоцитів, простагландин Е₂, дефенсин і антимікробні пептиди, безпосередньо регулюють функції як клітин, які представляють антиген, так і лімфоцитів у екосистемі кишок [75].

Toll-подібні рецептори

Розпізнавання мікробних антигенів здійснюється двома гілками імунної системи новонародженого: вродженою імунною системою, яка складається з клітин та їх рецепторів, котрі формують мережу першої відповіді, запрограмовану на

швидку відповідь мікроорганізмам, та набутою, яка потребує попередньої експозиції антигенними стимулами з вивільненням антитіл лімфоцитами [41]. Недорозвиненість адаптивної імунної системи у новонародженого — одна з передумов розвитку НЕК [89]. Роботи останніх років висвітлюють важливу роль рецепторів вродженого імунітету на епітелії кишок у розвитку НЕК. Ці рецептори визначають специфічні молекулярні закінчення бактерій або потенційних патогенів, а оскільки вони мають подібність до Toll-протеїнів вродженої імунної системи, то отримали назву Toll-подібних рецепторів (ТПР) [1, 13]. Відомо 11 ТПР, які є трансмембраними структурними розпізнавальними рецепторами і мають важоме значення у розпізнаванні мікробів, індукуванні антимікробних генів і контролюванні адаптивної імунної відповіді [60]. Експресія ТПР змінюється залежно від віку дитини і типу клітин, що підтверджено наявністю дефіциту ТПР у макрофагах та легенях новонароджених мишей [36]. Відмінності у виділенні ТПР можуть змінювати відповідь організму на бактерій-коменсалі або патогенну мікрофлору. Здатність імуночутливих енteroцитів (М-клітин) і дендритних клітин епітеліального бар'єра відрізняти патогенні мікроорганізми від бактерій-коменсалів опосередковується ТПР і внутрішньоклітинними ізоформами нуклеотид-зв'язаних олігомеризованих доменподібних рецепторів (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors — NOD) [18, 22]. NODs передають сигнали на метаболічні шляхи кіназ мітоген-активованого протеїну (МАП) і нуклеарного фактора κB (NF-κB), що відіграє фундаментальну роль в активуванні імунних клітин у відповідь на специфічні молекулярні структури, асоційовані з мікробами [61]. Енteroцити виділяють ТПР, які безпосередньо роблять епітелій чутливим до бактерій, що знаходяться у просвіті кишок [10, 83]. Мікробні ліганди, зокрема ліпополісахариди (ЛПС), флагеллін, ліпотеїхолева кислота, пептидоглікани, генерують сигнали для стимулювання ТПР [76]. Активування кишкових ТПР ініціює регуляторні провідникові шляхи, зокрема кіназний МАП, нуклерного фактора κB (NF-κB)/Rel, а також каспазозалежний [20, 60]. Ці комплексні і взаємоз'язані шляхи зумовлюють посттранскрипційні процеси та клітинну відповідь [2, 60]. ТПР розпізнають патоген-асоційовані молекули, зокрема ЛПС, глікопротеїни, ліпопротеїди, гліколіпіди, пептидоглікани, нуклеїнові кислоти тощо [42]. ЛПС — компонент зовнішньої клітинної оболонки грам-негативних бактерій та ліганд для ТПР-4, а також одна із важливих прозапальних молекул, що проходить скрізь кишковий бар'єр [69]. У новонароджених щурів експресія ТПР-4 посилюється у відповідь на стрес-індуковане виділення фактора активування тромбоцитів [12]. Відмінності в експресії ТПР можуть бути чинником спотвореної відповіді організму на бактерій-коменсалі та патогенну флору. Експресія ТПР-4 кишковим епітелі-

єм за наявності зміненої кишкової мікрофлори може зумовлювати різноманітні місцеві ефекти, зокрема змінену бактерійну транслокацію, кишковий гомеостаз та індукування вивільнення цитокінів [10, 59]. Доведено, що у експериментальних тварин з відсутністю ТПР-4 не розвивається НЕК, а подальші дослідження показали, що сигнали ТПР-4 регулюють баланс між пошкодженням та репаративними процесами у кишках новонароджених [48]. Активування ТПР-4 в кишках знижує здатність слизової оболонки до відновлення внаслідок зменшення проліферації [80] та міграції ентероцитів [39]. Взаємодія між ЛПС і ТПР-4 може бути залучена до процесу проникнення грамнегативних бактерій у клітини епітелію кишок та зростання бактерійної транслокації *in vitro* [65]. Тоді як бактерії-коменсалі можуть пригнічувати ТПР-опосередковані сигнали запалення і посилювати захисні ефекти завдяки послабленню прозапальної відповіді, сигнали від патогенної флори опосередковують запальну відповідь. Один із компонентів регулювання сигналів запалення — активування інгібтору NF-кВ [75]. Ентеральне введення ЛПС у мишей призводить до ушкодження кишок, подібного до змін при НЕК [57]. ЛПС активує різноманітні сигнальні молекули запалення, зокрема фактор транскрипції NF-кВ і МАР кіназ p38, які опосередковують вивільнення прозапальних цитокінів, простаноїдів і оксиду азоту. ЛПС також стимулює виділення прозапальних цитокінів епітеліальними клітинами, зокрема фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), ІЛ-6 та ІЛ-8, які також зумовлюють розвиток запального каскаду, характерного для НЕК. Поєднана дія цих чинників запалення призводить до ушкодження кишок [32, 58]. Сироваткові рівні ЛПС зростають у пацієнтів із НЕК та запальними захворюваннями товстої кишки, які, за даними гістологічного дослідження, схожі зі змінами при НЕК [62, 74]. Також рівні ЛПС суттєво зростають у калі дітей із НЕК порівняно зі здоровими дітьми [48]. Ці відомості свідчать, що ЛПС відіграє важливу роль у патогенезі НЕК, а обмеження чутливості до ЛПС може бути одним із напрямків лікування цього захворювання. Цікаве є еквівалентне залучення у патогенез НЕК ТПР-4 і ТПР-9 (рецептора до бактерійної ДНК, CpG-DNA). Тяжкість НЕК може бути зменшена введенням домінантно негативного змінено-го ТПР-4, який виділяють аденоівіруси. Активування ТПР-9 блокує сигнальні ефекти ТПР-4 на ентероцитах, а дефіцит ТПР-9 поглиблює тяжкість НЕК в експерименті [30]. Ці дані свідчать, що сигнальні ефекти ТПР-4 і ТПР-9 відіграють важливу роль у патогенезі НЕК.

Оксид азоту

Оксид азоту (NO) модулює різноманітні фізіологічні ефекти, зокрема гемостаз кровоносних судин, агрегацію тромбоцитів, реперфузійні ушкодження, нейротрансмісію та запалення [14, 90]. Існує три ізоформи синтази NO: нейрональна

(nNOS) та ендотеліальна (eNOS), низькі рівні яких виділяються постійно, та індукована (iNOS), яка виділяється у значних кількостях лише у разі запалення. Наявність незв'язаних електронів спричинює високу активність NO. NO вступає в реакцію з супероксидом аніоном, утворюючи потужний оксидант пероксинітрат (ONOO $^-$), який може інактивувати білки-мішенні шляхом оксидування тіольних груп їхніх каталітических центрів та нітрування тирозинових закінчень [7]. Також NO може пошкоджувати інtestинальний бар'єр, викликаючи перекисне окиснення ліпідів мембрани або вражаючи мітохондрії, що зумовлює вивільнення цитохрому С, активування каспаз і апоптоз [15, 86]. Прозапальні цитокіни, зокрема ФНП- α , інтерферон- γ , ІЛ-1 β , які виділяють епітеліальні клітини, клітини вродженої та адаптивної імунної систем, також залучені у дисфункцію епітеліального бар'єра завдяки стимулуванню синтезу iNOS, надмірному місцевому продукуванню NO та його активних похідних (ONOO $^-$) [26]. ONOO $^-$ безпосередньо причетний до апоптозу та некрозу епітеліальних клітин кишок [39]. Завдяки своїм токсичним похідним (ONOO $^-$) оксид азоту має не лише цитотоксичні ефекти, а й порушує репаративні процеси слизової кишок. Гомеостаз слизової підтримується завдяки динамічному балансу між ушкодженням тканини (апоптоз ентероцитів) та репаративними процесами (проліферація та міграція ентероцитів) [70]. Постійна надмірна експресія кишкової iNOS при іntestинальному запаленні зумовлює апоптоз ентероцитів (опосередкований ONOO $^-$), що спричинює неспроможність епітеліального бар'єра [27]. Блокування iNOS попереджає дисфункцію епітеліального бар'єра при ендотоксемії [81]. Більше того, тварини з відсутністю iNOS захищені від недостатності епітеліального бар'єра та інших пошкоджувальних ефектів ендотоксемії [54].

Таким чином, NO завдяки своїм активним метаболітам (ONOO $^-$) залучений у патогенез НЕК завдяки індукуванню апоптозу ентероцитів, блокуванню їх проліферації та міграції, що несприятливо впливає на баланс між ушкодженням епітелію та його відновленням.

Порушення іntestинальної мікроциркуляції

Інтестинальна гіпоксія / ішемія в перинатальному періоді вважаються одним із важливих чинників у розвитку НЕК [63]. Високу частоту виникнення ушкоджень кишок помічено в новонароджених із важкою асфіксією [6]. Тяжка гіпоксія або тривала іntestинальна ішемія після реперфузії зумовлюють суттєве зниження кишкового кровотоку в новонароджених тварин, що поєднується з патогістологічними змінами, подібними до змін при НЕК [44, 66]. Ці дані підтверджують, що перинатальні чинники, які порушують кишковий кровоплин, викликають ушкодження слизової оболонки в новонароджених. При модулюванні НЕК

шляхом асфікції або холодового стресу, кровоплин у великих субслизових артеріях і венулах знижується через 3 доби після ініціації захворювання з одночасним порушенням мікроциркуляторної перфузії. Тривалі мікроциркуляторні порушення у клубовій кишці можуть порушувати транспортування кисню до тканин, а крім того, зростає кількість лейкоцитів, які прикріплюються до стінки венул. Активування цих лейкоцитів і ендотеліальних клітин спричинює вивільнення активних метаболітів кисню і медіаторів запалення, які сприяють розвиткові НЕК [40]. Ендотелін (ET) — потужний вазоконстриктор триває дії, який відіграє важливу роль у регуляції мікроциркуляції кишок [63]. Результати експериментальних [40] і клінічних [63] досліджень свідчать, що експресія мРНК ET-1 зростає при НЕК, підтверджуючи цим роль цього медіатора в розвитку НЕК. Ендотеліальні клітини судин, субслизова строма і циркулярний м'язовий шар — джерело синтезу ET-1 [23]. Синтез ET-1 може стимулюватись поєднанням гіпоксії/гіпотермії, прозапальними цитокінами [34, 35] і зниженням ступеня кровотоку [47]. Крім того, глукокортикоїди можуть посилювати транскрипцію попередника ET-1 [84], а експериментальні дослідження засвідчили зростання рівнів кортикостерону при НЕК [17]. ET-1 викликає спазм лише проксимальних артерій, який опосередковується ET_A -субтиповим рецептором, що зумовлює порушення мікроваскулярної перфузії з розвитком локальної гіпоксії та

ушкодженням стінки кишки [45]. При НЕК пригнічується експресія ET_B -рецепторів, тоді як кількість ET_A -рецепторів не змінюється порівняно з контролем. Оскільки ET_B -рецептори на клітинах гладеньких м'язів опосередковують вазодилатацію завдяки виділенню простацикліну та NO, то зниження їх експресії створює дисбаланс між стимулами розширення та спазму з переважанням останніх [40]. Таким чином, зростання рівнів ET-1 може бути зумовлене підвищеним синтезом глукокортикоїдів під час розвитку НЕК.

Висновки

У сучасній теорії патогенезу некротичного ентероколіту говориться про те, що незрілість епітеліального бар'єра кишок та імунної системи їх слизової сприяють бактерійній інвазії та інtestинальному запаленню. Перинатальні чинники індукують виникнення захворювання завдяки локальному ураженню кишок. Природні мікроорганізми доляють ушкоджений епітеліальний бар'єр кишок і стимулюють локальні імуноніцити, які секретують прозапальні медіатори, зокрема хемокіни, простаноїди та оксид азоту. Ці медіатори зумовлюють подальше ушкодження інtestинального бар'єра та посилення транслокації бактерій. Як наслідок формується хибне коло: бактерійна інвазія, імунне активування, неконтрольоване запалення, що зумовлює некроз або перфорацію кишки, тяжкий сепсис і шок, які є ознаками вираженого некротичного ентероколіту.

Література

- Afrazi A., Sodhi C. P., Richardson W. et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond // Pediatr. Res.— 2011.— Vol. 69.— P. 183—188.
- Akira S. Pathogen recognition by innate immunity and its signaling // Proc. Jpn. Acad. Ser.— 2009.— Vol. 5.— P. 143—156.
- Alfa M. J., Robson D., Davi M. et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with a novel clostridium species in a neonatal intensive care unit // Clin. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 35.— P. 101—105.
- Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine // Science.— 2005.— Vol. 307.— P. 1915—1920.
- Balda M.S., Matter K. Epithelial cell adhesion and the regulation of gene expression // Trends. Cell. Biol.— 2003.— Vol. 13.— P. 310—318.
- Barnett C.P., Perlman M., Ekert P.G. Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: a donor organ perspective // Pediatrics.— 1997.— Vol. 99.— P. 797—799.
- Beckman J.S. Peroxynitrite versus hydroxyl radical: the role of nitric oxide in superoxide— dependent cerebral injury // Ann. N.Y. Acad. Sci.— 1994.— Vol. 738.— P. 69—75.
- Berman L., Moss R.L. Necrotizing enterocolitis: an update // Semin. Fetal. Neonatal. Med.— 2011.— Vol. 16.— P. 145—150.
- Berseth C.L. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants // J. Pediatr.— 1989.— Vol. 115.— P. 646—651.
- Beutler B., Rietschel E.T. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin // Nat. Rev. Immunol.— 2003.— Vol. 3.— P. 169—176.
- Birenbaum E., Handsher R., Kuint J. et al. Echovirus type 22 outbreak associated with gastro— intestinal disease in a neonatal intensive care unit // Am. J. Perinatol.— 1997.— Vol. 14.— P. 469—473.
- Caplan M.S., Simon D., Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis // Semin. Pediatr. Surg.— 2005.— Vol. 14.— P. 145—151.
- Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2 // Gut.— 2005.— Vol. 54.— P. 1182—1193.
- Chang K., Lee S.J., Cheong I. et al. Nitric oxide suppresses inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting posttranslational modification of IkappaB // Exp. Mol. Med.— 2004.— Vol. 36.— P. 311—324.
- Chokshi N.K., Guner Y.S., Hunter C.J. et al. The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis // Semin. Perinatol.— 2008.— Vol. 32.— P. 92—99.
- Chu S.H., Walker W.A. Development of the gastrointestinal mucosal barrier: changes in phospholipid head groups and fatty acid composition of intestinal microvillus membranes from newborn and adult rats // Pediatr. Res.— 1988.— Vol. 23.— P. 439—442.
- Clark J.A., Lane R.H., MacLennan N.K. et al. Epidermal growth factor reduces intestinal apoptosis in an experimental model of necrotizing enterocolitis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2005.— Vol. 288.— P. 755—762.
- Claud E. C., Walker W.A. Bacterial colonization, probiotics, and necrotizing enterocolitis // J. Clin. Gastroenterol.— 2008.— Vol. 42, Suppl. 2.— P. 46—52.
- Coates E.W., Karlowicz M.G., Croitoru D.P. et al. Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis // Pediatrics.— 2005.— Vol. 116.— P. 241—246.
- Conroy M.E., Walker W.A. Intestinal immune health // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.— 2008.— Vol. 62.— P. 111—121.
- Deplancke B., Gaskins H.R. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer // Am. J. Clin. Nutr.— 2001.— Vol. 73.— P. 1131—1141.
- Duerkop B.A., Vaishnavi S., Hooper L.V. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface // Immunity.— 2009.— Vol. 31.— P. 368—376.
- Egidy G., Juillerat-Jeanneret L., Jeannin J.F. et al. Modulation of

- human colon tumor—stromal interactions by the endothelin system // Am. J. Pathol.— 2000.— Vol. 157.— P. 1863—1874.
24. Fanaro S., Chierici R., Guerrini P. et al. Intestinal microflora in early infancy: composition and development // Acta Paediatr.— 2003.— Vol. 91, Suppl.— P. 48—55.
 25. Fast C., Rosegger H. Necrotizing enterocolitis prophylaxis: oral antibiotics and lyophilized enterobacteria vs oral immunoglobulins // Acta Paediatr.— 1994.— Vol. 396, Suppl.— P. 86—90.
 26. Ford H., Watkins S., Reblock K. et al. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis // J. Pediatr. Surg.— 1997.— Vol. 32.— P. 275—282.
 27. Ford H.R. Mechanism of nitric oxide—mediated intestinal barrier failure: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis // J. Pediatr. Surg.— 2006.— Vol. 41.— P. 294—299.
 28. Gagliardi L., Bellu R., Cardilli V. et al. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.— 2008.— Vol. 47.— P. 206—210.
 29. Grave G.D., Nelson S.A., Walker W.A. et al. New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop // Pediatr. Res.— 2007.— Vol. 62.— P. 510—514.
 30. Gribar S.C., Sodhi C.P., Richardson W.M. et al. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis // J. Immunol.— 2009.— Vol. 182.— P. 636—646.
 31. Grønlund M.M., Arvilommi H., Kero P. et al. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0—6 months // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.— 2000.— Vol. 83.— P. 186—192.
 32. Hackam D.J., Upperman J.S., Grishin A. et al. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis // Semin. Pediatr. Surg.— 2005.— Vol. 14.— P. 49—57.
 33. Hallstrom M., Eerola E., Vuento R. et al. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 2004.— Vol. 23.— P. 463—470.
 34. Halpern M.D., Holubec H., Dominguez J.A. et al. Hepatic inflammatory mediators contribute to intestinal damage in necrotizing enterocolitis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2003.— Vol. 284.— P. 695—702.
 35. Halpern M.D., Holubec H., Dominguez J.A. et al. Up-regulation of IL-18 and IL-12 in the ileum of neonatal rats with necrotizing enterocolitis // Pediatr. Res.— 2002.— Vol. 51.— P. 733—739.
 36. Harju K., Glumoff V., Hallman M. Ontogeny of Toll-like receptors Tlr2 and Tlr4 in mice // Pediatr. Res.— 2001.— Vol. 49.— P. 81—83.
 37. Hentges D.J. The anaerobic microflora of the human body // Clin. Infect. Dis.— 1993.— Vol. 16, Suppl. 4.— P. 175—180.
 38. Hsueh W., De Plaen I.G., Caplan M.S. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical aspects, experimental models and pathogenesis // World J. Pediatr.— 2007.— Vol. 3.— P. 17—29.
 39. Hunter C.J., Upperman J.S., Ford H.R. et al. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC) // Pediatr. Res.— 2008.— Vol. 63.— P. 117—123.
 40. Ito Y., Doelle S.M., Clark J.A. et al. Intestinal microcirculatory dysfunction during the development of experimental necrotizing enterocolitis // Pediatr. Res.— 2007.— Vol. 61.— P. 180—184.
 41. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system // Science.— 2010.— Vol. 327.— P. 291—295.
 42. Jilling T., Simon D., Lu J. et al. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis // J. Immunol.— 2006.— Vol. 177.— P. 3273—3282.
 43. Karlowicz M.G. Risk factors associated with fungal peritonitis in very low birth weight neonates with severe necrotizing enterocolitis: a case—control study // Pediatr. Infect. Dis. J.— 1993.— Vol. 12.— P. 574—577.
 44. Karna P., Senagore A., Chou C. C. Comparison of the effect of asphyxia, hypoxia, and acidosis on intestinal blood flow and O₂ uptake in newborn piglets // Pediatr. Res.— 1986.— Vol. 20.— P. 929—932.
 45. King-VanVlack C.E., Mewburn J.D., Chapler C.K. et al. Hemodynamic and proinflammatory actions of endothelin-1 in guinea pig small intestine submucosal microcirculation // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2003.— Vol. 284.— P. 940—948.
 46. Krediet T.G., van Lelyveld N., Vijlbrief D.C. et al. Microbiological factors associated with neonatal necrotizing enterocolitis: protective effect of early antibiotic treatment // Acta Paediatr.— 2003.— Vol. 92.— P. 1180—1182.
 47. Kuchan M.J., Frangos J.A. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells // Am. J. Physiol.— 1993.— Vol. 264.— P. 150—156.
 48. Leaphart C.L., Cavallo J.C., Gribar S.C. et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair // J. Immunol.— 2007.— Vol. 179.— P. 4808—4820.
 49. Lin H.C., Su B.H., Chen A.C. et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants // Pediatrics.— 2005.— Vol. 115.— P. 1—4.
 50. Llanos A.R., Moss M.E., Pinzon M.C. et al. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study // Paediatr. Perinat. Epidemiol.— 2002.— Vol. 16.— P. 342—349.
 51. Lodha A., de Silva N., Petric M. et al. Human torovirus: a new virus associated with neonatal necrotizing enterocolitis // Acta Paediatr.— 2005.— Vol. 94.— P. 1085—1088.
 52. Luigi M., Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis — part I: changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years // J. Paediatr. Child Health.— 2005.— Vol. 41.— P. 169—173.
 53. Milla P.J. Intestinal motility during ontogeny and intestinal pseudo-obstruction in children // Pediatr. Clin. North Am.— 1996.— Vol. 43.— P. 511—532.
 54. Mishima S., Xu D., Lu Q. et al. Bacterial translocation is inhibited in inducible nitric oxide synthase knockout mice after endotoxin challenge but not in a model of bacterial overgrowth // Arch. Surg.— 1997.— Vol. 132.— P. 1190—1195.
 55. Morrow A.L., Meinzen-Derr J., Huang P. et al. Fucosyltransferase 2 non—secretor and low secretor status predicts severe outcomes in premature infants // J. Pediatr.— 2011.— Vol. 158.— P. 745—751.
 56. Mshvildadze M., Neu J., Mai V. Intestinal microbiota development in the premature neonate: establishment of a lasting commensal relationship? // Nutr. Rev.— 2008.— Vol. 66.— P. 658—663.
 57. Musemeche C., Caplan M., Hsueh W. et al. Experimental necrotizing enterocolitis: the role of polymorphonuclear neutrophils // J. Pediatr. Surg.— 1991.— Vol. 26.— P. 1047—1049.
 58. Nanthakumar N.N., Fusunyan R.D., Sanderson I. et al. Inflammation in the developing human intestine: a possible pathophysiological contribution to necrotizing enterocolitis // Proc Natl. Acad. Sci. USA.— 2000.— Vol. 97.— P. 6043—6048.
 59. Neal M.D., Leaphart C., Levy R. et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier // J. Immunol.— 2006.— Vol. 176.— P. 3070—3079.
 60. Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease // Gastroenterology.— 2009.— Vol. 136.— P. 65—80.
 61. Neish A.S. TLRs in the gut. II Flagellin—induced inflammation and antiapoptosis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2007.— Vol. 292.— P. 462—466.
 62. Noerr B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis // Adv. Neonatal. Care.— 2003.— Vol. 3.— P. 107—120.
 63. Nowicki P.T. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how // Semin. Pediatr. Surg.— 2005.— Vol. 14.— P. 152—158.
 64. Nowicki P.T., Dunaway D.J., Nankervis C.A. et al. Endothelin-1 in human intestine resected for necrotizing enterocolitis // J. Pediatr.— 2005.— Vol. 146.— P. 805—810.
 65. Panigrahi P., Bamford P., Horvath K. et al. Escherichia coli transcytosis in a Caco-2 cell model: implications in neonatal necrotizing enterocolitis // Pediatr. Res.— 1996.— Vol. 40.— P. 415—421.
 66. Papparella A., DeLuca F.G., Oyer C.E. et al. Ischemia—reperfusion injury in the intestines of newborn pigs // Pediatr. Res.— 1997.— Vol. 42.— P. 180—188.
 67. Peter C.S., Feuerhahn M., Bohnhorst B. et al. Necrotising enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? // Eur. J. Pediatr.— 1999.— Vol. 158.— P. 67—70.
 68. Plaut A. G. Trefoil peptides in the defense of the gastrointestinal tract // N. Engl. J. Med.— 1997.— Vol. 336.— P. 506—507.
 69. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene // Science.— 1998.— Vol. 282.— P. 2085—2088.
 70. Potoka D.A., Upperman J.S., Zhang X.R. et al. Peroxynitrite inhibits enterocyte proliferation and modulates Src kinase activity in vitro // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2003.— Vol. 285.— P. 861—869.
 71. Qureshi F. G., Leaphart C., Cetin S. et al. Increased expression and function of integrins in enterocytes by endotoxin impairs epithelial restitution // Gastroenterology.— 2005.— Vol. 128.— P. 1012—1022.
 72. Sampath V., Le M., Lane L. et al. The NFKB1 (g.-24519delATTG) variant is associated with necrotizing enterocolitis (NEC) in premature infants // J. Surg. Res.— 2011.— Vol. 169.— P. 51—57.
 73. Shao L., Serrano D., Mayer L. The role of epithelial cells in

- immune regulation in the gut // Semin. Immunol.— 2001.— Vol. 13.— P. 163—176.
74. Sharma R., Tepas III J.J., Hudak M.L. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis // Pediatr. Surg.— 2007.— Vol. 42.— P. 454—461.
75. Sharma R., Tepas III. J.J. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis // Pediatr. Surg. Int.— 2010.— Vol. 26.— P. 11—21.
76. Sharma R., Tepas J.J. III, Hudak M. L. et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis // J. Pediatr. Surg.— 2007.— Vol. 42.— P. 454—461.
77. Sharma R., Young C., Mshvildadze M. et al. Intestinal microbiota: does it play a role in diseases of the neonate? // Neoreviews.— 2009.— Vol. 10.— P. 166—179.
78. Shibolet O., Podolsky D.K. TLRs in the gut. IV. Negative regulation of Toll-like receptors, intestinal homeostasis: addition by subtraction // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2007.— Vol. 292.— P. 1469—1473.
79. Shroff K.E., Meslin K., Cebra J.J. Commensal enteric bacteria engender a self-limiting humoral mucosal immune response while permanently colonizing the gut // Infect. Immun.— 1995.— Vol. 63.— P. 3904—3913.
80. Sodhi C.P., Shi X.H., Richardson W.M. et al. Toll-like receptor-4 inhibits enterocyte proliferation via impaired beta-catenin signaling in necrotizing enterocolitis // Gastroenterology.— 2010.— Vol. 138.— P. 185—196.
81. Sorrells D.L., Friend C., Koltukuz U. et al. Inhibition of nitric oxide with aminoguanidine reduces bacterial translocation after endo-toxin challenge in vivo // Arch. Surg.— 1996.— Vol. 131.— P. 1155—1163.
82. Stappenbeck T.S., Hooper L.V., Gordon J.I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2002.— Vol. 99.— P. 15451—15455.
83. Takeda K., Akira S. Toll receptors and pathogen resistance // Cell Microbiol.— 2003.— Vol. 5.— P. 143—153.
84. Thakali K., Fink G.D., Watts S.W. Arteries and veins desensitize differently to endothelin // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 2004.— Vol. 43.— P. 387—393.
85. Thompson H.S., Staines N.A. Could specific oral tolerance be a therapy for autoimmune disease? // Immunol. Today.— 1990.— Vol. 11.— P. 396—399.
86. Upperman J.S., Potoka D., Grishin A. et al. Mechanisms of nitric oxide— mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis // Semin. Pediatr. Surg.— 2005.— Vol. 14.— P. 159—166.
87. Utech M., Bruwer M., Nusrat A. Tight junctions and cell— cell interactions // Methods Mol. Biol.— 2006.— Vol. 341.— P. 185—195.
88. Weber C.R., Turner J.R. Inflammatory bowel disease: is it really just another break in the wall? // Gut.— 2007.— Vol. 56.— P. 6—8.
89. Wynn J., Cornell T.T., Wong H.R. et al. The host response to sepsis and developmental impact // Pediatrics.— 2010.— Vol. 125.— P. 1031—1041.
90. Yu Z.X.X., Kone B.C. Expression profile of a human inducible nitric oxide synthase promoter reporter in transgenic mice during endotoxemia // Am. J. Physiol. Renal Physiol.— 2005.— Vol. 288.— P. 214—220.

Современная концепция патогенеза некротического энтероколита (обзор литературы)

А.А. Переяслов, К.В. Шахов, О.Я. Борис

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

В статье представлены современные сведения о патогенезе некротического энтероколита. Среди многочисленных факторов, задействованных в патогенезе некротического энтероколита, выделены наиболее существенные, которые имеют значение в возникновении и в дальнейшем развитии заболевания. К этим факторам отнесли эпителиальный барьер кишечника, кишечную микрофлору, Toll-подобные рецепторы, оксид азота и нарушения микроциркуляции. При воздействии перинатальных факторов естественные микроорганизмы преодолевают поврежденный кишечный барьер и стимулируют локальные иммунониты, которые секрецируют провоспалительные медиаторы, такие как цитокины, хемокины и оксид азота. Эти медиаторы вызывают дальнейшее повреждение интестинального барьера и усиление транслокации бактерий. Как следствие формируется порочный круг: бактериальная инвазия, иммунная активация, неконтролируемое воспаление, которое вызывает некроз или перфорацию кишки, тяжелый сепсис и шок.

Ключевые слова: некротический энтероколит, патогенез, эпителиальный барьер, кишечная микрофлора.

Necrotizing enterocolitis: modern concept of pathogenesis (review)

A.A. Pereyaslov, K.V. Schakhov, O.J. Boris

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The modern data on the pathogenesis of necrotizing enterocolitis were observed in this article. The most important factors for necrotic colitis development and further progression were identified among the multiple contributing factors involved in the pathogenesis of this disease. The intestinal epithelial barrier, intestinal microflora, Toll-like receptors, nitric oxide, and microcirculatory disorders were related to the most important factors. The natural microorganisms overcome the damaged intestinal epithelial barrier and stimulate local immunocytes to secrete pro-inflammatory mediators including cytokines, chemokines, and nitric oxide under the influence of perinatal factors. These inflammatory agents cause further damage of the intestinal barrier resulting in increased bacterial translocation. As a result, a vicious cycle was formed: bacterial invasion, immune activation, uncontrolled inflammation that causes intestinal necrosis or colonic perforation, severe sepsis and shock.

Key words: necrotizing enterocolitis, pathogenesis, epithelial barrier, intestinal microflora.