

Некоторые аспекты патофизиологии иммунитета недоношенного ребенка



Украинцев С.Е.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

В статье рассматриваются некоторые аспекты функционирования иммунной системы недоношенного ребенка, в частности кожных покровов, респираторной системы и желудочно-кишечного тракта. Отдельная часть статьи посвящена вопросам питания и формирования иммунного ответа, подчеркнута важная роль грудного молока в становлении и развитии иммунных функций.

Ключевые слова:

недоношенные дети, иммунитет, желудочно-кишечный тракт, питание

Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 87–92.
Статья поступила в редакцию: 26.04.2018. Принята в печать: 14.05.2018.

Certain aspects of the pathophysiology of the immune response of a preterm infant

Ukrainsev S.E.

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow

Certain aspects of the functioning of an immune function of a preterm infant are being discussed in the article – in particular, immune functions of skin, respiratory system and gastrointestinal tract. Separate part of the article dedicated to the relationships between nutrition and immune function development in preterm infants, the role of breast milk has been emphasized.

Keywords:

preterm infants, immunity, gastrointestinal tract, nutrition

Neonatology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 87–92.
Received: 26.04.2018. Accepted: 14.05.2018.

Успехи современной неонатологии в выживании недоношенных детей привели к значимому снижению летальности среди детей, рожденных раньше срока. Сложности в выживании недоношенных детей связаны прежде всего с их морфофункциональной незрелостью, выражающейся в неприспособленности к существованию во внеутробных условиях. Высокая восприимчивость недоношенных детей к инфекционным агентам обуславливает высокую частоту инфекционных заболеваний и осложнений, которые протекают тяжело и могут закончиться неблагоприятным исходом. Незрелость иммунного ответа как одна из важнейших составляющих синдрома морфофункциональной незрелости лежит в основе высокой частоты и тяжелого течения инфекционных заболеваний недоношенных детей, а также неадекватного (по сравнению с доношенными младенцами) реагирования на неинфекционные агенты

(чужеродные белки, инвазивные манипуляции). Понимание особенностей функционирования иммунного ответа недоношенных детей может стать важным звеном в стратегии их успешного выживания.

Становление иммунитета во внутриутробном периоде (онтогенез) проходит множество этапов и стадий, которые условно можно сравнить с формированием иммунитета у различных видов животных (филогенез). Так, иммунные функции на стадии зиготы ограничены автономной иммунной системой клетки, которая условно схожа с иммунной системой одноклеточных организмов в животном мире (например, амёбы). По мере усложнения строения развивающегося эмбриона усложняется и строение иммунной системы, отражающее появление специализированных тканей и клеток, необходимых для функционирования тех или иных звеньев иммунного ответа [1]. Подобное усложне-

ние функций иммунной системы наблюдается и в животном мире – параллельно усложнению строения многоклеточных представителей животных. Стадии развития иммунной системы ребенка, развивающегося внутриутробно, не столько сменяют, сколько дополняют друг друга, и в результате к окончанию доношенной беременности организм ребенка обладает полным набором иммунных функций, необходимых для продолжения жизни во внеутробных условиях. Иммунную систему доношенного новорожденного часто описывают как «незрелую», хотя для ее характеристики, по-видимому, лучше подходит термин «наивная», поскольку для окончательного становления необходим целый ряд событий во внеутробной жизни, стимулирующих и окончательно формирующих ее эффективную работу.

Иммунный ответ недоношенных новорожденных можно с полным правом назвать незрелым. Эта незрелость затрагивает самые разные механизмы, принимающие участие в формировании иммунологической защиты. Общие закономерности функционирования иммунной системы недоношенного новорожденного были описаны в одном из предыдущих номеров журнала [2], в этой статье речь пойдет о некоторых деталях иммунной функции недоношенных детей.

Кожа

Одной из важнейших функций кожных покровов является барьерная, благодаря которой ограничивается проникновение инфекционных агентов из окружающей среды. Защитная функция кожи зависит от гистологической зрелости, окончательное становление которой происходит и после рождения ребенка. По некоторым данным, у недоношенных новорожденных барьерная функция кожных покровов становится состоятельной лишь к 9-й неделе постнатальной жизни [3]. Усилить защитную функцию кожи у новорожденного призвана сыровидная смазка – вещество, участвующее не только в процессах терморегуляции и обеспечивающее гидратацию кожи, но также богатое антимикробными протеинами. Формирование сыровидной смазки происходит в основном в III триместре беременности, который большинство недоношенных детей пропускают, в связи с чем кожные покровы у недоношенных детей, лишенные сыровидной смазки, могут относительно легко становиться входными воротами для инфекции. По некоторым данным, попытки улучшить состояние кожных покровов у недоношенного ребенка с помощью применения эмолентов могут приводить к неожиданным результатам в виде увеличения риска развития сепсиса [4]. Опубликованное в 2016 г. заключение Cochrane, хоть и не подтверждает наличие такого риска, не подтверждает и положительного эффекта от применения эмолентов для кожи у недоношенных детей в отношении снижения риска инфекционных осложнений и летальности [5]. Такие результаты исследований объяснимы с учетом особенностей функционирования иммунной системы кожных покровов. Как и иммунный ответ недоношенного ребенка в целом, она отличается провоспалительной направленностью, что отражается в относительно более высокой экспрессии таких маркеров воспаления,

как кортизол, интерлейкины-6, -8, а также инволюкрин – белка, концентрация которого в коже возрастает на фоне воспалительных заболеваний [6].

Легкие

Защитные функции респираторного тракта у недоношенных детей развиты не полностью: снижена эффективность мукоцилиарного клиренса, уменьшено количество клеток, продуцирующих антимикробные субстанции (табл. 1), что увеличивает риск формирования инфекционных осложнений со стороны нижних дыхательных путей.

Таблица 1. Активность компонентов врожденного иммунитета у недоношенных детей по сравнению со взрослыми [7]

Показатель	Активность относительно взрослого
Альвеолярные макрофаги	Незрелые, снижена активность
Нейтрофилы легочной ткани	Возможно, количество снижено
Дендритные клетки	Количество снижено
Комплемент	Снижен
Фибронектин	Снижен
Протеины сурфактанта А и D	Снижены
Липиды сурфактанта	Снижены
Дефензины	Снижены
Лизоцим	Снижен
Железосвязывающие белки	Снижены
Мукоцилиарный клиренс	Снижен
Эффективность кашля	Снижена

Общие закономерности иммунного реагирования недоношенного ребенка отражаются и в респираторной системе: начавшееся воспаление может быстро принимать неконтролируемое течение, особенно в условиях сниженной активности противовоспалительного звена, в частности, сниженной способности к продукции интерлейкина-10. В этих условиях начавшийся в легких инфекционный процесс может приводить к формированию хронического воспаления и хронической патологии легких в дальнейшем [8].

Желудочно-кишечный тракт

Помимо функции переваривания и всасывания нутриентов, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) выполняет функции механического барьера и иммунологическую. Особенности функционирования ЖКТ недоношенного ребенка (сниженная кислотность желудочного сока, замедленная и нескоординированная перистальтика, повышенная проницаемость эпителиального барьера при одновременном снижении количества и функциональной активности клеток Панета, синтезирующих антимикробные вещества [9]) предрасполагают к избыточному росту патогенов в ЖКТ и их проникновению в системный кровоток. В норме на уровне иммунной системы ЖКТ в ответ на поступление бактериальных антигенов или пищевых аллергенов происходит процесс формирования иммунологической толерантности. Основными этапами этого сложного и не до конца расшифрованного процесса являются сэмплинг содержимого просвета кишки

(бактерий, пептидов) с помощью дендритных клеток (а также других механизмов, включающих энтероциты и М-клетки), транспортировка антигена в мезентериальный лимфатический узел с последующей генерацией Т-регуляторных клеток, формирующих иммунологическую толерантность и отсутствие выраженной воспалительной реакции. У недоношенных детей все основные звенья формирования иммунологической толерантности являются незрелыми, что резко снижает шансы на ее успешное становление и увеличивает риски развития тяжелых инфекционных осложнений. Так, проницаемость кишечного барьера у недоношенных детей в первые дни и недели жизни очень высока, количество дендритных клеток и их функциональная активность снижены, а концентрация некоторых сигнальных молекул, запускающих каскад реакций в сторону генерации Т-регуляторных клеток (в частности, ретинола и его производной – ретиноевой кислоты), снижена. Важной составляющей формирования иммунологической толерантности ЖКТ является состав кишечной микробиоты. У недоношенных (особенно глубоко-конедоношенных) детей состав кишечной микробиоты нарушен изначально, и эти нарушения зачастую поддерживаются и углубляются в связи с пребыванием ребенка в отделении интенсивной терапии, применением антибактериальных препаратов, отсутствием грудного молока в его рационе. Такие нарушения в составе кишечной микробиоты не только не способствуют поддержанию иммунологического баланса, они предрасполагают к формированию у недоношенного ребенка тяжелых инфекционных осложнений, включая некротический энтероколит (НЭК) [10].

Еще одной особенностью иммунной системы ЖКТ ребенка является экспрессия толл-подобных рецепторов, которые участвуют в распознавании антигенов бактерий, вирусов и грибов, вызывая в дальнейшем каскад иммунологических реакций. Из 10 различных толл-подобных рецепторов, описанных у человека, в аспекте данного обсуждения особый интерес представляют 2 их разновидности: толл-подобные рецепторы 4-го и 9-го типов. Первые принимают участие в распознавании липополисахаридов грамотрицательных бактерий, инициируя воспалительный ответ, толл-подобные рецепторы 9-го типа распознают ДНК вирусов и бактерий. Для толл-подобных рецепторов 4-го типа описана способность в результате своей активации вызывать усиленный апоптоз эпителиоцитов слизистой оболочки кишки, что приводит к нарушению целостности кишечного барьера, а также снижение пролиферации и миграции созревающих эпителиоцитов [11, 12]. Несмотря на то что толл-подобные рецепторы 9-го типа также участвуют в генерации воспаления, для них описана способность уменьшать избыточный воспалительный ответ [13]. Таким образом, избыточность воспаления в кишке может до определенного уровня регулироваться сбалансированной активностью толл-подобных рецепторов 4-го и 9-го типов. В процессе эмбрионального развития экспрессия этих 2 типов рецепторов претерпевает изменения, которые характеризуются как реципрокные взаимоотношения: по мере увеличения срока гестации увеличивается активность толл-подобных рецепторов 4-го типа при параллельном уменьшении активности рецепторов 9-го типа.

Все меняется к моменту окончания доношенной беременности – активность рецепторов 4-го типа падает, а толл-подобных рецепторов 9-го типа возрастает [14]. Недоношенные дети рождаются в тот период, когда активность толл-подобных рецепторов 4-го типа еще высока, а толл-подобные рецепторы 9-го типа еще недостаточно активны, для того чтобы компенсировать избыточность воспаления. Это может служить одним из пусковых механизмов выраженного провоспалительного ответа в кишке в ответ на контакт рецепторов с патогенными бактериями. Косвенно роль толл-подобных рецепторов 4-го типа в генезе НЭК подтверждена в исследованиях на лабораторных животных: мыши, генетически не способные к экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа, не формировали клиническую картину экспериментально индуцированного НЭК, в отличие от мышей, в кишечнике которых толл-подобные рецепторы 4-го типа присутствовали [15]. В то же время существуют исследования, подтверждающие протективную роль толл-подобных рецепторов 9-го типа в развитии воспаления [13].

Вышеописанные особенности иммунного реагирования недоношенного ребенка нашли свое подтверждение в клинических исследованиях детей с НЭК в виде выраженного увеличения концентрации провоспалительных цитокинов – прежде всего интерлейкина-6 [16], а также в виде относительной недостаточности таких противовоспалительных факторов, как трансформирующий фактор роста β и число Т-регуляторных клеток. Концентрацию трансформирующего фактора роста β некоторые авторы предлагают использовать как предиктор развития НЭК – снижение концентрации этого фактора в крови <1380 пг/мл положительно коррелировало с развитием НЭК у 62% детей. В генезе спонтанной интестинальной перфорации (СИП) в сравнении с НЭК воспаление, по-видимому, не является ведущим компонентом, поскольку увеличение уровня большинства провоспалительных цитокинов у детей с СИП значимо ниже в сравнении с изменением концентрации этих цитокинов у детей с НЭК (табл. 2).

Таблица 2. Средние уровни концентрации некоторых цитокинов у недоношенных детей со спонтанной интестинальной перфорацией (СИП) и некротизирующим энтероколитом (НЭК) (адаптировано из [17])

Цитокин	СИП	НЭК	p
ИЛ-6, пг/мл	36	8,387	$<0,001$
ИЛ-8, пг/мл	2,473	18,438	0,001
ИЛ-1 β , пг/мл	31	85	$<0,001$
Фактор некроза опухоли α , пг/мл	77	161	0,001
ИФН γ , пг/мл	92	135	0,24
ИЛ-2, пг/мл	26	26	0,14

С современных позиций НЭК может рассматриваться как неконтролируемый воспалительный процесс, вызывающий повреждение кишки, что, в свою очередь, поддерживает и усиливает воспаление, формируя своеобразный порочный круг [18]. Триггеры этого воспаления окончательно не установлены, ведущая роль отводится патогенным бакте-

Таблица 3. Защитные факторы грудного молока (адаптировано из [21])

Иммунологические компоненты	Компоненты роста и созревания	Компоненты с комбинированным действием
Лактоферрин	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	Лейкоциты
Лизоцим	Инсулиноподобные факторы роста 1 и 2	Иммуноглобулины
Лактадгерин	Олигосахариды	Цитокины
Лактопероксидаза	Трансформирующие факторы роста	Хемокины СХС
α-Лактоглобулин	Нуклеотиды	Протеин хемотаксиса моноцитов
κ-Казеин	СХС хемокины	Эпидермальный фактор роста
Дефензины		Олигосахариды
Гаптокоррин		Ганглиозиды
Цитокины		микроРНК
Монокины, индуцированные ИФНγ		
Растворимый мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок		
Муцины		

риям, особенно продуцирующим липополисахариды грамотрицательным микробам. Еще одним пусковым механизмом выраженного воспаления в кишечнике недоношенного ребенка могут быть чужеродные белки, прежде всего белки коровьего молока. Неспецифичность воспалительного ответа у недоношенного ребенка может приводить к формированию в такой ситуации клинической картины, чрезвычайно схожей с картиной НЭК [19, 20], хотя в основе ее развития лежит аллергия к белкам коровьего молока, что требует замены режима вскармливания с назначением смесей на основе аминокислот. Для предупреждения развития такого состояния в случае недостатка или отсутствия грудного молока в питании недоношенных детей целесообразно использовать смеси на основе частично гидролизованного белка, обладающие сниженным аллергизирующим потенциалом.

Иммунологические аспекты питания недоношенного ребенка

Множественные преимущества грудного молока приобретают особое значение для недоношенного ребенка. Ростовые факторы способствуют созреванию барьерной функции кишечника, а многочисленные иммунологические компоненты помогают «оркестрировать» иммунный ответ недоношенного ребенка, поддерживая его в сбалансированном состоянии (табл. 3).

Защитная функция грудного молока выражается в клинических эффектах в виде снижения риска развития бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, аллергии, а также НЭК [22, 23]. Эти данные еще раз подтверждают необходимость назначения недоношенному ребенку моло-

зива с первых минут жизни, а в дальнейшем принятия максимальных усилий для сохранения грудного вскармливания. Существенную помощь в этом оказывают фортификаторы грудного молока, особенно содержащие дополнительное количество длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот.

Современные детские молочные смеси для недоношенных детей не содержат в своем составе такого набора иммунологических компонентов. Тем не менее выбор режима питания недоношенного ребенка на искусственном вскармливании может оказывать влияние на иммунологические параметры: в частности назначение смесей на основе частично гидролизованного белка может, как обсуждалось выше, снизить риски развития аллергического воспаления.

Закономерности функционирования иммунной системы недоношенного ребенка до конца не изучены. Тем не менее имеющиеся научные данные позволяют получить представление о малоспецифичной провоспалительной направленности иммунного ответа недоношенного ребенка, относительной недостаточности компенсаторного противовоспалительного ответа. Незрелость и сниженная активность врожденных защитных факторов не только увеличивают восприимчивость недоношенного ребенка к инфекционным осложнениям, но и предрасполагают к их тяжелому течению. Понимание некоторых закономерностей функционирования иммунного ответа у недоношенных детей может помочь в выборе оптимальной стратегии и тактики их лечения и выхаживания.

Конфликт интересов: Украинцев С.Е. является сотрудником ООО «Нестле Россия».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Украинцев Сергей Евгеньевич – научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва
E-mail: doctorsergey@mail.ru

Идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери, но когда специалист по медицинским показаниям рекомендует специальное питание, продукты PreNAN® могут стать подходящей альтернативой.

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ОБОГАТИТЕЛЕЙ ГРУДНОГО МОЛОКА*



Pre **NAN**. FM 85

- ✓ **100% сывороточный частично гидролизированный белок**
- ✓ **Обогащен СЦТ, ДПНЖК**
- ✓ **0,36 г белка в 1 стике**

Важное замечание: Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ¹) рекомендует исключительно грудное вскармливание. Компания Nestlé поддерживает данную рекомендацию. В соответствии с рекомендацией ВОЗ, беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Женщинам, родившим детей, нужно объяснить методы подготовки и поддержания лактации, делая акцент на необходимости сбалансированного питания самой женщины как во время беременности, так и после родов. Следует убедить женщину в недопустимости необоснованного введения частичного питания детскими смесями из бутылочки или другой пищи и питья, так как это может отрицательно сказаться на грудном вскармливании. Кроме того, женщины должны знать о том, что возвращение к грудному вскармливанию очень сложно. Давая совет молодой матери об использовании детской смеси, необходимо обратить её внимание на социальные и финансовые последствия этого решения. Так, если ребёнок находится исключительно на искусственном вскармливании, то в неделю требуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Поэтому при принятии решения об искусственном вскармливании женщина должна учитывать затраты и финансовые обстоятельства семьи. Женщинам необходимо напомнить, что грудное молоко не только самое лучшее, но и самое экономичное питание для грудных детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно обучить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипячёной воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребёнка.

¹ См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной ассамблеей здравоохранения в резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года. Смесь PreNAN® FM 85 — для недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении. Требуется консультация специалиста. *Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).

*В линейке обогаителей на российском рынке.

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ЛИТЕРАТУРА

- Kallmann R., Kampman B. et al. Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny // *Immunity*. 2017. Vol. 46, N 3. P. 350–363.
- Украинцев С.Е., Нефёдов С.В. Аллергия у недоношенных детей: predisposing факторы и возможные клинические проявления // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017. № 3. С. 61–69.
- Nonato L.B., Lund C.H. et al. Transepidermal water loss in 24 and 25 weeks gestational age infants // *Acta Paediatr*. 2000. Vol. 89. P. 747–748.
- Edwards W.H., Conner J.M., Soll R.F. The effect of prophylactic ointment therapy on nosocomial sepsis rates and skin integrity in infants with birth weights of 501 to 1000 g // *Pediatrics*. 2004. Vol. 113, N 5. P. 1195–1203.
- Cleminson J., McGuire W. Topical emollient for preventing infection in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016. Vol. 1.
- Narendran V., Visscher M.O. et al. Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full-term infants // *Pediatr. Res*. 2010. Vol. 67. P. 382–386.
- Kramer B.W., Jobe A.H. The clever fetus: responding to inflammation to minimize lung injury // *Biol. Neonate*. 2005. Vol. 88. P. 202–207.
- De Dooy J.J., Mahieu L.M., Van Bever H.P. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates // *Eur. J. Pediatr*. 2001. Vol. 160. P. 457.
- Hodzic Z., Bolock A.M., Good M. The role of mucosal immunity in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis // *Front. Pediatr*. 2017. Vol. 5. P. 40. doi:10.3389/fped.2017.00040.
- Underwood M.A., Sohn K. The microbiota of the extremely preterm infant // *Clin. Perinatol*. 2017. Vol. 4, N 2. P. 407–427.
- Leaphart C.L., Cavallo J. 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.
- Forsythe R.M., Xu D.Z., Lu Q., Deitch E.A. Lipopolysaccharide induced enterocyte-derived nitric oxide induces intestinal monolayer permeability in an autocrine fashion // *Shock*. 2002. Vol. 17. P. 180–184.
- Rachmilewitz D., Karmeli F. et al. Immunostimulatory oligonucleotides inhibit colonic proinflammatory cytokine production in ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Dis*. 2006. Vol. 12. P. 339–345.
- Griber C.S., Sodhi C. et al. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis // *J. Immunol*. 2009. Vol. 182, N 1. P. 636–646.
- Hackman D., Caplan M. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology from a historical context // *Semin. Pediatr. Surg*. 2018. Vol. 27. P. 11–18.
- Maheshwari A., Schelonka R.L. et al. Cytokines associated with necrotizing enterocolitis in extremely-low-birth-weight infants // *Pediatr. Res*. 2014. Vol. 76. P. 100–108.
- Yuen Yee Chan K., Wan Lun Leung F. et al. Immunoregulatory protein profiles of necrotizing enterocolitis versus spontaneous intestinal perforation in preterm infants // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 5. Article ID e36977.
- Cho S.X., Berger P.J. The immunological landscape of necrotizing enterocolitis // *Expert Rev. Mol. Med*. 2016. Vol. 18. P. e12.
- Петрова Н.А. и др. Ранняя манифестация аллергии к белку коровьего молока у недоношенных детей: клинические случаи // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017. № 3. С. 103–107.
- D'Netto M., Herson V.C. et al. Allergic gastroenteropathy in preterm infants // *J. Pediatr*. 2000. Vol. 137. P. 480–486.
- Hosea Blewett H.J., Cicalo M.C. et al. The immunological components of human milk // *Adv. Food Nutr. Res*. 2008. Vol. 54. P. 45–80.
- Lewis E.D., Richard C. et al. The importance of human milk for immunity in preterm infants // *Clin. Perinatol*. 2017. Vol. 44. P. 23–47.
- Patel A.L., Kim J.H. Human milk and necrotizing enterocolitis // *Semin. Pediatr. Surg*. 2018. Vol. 27. P. 34–38.

REFERENCES

- Kallmann R., Kampman B. et al. Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny. *Immunity*. 2017; 46 (3): 350–63.
- Ukrainsev S.E., Nefedov S.V. Allergy in preterm infants: predisposing factors and possible clinical manifestations. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2017; (3): 61–9. (in Russian)
- Nonato L.B., Lund C.H., et al. Transepidermal water loss in 24 and 25 weeks gestational age infants. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 747–8.
- Edwards W.H., Conner J.M., Soll R.F. The effect of prophylactic ointment therapy on nosocomial sepsis rates and skin integrity in infants with birth weights of 501 to 1000 g. *Pediatrics*. 2004; 113 (5): 1195–203.
- Cleminson J., McGuire W. Topical emollient for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 1.
- Narendran V., Visscher M.O., et al. Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full-term infants. *Pediatr Res*. 2010; 67: 382–6.
- Kramer B.W., Jobe A.H. The clever fetus: responding to inflammation to minimize lung injury. *Biol Neonate*. 2005; 88: 202–7.
- De Dooy J.J., Mahieu L.M., Van Bever H.P. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates. *Eur J Pediatr*. 2001; 160: 457.
- Hodzic Z., Bolock A.M., Good M. The role of mucosal immunity in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr*. 2017; 5: 40. doi:10.3389/fped.2017.00040.
- Underwood M.A., Sohn K. The microbiota of the extremely preterm infant. *Clin Perinatol*. 2017; 4 (2): 407–27.
- Leaphart C.L., Cavallo J., et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *J Immunol*. 2007; 179: 4808–20.
- Forsythe R.M., Xu D.Z., Lu Q., Deitch E.A. Lipopolysaccharide induced enterocyte-derived nitric oxide induces intestinal monolayer permeability in an autocrine fashion. *Shock*. 2002; 17: 180–4.
- Rachmilewitz D., Karmeli F., et al. Immunostimulatory oligonucleotides inhibit colonic proinflammatory cytokine production in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 339–45.
- Griber C.S., Sodhi C., et al. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. *J Immunol*. 2009; 182 (1): 636–46.
- Hackman D., Caplan M. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg*. 2018; 27: 11–8.
- Maheshwari A., Schelonka R.L., et al. Cytokines associated with necrotizing enterocolitis in extremely-low-birth-weight infants. *Pediatr Res*. 2014; 76: 100–8.
- Yuen Yee Chan K., Wan Lun Leung F., et al. Immunoregulatory protein profiles of necrotizing enterocolitis versus spontaneous intestinal perforation in preterm infants. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e36977.
- Cho S.X., Berger P.J. The immunological landscape of necrotizing enterocolitis. *Expert Rev Mol Med*. 2016; 18: e12.
- Petrova N.A., Treskina N.A., Koroleva A.K., Fedoseeva T.A., Vagina E.S. Early manifestation of cow's-milk protein allergy in preterm infants: clinical cases. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2017; (3) 103–7. (in Russian)
- D'Netto M., Herson V.C., et al. Allergic gastroenteropathy in preterm infants. *J Pediatr*. 2000; 137: 480–6.
- Hosea Blewett H.J., Cicalo M.C., et al. The immunological components of human milk. *Adv Food Nutr Res*. 2008; 54: 45–80.
- Lewis E.D., Richard C., et al. The importance of human milk for immunity in preterm infants. *Clin Perinatol*. 2017; 44: 23–47.
- Patel A.L., Kim J.H. Human milk and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2018; 27: 34–8.