

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

КАПЛИНА

Александра Владимировна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И  
ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У  
НОВОРОЖДЁННЫХ С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМИ ВРОЖДЁННЫМИ  
ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Первунина Татьяна Михайловна,  
доктор медицинских наук,  
доцент

Санкт-Петербург – 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Исторические аспекты изучения некротизирующего энтероколита .....	14
1.2 Эпидемиология и факторы риска некротизирующего энтероколита у детей с врождёнными пороками сердца .....	15
1.3 Особенности патогенеза некротизирующего энтероколита недоношенных новорождённых и детей с врождёнными пороками сердца.....	19
1.4 Влияние кишечной микробиоты на развитие некротизирующего энтероколита.....	25
1.5 Подходы к обеспечению энтерального питания новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца .....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	31
2.1 Дизайн исследования.....	31
2.2 Методы первого этапа исследования .....	34
2.3 Методы второго этапа исследования .....	34
2.3.1 Клинический метод .....	34
2.3.2 Расчёт вазоактивного инотропного индекса, $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ .....	36
2.3.3 Иммуноферментный анализ .....	37
2.3.4 Анализ состава кишечного микробиома .....	38
2.3.5 Лабораторные и инструментальные исследования, выполненные рутинно .....	39
2.4 Статистическая обработка .....	40
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЁННЫХ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА .....	42
3.1 Анализ частоты некротизирующего энтероколита.....	42
3.2 Факторы риска некротизирующего энтероколита в дооперационном периоде.....	44
3.3 Факторы риска некротизирующего энтероколита в послеоперационном периоде.....	45
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НОВОРОЖДЁННЫХ И ПРОЯВЛЕНИЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ЕГО РАЗВИТИЯ .....	49
4.1 Формирование групп исследования .....	49

4.2 Клинические проявления некротизирующего энтероколита.....	50
4.3 Анализ энтерального питания в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита в послеоперационном периоде .....	60
4.4 Анализ лабораторных данных, полученных при рутинном обследовании.....	70
<b>ГЛАВА 5. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ПРЕДИКТОРЫ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ .....</b>	<b>73</b>
5.1 Характеристики пациентов .....	73
5.2 Биохимические маркеры некротизирующего энтероколита в сыворотке крови перед операцией и в первые сутки после операции .....	77
5.3 Ассоциации характеристик дооперационного и послеоперационного периодов с развитием некротизирующего энтероколита .....	81
5.4 Анализ уровней биохимических маркеров некротизирующего энтероколита в сыворотке крови в динамике после операции.....	88
5.5 Анализ уровней фекального кальпротектина у новорождённых .....	99
<b>ГЛАВА 6. АНАЛИЗ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА У НОВОРОЖДЁННЫХ С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМИ ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА.....</b>	<b>108</b>
6.1 Сбор образцов и методы анализа микробиома .....	108
6.2 Особенности кишечного микробиома при некротизирующем энтероколите в дооперационном периоде .....	110
6.3 Особенности кишечного микробиома при некротизирующем энтероколите после операции .....	112
6.4 Факторы, влияющие на состав микробиома в дооперационном периоде.....	115
6.5 Факторы, влияющие на состав микробиома после операции .....	119
6.6 Анализ кишечного микробиома при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорождённых и некротизирующем энтероколите у доношенных детей с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца.....	123
<b>ГЛАВА 7. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЁННОГО С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМ ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА.....</b>	<b>133</b>
<b>ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>141</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>158</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>160</b>

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	161
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	161
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	164
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	185

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Некротизирующий энтероколит является многофакторным заболеванием, которое наиболее часто поражает преждевременно рожденных младенцев. Литературные данные свидетельствуют, что заболеваемость среди новорождённых с очень низкой и крайне низкой массой тела (менее 1500 грамм) колеблется в пределах 5–10% [89, 209]. При этом уровень смертности от этой патологии остается высоким, составляя 10–30% [188]. Необходимость в хирургическом вмешательстве возникает у 25,0–41,7% недоношенных новорождённых с некротизирующим энтероколитом [171, 209], однако оперативное лечение сопряжено с высоким риском неблагоприятного исхода: летальность после оперативного вмешательства может достигать 50% [130].

Нарушение кровоснабжения кишечника рассматривается как один из факторов, увеличивающих риск некротизирующего энтероколита. В связи с этим уязвимой группой новорождённых являются дети с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца. Для них характерным является уменьшение мезентериального кровотока в фазу диастолы за счёт функционирующего артериального протока [44, 212]. Также у этих пациентов отмечается снижение уровня артериальной сатурации кислородом, что служит дополнительным фактором риска развития гипоксии кишки [135]. В систематическом обзоре, опубликованном в 2018 г., Siano E. и соавторы описали особый вариант течения заболевания у данной группы пациентов, получивший название «кардиогенный некротизирующий энтероколит» [44].

Для новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца необходимость в кардиохирургическом вмешательстве возникает, как правило, в первые дни жизни, что подчёркивает особую значимость вопросов периоперационного ведения данной категории пациентов. По данным литературы, в послеоперационном периоде частота некротизирующего энтероколита у таких детей колеблется в пределах 13,5–24,2% [104, 180, 195]. Следует отметить, что в большинстве наблюдений заболевание развивается именно после оперативного вмешательства (61,0–78,6% всех случаев), тогда как в дооперационном периоде его регистрируют реже [3, 142].

Оперативные вмешательства, выполняемые при врождённых пороках сердца с применением искусственного кровообращения, ассоциированы с развитием системного

воспалительного ответа. В послеоперационном периоде у новорождённых вероятность развития гастроинтестинальных осложнений достигает 3,9%, при этом подавляющее большинство из них (свыше 90%) приходится на некротизирующий энтероколит [85].

Симптомы при «подозреваемом» некротизирующем энтероколите часто неспецифичны (общесоматические проявления). Учитывая высокую летальность от некротизирующего энтероколита у новорождённых групп риска, раннее его выявление имеет решающее значение.

### **Степень разработанности темы диссертационного исследования**

Ранее в ряде исследований было проведено изучение различных биохимических маркеров некротизирующего энтероколита у недоношенных новорождённых. В частности, исследовались показатели, связанные с нарушением целостности энteroцитов, активацией воспалительного ответа, воздействием гипоксии и процессами ангиогенеза.

Отдельные работы анализировали динамику уровней биохимических маркеров (кишечного белка, связывающего жирные кислоты (i-FABP), фекального кальпротектина (CALPR)) при развитии некротизирующего энтероколита у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца [103, 152, 159].

Одну из основных ролей в патогенезе некротизирующего энтероколита недоношенных детей играет инфекция (колонизация на фоне незрелости барьерной функции эпителия приводит к избыточной активации врождённого иммунитета и вторичному повреждению слизистой оболочки кишки) [12]. Наиболее распространенным методом анализа состава и разнообразия микробиома является секвенирование участков гена 16S рибосомной РНК бактерий и архей [114].

У новорождённых, страдающих критическими врождёнными пороками сердца, по сравнению с детьми без кардиальной патологии выявлены существенные отличия кишечного микробиома: снижение разнообразия [49], уменьшение представленности бифидобактерий [90, 124] и бактерий филума Bacteroidetes (Bacteroidota) [172], а также возрастание представленности микроорганизмов филума Firmicutes (Bacillota), главным образом за счёт увеличения доли бактерий рода *Enterococcus* [124]. У новорождённых с врождёнными пороками сердца, которым проводилось оперативное лечение в условиях искусственного кровообращения, выявлена большая представленность *Pseudomonadota*, снижение доли *Bacteroides* [70].

Данные о роли кишечной микробиоты в развитии некротизирующего энтероколита у новорождённых с врождёнными пороками сердца ограничены. В единственном на данный момент исследовании Кос F. и соавторами (2024) представлен анализ кишечного микробиома одного пациента, у которого развился некротизирующий энтероколит после кардиохирургического лечения (у новорождённого в дооперационном периоде отмечено преобладание *Enterococcus* (93%)) [90].

Обеспечение энтерального питания у данной группы детей представляет значительные трудности в связи с ишемическим повреждением кишечной стенки, возникающим вследствие диастолического обеднения мезентериального кровотока [73]. В настоящее время отсутствуют нормативные документы, регламентирующие профилактику гастроинтестинальных осложнений в раннем послеоперационном периоде у детей с врождёнными пороками сердца.

Анализ биохимических маркеров некротизирующего энтероколита в сочетании с клинико-анамnestическими данными и характеристиками хирургического вмешательства позволит сформировать подходы к стратификации риска и профилактике развития некротизирующего энтероколита у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца.

### **Цель исследования**

Изучение клинико-патогенетических характеристик и лабораторных предикторов некротизирующего энтероколита для разработки модели его прогнозирования у новорождённых с дуктус- зависимыми врождёнными пороками сердца.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту возникновения некротизирующего энтероколита у новорождённых с дуктус- зависимыми врождёнными пороками сердца, а также выявить его клинические особенности и ассоциированные факторы риска.
2. Изучить толерантность к энтеральному питанию в зависимости от особенностей перенесённого кардиохирургического лечения и раннего послеоперационного периода у новорождённых с дуктус- зависимыми врождёнными пороками сердца.
3. Оценить вклад в развитие некротизирующего энтероколита различных

патогенетических компонентов (энтерального питания, мезентериальной гипоперфузии и состава кишечной микробиоты) у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца.

4. Проанализировать диагностическую и прогностическую значимость биохимических маркеров и разработать модель прогнозирования некротизирующего энтероколита у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца, перенёсших кардиохирургическое лечение.

### **Научная новизна**

1. Впервые выявлены различия клинических проявлений некротизирующего энтероколита в раннем и позднем послеоперационном периоде у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца. Также впервые продемонстрированы отличия в уровнях биохимических маркеров некротизирующего энтероколита в зависимости от времени его манифестации в послеоперационном периоде.

2. Результаты однофакторного анализа продемонстрировали ассоциацию с развитием некротизирующего энтероколита клинических признаков у новорождённых, которые указывают на важную роль гемодинамических нарушений в его патогенезе.

3. Определена связь клинических характеристик новорождённых с дуктус- зависимыми врождёнными пороками сердца с уровнями фекального кальпротектина в дооперационном периоде и при развитии некротизирующего энтероколита, изучена его прогностическая и диагностическая ценность.

4. Установлено, что питание грудным молоком способствует снижению вероятности развития некротизирующего энтероколита у новорождённых с дуктус- зависимыми врождёнными пороками сердца. Кроме того, получены новые сведения, подтверждающие влияние характера питания на процессы формирования кишечного микробиома.

5. Впервые показаны особенности формирования кишечного микробиома у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца в зависимости от особенностей гемодинамики.

6. Выполнен анализ состава и разнообразия кишечного микробиома при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорождённых и некротизирующем энтероколите доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными

пороками сердца.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты дополняют современные представления о механизмах развития некротизирующего энтероколита у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца. Получены сведения о роли энтерального питания в развитии некротизирующего энтероколита, выявлена протективная роль питания грудным молоком матери относительно его развития. Установлено комплексное влияние особенностей гемодинамики дуктус-зависимых врождённых пороков сердца на мезентериальный кровоток, а также формирование кишечного микробиома, что в совокупности влияет на риск развития некротизирующего энтероколита у данной когорты новорождённых.

Предложенные модели прогнозирования некротизирующего энтероколита позволяют персонифицировать тактику ведения новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца. Учитывая неспецифичность клинических проявлений некротизирующего энтероколита в раннем послеоперационном периоде, применение прогностической модели позволит снизить частоту некротизирующего энтероколита, предотвратить его прогрессирование.

## **Методология и методы исследования**

Исследование проводилось в два этапа на базе Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (генеральный директор академик РАН Е.В. Шляхто).

На первом этапе выполнено ретроспективное обсервационное исследование частоты и факторов риска некротизирующего энтероколита, сроков постановки диагноза, частоты оперативного лечения некротизирующего энтероколита и исходов по данным стационарных карт у новорождённых с врождёнными пороками сердца, родившихся в Перинатальном центре в период с января 2019 года по декабрь 2021 года. В исследуемый период родились 478 новорождённых с пороками сердца, из них 198 детей с дуктус- зависимыми врождёнными пороками сердца, которым проводилась непрерывная инфузия простагландина Е<sub>1</sub> в дооперационном периоде. Новорождённые с дуктус- зависимыми врождёнными пороками сердца разделены на группы: дети с некротизирующим

энтероколитом в дооперационном периоде ( $n = 6$ ), дети с некротизирующим энтероколитом в послеоперационном периоде ( $n = 34$ ), дети без некротизирующего энтероколита ( $n = 158$ ). Предметом исследования выступали клинические характеристики новорождённых при рождении, особенности акушерско-гинекологического анамнеза матери, особенности течения дооперационного и послеоперационного периодов. Также анализирована представленность различных вариантов врождённых пороков сердца, особенности проведенного оперативного лечения пороков сердца. На основании полученных данных проведен анализ предикторов развития некротизирующего энтероколита у новорождённых с врождёнными пороками сердца.

Второй этап нашего исследования представлял собой проспективное одноцентровое прогностическое исследование, проводившееся с января 2021 года по сентябрь 2023 года. В ходе данного этапа осуществлялось клиническое наблюдение за 76 доношенными новорождёнными, которым была выполнена хирургическая коррекция дуктус-зависимых врождённых пороков сердца. Наблюдение велось с момента рождения и до момента выписки из стационара. Также выполнено наблюдение 62 недоношенных новорождённых с массой тела при рождении  $\leq 1500$  г. с рождения до выписки из стационара. В качестве контрольной группы проведен анализ биохимических маркеров некротизирующего энтероколита у 14 здоровых доношенных новорождённых.

Проверка исследовательских гипотез выполнялась с применением методов статистической обработки данных. Формулировка выводов осуществлялась на основе выявления статистически значимых различий или их отсутствия.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Новорождённые с дуктус- зависимым лёгочным кровотоком имеют более высокий риск развития некротизирующего энтероколита в послеоперационном периоде. Предикторами некротизирующего энтероколита также являются формирование системно–лёгочного шунта, диастолический реверс кровотока в брюшной аорте в 1–2 сутки после операции; а также факторы, свидетельствующие о роли гемодинамических нарушений в раннем послеоперационном периоде. Клинические проявления некротизирующего энтероколита, возникшего в раннем послеоперационном периоде, могут быть неспецифическими.

2. Некротизирующий энтероколит, возникающий в раннем послеоперационном

периоде (в течение 1–5 суток после операции), характеризуется значимо более высокими уровнями ишемией модифицированного альбумина, чем в группе сравнения и при некротизирующем энтероколите в позднем послеоперационном периоде, что указывает на роль воздействия гипоксии в патогенезе некротизирующего энтероколита. В раннем послеоперационном периоде высокие уровни кишечного белка, связывающего жирные кислоты, отражают периоперационное реперфузионное повреждение энteroцитов независимо от развития некротизирующего энтероколита. Кишечный белок, связывающий жирные кислоты, может быть полезен в качестве потенциального маркера некротизирующего энтероколита в позднем послеоперационном периоде.

3. Питание грудным молоком в дооперационном периоде ассоциируется с изменением бета-разнообразия кишечного микробиома, более низким риском развития некротизирующего энтероколита у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца.

4. Анализ состава микрофлоры кишечника новорождённых не выявил бактерий, изменение относительной представленности которых могло бы быть интерпретировано как универсальный маркер развития некротизирующего энтероколита, в том числе в группе недоношенных детей. У доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца при развитии некротизирующего энтероколита в сравнении с новорождёнными без некротизирующего энтероколита отмечалась более высокая представленность *Staphylococcus*, *Serratia*, *Pelomonas* (*Roseateles*), *Methylobacterium* и *Nitrincola*.

5. Разработанная модель прогнозирования некротизирующего энтероколита у доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми пороками сердца на основе клинических характеристик, биохимических маркеров (ишемией модифицированного альбумина), показателей газообмена и данных ультразвукового исследования органов брюшной полости в первые сутки после кардиохирургического лечения продемонстрировала высокую прогностическую ценность. Выявленные предикторы свидетельствуют о преобладающей роли гемодинамических нарушений в патогенезе некротизирующего энтероколита, возникшего в раннем послеоперационном периоде.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением

современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также проведённой статистической обработкой данных.

Полученные результаты нашли отражение в выступлениях на различных научно-практических конференциях: Алмазовский молодежный медицинский форум-2020 (Санкт-Петербург, 2020), 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (Барселона, 2020), XXIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2022), 11th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive & Critical Care Societies (Кейптаун, 2022), 25-й Международный медицинский Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург – Гастро-2023 ON-LINE» (Санкт-Петербург, 2023), 12th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive & Critical Care Societies (Канкун, 2024), Региональная образовательная школа Российского общества акушеров-гинекологов (Санкт-Петербург, 2024), III Всероссийский конгресс «Право на жизнь» (Москва, 2024) и Алмазовский молодежный медицинский форум-2024 (Санкт-Петербург, 2024).

Протокол исследования получил одобрение Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протоколы № 01-21 от 18.01.2021 г. и № 05-25 от 19.05.2025 г.). Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинской декларации и требованиям надлежащей клинической практики (ICH Good Clinical Practice).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные результаты диссертации внедрены в работу отделений физиологии, патологии новорождённых, анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для детей кардиохирургического профиля Клиники материнства и детства ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; кардиологического отделения, отделения детской хирургии СПбГБУЗ «ДГБ № 2 святой Марии Магдалины» Минздрава России; отделения кардиохирургии, отделений патологии новорождённых СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России. Полученные ключевые результаты исследования внедрены в образовательный процесс на кафедре перинатологии и педиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

## **Личный вклад автора**

Автор осуществил разработку теоретических и методологических подходов к выполнению исследования, определил цель и задачи работы, спроектировал дизайн исследования, организовал и провёл проспективное наблюдение за новорождёнными, а также сформировал исследуемую выборку. Проведён анализ отечественных и зарубежных научных источников, касающихся изучаемой темы. Автор выполнял сбор образцов сыворотки крови и кала у новорождённых, осуществлял подготовку образцов для лабораторных исследований. Автор проводил статистическую обработку данных, принимал участие в биоинформационическом анализе данных секвенирования участка V4 гена 16S рибосомной РНК бактерий и архей образцов кала. Автором проводилось составление базы данных, проведена подготовка публикаций, докладов на конференциях. Автором сформулированы основные положения, выводы диссертационного исследования.

## **Публикации**

По теме диссертации автором опубликованы 23 печатные работы, среди которых 13 статей в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (11 опубликованы в журналах, индексируемых в базе Scopus, 2 статьи в журналах, индексируемых в базе Web of Science).

## **Структура и объём диссертации**

Диссертация оформлена на 186 страницах. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, представлены материалы и методы исследования, пять глав с описанием результатов собственных исследований, обсуждение полученных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, а также описание перспектив дальнейшего изучения темы. Представлены список сокращений, условных обозначений, список литературы. Работа содержит 39 таблиц и 48 иллюстраций. Список литературы состоит из 216 источников, среди которых 24 работы отечественных авторов и 192 — зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Исторические аспекты изучения некротизирующего энтероколита

По мнению ряда авторов, первое описание случая некротизирующего энтероколита (НЭК) у новорождённого выполнено Charles Billard в 1828 г. – «гангренозный энтероколит» (“gangrène des intestins”) [158]. Изучение НЭК в первой половине XX века связано с появлением первых отделений, в которых проводилось лечение недоношенных новорождённых. Первый в Российской империи специальный приют для оказания медицинской помощи недоношеным детям был основан в Санкт-Петербурге в 1901 г. [11]. Филатов Н. Ф. в 1909 г. в «Кратком учебнике детских болезней» описывает диспепсию грудных детей, которая может возникать у недоношенных новорождённых вследствие инфекции и чаще встречается при искусственном вскармливании [23]. Ylppö A. описал случай энтероколита у новорождённого в 1931 году. Автор подчёркивает, что это заболевание «редко диагностируется *in vivo*: оно настолько быстро летально, что клинические симптомы неспецифичны (рвота, вздутие живота без явного напряжения брюшной стенки)» [215].

В 1938 году Botsford T. W. и Krakower C. анатомически описали пневматоз кишки у 6 новорождённых, в том числе у четырёхнедельного недоношенного ребёнка [39]. Радиолог Stiennon O. A. выявил пневматоз на рентгеновском снимке в 1951 году [192].

Термин «некротизирующий энтероколит» был предложен в 1952 году патологоанатомом Scmid K. и педиатром Quaiser K., которые с 1948 по 1950 год наблюдали 85 новорождённых детей (большинство из которых являлись недоношеными), умерших от болезни, которую они назвали «язвенный некротизирующий энтероколит» [183]. В 1950–1960-х годах, с улучшением неонатальной помощи и ростом выживаемости недоношенных детей с низкой массой тела при рождении, отмечалось увеличение частоты НЭК [93]. Beryl Corner, которая в 1946 году основала отделение для недоношенных детей в Бристоле, связывала рост заболеваемости с увеличением частоты применения венозной катетеризации у новорождённых [50].

В 1964 году Berdon W. E. и соавторы описали 21 случай НЭК в отделении для недоношенных детей больницы the Babies Hospital in New York City, наблюдаемый в период с 1954 по 1964 год. Описаны клинические особенности, включая рентгенологические признаки пневматоза и газа в воротной вене, а также данные

хирургического и патологоанатомического исследования. Авторы предположили роль бактерий в этиологии заболевания [36]. Год спустя Mizrahi A. и соавторы провели исследование этой же группы пациентов и отметили выделение грамотрицательных микроорганизмов как в прижизненных, так и в посмертных образцах. Авторы предположили, что заболевание может быть связано с дефицитом лизоцима в смесях на основе коровьего молока или с прямым действием эндотоксина грамотрицательных бактерий в условиях нарастания уровней катехоламинов, высвобождаемых при стрессе [128].

В 1978 году Bell M. J. и соавторы по результатам наблюдения 97 новорожденных в 1968-1975 годах предложили первую классификацию НЭК и выделили основные направления исследований, которые и в настоящее время остаются предметом научных работ. К ним относятся поиск эффективных методов профилактики, разработка подходов к ранней диагностике и принятие своевременных, адекватных терапевтических мер. Авторы подчеркивают неспецифичность клинических проявлений при ранней стадии НЭК (в связи с тем что заболевание может напоминать множество других состояний в неонатологии), важность изучения роли кишечной микробиоты у пациентов с НЭК, изменение кишечной микробиоты при антибактериальной терапии [148]. В качестве одного из критериев в классификацию авторами включены данные анамнеза, указывающие на «перинатальный стресс». В настоящее время продолжается изучение факторов риска НЭК (одними из которых как раз являются факторы стресса: нарушение маточно-плацентарного кровотока, асфиксия при рождении, эпизоды гипоксии).

В 1986 году классификация Bell M. J. была модифицирована Walsh M. C. и Kliegman R. M. за счет увеличения количества стадий с 3 до 6 (каждая из стадий I-III разделена также на стадии А и В) для принятия терапевтических решений на основе различий в тяжести заболевания [214]. В настоящее время одним из основных диагностических критериев НЭК IIА стадии является наличие пневматоза кишки, выявленного рентгенологически или по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

## **1.2 Эпидемиология и факторы риска некротизирующего энтероколита у детей с врожденными пороками сердца**

Оперативное лечение врожденных пороков сердца (ВПС) в течение первого года жизни требуется 72,0% детей, возрастает число кардиохирургических операций детей с

ВПС в Российской Федерации (РФ) [6]. В 2021 году в РФ выполнено 1788 операций новорождённым детям с ВПС [7]. Частота НЭК в послеоперационном периоде у новорождённых с ВПС может достигать 13,5-24,2% [104, 180, 195]. У детей с ВПС НЭК чаще развивается в послеоперационном периоде (до 61,0-78,6% от числа случаев НЭК), чем в дооперационном [3, 142]. У новорождённых с ВПС развитие НЭК сопровождается значительно повышенным риском летального исхода, частота которого может достигать 40,0–55,5% при дуктус-зависимых ВПС [63, 145]. Стадия III НЭК выступает в качестве предиктора неблагоприятного исхода у данной группы пациентов [60]. Помимо этого, данная патология влечёт за собой существенные финансовые затраты, связанные с госпитализацией [163], а также приводит к удлинению сроков пребывания пациентов в отделении реанимации и в стационаре [133].

В систематическом обзоре 2019 года выделен кардиогенный НЭК как отдельный вариант заболевания [44]. Отмечено, что для новорождённых с данной клинической формой характерны больший срок гестации и вес при рождении. Согласно данным исследований, у доношенных новорождённых с ВПС встречаемость НЭК составляет 5,8–6,3% [44, 97], что существенно чаще, чем у доношенных детей без кардиальной патологии (0,9%) [44]. Кардиогенный НЭК сопровождается более высокой летальностью по сравнению с НЭК у недоношенных детей (38,0% против 27,0%) [44], при этом хирургическое вмешательство требуется реже – 18,0-31,0% детей от общего числа случаев НЭК у новорождённых с ВПС [44, 146] против 66% у недоношенных детей с НЭК [44]. Mokhaberi N. и соавторы (2025) рассматривают НЭК у новорождённых с ВПС под термином «ишемический колит». В отличие от данных других исследований, авторами отмечена высокая частота оперативного лечения ишемического колита (70,3%) у детей с ВПС, из которых 51,4% составила частичная / тотальная колэктомия [180].

В отечественной научной литературе представлены данные о частоте развития НЭК у новорождённых с ВПС и ему предшествующих факторах. По данным исследования, выполненного в 2016 году сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, у значительной части новорождённых с послеоперационным НЭК (48,0%) выявлены ВПС, при которых системный кровоток зависит от функционирования открытого артериального протока. Также среди пациентов с НЭК 30,0% детей имели такие ВПС, как транспозиция магистральных артерий (ТМА) и атрезия лёгочной артерии. Летальность среди новорождённых, страдающих ВПС и НЭК,

составляла 36,5%, что более чем в три раза превышало уровень летальности у пациентов без НЭК (12,0%). Среди факторов, повышающих риск развития НЭК у данной категории пациентов, авторы выделяют необходимость проведения сердечно-лёгочной реанимации в первые двое суток после операции, наличие признаков полиорганной недостаточности и тяжесть состояния ребёнка (оценивалась по концентрации лактата в сыворотке крови выше 6 ммоль/л). Вместе с тем, при ранней диагностике и коррекции ВПС прогноз для доношенных новорождённых с начальными проявлениями НЭК может быть более благоприятным, чем у недоношенных детей [17].

В исследовании, проведённом в ГБУЗ «ДГКБ им. Н. Ф. Филатова ДЗМ» в 2021 году, было установлено, что значительная часть новорождённых с НЭК страдала тяжёлыми ВПС. Около 29,0% детей имели дуктус-зависимый системный кровоток, а у 36,0% выявлялись ТМА, атрезия трёхстворчатого клапана, сопровождающиеся низким насыщением крови кислородом. При этом у большинства детей с ВПС развитие НЭК наблюдалось после хирургической коррекции ВПС, что составляло почти 79,0% всех случаев [3].

Бокерия Л. А. и соавторы (2011) выявили, что на исходы кардиохирургического вмешательства у новорождённых с ВПС значительное влияние оказывают различные сопутствующие факторы. Среди них — преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, возраст ребёнка менее недели, наличие генетических синдромов и пороков развития, сопутствующие заболевания, перенесённые внутриутробные инфекции. На прогноз в наибольшей степени оказывала влияние необходимость проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) с рождения до момента оперативного лечения. При сочетании более двух факторов риска вероятность летального исхода существенно возрастала [18].

У новорождённых с дуктус- зависимыми ВПС повышенный риск развития НЭК обусловлен необходимостью терапии простагландином Е<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) для функционирования артериального протока, что приводит к снижению мезентериальной перфузии в фазу диастолы и способствует ишемическому повреждению кишечной стенки [44, 212].

Нарушения гемодинамики и гипоксемия при ВПС существенно повышают вероятность развития НЭК [53, 160, 180]. Эпизоды кислородного голодаания у новорождённых, проявляющиеся низкими оценками по шкале Апгар и необходимостью проведения респираторной терапии, могут повышать вероятность возникновения НЭК

[101]. Пороки с единственным желудочком [16, 41], синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС) [83, 141], аортопульмональное окно, общий артериальный ствол [141] и дефект предсердно-желудочковой перегородки [161] связаны с риском развития НЭК у новорождённых. У 20% новорождённых с НЭК и ВПС была выявлена трисомия 21-й хромосомы [101].

К клиническим факторам, повышающим вероятность возникновения НЭК в послеоперационном периоде, относят недоношенность [133, 138] и низкую массу тела при рождении ( $< 2500$  г) [16, 63]. В группу риска также входят пациенты, которым требуется PGE<sub>1</sub> в высоких дозах ( $> 0,05$  мкг/кг/мин) [141], дети с ретроградным диастолическим кровотоком в брюшной аорте [164], генетическими синдромами, метаболическим ацидозом, потребностью в ИВЛ [85], или получавшие оксид азота (NO) до операции [107].

К хирургическим факторам, повышающим риск развития НЭК у новорождённых с пороками сердца, относят создание системно-лёгочного шунта [160], высокие оценки по шкале Aristotle [180], а также проведение искусственного кровообращения (ИК). Кардиохирургическое лечение с применением ИК сопровождается нарастанием уровня кишечного белка, связывающего жирные кислоты (i-FABP), что может свидетельствовать о повреждении энteroцитов [70, 103]. Развитие НЭК после операции нередко связывают с нарушением системной перфузии, признаками которой являются снижение сердечного выброса [141], рост вазоактивного инотропного индекса в первые сутки после хирургического вмешательства [103], необходимость реанимационных мероприятий в первые 48 часов [17], а также ацидоз и повышение лактата на 2-3 сутки после операции [16]. Низкий уровень диастолического артериального давления (АД  $< 30$  мм рт. ст.) в течение 48–72 часов до манифестации НЭК также выступает значимым предиктором [132]. Дополнительными факторами, повышающими вероятность развития НЭК, являются многократные переливания эритроцитарной массы [136] и пониженные показатели церебральной регионарной сатурации кислорода у новорождённых с единственным желудочком [47].

В 2025 году Furlong-Dillard J. M. и соавторы предложили балльную систему для диагностики НЭК у новорождённых с ВПС. Оценка по этой шкале включала анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных, таких как особенности течения продромального периода (колебания температуры тела, повышенная раздражительность, апноэ, десатурации, тахикардия), необходимость применения вазопрессоров, изменение

окружности живота, нарушение переносимости энтерального питания (ЭП), данные рентгенологического исследования брюшной полости, результаты ультразвукового исследования УЗИ (при его проведении), значения pH, лактата, изменение уровней тромбоцитов, показатели выраженности воспалительного ответа (динамика лейкоцитов и С-реактивного белка), регионарная оксигенацию почек, а также объём проведённого хирургического вмешательства [105]. При применении данной шкалы авторами отмечено снижение продолжительности энтеральной паузы, длительности антибактериальной терапии, парентерального питания, достижение полного ЭП в более короткие сроки [105].

В некоторых исследованиях представлены многофакторные модели, направленные на оценку риска развития НЭК у новорождённых с ВПС после кардиохирургических операций, которые учитывают клинико-анамнестические показатели [85, 138, 169], однако отсутствуют данные об их чувствительности и специфичности. В большинстве исследований, посвященных НЭК у новорождённых с ВПС, в выборку включались также недоношенные дети. Кроме того, в ряде работ анализ факторов риска НЭК проводился в объединенной когорте пациентов, у которых развился НЭК как до, так и после оперативного лечения [107, 133, 166].

Предикторы развития НЭК у новорождённых, перенёсших кардиохирургическую коррекцию ВПС, отличаются значительной гетерогенностью. Среди факторов, ассоциированных с повышенным риском летального исхода у детей с ВПС и НЭК, выделяются систолическая дисфункция сердца, инфекции, связанные с катетеризацией, а также необходимость проведения ИВЛ после развития заболевания [181].

### **1.3 Особенности патогенеза некротизирующего энтероколита недоношенных новорождённых и детей с врождёнными пороками сердца**

Во второй половине XX века появились первые исследования патогенеза НЭК. Touloukian R. J. и соавторы (1967) сообщили о 25 случаях НЭК и предположили, что активация защитного рефлекса, вызванная асфиксиею или шоком в перинатальном периоде, может привести к перераспределению крови из брыжеечных, почечных и периферических сосудистых русел к сердцу и головному мозгу. Шунтирование кровотока способствует появлению участков ишемии слизистой оболочки кишечника, что сопровождается нарушением ее целостности с последующей бактериальной инвазией [194]. В 1969 году Lloyd J. в своем исследовании отметил, что 70 из 87 новорождённых с

перфорациями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) перенесли воздействие гипотензии или гипоксии [118].

Barlow B. и соавторы (1974) в экспериментальном исследовании продемонстрировали, что у новорождённых крыс, получавших искусственное вскармливание, подвергнутых гипоксическому стрессу и заражению грамотрицательными бактериями или без него, отмечались клинические проявления и патологоанатомические признаки НЭК [31]. Дальнейшие исследования Pitt J. и соавторов (1974) продемонстрировали значение лейкоцитов грудного молока в его защитном эффекте относительно развития НЭК у крыс. Размороженное крысиное молоко оказывало защитное действие только если к нему добавлялись лейкоциты из свежего молока [122].

В 1976 году Polin R. A. и соавторы отметили, что в 20% случаев НЭК может развиваться у доношенных новорождённых с ВПС / сердечной недостаточностью. Отмечено, что у троих из пяти доношенных новорождённых с ВПС был СГЛОС. Авторы предположили, что у пациентов со сниженным сердечным выбросом или шунтированием кровотока возникает ишемия ЖКТ. Наблюдая доношенных новорождённых, у которых развился НЭК, авторы отмечают, что НЭК является заболеванием, которое может развиться у любого ребёнка в определенных условиях, а не является заболеванием с единственным этиологическим фактором [144].

Book L. S. и соавторы (1975) отметили повышенную заболеваемость НЭК у детей с низкой массой тела при рождении, получавших гиперосмолярные смеси [139]. Важность субстрата питания как фактора риска НЭК была показана Santulli T. V. и соавторами (1975) в отчете о 64 случаях НЭК, наблюдавшихся за 20-летний период. Всех новорождённых, кроме одного, до появления симптомов кормили либо раствором декстрозы, либо молочной смесью. Исследователи выдвинули гипотезу, что данные субстраты создают благоприятные условия для колонизации кишечной микрофлорой, которая при повреждении слизистой оболочки способна проникать в стенку кишечника и запускать последовательность патологических процессов, типичных для НЭК [30]. По мнению авторов, триада (повреждение слизистой оболочки, воздействие бактерий и особенности субстрата питания) приводила к некрозу кишки [30]. Подтверждение этой теории было найдено в экспериментах на новорождённых крысах, проведенных Barlow B. и соавторами (1974). Материнское грудное молоко защищало от развития НЭК после ишемического повреждения слизистой оболочки, тогда как смесь – нет. Авторы

предположили, что кормление грудным молоком недоношенных детей может способствовать предотвращению НЭК [31]. Другие исследования взаимосвязи кормления и НЭК были сосредоточены на клинических исследованиях объёма и скорости введения питания. В 1978 году Brown E. G. и Sweet A. Y. сообщили о снижении частоты НЭК при медленном увеличении объёма энтерального питания [42]. Goldman H. I. (1980) наблюдал снижение заболеваемости НЭК при уменьшении объёмов кормления и прекращении быстрого увеличения объёмов кормления [86]. Напротив, Book L. S. и соавторы (1975) отметили, что ежедневное увеличение объёма питания на 20 мл/кг/сут не имело большого значения в развитии НЭК [139].

Успехи в изучении НЭК в конце XX начала XXI века связаны с развитием неонатологии в целом. В 1972 году было показано, что применение кортикоステроидов пренатально снижало частоту синдрома дыхательных расстройств (СДР) у недоношенных новорождённых, что внесло вклад в улучшение перинатальной помощи [117]. В 1980-х годах Bengt Robertson и Tore Curstedt разработали препарат сурфактанта Curosurf для лечения СДР новорождённых. Применение Curosurf снижало неонатальную смертность у недоношенных детей с тяжелым СДР и позволило значительно увеличить выживаемость недоношенных новорождённых с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Вместе с ростом выживаемости возрастила частота НЭК и актуальность его дальнейшего изучения, увеличилось количество фундаментальных исследований патогенеза НЭК.

У недоношенных новорождённых НЭК чаще возникает на фоне дисбаланса кишечной микробиоты, (с преимущественным ростом грамотрицательных микроорганизмов), незрелости иммунных механизмов и исходного повышения реактивности слизистой оболочки кишечника, что в совокупности создаёт условия для развития патологического процесса. В основе патогенеза классического НЭК недоношенных новорождённых лежит незрелость барьерной функции, регуляции кровообращения в кишечнике, чрезмерный воспалительный ответ. Колонизация кишечника на фоне незрелости барьерной функции эпителия, снижения перфузии приводит к избыточной активации врождённого иммунитета, воспалению [150].

У недоношенных детей наблюдаются специфические особенности строения и функции кишечного эпителия, которые повышают риск адгезии микроорганизмов и способствуют возникновению НЭК. К таким особенностям относятся замедленная

перистальтика, уменьшенное число бокаловидных клеток и клеток Панета, ответственных за синтез антимикробных веществ (активируются только после 24 недель гестации), а также истончённый слизистый барьерный слой и меньшая глубина кишечных криптов [62, 210].

Ключевым механизмом патогенеза НЭК у недоношенных новорождённых считается взаимодействие липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий с толл-подобными рецепторами 4 (TLR4) на поверхности энteroцитов. Этот процесс запускает активацию ядерного фактора транскрипции NF-кВ и инициирует апоптоз клеток кишечного эпителия [94]. Впервые TLR были выявлены у человека в 1997 году Janeway C. A. и соавторами [125]. Jilling T. и соавторы (2006) в экспериментальном исследовании впервые отметили роль TLR4 в развитии НЭК [206]. Далее Leaphart C. L. и соавторы (2007) выявили повышенную экспрессию TLR4 в образцах кишечника новорождённых, оперированных в связи с НЭК. Активация TLR4 *in vitro* приводила к усилению повреждения энteroцитов за счет индукции апоптоза и замедлению заживления эпителия из-за ингибирования миграции и пролиферации энteroцитов [27]. Neal M. D. и соавторы (2013) показали, что активация TLR4 индуцирует аутофагию в энteroцитах, что объяснило нарушение заживления слизистой оболочки при НЭК [28].

Интересно отметить, что защитная роль грудного молока в отношении развития НЭК также отчасти связана с его влиянием на экспрессию TLR4 у недоношенных детей. Компоненты олигосахаридов, содержащиеся в грудном молоке, способны взаимодействовать с TLR4, подавляя их сигнальные каскады [198]. Кроме того, грудное молоко содержит предшественники NO, что, по всей вероятности, обеспечивает защиту мезентериальных сосудов от вазоконстрикции при активации TLR4 на эндотелии кишечника [94].

В ряде исследований показана низкая экспрессия TLR4 на зрелых энteroцитах и отмечена значимо более высокая экспрессия на энteroцитах плода [78, 200], которая снижалась в динамике с увеличением срока гестации [207]. Таким образом, у доношенных новорождённых при нормальной кишечной микрофлоре сигнал TLR4 остается не активным. Влияние микробной колонизации кишечника на возникновение НЭК у новорождённых с пороками сердца остаётся недостаточно изученным.

В 2025 году Burge K. Y. с коллегами исследовали транскриптом подвздошной кишки у недоношенных новорождённых с НЭК и у детей с ВПС, у которых развился НЭК.

У недоношенных новорождённых НЭК характеризовался активацией провоспалительных сигналов на фоне дисбиоза, а также метаболическим ацидозом. Пациенты с кардиогенным НЭК имели сниженный ангиогенез; выявлена активация апоптоза, вызванная стрессом эндоплазматического ретикулума [189].

У новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС факторами, предрасполагающими к развитию НЭК, являются гипоксемия и пониженное диастолическое давление в нисходящей аорте. Эти состояния в совокупности способствуют снижению мезентериального кровотока и формированию ишемического повреждения стенки кишечника. Выделение новорождённых с критическими ВПС в отдельную группу риска развития НЭК обусловлено рядом особенностей, которые приводят к снижению оксигенации крови в верхней брыжеечной артерии и снижению перфузии кишки: снижение силы сердечных сокращений, нарушение оксигенации крови, диастолическое обеднение кровотока в брюшной аорте [140]. По мнению Chan B. и соавторов (2025), у новорождённых с ВПС наблюдается хроническое воспаление, повторяющиеся эпизоды гипоксии способствуют избыточному росту анаэробных бактерий и увеличивают риск повреждения слизистой оболочки и пневматоза кишки. Эти факторы в сочетании с низким сердечным выбросом еще больше ухудшают перфузию кишечника [80].

В патогенезе НЭК у новорождённых с ВПС необходимо учитывать роль сердечной недостаточности (СН), которая способствует системной эндотоксемии и сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов миокардом [168]. У новорождённых с ВПС концентрация фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) в дооперационном периоде превышает уровни у взрослых пациентов с застойной СН [131]. Проведение оперативного лечения ВПС в условиях ИК сопровождается высоким риском ишемического повреждения слизистой кишечника, особенно у детей, перенёсших глубокую гипотермию или остановку кровообращения [91]. Во время проведения глубокой гипотермии наблюдается снижение кровоснабжения слизистой оболочки кишечника, которое усиливается в процессе последующего согревания, что может приводить к её ишемическому повреждению [38]. Кардиохирургические вмешательства с использованием ИК сопровождаются развитием системного воспалительного ответа, обусловленного контактом крови с чужеродными поверхностями и ишемико-реперфузионным повреждением [67], а также увеличением проницаемости кишечной стенки, сохраняющейся в первые сутки после операции [91]. Показана ассоциация между

длительностью ИК в ходе операций и последующим развитием НЭК у новорождённых [190].

Остается предметом дискуссии вопрос о преимущественной локализации патологического процесса при НЭК у новорождённых с ВПС. Одни наблюдения свидетельствуют о поражении тонкого кишечника при обеих формах заболевания [108]. В то же время в других исследованиях сообщается о поражении толстого кишечника при НЭК у доношенных новорождённых с ВПС [135]. Известно, что толстая кишка обладает повышенной чувствительностью к ишемии из-за ограниченного коллатерального кровоснабжения [55].

Ряд исследований посвящен изучению уровней биохимических маркеров у новорождённых с ВПС как показателей функции эпителиального кишечного барьера: i-FABP [70, 103, 152], клаудина-3 (CLDN3) [54, 70]. Проведен анализ уровней сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF A) как маркера ангиогенеза у новорождённых с ВПС [72, 165]. Биохимические маркеры НЭК, анализ которых проводился в диссертационном исследовании, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Маркеры, анализ которых представлен в исследовании

Маркер	Функция	Локализация, роль	Ссылка
Кишечный белок, связывающий жирные кислоты (i-FABP)	Цитоплазматический белок энтероцитов, играющий роль в захвате и транспортировке жирных кислот	Тонкий кишечник <i>Высвобождается в кровоток при гибели энтероцита</i>	[70, 103, 152]
Клаудин-3 (CLDN3)	Белок плотных контактов, обеспечивает проницаемость кишечного эпителия, выполняет барьерную функцию	Двенадцатиперстная, ободочная, сигмовидная, прямая кишка. Эпителий других органов: кожа, легкие, почки, эндотелий. <i>Маркер деградации плотных контактов</i>	[51, 70, 84, 87]
Кальпротектин (CALPR)	Кальций- и цинк-связывающий белок, состоящий из двух анионных белков S100A8 и S100A9. Имеет бактерицидное и псевдоцитотокическое действие. Является эндогенным лигандом для TLR4, запускает воспалительный каскад	После воздействия липополисахаридов или хемокинов экспрессия CALPR в нейтрофилах усиливается, и он перемещается во внеклеточную жидкость. <i>Маркер воспаления кишечника</i>	[64, 185]

## Продолжение таблицы 1

Маркер	Функция	Локализация, роль	Ссылка
Ишемией модифицированный альбумин (IMA)	В результате гипооксигенации, ацидоза образуются свободные гидроксильные радикалы, N-конец молекулы альбумина повреждается.	Измененный альбумин, который не может связывать двухвалентные металлы. <i>При мезентериальной ишемии уровень IMA повышается</i>	[111, 186]
Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF A)	Способствует пролиферации эндотелиоцитов, образованию сосудов.	<i>Снижение экспрессии у пациентов с некротизирующим энтероколитом</i>	[40]

Информация о биохимических маркерах, связанных с развитием НЭК у новорождённых с ВПС, остаётся ограниченной и в основном касается лишь уровня i-FABP [103, 152] и фекального кальпротектина [159, 193]. В нескольких работах предпринимались попытки определить лабораторные и инструментальные параметры, которые могли бы служить предикторами НЭК у данной категории пациентов. В частности, анализировались значения i-FABP до операции и в раннем послеоперационном периоде [103], а также показатели регионарной сатурации кислорода [47]. Описание прогностической модели представлено только в одной из этих публикаций [47].

Таким образом, в отличие от НЭК у недоношенных новорождённых, особенности патогенеза и методы ранней диагностики данного заболевания у детей с дуктус-зависимыми ВПС мало изучены.

#### **1.4 Влияние кишечной микробиоты на развитие некротизирующего энтероколита**

Одним из распространенных современных методов изучения состава и разнообразия кишечного микробиома является секвенирование участков гена 16S рибосомной РНК (рРНК) бактерий и архей, которое позволяет дифференцировать бактерии на уровне рода. Применение данного метода позволило выявить ряд микроорганизмов, которых ранее не удавалось обнаружить при помощи культурального метода.

В 1996 году Millar M. R. и соавторы впервые провели анализ состава кишечной микробиоты недоношенных новорождённых с и без НЭК при помощи секвенирования участка V3 гена 16S [33]. По мере снижения стоимости и увеличения доступности

секвенирования, возрастало количество исследований, посвященных анализу микробиома. Одним из значимых исследований роли кишечного микробиома в патогенезе НЭК недоношенных новорождённых является работа Warner B. и соавторов (2016) [89]. Изучив 2492 образца стула от 122 недоношенных детей, из которых у 28 развился НЭК, авторы выявили, что увеличение представленности гамматротеобактерий и низкая доля строгих анаэробных бактерий (особенно *Negativicutes*) предшествуют развитию НЭК у новорождённых с ОНМТ [89].

В настоящее время исследования сосредоточены на изучении предикторов, биохимических маркеров НЭК и поиске подходов к его профилактике. Возрастает число наблюдений НЭК у детей с ВПС [44, 184], суправентрикулярной тахикардией [149, 174, 182]. При проведении исследований крайне важно тщательно исключать случаи, не связанные с НЭК, поскольку их включение может искажать получаемые результаты [26]. В то же время дифференциальная диагностика НЭК остаётся сложной задачей из-за неспецифичности клинических симптомов: заболевание необходимо отличать от сепсиса, спонтанной перфорации кишечника, мекониевого илеуса и аллергической реакции на белок коровьего молока.

Особенности формирования кишечной микробиоты у недоношенных новорождённых варьируют в зависимости от периода возникновения НЭК [119]. При раннем начале НЭК (до 22 дня жизни) перед появлением заболевания в составе микробиома преобладал род *Clostridium sensu stricto* из класса Clostridia. В случаях позднего начала НЭК (позже 22 дня жизни) за 6 дней до дебюта наблюдалась тенденция к увеличению доли *Escherichia/Shigella*. Кроме того, уровень *Cronobacter* из класса Gammaproteobacteria был значительно выше у пациентов с поздним началом НЭК по сравнению с контрольной группой за 1–3 дня до развития заболевания [119].

Ряд исследований свидетельствует о нарушении состава микробиома у детей с ВПС в сравнении со здоровыми новорождёнными. По данным метагеномного секвенирования, кишечный микробиом детей с критическими ВПС характеризовался преобладанием *Enterococcus*, *Enterobacter* и *Clostridium*, снижением представленности *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Veillonella* [124]. Также интересно отметить, что бактериофаги *Enterococcus* и *Escherichia* преобладали в составе вирома кишечника у детей с ВПС [124].

Нарушение системной перфузии и гипоксемия кишечника, характерные для ВПС, способны создавать условия для развития дисбиоза и увеличения численности бактерий

с провоспалительными свойствами [201]. Xing J. и соавторы (2018) у детей до 3 лет с цианотическими ВПС (подверженных хроническому воздействию гипоксии) выявили значимо более низкую представленность *Lactobacillus*, что приводило к снижению ферментирования D-галактозы. Накопление D-галактозы в крови способствовало преждевременному старению стволовых клеток костного мозга [201].

У детей с цианотическими ВПС отмечено выраженное смещение состава микробиоты кишечника: отношение Firmicutes (Bacillota) к Bacteroidetes (Bacteroidota) оказалось почти в 2,7 раза выше, численность бактерий семейства Enterobacteriaceae была увеличена в отличие от новорождённых с ацианотическими пороками. При этом доля представителей родов *Lachnospira*, *Ruminococcaceae* и *Faecalibacterium* была снижена [100].

Информация о влиянии кишечного микробиома на развитие НЭК у новорождённых с критическими ВПС в настоящее время крайне ограничена. В имеющемся одном исследовании, посвященном этой теме, сообщается о доминировании бактерий рода *Enterococcus* (до 93%) до хирургической коррекции в микробиоте пациента ВПС, у которого НЭК возник на третий день после операции. На момент манифестации НЭК у ребёнка преобладал *Staphylococcus* (60%) [90].

Таким образом, участие микробной колонизации кишечника в патогенезе НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС остается недостаточно изученным. Особый интерес представляет влияние гипоксии и мезентериальной гипоперфузии на становление кишечного микробиома у данной категории пациентов.

## **1.5 Подходы к обеспечению энтерального питания новорождённых с дуктус- зависимыми врождёнными пороками сердца**

Вопрос об ассоциации между ЭП при непрерывной инфузии PGE<sub>1</sub> и риском НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС продолжает оставаться предметом научных дискуссий [22]. Согласно имеющимся данным, заболеваемость НЭК у пациентов, получавших ЭП до хирургической коррекции ВПС, колеблется в пределах от 0,9 до 10,1% [61, 74, 120]. Некоторые исследователи предпочитают воздерживаться от назначения ЭП в этот период из-за опасений относительно развития НЭК [73, 81]. Вместе с тем, данные опроса 59 отделений интенсивной терапии в 18 европейских странах показали, что в 63% случаев ЭП проводится одновременно с инфузией PGE<sub>1</sub> [75].

Не показано отрицательного влияния ЭП до операции на частоту НЭК или переносимость ЭП у детей с ВПС [205]. По данным систематического обзора Bell D. и соавторов (2022), не выявлено ассоциации между проведением ЭП в дооперационном периоде и развитием НЭК у новорождённых с ВПС [83]. Если функция ЖКТ у новорождённых сохранна, ЭП рассматривается как приоритетный источник питательных веществ [88]. В качестве преимуществ дооперационного ЭП отмечают снижение длительности ИВЛ, уменьшение объёмов инфузии в послеоперационном периоде, ускорение достижения полного объёма питания, улучшение неврологического развития [34, 169, 170]. Отказ от ЭП приводит к атрофии кишечника, нарушению барьерной функции и снижению перистальтики [37] и не предотвращает развитие НЭК [102]. Использование грудного молока в рационе новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС ассоциируется с уменьшением вероятности развития НЭК [98].

На сегодняшний день не разработаны единые стандарты относительно оптимальных сроков начала и объёма ЭП в предоперационный период для этой группы пациентов. При инфузии PGE<sub>1</sub> оптимальный объём ЭП остается предметом дискуссии. Согласно некоторым публикациям, для снижения риска осложнений объём ЭП ограничивают до 20–30 мл/кг в сутки [77, 170]. В то же время имеется мнение, что при удовлетворительной переносимости возможно постепенное увеличение объёма ежедневно на 20 мл/кг [169]. Превышение суточного объёма ЭП свыше 100 мл/кг отмечается как фактор, повышающий риск возникновения НЭК [98].

Ряд авторов подчеркивают важную роль стабильности гемодинамики в качестве критерия к проведению ЭП у новорождённых с дуктус- зависимыми ВПС. По мнению Furlong-Dillard J. и соавторов (2018), ЭП в дооперационном периоде возможно при диастолическом АД не ниже 25 мм рт. ст., уровне лактата в крови  $\leq 2$  ммоль/л, а также при контролируемом объёме инотропной и вазопрессорной терапии (доза эpineфрина  $\leq 0,05$  мкг/кг/мин, допамин  $\leq 5$  мкг/кг/мин, вазопрессин  $\leq 0,1$  МЕ/кг/мин, отсутствии терапии норэпинефрином) [77]. Scahill C. J. и соавторы (2017) рекомендуют проводить ЭП при адекватном сердечном выбросе, отсутствии инотропной терапии и отсутствии лактатацидоза [169]. Chan B. и соавторы (2025) у новорождённых с ВПС рекомендуют начинать ЭП грудным молоком с объёма 10-20 мл/кг/сут при стабильном состоянии. При необходимости поддержания инфузии PGE<sub>1</sub>, проведения низкодозной инотропной терапии или наличия пупочной артериальной линии ЭП может продолжаться в

трофическом объёме, но без увеличения в динамике. При стабилизации состояния ребёнка объём питания постепенно увеличивают до 40–60 мл/кг/сут. Прекращение ЭП следует рассмотреть при ухудшении состояния новорождённого, включая олигурию, вздутие или изменение окраски живота, рвоту, наличие крови в стуле, отсутствие перистальтики, снижение перфузии, эпизоды апноэ или цианоз. Также показаниями для временной отмены являются нестабильность жизненно важных функций (гипотензия, тахикардия, брадикардия, тахипноэ, гипоксия), лактат-ацидоз, снижение регионарной сатурации кислорода, признаки НЭК по данным УЗИ и реверс диастолического кровотока в аорте [80].

Существует разнообразие подходов к ЭП детей после кардиохирургического лечения, однако ряд авторов рекомендуют раннее возобновление ЭП в послеоперационном периоде: в первые 24–48 часов после поступления в отделение реанимации (ассоциировано со снижением 60-дневной летальности) [88]; начало ЭП в течение 24 часов после операции [153]; начало ЭП в объёме 10–20 мл/кг/ч в течение 6 часов после операции (ассоциировано со снижением продолжительности ИВЛ и пребывания в отделении реанимации) [79]. В то же время новорождённые, перенёсшие кардиохирургическое лечение, могут иметь особенности течения раннего послеоперационного периода, препятствующие адекватному обеспечению и усвоению ЭП: ограничение потребления жидкости, нестабильность гемодинамики, высокий уровень лактата, отек / ишемия кишечника, длительность потребность в ИВЛ, нарушение сосания, дискоординация сосания и глотания [153]. Рекомендована отмена ЭП при артериальной pH < 7,35, венозной pH < 7,30, уровне лактата > 2 ммоль/л, дефиците оснований  $\leq -4$ , увеличении окружности живота > 10%, начале инфузии эpineфрина или допамина [176]. При стабилизации состояния, снижении доз инотропных препаратов возможно рассмотреть возобновление ЭП [154].

На сегодняшний день не существует единого подхода по подбору субстрата для ЭП в раннем послеоперационном периоде. В некоторых центрах применяют грудное молоко [44, 77, 169], в других – растворы электролитов [170, 175], формулы, предназначенные для недоношенных [77] или доношенных новорождённых [153, 169]. Российские исследователи отмечают преимущества полуэлементных смесей, объясняя это их низкой осмолярностью, быстрым опорожнением желудка и положительным влиянием на моторную функцию ЖКТ [19, 24].

На данный момент отсутствуют убедительные доказательства того, что ЭП в предоперационный период повышает частоту НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС. Вопросы определения оптимального объёма питания до операции остаются дискуссионными.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и состояло из двух этапов. Первый этап представлял собой ретроспективный анализ частоты развития НЭК, связанных с ним факторов риска, сроков его появления, потребности в хирургическом вмешательстве и исходов у новорождённых с ВПС, рожденных с января 2019 года по декабрь 2021 года, на основе данных стационарных карт.

Второй этап (с января 2021 года по сентябрь 2023 года) представлял собой прогностическое проспективное наблюдение за доношенными новорождёнными с дуктус-зависимыми ВПС, а также недоношенными новорождёнными с ОНМТ и ЭНМТ с момента рождения до выписки. Критерии включения, невключения и исключения из исследования представлены в таблице 2.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (№ 01-21 от 18.01.2021 г., № 05-25 от 19.05.2025 г.). Дизайн второго этапа исследования представлен на рисунке 1. Методы и количество проведённых исследований представлены в таблице 3.

Таблица 2 – Критерии, включения, невключения и исключения из исследования

Критерии	Новорождённые с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца	Недоношенные новорождённые
Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> <li>– рождение в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;</li> <li>– гестационный возраст <math>\geq 37</math> недель;</li> <li>– постнатальное подтверждение дуктус-зависимого ВПС;</li> <li>– планирующаяся коррекция ВПС в первые 28 суток жизни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– рождение в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;</li> <li>– масса тела при рождении <math>\leq 1500</math> г</li> </ul>
Критерии невключения	<ul style="list-style-type: none"> <li>– отказ законного представителя от участия в исследовании;</li> <li>– тяжелая асфиксия при рождении;</li> <li>– хромосомные аномалии;</li> <li>– ВПР желудочно-кишечного тракта, челюстно-лицевой области;</li> <li>– прекращение инфузии PGE<sub>1</sub> после уточнения анатомии ВПС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– отказ законного представителя от участия в исследовании;</li> <li>– наличие хромосомных аномалий;</li> <li>– ВПС, ВПР желудочно-кишечного тракта, челюстно-лицевой области</li> </ul>

## Продолжение таблицы 2

Критерии	Новорождённые с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца	Недоношенные новорождённые
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> <li>– отсутствие возможности взятия сыворотки крови, кала для анализа перед оперативным лечением ВПС;</li> <li>– ЭКМО в послеоперационном периоде;</li> <li>– летальный исход в первые 5 суток после операции;</li> <li>– развитие динамической кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде;</li> <li>– недостаточное количество сыворотки, кала для анализа</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– не взяты образцы кала в связи с тяжелым состоянием новорождённого;</li> <li>– перевод в другой стационар;</li> <li>– мекониевый илеус;</li> <li>– летальный исход в раннем неонатальном периоде;</li> <li>– недостаточное количество материала для анализа микробиома</li> </ul>

Примечание: ВПС – врождённый порок сердца; ВПР – врождённый порок развития; ИФА – иммуноферментный анализ; ЭКМО – экстракорпоральная мембранный оксигенация крови; PGE<sub>1</sub> – простагландин E<sub>1</sub>.



Рисунок 1 – Дизайн второго этапа исследования

Примечание: Р(в-а)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub> – отношение разницы вено-артериального напряжения CO<sub>2</sub> к разнице артерио-венозного содержания O<sub>2</sub>

Таблица 3 – Методы исследования

Метод исследования	Материал	n детей
<i>Первый этап исследования (ретроспективный)</i>		
Анализ данных стационарных карт: оценка частоты НЭК и факторов риска, сроков развития НЭК, частоты оперативного лечения НЭК и исходов	-	478 детей с ВПС
<i>Второй этап исследования (проспективный)</i>		
Клинический метод: - оценка антропометрических данных при рождении по шкале Intergrowth-21; - анализ динамики суточного объёма и состава энтерального питания ежедневно); - анализ характеристик оперативного лечения ВПС: длительности операции, искусственного кровообращения, пережатия аорты, сроков закрытия стернотомной раны, оценка операционного риска по шкале Aristotle; - оценка клинических проявлений нарушения толерантности к энтеральному питанию	-	76 детей с ВПС
Расчет вазоактивного инотропного индекса через 24 и 48 часов после операции	-	76 детей с ВПС
Расчет отношения разницы вено-артериального напряжения CO <sub>2</sub> к разнице артерио-венозного содержания O <sub>2</sub> (P(v-a)CO <sub>2</sub> /C(a-v)O <sub>2</sub> ) по данным анализа газов крови	Артериальная и центральная венозная кровь	76 детей с ВПС
Иммуноферментный анализ биохимических маркеров НЭК (кишечный белок, связывающий жирные кислоты (i-FABP), клаудин-3 (CLDN3), кальпротектин (CALPR), ишемией модифицированный альбумин (IMA), сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF A))	Сыворотка крови	76 детей с ВПС, 14 здоровых детей
Иммуноферментный анализ уровня фекального кальпротектина	Кал	44 детей с ВПС
Анализ состава кишечного микробиома при помощи секвенирования участка V4 гена 16S рибосомной РНК бактерий и архей	Кал	137 (75 детей с ВПС, 62 недоношенных детей)
Методы, которые применялись в рамках рутинного обследования новорождённых:		
Анализ газового состава и уровня лактата в крови	Цельная кровь	138 (76 детей с ВПС, 62 недоношенных детей)
Гематологический (клинический анализ крови)	Цельная кровь	
Биохимический (анализ уровня С-реактивного белка)	Сыворотка крови	
Бактериологический	Кал	
Инструментальный (УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов брюшной полости, ЭХО-КГ)	-	
Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; ВПС – врождённый порок сердца; рРНК – рибосомная РНК; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЭХО-КГ – эхокардиография.		

## **2.2 Методы первого этапа исследования**

В рамках первого этапа исследования был проведён анализ стационарных карт 478 новорождённых с ВПС, появившихся на свет в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за трёхлетний период с января 2019 года по декабрь 2021 года. Проведен анализ клинических характеристик новорождённых при рождении, включающих гестационный возраст, массу тела и оценку по шкале Апгар. Изучены особенности акушерско-гинекологического анамнеза матери (наличие преэклампсии, хориоамнионита). Проанализированы характеристики дооперационного периода (выполнение процедуры Рашикнда или других интервенционных вмешательств, применение антибактериальной, респираторной и инотропной терапии, дозы PGE<sub>1</sub>, состав и объём ЭП в динамике). Выполнен анализ представленности различных анатомических вариантов ВПС, особенностей и сроков коррекции ВПС; применения ИК; необходимости отсроченного закрытия стернотомной раны; применения ЭКМО, перitoneального диализа в послеоперационном периоде; длительности ИВЛ после операции; частоты нарушений ритма сердца в раннем послеоперационном периоде, лёгочной гипертензии; сроков начала и субстрата ЭП в послеоперационном периоде. Проводился анализ длительности пребывания в отделении реанимации, длительности госпитализации.

Проведена оценка частоты НЭК у новорождённых с ВПС. На основании полученных данных выполнен анализ предикторов развития НЭК у новорождённых с ВПС.

## **2.3 Методы второго этапа исследования**

### **2.3.1 Клинический метод**

Для оценки физического состояния новорождённых при рождении применялась шкала Intergrowth-21. Критерием задержки внутриутробного роста (ЗВУР) считалась масса тела ниже 10-го перцентиля.

Ежедневно на протяжении госпитализации осуществлялся мониторинг объёма (мл/кг/сут) и состава ЭП. Для оценки доли питания, усваиваемого перед операцией, рассчитывалось отношение фактического объёма получаемого питания к предполагаемому для данного возраста, выраженное в процентах. Предполагаемый объём

кормления определялся по формуле Финкельштейна (первые 10 суток жизни), Гейбнера и Черни (последующие дни). Также регистрировались параметры оперативного вмешательства при ВПС: продолжительность, применение ИК, время пережатия аорты и сроки закрытия стернотомной раны. Операционный риск оценивался по шкале Aristotle. В последующем анализировалась длительность проведения ИВЛ, инотропной и вазопрессорной терапии после операции.

Для анализа клинических характеристик НЭК у детей ежедневно фиксировалось наличие или отсутствие признаков нарушения толерантности к ЭП. Клинические признаки непереносимости ЭП включали срыгивания, выраженное вздутие живота, увеличение остаточного объёма желудка более чем на половину разового кормления, наличие желчи или крови в содержимом желудка, а также кровь в стуле. Анализировалось время начала НЭК (возраст, сутки после операции) и его клинические проявления.

В качестве исхода исследования рассматривалось появление или отсутствие НЭК стадий IВ–III на протяжении всего периода госпитализации новорождённых. Стадирование НЭК выполнялось в соответствии с критериями, разработанными Bell M. J. и соавторами в 1978 году и впоследствии модифицированными Walsh M. C. и Kliegman R. M. в 1986 году [214]. Диагностика и терапия НЭК осуществлялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [9].

Диагностика НЭК IА стадии проводилась при вздутии живота, рвоте, наличии скрытой крови в стуле, а также при вздутии петель кишечника по данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и рентгенографии ОБП. Диагностика НЭК IВ стадии проводилась при вздутии живота, рвоте, примеси явной крови в стуле, а также при вздутии петель кишечника по данным УЗИ ОБП и рентгенографии ОБП. Стадия НЭК IIА устанавливалась при наличии клинической симптоматики, включающей задержку эвакуации желудочного содержимого, вздутие живота, болезненность при пальпации, отсутствие перистальтики кишечника, а также появление патологических примесей в кале. Дополнительным диагностическим критерием служило выявление пневматоза кишечной стенки при УЗИ или рентгенографии ОБП [9]. Диагностика НЭК IIВ стадии – при наличии тех же клинических проявлений, а также метаболического ацидоза, тромбоцитопении, появлении газа в *v. portae* и асцита. Диагностика НЭК III стадии проводилась при появлении симптомов перитонита, гиперемии передней брюшной стенки, обилии крови в стуле, парезе кишечника, рентгенологических и ультразвуковых

признаков некроза и/или перфорации кишечника [9]. Оценивалась длительность госпитализации, длительность пребывания в стационаре.

### **2.3.2 Расчёт вазоактивного инотропного индекса, $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$**

Оценка объёма инотропной и вазопрессорной терапии в раннем послеоперационном периоде осуществлялась на основании расчета вазоактивного инотропного индекса (ВИИ) через 24 и 48 часов после оперативного вмешательства по формуле с учетом доз получаемых препаратов [213] (Таблица 4).

В рамках рутинного обследования при поступлении в отделение реанимации из операционной проводился контроль газового состава артериальной и венозной крови при помощи анализатора ABL800 FLEX (Radiometer, Дания). На основании полученных данных дополнительно рассчитывалось отношение разницы вено-артериального напряжения  $CO_2$  к разнице артериовенозного содержания  $O_2$  ( $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ ) согласно формуле [95, 203] (Таблица 4).

Таблица 4 – Формулы расчёта исследуемых показателей

Расчётный показатель	Формула
Вазоактивный инотропный индекс	$\text{ВИИ} = \text{допамин (мкг/кг/мин)} + \text{добутамин (мкг/кг/мин)} + 100 \times \text{эпинефрин (мкг/кг/мин)} + 10 \times \text{милрион (мкг/кг/мин)} + 10000 \times \text{вазопрессин (ед/кг/мин)} + 100 \times \text{норэпинефрин (мкг/кг/мин)}$
Отношение разницы вено-артериального напряжения $CO_2$ к разнице артериовенозного содержания $O_2$	$P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 = (PvCO_2 - PaCO_2) / (CaO_2 - CvO_2)$
Содержание кислорода в артериальной крови	$CaO_2 = (1,34 \times SaO_2, \% / 100 \times Hb, \text{ г/дл}) + (0,003 \times PaO_2)$
Содержание кислорода в центральной венозной крови	$CvO_2 = (1,34 \times ScvO_2, \% / 100 \times Hb, \text{ г/дл}) + (0,003 \times PvO_2)$
Примечание:	Нb — гемоглобин крови (г/дл); PaO <sub>2</sub> — парциальное давление кислорода артериальной крови (мм рт. ст.); PvO <sub>2</sub> — парциальное давление кислорода центральной венозной крови (мм рт. ст.); SaO <sub>2</sub> — сатурация кислородом артериальной крови (%); ScvO <sub>2</sub> — сатурация кислородом центральной венозной крови (%).

Соотношение  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  применяется для количественной оценки степени анаэробного метаболизма [8]. Показатель, превышающий 1 при артериальном лактате выше 2 ммоль/л, трактуется как индикатор наличия тканевой гипоксии [95].

### 2.3.3 Иммуноферментный анализ

У новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС выполняли анализ ряда биохимических показателей, характеризующих состояние кишечного эпителия (i-FABP, CLDN3), а также маркеров воспаления (CALPR), тканевой гипоксии (IMA) и ангиогенеза (VEGF A). Сбор биоматериала выполнялся в нескольких временных точках: за 1–2 дня до операции, на следующий день после вмешательства (примерно через 12–14 часов), на 5–7-е сутки и в период с 15 по 28 сутки после коррекции ВПС или при появлении клинических признаков НЭК.

Для снижения инвазивности и объёма забираемой крови использовались образцы сыворотки, полученные при стандартных биохимических исследованиях во время госпитализации. Венозную кровь помещали в микропробирки объёмом 0,5 мл, содержащие активатор свертывания на основе диоксида кремния. Полученные образцы центрифугировали при 1500 оборотах в минуту на протяжении 15 минут. Полученную сыворотку использовали для биохимических исследований, а оставшийся объём хранили при –40 °С до проведения иммуноферментного анализа (ИФА) с целью определения концентрации маркеров НЭК. ИФА проводился после выписки новорождённых из стационара в Центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Заведующий – Е. Ю. Васильева). Данные о наборах, которые использовались при проведении ИФА, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Наборы, применявшиеся для иммуноферментного анализа

Маркер	Набор	Чувствительность
<b>Биохимические маркеры сыворотки крови</b>		
i-FABP	Human ELISA kit (Hycult Biotech, Нидерланды)	47 пг/мл
CLDN3	ELISA Kit for Claudin 3 (Cloud-Clone Corp., Китай)	0,035 нг/мл
CALPR	ELISA Kit for Calprotectin (Cloud-Clone Corp., Китай)	13,3 пг/мл
IMA	ELISA Kit for Ischemia modified albumin (Cloud-Clone Corp., Китай)	17,3 нг/мл
VEGF A	ELISA Kit for vascular endothelial growth factor A (Cloud-Clone Corp., Китай)	6,2 пг/мл
<b>Биохимические маркеры в кале</b>		
CALPR	BÜHLMANN fCAL® ELISA (Bühlmann, Швейцария) Пробоподготовка проводилась при помощи BÜHLMANN Smart-Prep	30 мкг/г
Примечание: i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; CLDN3 – клаудин-3; CALPR – кальпротектин; IMA – ишемией модифицированный альбумин; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А		

У доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС образцы кала для определения уровня фекального кальпротектина брали до проведения хирургического вмешательства и при возникновении НЭК (у пациентов с ВПС группы сравнения – в соответствующие сутки после операции). Пробоподготовка и экстракция осуществлялись при помощи устройств Smart-Prep согласно инструкции производителя. Образцы экстрактов хранились при  $-40^{\circ}\text{C}$  до выполнения анализа.

#### **2.3.4 Анализ состава кишечного микробиома**

Для анализа кишечного микробиома образцы кала у новорождённых отбирали из подгузников в стерильные контейнеры, после чего замораживали и сохраняли при температуре  $-40^{\circ}\text{C}$  до момента проведения исследований. Для анализа кишечной микробиоты применяли секвенирование V4-региона гена 16S рРНК. Секвенирование с использованием праймеров F515/R806 выполнялось на платформе Illumina MiSeq. Первичная обработка данных осуществлялась с использованием среды QIIME2. Для фильтрации по качеству, устранения химер и выделения ампликонных вариантов последовательностей (ASV) применяли пайплайн dada2. Таксономическая идентификация ASV проводилась с помощью наивного байесовского классификатора, обученного на базе NCBI 16S RefSeq.

Оценка альфа-разнообразия кишечной микробиоты проводилась на основе расчета индекса Shannon, отражающего разнообразие видов в исследуемых образцах. Для анализа бета-разнообразия использовались метрики, основанные на расстоянии Брея–Кертиса, а также данные, полученные с применением метода невзвешенного UniFrac, позволяющие оценить различия в составе микробных сообществ между группами.

В рамках рутинного обследования новорождённых проводилось бактериологическое исследование образцов кала перед оперативным лечением ВПС, в раннем послеоперационном периоде, при поступлении из отделения реанимации на отделение патологии новорождённых, а также при развитии НЭК. Образцы фекалий получали из подгузника в стерильные пробирки. Образцы культивировали на колумбийском агаре, агаре Uriselect 4 (Bio-Rad, США), декстрозном агаре Sabouraud с хлорамфениколом (Bio-Rad, США), агаре с маннитовой солью (Bio-Rad, США) с добавлением агара Эндо, Hektoen Enteric агара. Планшеты инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в

течение 24-48 часов с ежедневным просмотром. Микроорганизмы идентифицировали с помощью масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS, Bruker Daltonics, Германия).

Тестирование чувствительности к противомикробным препаратам проводилось с помощью MicroScan WalkAway (Dade Behring, Сакраменто, Калифорния). Результаты интерпретировались согласно Национальному руководству «Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам» (2021-01) [13].

### **2.3.5 Лабораторные и инструментальные исследования, выполненные рутинно**

#### **Общеклинические лабораторные исследования**

В рамках стандартного клинико-лабораторного обследования выполнялся общий анализ крови на анализаторе Sysmex XP-300 (Sysmex, Япония) с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы. Рассчитывался нейтрофильный индекс (отношение доли юных форм к общему числу нейтрофилов), его считали повышенным при уровне более 0,2.

У новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС показатели общего анализа крови оценивались перед оперативным вмешательством, в первые сутки после операции, в раннем послеоперационном периоде, а также при развитии НЭК. У недоношенных детей общий анализ крови оценивался при развитии НЭК. Референсные значения лейкоцитов и нейтрофилов общего анализа крови [21] представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Лабораторные признаки течения инфекционного процесса у детей с постконцептуальным возрастом менее 44 недель [21]

<b>Содержание лейкоцитов:</b>			
- лейкопения менее $5 \times 10^9/\text{л}$ ИЛИ			
- лейкоцитоз в 1–2 сутки жизни более $30 \times 10^9/\text{л}$ ; в 3–7 сутки жизни более $20 \times 10^9/\text{л}$ ;			
<b>Абсолютное количество нейтрофилов:</b>			
- нейтрофилез более $20 \times 10^9/\text{л}$ в 1–2-е сутки жизни; более $7 \times 10^9/\text{л}$ после 3–7-х суток жизни;			
<b>Нейтропения:</b>			
Возраст, часы	$> 1500 \text{ г}$	Возраст, часы	$\leq 1500 \text{ г}$
0-6	$< 2000 \text{ кл}/\text{мкл}$	0-6	$< 500 \text{ кл}/\text{мкл}$
$> 6-12$	$< 4000 \text{ кл}/\text{мкл}$	$> 6-12$	$< 1500 \text{ кл}/\text{мкл}$
$> 12-24$	$< 6000 \text{ кл}/\text{мкл}$	$> 12-24$	$< 1800 \text{ кл}/\text{мкл}$
$> 24-48$	$< 4000 \text{ кл}/\text{мкл}$	$> 24-48$	$< 1500 \text{ кл}/\text{мкл}$
$> 48-72$	$< 2000 \text{ кл}/\text{мкл}$	$> 48$	$< 1100 \text{ кл}/\text{мкл}$
$> 72$	$< 1500 \text{ кл}/\text{мкл}$	-	-

Нижней границей нормы уровня гемоглобина и эритроцитов у новорождённых первой-второй недели жизни считали 150 г/л и  $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$  соответственно; у новорождённых 3-4 недели жизни – 120 г/л и  $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$  [10]. Референсным интервалом уровня тромбоцитов считали  $150-450 \times 10^9/\text{л}$ . У новорождённых проводилась оценка уровня С-реактивного белка (СРБ) перед операцией, в раннем послеоперационном периоде, а также при развитии НЭК. Референсный интервал уровня СРБ: 0-10 мг/л.

### Ультразвуковые и рентгенологические методы исследования

Новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС обследовали до кардиохирургического лечения и в раннем послеоперационном периоде. Выполняли эхокардиографию (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и дуплексное сканирование висцеральных артерий. При развитии НЭК дополнительно проводились повторные УЗИ и рентгенологические исследования.

Дополнительно учитывались такие параметры, как отсутствие перистальтики кишечника и утолщение его стенки, выявляемые при УЗИ ОБП в первые сутки после вмешательства. Оценивался также индекс резистентности (IR) кровотока в верхней брыжеечной артерии (ВБА) до и после хирургического лечения. Повышение IR выше 1 трактовалось как признак снижения мезентериальной перфузии в диастолу, тогда как значения в пределах 0,83–1,0 указывали на высокорезистивный тип кровотока [151].

Фракция выброса левого или единственного желудочка сердца, рассчитанная по методу Тейхольца до и после операции, также рассматривалась как возможный предиктор развития НЭК.

### 2.4 Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка R 4.3.2 в среде RStudio 2023.03.1. Количественные переменные описывались медианой и межквартильным интервалом (25-й и 75-й перцентили) в формате Me (Q1–Q3). Проверяли нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка; при  $p < 0,05$  распределение считалось отклоняющимся от нормального. Для переменных с нормальным распределением различия между группами анализировали с использованием t-критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении – непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сравнения более двух групп использовался тест Краскела–

Уоллиса. Качественные показатели оценивались с помощью точного критерия Фишера при ожидаемой частоте меньше 5 или  $\chi^2$ -критерия с поправкой Йейтса при частоте от 5 до 10. Статистическая значимость различий считалась достигнутой при уровне  $p < 0,05$ .

Для оценки взаимосвязи между уровнями маркеров применялся коэффициент корреляции Пирсона. При коэффициенте менее 0,30 связь между признаками считали слабой, 0,30 до 0,49 – умеренной, от 0,50 до 0,69 – средней, от 0,7 до 1,0 – сильной.

Прогностическая ценность биохимических показателей оценивалась с помощью ROC-анализа. Площадь под кривой (AUC) вычислялась с использованием пакета plotROC. Для определения оптимальных пороговых значений применялся индекс Юдена, который рассчитывали при помощи пакета cutpointintr. Для оценки взаимосвязи между предикторами и развитием НЭК проводился однофакторный логистический регрессионный анализ. Величина и направление связи каждого из предикторов с исходом определялись на основании отношения шансов с использованием пакетов oddsratio и epitools. При нелинейной зависимости взаимосвязь моделировалась с применением ограниченных кубических сплайнов в пакете rms.

Для учета влияния совокупности факторов с вероятностью исхода применялось моделирование с использованием многофакторной логистической регрессии. В исходную модель включались переменные с  $p < 0,2$  по результатам однофакторного анализа согласно подходу, описанному Bursac Z. и соавторами (2008) [173]. Перед построением модели исключалась мультиколлинеарность. До- и послеоперационные параметры анализировались отдельно. Формирование модели проводилось при помощи метода пошагового отбора с контролем критерия Акаике (AIC) и псевдо- $R^2$  (McFadden). Гетероскедастичность оценивалась с помощью теста Breusch–Pagan (lmtest). Формирование моделей проводилось на общем наборе данных без разделения на тренировочную, тестовую и валидационную выборки ввиду ограниченного числа наблюдений. Для оценки моделей использовалась внутренняя валидация с 10-кратной перекрестной проверкой. Для характеристики точности вычислялось среднее значение десяти итераций. Процедура реализовывалась с помощью функции trainControl() и метода repeatedcv пакета caret.

Исследование выполнено в рамках государственных заданий Министерства здравоохранения Российской Федерации (рег. № AAAA-A18-118042390156-2, рег. № 121031100287-8), а также гранта Российского научного фонда (проект № 22-25-00484).

## ГЛАВА 3. ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЁННЫХ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

### 3.1 Анализ частоты некротизирующего энтероколита

Первый этап работы включал ретроспективное исследование историй болезни доношенных новорождённых с ВПС, появившихся на свет в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с января 2019 года по декабрь 2021 года [15]. За указанный временной промежуток родились 478 детей с ВПС, при этом у 198 из них диагностированы дуктус-зависимые формы пороков, требующие в предоперационном периоде поддерживающей терапии в виде постоянной инфузии PGE<sub>1</sub> (Рисунок 2).

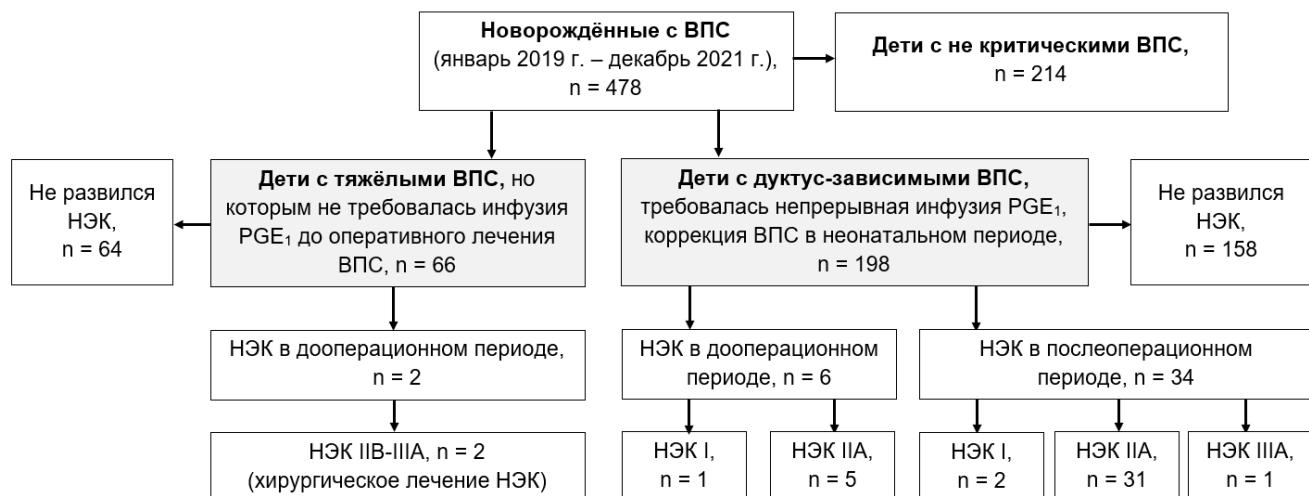


Рисунок 2 – Распределение стадий некротизирующего энтероколита у доношенных новорождённых с врождёнными пороками сердца (2019–2021 гг.)

Примечание: ВПС – врождённый порок сердца; НЭК – некротизирующий энтероколит; PGE<sub>1</sub> – простагландин Е1

Общая частота НЭК у новорождённых с тяжёлыми и критическими ВПС (независимо от применения PGE<sub>1</sub>) составила 15,9% (42 из 264 детей), частота оперативного лечения НЭК — 1,1% (3 из 264 детей). Летальный исход наступил у одного ребёнка с хирургической стадией НЭК. Летальности, связанной с НЭК, среди пациентов с НЭК стадий I–IIА не выявлено.

Среди новорождённых с дуктус- зависимыми ВПС заболеваемость НЭК в предоперационном периоде составила 3,0% (6 детей из 198). После хирургического вмешательства частота НЭК была более высокой – 17,2% (34 пациента из 198). При этом

у 19 детей (55,9%) заболевание было диагностировано в первые пять суток после операции, тогда как у оставшихся 15 (44,1%) – позже пятого дня. Хирургическая стадия НЭК (ПА) зарегистрирована только у одного пациента (0,5%) с транспозицией магистральных артерий и обструкцией выводного тракта левого желудочка (ТМА+оВТЛЖ) (Рисунок 3).

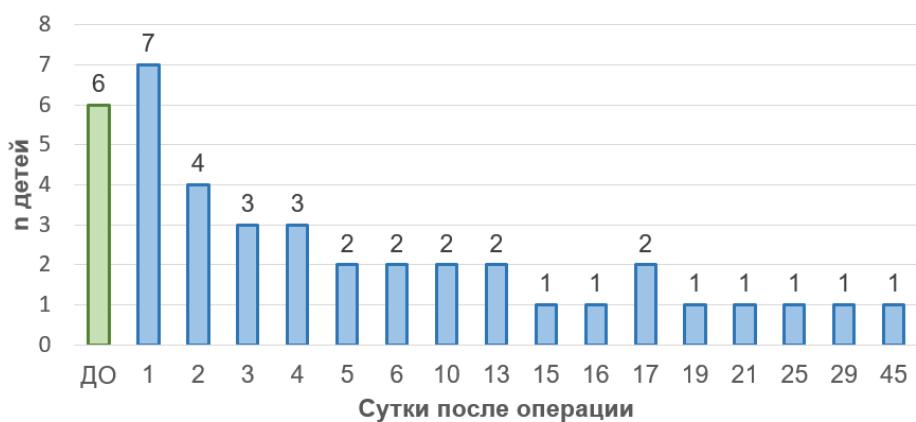


Рисунок 3 – Сроки развития некротизирующего энтероколита у новорождённых с дуктус-зависимыми пороками сердца в 2019-2021 гг.

Примечание: ДО – до коррекции врождённого порока сердца

Среди обследованных новорождённых у 66 пациентов диагностированы тяжёлые ВПС, но им не требовалась постоянная инфузия PGE<sub>1</sub>. Тетрада Фалло была наиболее частой патологией, выявленной у 25 детей. Среди реже встречающихся пороков были атриовентрикулярный канал и единственный желудочек сердца (по 9 новорождённых), двойное отхождение сосудов от правого желудочка (7), аномалия Эбштейна (6) и стеноз лёгочной артерии с аортно-лёгочными коллатеральными (5). В выборке также присутствовали пациенты с общим артериальным стволов (1), гипоплазией правого желудочка (1), парашютобразным митральным клапаном (1), дисплазией триkuspidального клапана (1) и транспозицией магистральных артерий в сочетании с выраженным дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок (1). Хирургическая форма НЭК выявлена до оперативного вмешательства у двух новорождённых (3,0%). У одного пациента диагностирован общий артериальный ствол, у другого — атриовентрикулярный канал. Оба ребёнка имели ЗВУР и характеризовались низкой массой тела при рождении, составлявшей 2390 и 1880 г соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие дуктус-зависимого кровотока у новорождённых с ВПС ассоциируется с повышенной частотой развития НЭК

в отличие от пациентов, не нуждавшихся в поддерживающей инфузии PGE<sub>1</sub> до операции. При этом наибольшая частота развития заболевания приходилась на послеоперационный этап, что, вероятно, связано с объёмом перенесённого оперативного лечения, тяжестью течения послеоперационного периода.

### **3.2 Факторы риска некротизирующего энтероколита в дооперационном периоде**

Для анализа факторов риска НЭК новорождённые с дуктус-зависимыми ВПС разделены на три подгруппы: 6 детей с НЭК, возникшим в дооперационном периоде; 34 ребёнка с НЭК в послеоперационном периоде и 158 новорождённых без НЭК (Таблица 7). В подгруппе детей с НЭК в дооперационном периоде чаще встречалась ЗВУР, однако различия не достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,095$ ). Гестационный возраст, параметры ЭП, а также дозировки PGE<sub>1</sub> также не различались. При анализе предоперационного периода выявлена тенденция к более частому применению инотропных препаратов у пациентов основной группы ( $p = 0,066$ ). Сроки проведения кардиохирургического вмешательства у новорождённых, у которых впоследствии развился НЭК, были несколько большими по сравнению с детьми без НЭК ( $p = 0,088$ ).

Таблица 7 – Клинические характеристики новорождённых в дооперационном периоде  
Количественные данные представлены в виде медианы (Q1-Q3, включительно)

Параметры	НЭК д/o, <i>n</i> =6	НЭК п/o, <i>n</i> =34	Без НЭК, <i>n</i> =158	<i>p</i> , НЭК vs без НЭК	ОШ (95% ДИ), НЭК vs без НЭК	<i>p</i> для ОШ
Масса тела при рождении	3460 (2595-3618)	3250 (2875-3653)	3355 (3083-3700)	0,248	–	–
Гестационный возраст, недели	39 (39-40)	39 (38-40)	39 (39-40)	0,689	–	–
ЗВУР, <i>n</i> (%)	2 (33,3%)	3 (8,8%)	13 (8,2%)	п/о 1,0 д/o 0,095	1,12 (0,23-3,78) д/o 5,64 (0,65-33,89)	0,872 0,105
Мальчики, <i>n</i> (%)	2	24 (70,6%)	101 (63,9%)	0,554	1,34 (0,61-3,15)	0,472
Баллы по шк. Апгар, 1 мин.	7 (7-8)	7 (7-7)	7 (7-7)	0,451	–	–
Баллы по шк. Апгар, 5 мин.	8 (7-9)	8 (7-8)	8 (7-8)	0,355	–	–
Хориоамнионит матери, <i>n</i> (%)	0	1 (2,9%)	13 (8,2%)	0,471	0,38 (0,02-2,05)	0,309
Преэклампсия у матери, <i>n</i> (%)	1 (16,7%)	2 (5,9%)	7 (4,4%)	0,661	1,41 (0,18-6,37)	0,695
АБТ, <i>n</i> (%) детей	4 (НЭК)	15 (44,1%)	49 (31,0%)	0,162	1,75 (0,81-3,75)	0,152

## Продолжение таблицы 7

Параметры	НЭК д/o, n=6	НЭК п/o, n=34	Без НЭК, n=158	p, НЭК vs без НЭК	ОШ (95% ДИ), НЭК vs без НЭК	p для ОШ
Доза PGE <sub>1</sub> , нг/кг/мин	22 (13-30)	20 (15-30)	30 (15-30)	0,423	–	–
Доза > 50 нг/кг/мин	1	4 (11,8%)	10 (6,3%)	0,278	1,97 (0,58-6,71)	0,138
<b>Течение дооперационного периода:</b>						
Инотропная терапия, n (%)	1	7 (20,6%)	14 (8,9%)	0,066	2,67 (0,92-7,16)	0,068
ИВЛ, n (%)	1	11 (32,4%)	42 (26,6%)	0,528	1,33 (0,57-2,92)	0,498
Эпизоды SpO <sub>2</sub> <75%, n (%)	1	13 (38,2%)	65 (41,1%)	0,848	0,89 (0,40-1,89)	0,848
Питание, n (%):						
- СГМ	1	9 (26,5%)	54 (34,2%)	0,428	0,70 (0,29-1,57)	0,397
- смешанное	3	11 (32,4%)	48 (30,4%)	0,839	1,10 (0,48-2,41)	0,813
- искусственное	2	13 (38,2%)	54 (34,2%)	0,694	1,19 (0,54-2,56)	0,652
- не проводилось	0	1 (2,9%)	2 (1,3%)	0,445	2,49 (0,08-31,67)	0,526
Объём ЭП в день перед опер., мл/кг/сут	0 (энтеральная пауза)	57 (28-86)	52,5 (30,5-81)	0,949	–	–
% объёма ЭП от должного для суток жизни	0 (энтеральная пауза)	50 (29-73)	50,5 (33-75)	0,939	–	–
Коррекция ВПС, сутки жизни	12 (6-14)	7 (4-11)	7 (4-12)	п/о 0,824 д/о 0,088	–	–

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; ВПС – врождённый порок сердца; д/o – до операции; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; НЭК – некротизирующий энтероколит; опер. – операция; ОШ – отношение шансов; п/о – после операции; СГМ – сцеженное грудное молоко; ЭП – энтеральное питание; PGE<sub>1</sub> – простагландин Е<sub>1</sub>; SpO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом (по данным пульсоксиметрии); р – уровень значимости при сравнении между группами с НЭК и без НЭК.

**3.3 Факторы риска некротизирующего энтероколита в послеоперационном периоде**

Данные о частоте послеоперационного развития НЭК у детей с различными ВПС обобщены в таблице 8. У новорождённых с дуктус-зависимым лёгочным кровотоком НЭК после операции развивался чаще ( $p = 0,005$ ), чем при других вариантах дуктус-зависимого кровотока. Более высокое отношение шансов возникновения НЭК имели дети с атрезией лёгочной артерии ( $p = 0,038$ ) и транспозицией магистральных артерий в сочетании с обструкцией выводного тракта левого желудочка ( $p = 0,022$ ). Максимальные значения отношения шансов зафиксированы у детей, которым выполнялось паллиативное вмешательство с формированием системно-лёгочного шунта (СЛШ) ( $p < 0,001$ ) (Таблица 8). Кроме того, пациенты подгруппы НЭК в послеоперационном периоде в течение первых 24–48 часов после коррекции ВПС значимо чаще имели диастолический реверс

кровотока в брюшной аорте по данным допплерографии. Эта особенность кровотока отмечалась у 52,9% пациентов против 17,1% детей без НЭК, что соответствовало увеличению риска более чем в 5 раз (ОШ = 5,38; 95% ДИ: 2,44–12,09;  $p < 0,0001$ ).

Таблица 8 – Варианты дуктус-зависимых врождённых пороков сердца (2019-2021 гг.)

Параметры	НЭК д/о, $n=6$	Всего п/о, $n=192$	НЭК п/о, $n=34$	Без НЭК, $n=158$	$p$ , НЭК п/о vs без НЭК	ОШ (95% ДИ), п/о	$p$ для ОШ
TMA	1	69	7 (10,1%)	62 (89,9%)	<b>0,048</b>	0,41 (0,15-0,96)	<b>0,038</b>
-простая ТМА (пр. Рашкинда после рождения)	–	30	5 (16,7%)	25 (83,3%)	1,0	0,93 (0,29-2,50)	0,903
TMA+оВТЛЖ	–	7	4 (57,1%)	3 (42,9%)	<b>0,019</b>	6,71 (1,34-38,02)	<b>0,022</b>
TMA+КоА	–	5	0	5	1,0	–	–
КоА / перерыв дуги аорты	1	39	8 (20,5%)	31 (79,5%)	0,640	1,27 (0,49-3,00)	0,603
Аортальный стеноз	1	5	1 (20,0%)	4 (80,0%)	1,0	1,28 (0,05-9,62)	0,842
АЛА / клапана ЛА - интактная МЖП	1 0	19 5	7 (36,8%) 1	12 (63,2%) 4	0,050 1,0	3,15 (1,07-8,70) –	<b>0,038</b> –
Единственный желудочек сердца: -СГЛОС -ЕЖ+АЛА/стЛА -ЕЖ+КоА -Атр. трикусп. кл.	2 1 1 –	31 17 4 8 2	5 (16,1%) 3 (17,6%) 2 (50,0%) 1 (12,5%) 0	26 (83,9%) 14 (83,4%) 2 (50,0%) 7 (87,5%) 2	1,0 1,0 0,145 1,0 1,0	0,89 (0,28-2,38) 1,03 (0,22-3,45) 5,63 (0,57-55,96) 0,73 (0,03-4,44) –	0,834 0,963 0,128 0,774 –
Сбалансир. АВК+КоА	–	4	0	4	1,0	–	–
Аномалия Тауссиг- Бинга	–	3	0	3	1,0	–	–
Тетрада Фалло+ АЛА/стЛА	–	6	1 (16,7%)	5 (83,3%)	1,0	0,99 (0,04-6,70)	0,990
ДОС от ПЖ+стЛА	–	3	0	3	1,0	–	–
ОАС	–	1	0	1	1,0	–	–
С-м гетеротаксии	–	5	2 (40,0%)	3 (60,0%)	0,215	3,27 (0,37-22,34)	0,255
Дуктус-зависимый кровоток: - лёгочный - системный	2 3	41 79	14 (34,1%) 13 (16,5%)	27 (65,9%) 66 (83,5%)	<b>0,005</b> 0,848	3,37 (1,49-7,54) 1,06 (0,51-2,19)	<b>0,005</b> 0,868

Примечание: частота НЭК указана для каждого варианта ВПС от общего числа детей с данным ВПС (%). Расчет отношения шансов (ОШ) проводился отдельно для конкретного ВПС относительно других дуктус-зависимых ВПС в целом. АВК – атриовентрикулярный канал; АЛА – атрезия лёгочной артерии; Атр. трикусп. кл. – атрезия трикуспидального клапана; ДОС от ПЖ – двойное отхождение сосудов от правого желудочка; ЕЖ – единственный желудочек сердца; КоА – коарктация аорты; стЛА – стеноз лёгочной артерии; ТМА – транспозиция магистральных артерий; ТМА+оВТЛЖ – транспозиция магистральных артерий в сочетании с обструкцией выводного тракта левого желудочка;  $p$  – уровень значимости при сравнении между группами с НЭК и без НЭК.

У новорождённых, перенёсших радикальную коррекцию ВПС, отмечено более низкое отношение шансов (ОШ) развития НЭК. Частота НЭК в послеоперационном периоде не имела статистически значимых различий у пациентов в зависимости от проведения ЭКМО или перitoneального диализа после операции (Таблица 9).

Среди новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС, у которых наблюдалось развитие НЭК после операции, в раннем послеоперационном периоде чаще отмечалась артериальная гипотензия, требовавшая увеличения доз инотропов и вазопрессоров (44,1% vs 25,3%; p = 0,036; ОШ = 2,32, 95% ДИ 1,06–5,02; p = 0,035). Помимо этого, в той же подгруппе значимо чаще фиксировались гемодинамически значимые аритмии (41,2% vs 13,9%; p = 0,021; ОШ = 2,95, 95% ДИ 1,22–6,87; p = 0,017).

Таблица 9 – Распространённость некротизирующего энтероколита с учётом вида хирургической операции и характеристики раннего послеоперационного периода

Параметры	Всего п/о, n=192	НЭК п/о, n=34	Без НЭК п/о, n=158	p	ОШ (95% ДИ)	p для ОШ
Применение ИК	153	27 (17,6%)	126 (82,4%)	1,0	0,97 (0,39-2,62)	0,943
Радикальная коррекция	128	16 (12,5%)	112 (87,5%)	<b>0,009</b>	0,37 (0,17-0,79)	<b>0,010</b>
Формирование системно-лёгочного шунта	22	11 (50,0%)	11 (50,0%)	<b>&lt;0,001</b>	6,29 (2,41-16,58)	<b>&lt;0,001</b>
Операция Норвуда	20	3 (15,0%)	17 (75,0%)	1,0	0,80 (0,22-2,90)	0,783
Антеградный палиатив	15	2 (13,3%)	13 (86,7%)	1,0	0,74 (0,10-2,90)	0,698
Стентирование артериального протока	2	1	1	0,324	4,70 (0,12-186,19)	0,354
Суживание лёгочной артерии	5	1	4	1,0	1,28 (0,05-9,62)	0,842
Отсроченное закрытие стернотомной раны	73	10 (13,7%)	63 (86,3%)	0,331	0,63 (0,27-1,39)	0,262
ЭКМО, n (%)	21	2 (9,5%)	19 (90,5%)	0,379	0,49 (0,07-1,82)	0,318
Перitoneальный диализ, n (%)	18	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0,326	1,95 (0,57-5,69)	0,266

Примечание: расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ) проводился отдельно для конкретного вида оперативного лечения относительно других видов в целом. ИК – искусственное кровообращение; п/о – после операции; ЭКМО – экстракорпоральная мембранный оксигенатор; р – уровень значимости при сравнении между группами с НЭК и без НЭК.

У новорождённых с ВПС с дуктус-зависимой лёгочной циркуляцией повышенный риск НЭК может возникать из-за того, что в предоперационном периоде часть объёма

крови, перенаправляется в малый круг кровообращения через открытый артериальный проток. Кроме того, учитывая анатомические особенности этих пороков, у детей чаще выполняют паллиативные вмешательства, например, создание СЛШ или стентирование открытого артериального протока. После подобных операций сохраняется риск снижения мезентериального кровотока вследствие диастолического реверса, что способно повышать вероятность развития НЭК. В рамках проведённого исследования у пациентов, у которых НЭК развился в раннем послеоперационном периоде, значимо чаще отмечался диастолический реверс кровотока в брюшной аорте в первые 1–2 суток после операции по сравнению с детьми без НЭК. Кроме того, развитие НЭК было ассоциировано с признаками выраженных гемодинамических нарушений на раннем этапе после операции, включая артериальную гипотензию и аритмии.

## ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НОВОРОЖДЁННЫХ И ПРОЯВЛЕНИЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ЕГО РАЗВИТИЯ

### 4.1 Формирование групп исследования

На втором этапе выполнено проспективное когортное исследование, в которое включали новорождённых, оперированных в связи с дуктус-зависимыми ВПС в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с января 2021 года по сентябрь 2023 года. Также в исследование с целью формирования контрольной группы для анализа уровней биохимических маркеров НЭК включены 14 здоровых доношенных новорождённых, родители которых подписали информированное согласие на участие в исследовании [2].

В период наблюдения кардиохирургическое лечение проведено 189 доношенным новорождённым с дуктус-зависимыми ВПС. В исследование включены 125 пациентов, из которых впоследствии исключены 49 детей. Полный объём данных был получен у 76 новорождённых: 6 детей с НЭК в дооперационном периоде, 30 детей с НЭК стадий IВ–III в послеоперационном периоде (основная группа) и 40 детей без признаков НЭК, составивших группу сравнения [2]. Этапы формирования выборки представлены на рисунке 4.

Всем новорождённым в периоперационном периоде для профилактики инфекции области хирургического вмешательства внутривенно вводили цефуроксим в дозе 50 мг/кг за 30 минут до операции и затем по 50 мг/кг каждые 8 часов трижды после вмешательства. Протокол антибиотикопрофилактики основан на национальных клинических рекомендациях [14].

В процессе исследования было установлено, что в постоперационном периоде частота развития НЭК среди новорождённых достигла 17,1% (32 из 187 младенцев). Два пациента с дуктус-зависимыми ВПС нуждались в хирургическом вмешательстве по поводу НЭК (6,3%), один из них имел летальный исход. НЭК у новорождённых основной группы развивался на 4 сутки после операции (медиана), межквартильный размах: 2–12 сутки. В раннем послеоперационном периоде (с 1 по 5 сутки после операции) НЭК выявлен у 18 детей, в позднем (с 7 по 28 сутки) – у 12 детей.

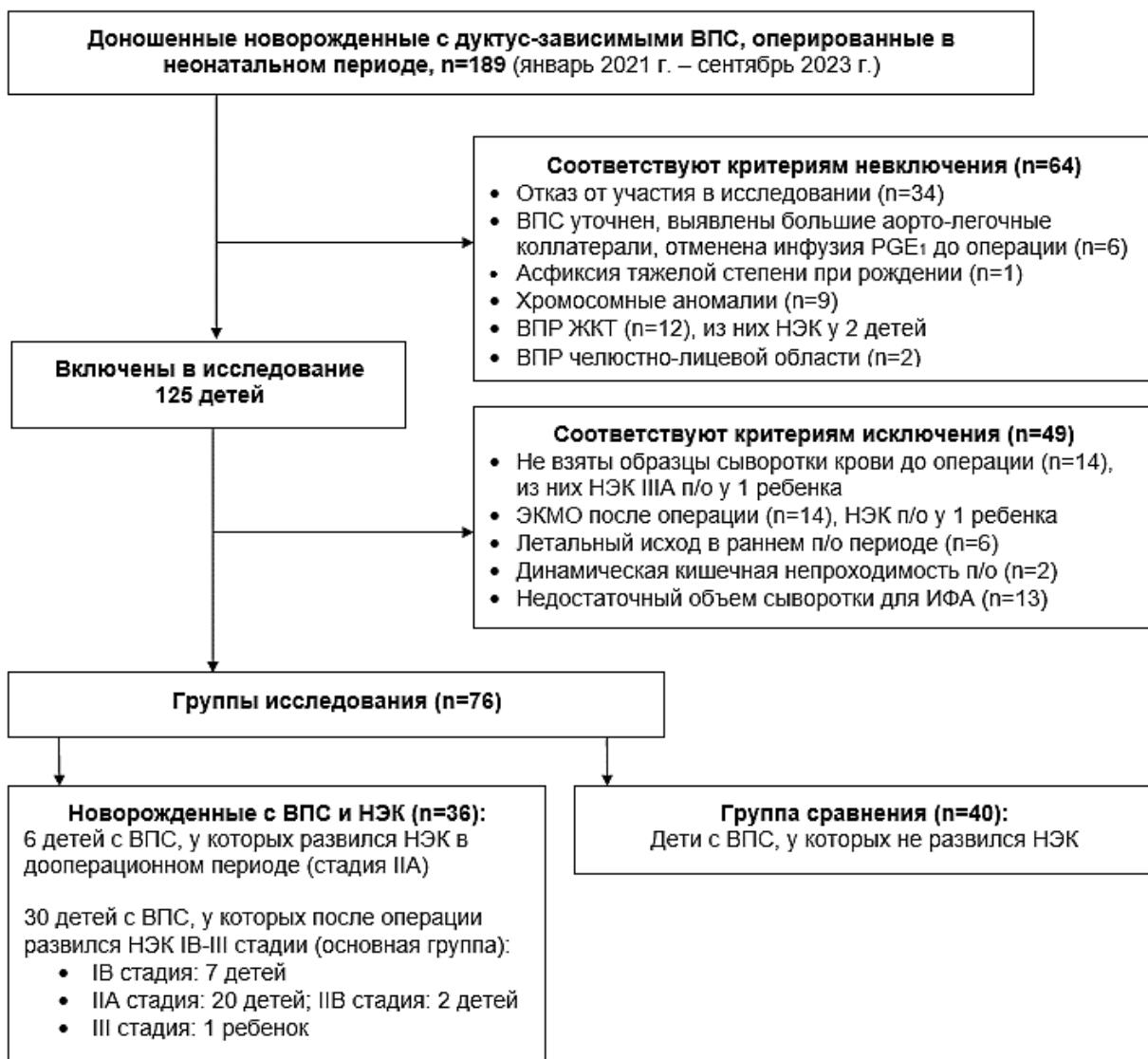


Рисунок 4 – Формирование групп новорождённых

Примечание: ВПС – врождённые пороки сердца; ВПР – врождённые пороки развития; ИФА – иммуноферментный анализ; PGE<sub>1</sub> – простагландин E<sub>1</sub>; п/о – после операции; ЭКМО – экстракорпоральная мембранный оксигенация

#### 4.2 Клинические проявления некротизирующего энтероколита

В рамках исследования проведена оценка клинических проявлений НЭК, а также анализ роли характеристик ЭП в его развитии (включая сроки начала ЭП, характер субстрата и объём). Анализ проводился в трёх подгруппах: НЭК в дооперационном периоде (6 детей); НЭК в раннем послеоперационном периоде (1 – 5 сутки после хирургического вмешательства) (18 детей); НЭК позднем послеоперационном периоде (12 детей) (Рисунок 5).

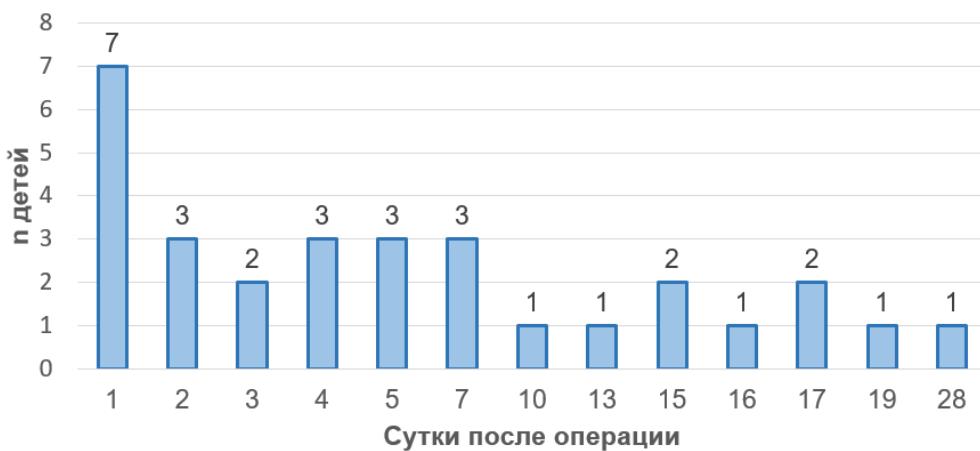


Рисунок 5 – Сроки развития некротизирующего энтероколита после операции у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца в 2021-2023 гг.

#### *Некротизирующий энтероколит в дооперационном периоде*

В дооперационном периоде НЭК развился у 6 новорождённых; у всех детей выявлен НЭК IIА стадии. Медианный срок дебюта заболевания – 4 сутки жизни (min — 2, max — 16 суток). Варианты ВПС у новорождённых: единственный желудочек сердца у 3 детей (из них: стеноз лёгочной артерии у 2 детей, гипоплазия трикуспидального клапана у 1 ребёнка), простая ТМА – у 1 ребёнка, коарктация аорты – у 1 ребёнка, стеноз аортального клапана – у 1 ребёнка. Пренатально не был заподозрен дуктус-зависимый ВПС у двух детей. При развитии НЭК в дооперационном периоде у новорождённых отмечались срыгивания, болезненность при пальпации живота, напряжение брюшной стенки (Таблица 10). Оперативное лечение ВПС выполнено на 15 (медиана) (min 6; max 18) сутки жизни.

Таблица 10 – Клинические характеристики некротизирующего энтероколита у новорождённых с врождёнными пороками сердца, n (%) детей

Характеристики	Сроки развития НЭК у детей с дуктус-зависимыми ВПС			p (НЭК 1-5 сут. vs НЭК 7-28 сут.)
	до операции, n=6	1-5 сут. п/о, n=18	7-28 сут. п/о n=12	
Сроки развития НЭК, сутки жизни	4 (2-10)	12 (7-15)	22 (16-26)	<b>0,001</b>
АБТ на момент развития НЭК, n (%)	0	16 (88,9%)	6 (50,0%)	<b>0,001</b>
Длительность АБТ НЭК, сутки	10 (8-10)	14 (8-16)	10 (8-14)	0,223
Требовалась смена АБТ терапии, n (%)	2	10 (55,6%)	5 (41,7%)	0,573
Застойное отделяемое по желудочному зонду	1	7 (38,9%)	2 (16,7%)	0,193

## Продолжение таблицы 10

Характеристики	Сроки развития НЭК у детей с дуктус-зависимыми ВПС			р (НЭК 1-5 сут. vs НЭК 7-28 сут.)
	до операции, n=6	1-5 сут. п/о, n=18	7-28 сут. п/о n=12	
Увеличение остаточного объёма желудка	1	8 (44,4%)	1 (8,3%)	<b>0,034</b>
Вздутие живота	-	12 (66,7%)	6 (50,0%)	0,361
Примесь крови по желудочному зонду	1	2 (11,1%)	2 (16,7%)	0,661
Беспокойство после кормления	-	1 (5,6%)	5 (41,7%)	<b>0,015</b>
Болезненность при пальпации живота	3	2 (11,1%)	6 (50,0%)	<b>0,018</b>
Примесь крови в стуле	-	1 (5,6%)	7 (58,3%)	<b>0,014</b>
Нарушение микроциркуляции	-	3 (16,7%)	1 (8,3%)	0,511
Срыгивания	4	1 (5,6%)	3 (25,0%)	0,125
Отек брюшной стенки	-	2 (11,1%)	1 (8,3%)	0,804
Напряжение брюшной стенки	3	1 (5,6%)	1 (8,3%)	0,765
Пневматоз кишечной стенки без клинических проявлений	-	2 (11,1%)	-	0,232
Длительность энтеральной паузы, сутки	8 (5-10)	7 (4-10)	10 (5-11)	0,512

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; сут. п/о – сутки после операции; р – уровень значимости при сравнении подгрупп с НЭК в 1-5 сутки после операции и на 7-28 сутки после операции.

На момент дебюта НЭК детям проводилось ЭП объёмом 36,8 (min 8,1; max 132,2) мл/кг/сут; искусственное вскармливание получали 4 детей, смешанное – 1 ребёнок, грудное молоко – 1 ребёнок. Проведена оценка данных клинического анализа крови и уровня СРБ при развитии НЭК: лейкоцитоз отмечался у одного ребёнка, нейтрофилез – у 4 детей; уровень СРБ был повышен у 3 из 6 детей; у одного ребёнка лабораторные данные на момент развития НЭК были в пределах возрастной нормы (Таблица 11).

Таблица 11 – Лабораторные данные, полученные при рутинном обследовании во время дебюта некротизирующего энтероколита

Лабораторные данные	НЭК у детей с дуктус-зависимыми ВПС			р (НЭК 1-5 с. п/о vs НЭК 7-28 с. п/о)
	НЭК до операции, n=6	НЭК в 1-5 сут п/о, n=18	НЭК на 7-28 сут п/о, n=12	
Уровень СРБ при НЭК (референсный интервал до 10 мг/л), мг/л	9,5 (5,5-17,3)	38,0 (16,3-79,5)	11,0 (7,3-29,5)	<b>0,027</b>
Повышен уровень СРБ, n (%)	3	15 (83,3%)	7 (58,3%)	0,129

## Продолжение таблицы 11

Лабораторные данные	НЭК у детей с дуктус-зависимыми ВПС			р (НЭК 1-5 с. п/о vs НЭК 7-28 с. п/о)
	НЭК до операции, n=6	НЭК в 1-5 сут п/о, n=18	НЭК на 7-28 сут п/о, n=12	
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	15,3 (12,1-18,3)	13,1 (7,6-17,9)	14,2 (10,6-16,5)	0,700
Лейкоцитоз, п (%)	1	8 (44,4%)	5 (41,7%)	0,880
Тромбоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	297,0 (232,5-471,0)	156,5 (103,5-282,5)	443,0 (257,3-625,8)	<b>0,003</b>
Тромбоцитопения $< 150 \times 10^9/\text{л}$	0	6 (33,3%)	1 (8,3%)	0,113
Тромбоцитоз $> 450 \times 10^9/\text{л}$	1	6 (33,3%)	1 (8,3%)	0,113
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	7,7 (6,3-9,6)	7,5 (4,4-13,0)	7,0 (4,5-10,5)	0,741
Нейтрофилез $> 7 \times 10^9/\text{л}$	4	8 (44,4%)	6 (50,0%)	0,494
Нейтрофильный индекс	0,00 (0,00-0,03)	0,08 (0,05-0,12)	0,02 (0,00-0,04)	<b>0,002</b>
Нейтрофильный индекс $> 0,2$	0	2 (11,1%)	0	0,232

Примечание: ВПС – врождённый порок сердца; НЭК – некротизирующий энтероколит; с. п/о – сутки после операции; СРБ – С-реактивный белок; р – уровень значимости при сравнении подгрупп с НЭК в 1-5 сутки после операции и на 7-28 сутки после операции.

Данные посевов кала у новорождённых с развитием НЭК в дооперационном периоде приведены в таблице 12. Стартовая антибактериальная терапия проводилась препаратом ампициллин+сульбактам, смена антибактериальной терапии потребовалась двум новорождённым. Одному ребёнку проведена смена на меропенем в связи с отрицательной динамикой состояния (появление прожилок крови в стуле, нарастание уровня СРБ, лейкоцитоз, нейтрофилез, при посеве кала выявлен обильный рост *Enterococcus faecalis*  $1 \times 10^7$  КОЕ/мл). Другому новорождённому потребовалась смена терапии на пиперациллин+тазобактам в связи с сохраняющимся пневматозом кишечной стенки, срыгиваниями, болезненностью при пальпации живота, ростом *Klebsiella pneumoniae*  $1 \times 10^6$  КОЕ/мл в бактериологическом посеве кала.

При НЭК в дооперационном периоде длительность антибактериальной терапии составила 10 (min 7; max 15) суток, продолжительность энтеральной паузы – 10 (min 5; max 15) суток.

Таблица 12 – Результаты посевов кала при развитии некротизирующего энтероколита, n (%) детей

Результаты посевов кала при развитии НЭК	НЭК у детей с дуктус-зависимыми ВПС			р (НЭК 1-5 сут. п/о vs НЭК 7-28 сут. п/о)
	д/о, n=6	1-5 сут/п/о, n=18	7-28 сут /п/о, n=12	
Роста нет	1	7 (38,9%)	2 (16,7%)	0,193
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	5 (41,7%)	3 (25,0%)	0,866
<i>Enterobacter cloaceae</i>	0	3 (16,7%)	1 (8,3%)	0,511
<i>Echerichia coli</i>	1	0	0	–
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	1 (8,3%)	0,213
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1 (5,6%)	1 (8,3%)	0,765
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1 (5,6%)	4 (33,3%)	<b>0,046</b>
<i>Enterococcus faecium</i>	–	1 (5,6%)	1 (8,3%)	0,765

Примечание: ВПС – врождённый порок сердца; д/о – до операции; НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о – после операции; р – уровень значимости при сравнении подгрупп с НЭК в 1-5 сутки после операции и на 7-28 сутки после операции.

#### *Некротизирующий энтероколит в раннем послеоперационном периоде*

В раннем послеоперационном периоде НЭК был зарегистрирован у 18 новорождённых: стадия IВ — у 2 детей, стадия IIА — у 15, стадия IIIА — у 1 ребёнка, при этом заболевание развивалось на 2 (медиана) (межквартильный размах: 1–4) день после операции. До оперативного вмешательства дети этой подгруппы чаще получали искусственное вскармливание и им требовалось проведение дополнительных процедур (процедура Рашкинда, баллонная вальвулопластика, стентирование) по сравнению с новорождёнными, у которых НЭК не развился (Таблица 13). В раннем послеоперационном периоде новорождённые имели более низкую фракцию выброса левого желудочка / единственного желудочка (по Тейхольцу), чем дети с НЭК в позднем послеоперационном периоде и без НЭК. Подгруппы не различались по длительности операции и ИК, частоте применения ИК.

Новорождённым с НЭК в раннем послеоперационном периоде также требовался больший объём инотропной и вазопрессорной терапии (максимальный ВИИ в 0-24 ч п/о 25,0 (15,5–38,8)), чем детям с НЭК в позднем послеоперационном периоде (16,0 (11,5–21,9), p = 0,050). Оперативное лечение НЭК потребовалось одному ребёнку с НЭК IIIА стадии с ТМА с обструкцией выводного отдела левого желудочка (ТМА+оВОЛЖ).

Таблица 13 – Клинические характеристики новорождённых в послеоперационном периоде в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита

Параметры	НЭК в 1–5 сут п/о, n=18	НЭК на 7–28 сут п/о, n=12	Группа сравнения, n=40	p
Гестационный возраст, недели	38,7 (38,0–39,9)	39,3 (38,0–40,0)	39,5 (38,6–40,4)	0,171
Масса тела при рождении	3215 (2840–3590)	3135 (2998–3600)	3470 (3178–3810)	0,081
ЗВУР, n (%)	3 (16,7%)	3 (25,0%)	1 (2,5%)	<b>0,029</b>
Мальчики, n (%)	12 (66,7%)	8 (66,7%)	25 (62,5%)	0,944
Кесарево сечение, n (%)	7 (38,9%)	4 (33,3%)	10 (25%)	0,599
Хориоамнионит у матери, n (%)	3 (16,7%)	0	6 (15,0%)	0,383
Преждевременный разрыв плодных оболочек, n (%)	1 (8,3%)	3 (25,0%)	5 (12,5%)	0,336
Баллы по шкале Апгар, 1 мин	7 (7–7)	7 (7–7)	7 (7–7)	0,987
Баллы по шкале Апгар, 5 мин	8 (8–8)	8 (8–8)	8 (8–8)	0,682
Антибактериальная терапия до операции, n (%)	11 (61,1%)	9 (75,0%)	22 (55,0%)	0,503
Доза PGE <sub>1</sub> , нг/кг/мин	10 (10–18)	20 (18–20)	12,5 (10– 22,5)	0,089
Фракция выброса ЛЖ / ЕЖ до операции, (Тейхольц), %	72 (63–78)	68 (62–74)	66 (62–74)	0,624
Инотропная терапия в дооперационном периоде, n (%)	5 (27,8%)	1 (8,3%)	2 (5,0%)	0,057
Проведение ИВЛ в дооперационном периоде, n (%)	6 (33,3%)	3 (25,0%)	9 (22,5%)	0,699
IR кровотока ВБА до операции	1,09 (0,94–1,12)	1,0 (0,96–1,09)	0,99 (0,93–1,10)	0,572
Искусственное вскармливание до операции, n (%)	11 (61,1%)	3 (25,0%)	8 (20,0%)	<b>0,006</b>
Питание грудным молоком перед операцией, n (%)	3 (16,7%)	4 (33,3%)	17 (42,5%)	0,182
% от должного объёма кормления в день перед операцией	23,0 (10,3–35,3)	33,5 (24,0–44,3)	28,5 (16,8–42,5)	0,387
Сроки операции, сутки жизни	10 (6–13)	8 (5–11)	8 (6–11)	0,855
Оперированы в 1–3 сутки жизни, n (%)	1 (5,6%)	3 (25,0%)	1 (2,5%)	0,052
Проведение процедуры Рашкинда / стентирования до операции, n (%)	8 (44,4%)	4 (33,3%)	6 (15,0%)	<b>0,042</b>
Оперированы на 14 сутки жизни и позже, n (%)	3 (16,7%)	2 (16,7%)	6 (15%)	1,0

Примечание: ЗВУР – задержка внутриутробного развития; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; ЛЖ/ЕЖ – левый желудочек / единственный желудочек сердца; IR кровотока ВБА – индекс резистивности кровотока в верхней брыжеечной артерии; PGE<sub>1</sub> – простагландин E<sub>1</sub>; p – уровни значимости.

Варианты ВПС у детей: D-TMA (5 детей), коарктация аорты (4), ГЛОС (3), стеноз аортального клапана (1), ТМА+оВОЛЖ (2), атрезия лёгочной артерии (АЛА) (2), единственный желудочек сердца с атрезией лёгочной артерии (ЕЖ+АЛА) (1). Дуктус-зависимый системный кровоток был отмечен у 8 детей (44,4%), дуктус-зависимый лёгочный кровоток – у 5 (27,8%) детей.

У детей, у которых НЭК развился в ранние сроки после операции, при начале заболевания чаще отмечалось повышение остаточного объёма в желудке (у 8 пациентов, или 44,4%) и наличие застойного содержимого, выводимого через желудочный зонд (у 7 пациентов, или 38,9%), в отличие от случаев НЭК, возникших позднее (Таблица 10).

В группе сравнения (дети без НЭК) у 12 новорождённых (30,0%) в раннем послеоперационном периоде также наблюдалась временная непереносимость ЭП, проявлявшаяся на 4 (2-4) сутки после операции: увеличение остаточного объёма желудка у 8 детей (20,0% в группе сравнения *vs* 44,4% в подгруппе НЭК,  $p=0,066$ ), примесь желчи по желудочному зонду у 1 ребёнка (2,5% в группе сравнения *vs* 38,9% в подгруппе НЭК,  $p < 0,001$ ), срыгивания у 2 детей (5,0% в группе сравнения *vs* 5,6% в подгруппе НЭК,  $p = 1,0$ ), вздутие живота у 1 ребёнка (2,5% *vs* 66,7% в подгруппе НЭК,  $p < 0,001$ ).

По результатам УЗИ, проведённого в первые сутки после хирургического вмешательства, у новорождённых, у которых НЭК развился в раннем послеоперационном периоде (1–5 сутки), значительно чаще выявлялось утолщение стенки кишечника. Этот признак был обнаружен у 14 детей (77,8%). Для сравнения, у детей с поздним развитием НЭК (7–28 сутки) он отмечался только у 1 ребёнка (8,3%), а в контрольной группе – у 14 детей (35,0%) ( $p = 0,004$ ).

При развитии НЭК в раннем послеоперационном периоде относительно чаще не было выявлено роста микроорганизмов, чем при более поздних сроках развития НЭК (7 (38,9%) *vs* 2 (16,7%),  $p = 0,193$ ), но различия статистически не значимы (Таблица 12). Длительность антибактериальной терапии НЭК в раннем послеоперационном периоде составила 14 (8-16) суток. Смена / усиление терапии потребовалось 10 (55,6%) детям.

При развитии НЭК в раннем послеоперационном периоде состояние новорождённых трактовалось как связанное с инфекционным процессом с поражением ЖКТ у 7 (38,9%) из 18 детей. У 11 (61,1%) новорождённых развитие НЭК ассоциировано с гемодинамическими нарушениями (низким сердечным выбросом, обеднением мезентериального кровотока). Лабораторные данные, полученные во время рутинного

обследования при развитии НЭК, представлены в таблице 11. При НЭК в раннем послеоперационном периоде (в отличие от НЭК в позднем послеоперационном периоде) отмечался значимо более высокий уровень СРБ (38,0 (16,3-79,5) vs 11,0 (7,3-29,5) мг/л), что может быть обусловлено перенесённым кардиохирургическим вмешательством. Новорождённые с НЭК также имели более низкий уровень тромбоцитов, чем при НЭК в позднем послеоперационном периоде (156,5 (103,5-282,5) vs 443,0 (257,3-625,8) ×10<sup>9</sup>/л).

Тяжелое течение раннего послеоперационного периода до развития НЭК имели 9 (50,0%) из 18 детей (течение пневмонии у 3 (16,7%) детей; инфекция кровотока у 1 ребёнка); проведение перитонеального диализа у 1 ребёнка. Гемодинамически значимые нарушения ритма сердца (НРС) отмечались у 7 (38,9%) детей, из них суправентрикулярная тахикардия у 5 детей, желудочковая тахикардия у 1 ребёнка, эпизод асистолии у 1 ребёнка (Таблица 14). Новорождённые с НЭК в раннем послеоперационном периоде имели большую длительность пребывания в отделении реанимации новорождённых, чем дети с НЭК в позднем послеоперационном периоде и новорождённые без НЭК (9 (7-20) vs 6 (3-12) и 6 (4-13) суток соответственно, p = 0,036).

Таблица 14 – Клинические характеристики новорождённых в раннем послеоперационном периоде в зависимости от времени развития некротизирующего энтероколита

Параметры	НЭК в 1–5 сут п/о, n=18	НЭК на 7-28 сут п/о, n=12	Группа сравнения, n=40	p
Длительность операции, мин	193 (161–241)	251 (176–319)	240 (187, 330)	0,269
ИК во время операции, n (%)	13 (72,2%)	10 (83,3%)	29 (72,5%)	0,807
Длительность ИК, мин	85 (65–153)	98 (79–140)	107 (0–171)	0,892
Паллиативная коррекция ВПС, n (%)	9 (50,0%)	6 (50,0%)	17 (42,5%)	0,842
Гипотензия в 1 сутки п/о, n (%)	11 (61,1%)	5 (41,7%)	13 (32,5%)	0,138
Гемодинамически значимые НРС в раннем п/о периоде, n (%)	7 (38,9%)	4 (33,3%)	11 (27,5%)	0,680
Пневмония в раннем п/о периоде, n (%)	3 (16,7%)	2 (16,7%)	6 (15,0%)	0,996
Отсроченное закрытие стернотомной раны, n (%)	7 (38,9%)	4 (33,3%)	19 (47,5%)	0,677
ВИИ max. 0–24 часа п/о	25,0 (15,5–38,8)	16,0 (11,5–21,9)	15 (9,5–25)	0,061
Переливание эритроцитарной взвеси в 1 сутки п/о	7 (38,9%)	5 (41,7%)	16 (40%)	1,0
Число переливаний эритроцитарной взвеси в 1-5 сутки п/о	2 (1–3)	2 (1–2)	1 (0–1)	0,933

## Продолжение таблицы 14

Параметры	НЭК в 1–5 сут п/о, n=18	НЭК на 7–28 сут п/о, n=12	Группа сравнения, n=40	p
ФВ ЛЖ/ЕЖ по Тейхольцу в раннем п/о периоде, %	52 (33–63)	65 (51–69)	66 (62–75)	<b>0,025</b>
ФВ ЛЖ / ЕЖ ≤ 40%, n (%)	6 (33,3%)	1 (8,3%)	3 (7,5%)	<b>0,029</b>
IR кровотока ВБА в 1 сут. п/о	0,91 (0,87–1,04)	0,95 (0,87–0,97)	0,99 (0,93–1,10)	0,088
По данным УЗИ в 1 сутки п/о: -отсутствие перистальтики	7 (38,9%)	4 (33,3%)	8 (20%)	0,328
-утолщение кишечной стенки	14 (77,8%)	1 (8,3%)	14 (35%)	<b>0,004</b>
Начало ЭП, сутки п/о	2 (1–3)	1 (1–1)	1 (1–2)	<b>0,037</b>
Начало ЭП в 1 сутки п/о, n (%)	9 (50,0%)	11 (91,7%)	28 (70%)	0,062
Объём ЭП в 1 сутки начала п/о, мл/кг/сут	0 (0–7,4)	12,4 (7,9–20,1)	11 (0–15,4)	<b>0,007</b>
При поступлении из операционной:				
- PaO <sub>2</sub>	61,9 (47,8–229,8)	70,3 (46,1–181,3)	81,1 (45,2–256,8)	0,703
- Лактат артериальной крови	3,7 (2,5–4,1)	3,3 (2,1–5,1)	3,3 (2,1–4,6)	0,949
- P(v-a)CO <sub>2</sub> /C(a-v)O <sub>2</sub>	2,2 (1,8–3,6)	1,8 (1,3–2,4)	1,6 (1,0–2,4)	0,095
Лактат артериальной крови max. в период 0–24 часа п/о, ммоль/л	4,8 (3,4–6,9)	5,1 (4,1–6,8)	3,6 (2,4–6,3)	0,187
Лактат артериальной крови через 24 часа п/о, ммоль	2,6 (2,1–3,5)	2,3 (2,0–2,9)	2,0 (1,7–2,5)	0,108
В 1 сутки после операции:				
Уровень СРБ, мг/л	40,0 (23,8–71,5)	47,0 (30,8–65,3)	37,0 (21,0–60,3)	0,718
Лейкоциты крови, ×10 <sup>9</sup> /л	14,9 (9,8–19,1)	13,6 (11,4–16,9)	14,2 (10,7–18,2)	0,977
Нейтрофильный индекс	0,08 (0,06–0,10)	0,05 (0,02–0,06)	0,05 (0,03–0,08)	<b>0,039</b>
Тромбоциты крови, ×10 <sup>9</sup> /л	156,0 (108,0–201,8)	193,5 (166,0–254,2)	185 (124,5–285,5)	0,295
Пребывание в ОРИТН, сутки	9 (7–20)	6 (3–12)	6 (4–13)	<b>0,036</b>
Начало НЭК, сутки п/о	2 (1–4)	15 (9–17)	–	<b>0,001</b>
Выписан домой, сутки п/о	32 (26–55)	41 (37–60)	28 (20–44)	<b>0,008</b>
Летальный исход, n детей (%)	2 (11,1%)	0	1 (2,5%)	0,236

Примечание: ВИИ – вазоактивный инотропный индекс; ИК – искусственное кровообращение; НРС – нарушения ритма сердца; НЭК – некротизирующий энтероколит; ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых; п/о – после операции; ФВ ЛЖ/ЕЖ – фракция выброса левого желудочка / единственного желудочка; ЭП – энтеральное питание; СРБ – С-реактивный белок; IR ВБА – индекс резистентности кровотока верхней брыжеечной артерии; P(v-a)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub> – отношение разницы вено-артериального напряжения CO<sub>2</sub> к разнице артерио-венозного содержания O<sub>2</sub>; p – уровень значимости.

Среди пациентов группы сравнения тяжёлое течение раннего послеоперационного периода имели 16 (40,0%) из 40 детей: у 6 (15,0%) детей течение пневмонии; инфекция кровотока у 1 ребёнка; рецидивирующий ателектаз доли легкого у 1 ребёнка;

кровотечение в раннем послеоперационном периоде у 1 ребёнка; инвагинация кишечника (купировалась самостоятельно) у 1 ребёнка; всего гемодинамически значимые НЭК отмечались у 11 детей, из них эпизод асистолии у 1 ребёнка.

#### *НЭК в позднем послеоперационном периоде*

В позднем послеоперационном периоде НЭК у развился у 12 новорождённых с ВПС на 15 (9-17) сутки после операции, что соответствовало 22 (16-26) суткам жизни. В подгруппе детей, у которых развился НЭК в позднем послеоперационном периоде, тяжёлое течение раннего послеоперационного периода имели 3 (25,0%) детей (пневмония у 2 детей; кровотечение у 1 ребёнка).

Стадии НЭК: IB – 5 детей, IIА – 7 детей. Варианты ВПС у детей: D-TMA (2 детей), коарктация аорты (2), единственный желудочек и коарктация аорты (1), аортальный стеноз (1), единственный желудочек и атрезия лёгочной артерии (3), атрезия лёгочной артерии (1), стеноз клапана лёгочной артерии (2). Дуктус-зависимый системный кровоток имели 4 (33,3%) детей, дуктус-зависимый лёгочный кровоток – 6 (50,0%) детей. Клинические проявления НЭК в позднем послеоперационном периоде были более выраженным, чем при НЭК в раннем послеоперационном периоде: отмечалась примесь крови в стуле (у 7 (58,3%) vs 1 (5,6%) детей,  $p = 0,014$ ), болезненность при пальпации живота (6 (50,0%) vs 2 (11,1%),  $p = 0,018$ ), беспокойство после кормления (5 (41,7%) vs 1 (5,6%),  $p = 0,015$ ).

Состояние новорождённых трактовалось, как связанное с инфекционным процессом с поражением ЖКТ у 8 (66,7%) из 12 детей, что чаще, чем при НЭК в раннем послеоперационном периоде, однако различия не достигли статистической значимости. В случаях НЭК, возникшего в позднем послеоперационном периоде, в посевах кала значительно чаще выявлялся *Enterococcus faecalis* — у 33,3% пациентов по сравнению с 5,6% при развитии НЭК ( $p = 0,046$ ). На момент развития НЭК антибактериальная терапия проводилась 6 (50,0%) детям. Длительность антибактериальной терапии НЭК составила 10 (8-14) суток и не отличалась от продолжительности терапии заболевания в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, более низкие показатели фракции выброса левого желудочка / единственного желудочка сердца (по Тейхольцу) и потребность в высоких дозах инотропной и вазопрессорной терапии после операции указывают на роль сниженного сердечного выброса в патогенезе НЭК, возникающего в раннем постоперационном

периоде. Поскольку клинические проявления НЭК в ранние послеоперационные сроки могут быть неспецифичны (учитывая применение седации, миорелаксации и анальгезии), перед началом ЭП на 1-2 сутки после операции, рекомендуется проведение УЗИ ОБП для исключения НЭК.

#### **4.3 Анализ энтерального питания в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита в послеоперационном периоде**

Проведена оценка вклада характеристик ЭП в развитие НЭК у новорождённых в послеоперационном периоде. До операции питание новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС проводилось сцеженным грудным молоком / смесью для недоношенных детей (калорийность 80 ккал/100 мл) с целью обеспечения повышенной потребности в энергии и нутриентах у детей с ВПС. Объём разового кормления увеличивался на 10 мл/сут. При вздутии живота / ослаблении перистальтики объём питания не увеличивали. В дооперационном периоде объём ЭП не различался между подгруппами в зависимости от сроков развития НЭК после операции (Рисунок 6).

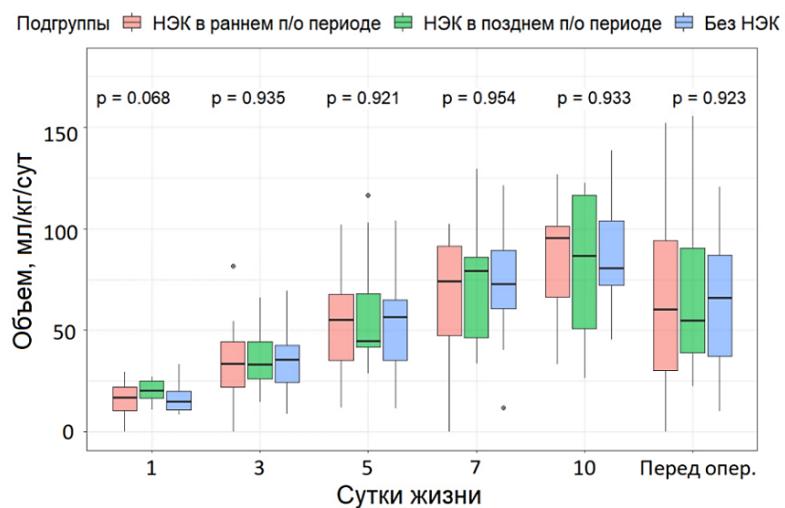


Рисунок 6 – Динамика объёма энтерального питания новорождённых в дооперационном периоде в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; Перед опер. – перед операцией;  
р представлены при анализе по критерию Краскела-Уоллиса;

В дооперационном периоде не выявлено различий по частоте проявлений нарушения толерантности к ЭП между основной группой и группой сравнения. Отмечалось вздутие живота у 29 (72,5%) новорождённых группы сравнения и 20 (66,7%) детей, у которых развился НЭК в послеоперационном периоде,  $p = 0,598$ ; срыгивания – у

8 (20,0%) и 4 (13,3%) детей соотв.,  $p = 0,464$ ; увеличение остаточного объёма желудка – у 5 (12,5%) и 5 (16,7%) детей соотв.,  $p = 0,622$ . Клинические проявления нарушения толерантности к ЭП у новорождённых отмечались с 3 (2-4) суток жизни. У 35 (50,0%) новорождённых не проводилось увеличение объёма ЭП с 6 (3-9) суток жизни в связи с сохраняющимся вздутием живота. Перед оперативным лечением ВПС объём ЭП у новорождённых не отличался между подгруппами ( $p = 0,923$ ): у детей с НЭК в раннем послеоперационном периоде – 60,5 (30,2-94,1) мл/кг/сут (max. 152 мл/кг/сут), в подгруппе НЭК в позднем послеоперационном периоде – 54,9 (38,9-90,4) мл/кг/сут (max. 156 мл/кг/сут), в группе сравнения – 66,2 (37,4-86,9) мл/кг/сут (max. 121 мл/кг/сут). Различий по объёмам ЭП в дооперационном периоде в зависимости от проведения процедуры Рашкинда / стентирования, а также в зависимости от варианта дуктус-зависимого кровотока не выявлено (Рисунок 7).

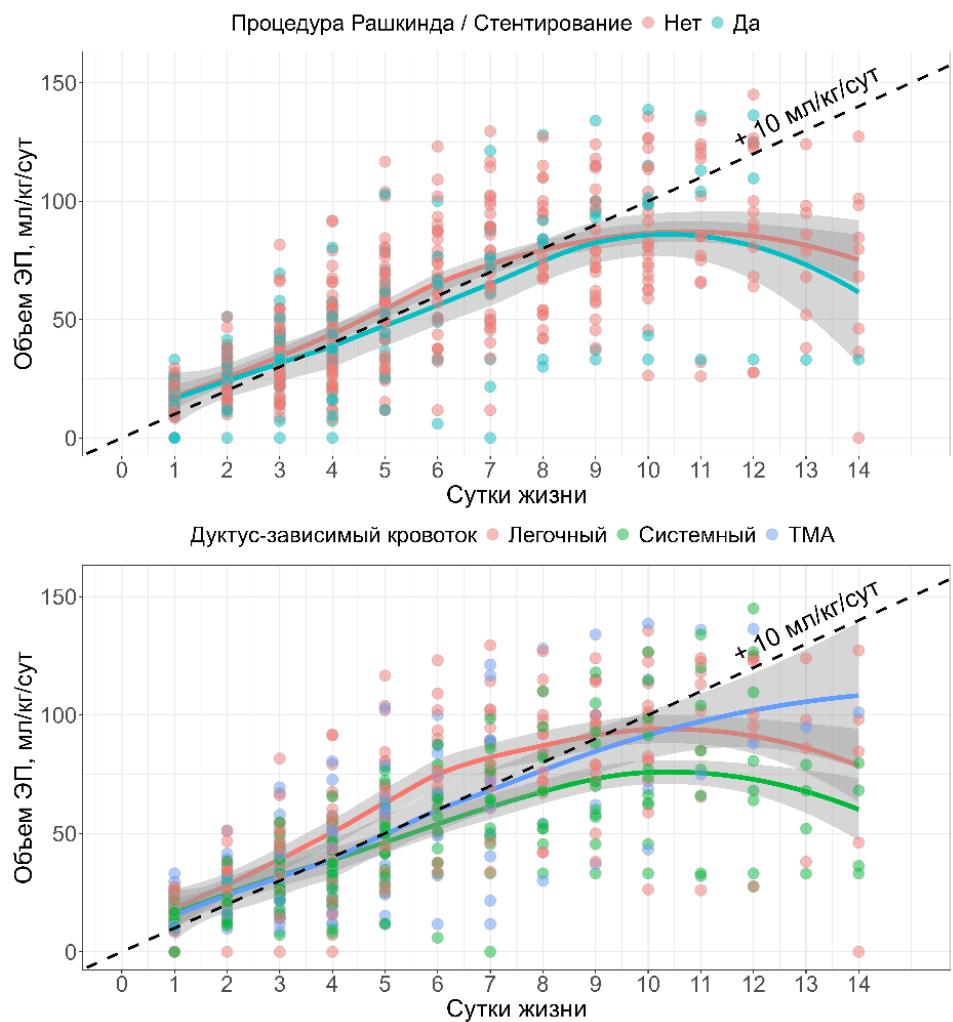


Рисунок 7 – Динамика объёма энтерального питания у новорождённых в

дооперационном периоде, показаны линии регрессии в подгруппах

Примечание: ТМА – транспозиция магистральных артерий; ЭП – энтеральное питание

Показанием к началу ЭП в послеоперационном периоде являлись стабильность гемодинамики, снижение доз инотропной терапии: добутамин  $\leq 5$  мкг/кг/мин, эpineфрин  $\leq 0,15$  мкг/кг/мин. В целях раннего выявления признаков НЭК новорождённым проводилось УЗИ ОБП в первые 1-2 суток после кардиохирургического вмешательства (до начала ЭП). Питание в первые сутки после операции начато у 50% детей подгруппы новорождённых, у которых впоследствии развился НЭК в раннем послеоперационном периоде. В подгруппе НЭК позднего послеоперационного периода и группе сравнения ЭП в первые послеоперационные сутки проводилось чаще – у 91,7% и 70,0% детей соответственно. У новорождённых с ранним НЭК, у которых ЭП было возобновлено в первые сутки после операции, отмечались повышенные значения ВИИ в первые 24 часа после операции. Кроме того, через сутки после оперативного вмешательства у них был зафиксирован более высокий уровень артериального лактата по сравнению с группой детей без НЭК (Таблица 15). Пациенты с НЭК также демонстрировали повышенный индекс резистентности (IR) в верхней брыжеечной артерии в раннем постоперационном периоде — 0,93 (0,88–1,00) vs 0,89 (0,83–0,93) у новорождённых без НЭК ( $p = 0,031$ ), что указывает на снижение кровотока.

Таблица 15 – Уровни лактата артериальной крови и вазоактивного инотропного индекса у детей с различными сроками начала энтерального питания после оперативного лечения

Сроки начала ЭП после операции	НЭК в 1–5 сут. п/о (ран.), n=18	НЭК на 7–28 сут. п/о (поздн.), n=12	Группа сравнения (сравн.), n=40	p ран. vs сравн. (кр. Манна-Уитни)	p (кр. Краскела-Уоллиса)
Уровень лактата артериальной крови через 24 часа после операции, ммоль/л					
1 сутки	2,3 (2,0-6,2) n=9	2,3 (1,8-2,4) n=11	1,9 (1,5-2,2) n=28	<b>0,048</b>	0,057
2-3 сутки	2,7 (2,4-3,4) n=5	1,9 n=1	2,1 (1,9-5,2) n=11	0,612	NA
После 3 суток	2,9 (min 2,3, max 20), n=4	ЭП начато в первые 3 суток	8,2 n=1	NA	NA
Максимальный уровень вазоактивного инотропного индекса в первые 24 часа после операции					
1 сутки	20,0 (15,0-25,0) n=9	13,5 (10,5-20,0) n=11	14,5 (5,0-19,0) n=28	<b>0,031</b>	0,105
2-3 сутки	30,0 (30,0-35,0) n=5	17,0 n=1	25,0 (20,0-32,5) n=11	0,137	NA
После 3 суток	33,5 (min 5,0, max 65,0), n=4	ЭП начато в первые 3 суток	15,0 n=1	NA	NA

Примечание: кр. – критерий; НЭК – некротизирующий энтероколит; сут. п/о – сутки после операции; ЭП – энтеральное питание; NA – расчет не проводился (малое количество детей в сравниваемых точках).

Все дети в раннем послеоперационном периоде получали ЭП смесью на основе гидролизата сывороточного белка через желудочный зонд. ЭП начато в трофическом объёме постоянно микроструйно со скоростью 2 мл/ч с увеличением объёма (при усвоении питания) к 2 суткам с момента начала ЭП до 3-5 мл/ч. Перед кормлениями оценивался остаточный объём желудка, характер желудочного содержимого. Признаками нарушения толерантности к ЭП являлись увеличение остаточного объёма желудка более  $\frac{1}{2}$  объёма кормления, окрашивание желудочного содержимого «зеленью», срыгивания, наличие крови в желудочном содержимом / стуле. При увеличении остаточного объёма желудка без патологических примесей в желудочном содержимом объём кормления уменьшался, далее ЭП продолжалось в прежнем объёме без увеличения. При нарушении толерантности к ЭП кормления пропускались. При выявлении НЭК начинали энтеральную паузу: при НЭК стадии I – минимально на 3-5 суток, НЭК II – на 7-10 суток. Динамика объёмов ЭП у новорождённых представлена на рисунке 8.

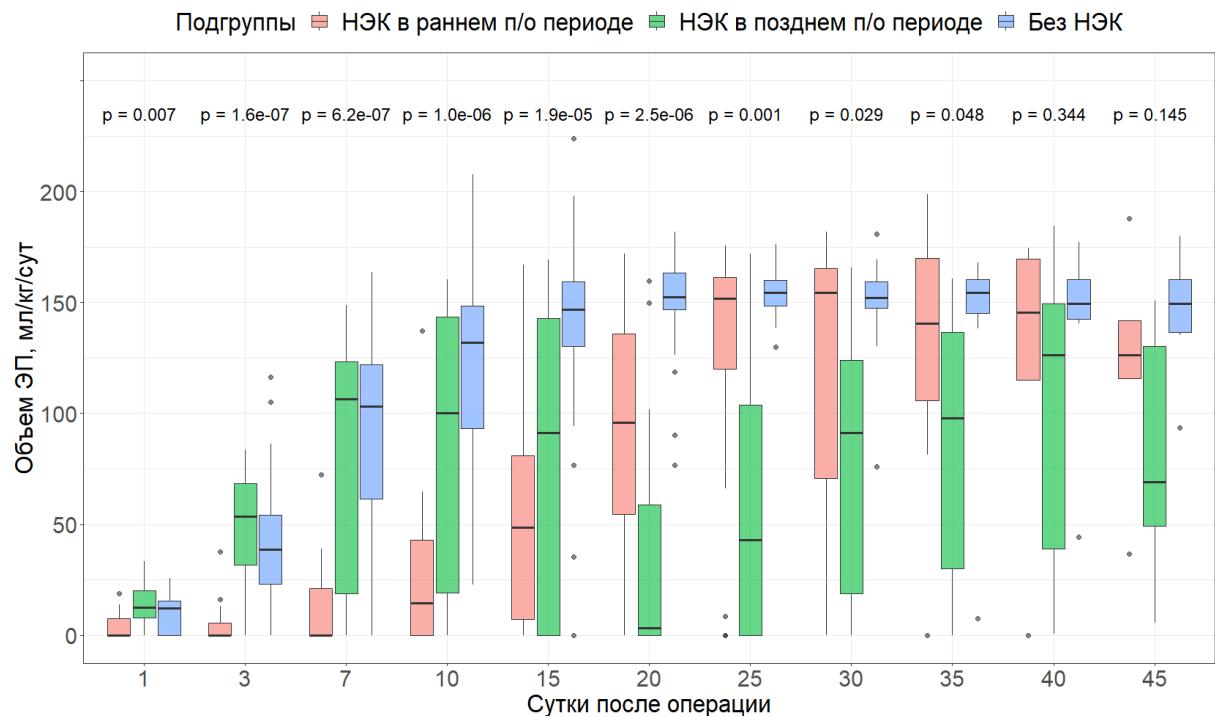


Рисунок 8 – Динамика объёмов энтерального питания в подгруппах в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит ЭП – энтеральное питание; п/о – послеоперационный; р – уровни значимости по критерию Краскела-Уоллиса

При усвоении ЭП проводился переход на дробное кормление к 3 суткам после операции с объёма разового кормления 10-15 мл микроструйно в течение одного часа 8 раз в сутки. При усвоении ЭП объём разового кормления увеличивался на 10 мл/сут. После

перевода ребёнка из отделения реанимации на отделение патологии новорождённых проводился контроль УЗИ ОБП и дуплексное сканирование висцеральных сосудов в динамике. При отсутствии патологических изменений по результатам УЗИ, усвоении ЭП смесью на основе гидролизата сывороточного белка, проводился медленный перевод (с 1-2 кормлений в сутки) на другой субстрат ЭП.

Новорождённые подгруппы НЭК в раннем послеоперационном периоде в первые сутки после операции получали значимо меньший объём ЭП. На момент развития НЭК в раннем послеоперационном периоде не получали ЭП 6 из 18 новорождённых. Питание смесью на основе гидролизата сывороточного белка получали 11 детей, питание смесью для недоношенных детей – 1 ребёнок. На момент дебюта НЭК новорождённые получали значимо меньший объём ЭП – 5,1 (0-13,4) мл/кг/сут, чем при развитии НЭК в позднем послеоперационном периоде – 141,2 (81,2-160,6) мл/кг/сут,  $p < 0,001$ . Длительность энтеральной паузы между НЭК в раннем и позднем послеоперационном периодах значимо не отличалась: 7 (4-10) суток *vs* 10 (5-11) суток соотв.,  $p = 0,512$ .

При возобновлении ЭП после энтеральной паузы питание начато смесью на основе гидролизата сывороточного белка. Переход на питание другим субстратом — грудным молоком у 14 детей, смесью для доношенных новорождённых у 4 детей и смесью для недоношенных у 4 детей — происходил через 9 суток (медиана) (межквартильный интервал 4–12 суток) после возобновления ЭП. У трёх детей продолжено питание смесью на основе гидролизата, так как при попытке перевода на другой субстрат ЭП у них возникли диспептические реакции, интерпретированные как аллергическая реакция на белок коровьего молока.

На момент выписки дети, которые перенесли НЭК, чаще продолжали получать ЭП смесью на основе гидролизата сывороточного белка: 6 (33,3%) детей с НЭК в раннем послеоперационном периоде *vs* 3 (7,5%) детей без НЭК,  $p=0,019$ .

На момент развития НЭК в позднем послеоперационном периоде 5 детей получали ЭП смесью на основе гидролизата сывороточного белка, питание смесью для недоношенных – 2 детей, смесью для доношенных – 1 ребёнок, находились на смешанном вскармливании – 2 детей, на грудном вскармливании – 2 детей (из них питание обогащенным грудным молоком у 1 ребёнка). На момент выписки продолжали получать питание смесью на основе гидролизата сывороточного белка 6 новорождённых (50,0%) *vs* 3 (7,5%) детей группы сравнения ( $p = 0,003$ ).

Выполнен анализ зависимости динамики объемов ЭП в послеоперационном периоде от клинических характеристик новорожденных. Позже достигали полного объема ЭП новорожденные, у которых применялось ИК во время операции (с ИК на 15 (10-22) *vs* без ИК на 10 (8-14) сутки после операции,  $p = 0,051$ ) (Рисунок 9), а также дети, которым проводилось паллиативное оперативное лечение (на 15 (11-24) *vs* на 13 (8-16) сутки после операции,  $p = 0,028$ ) (Рисунок 9).

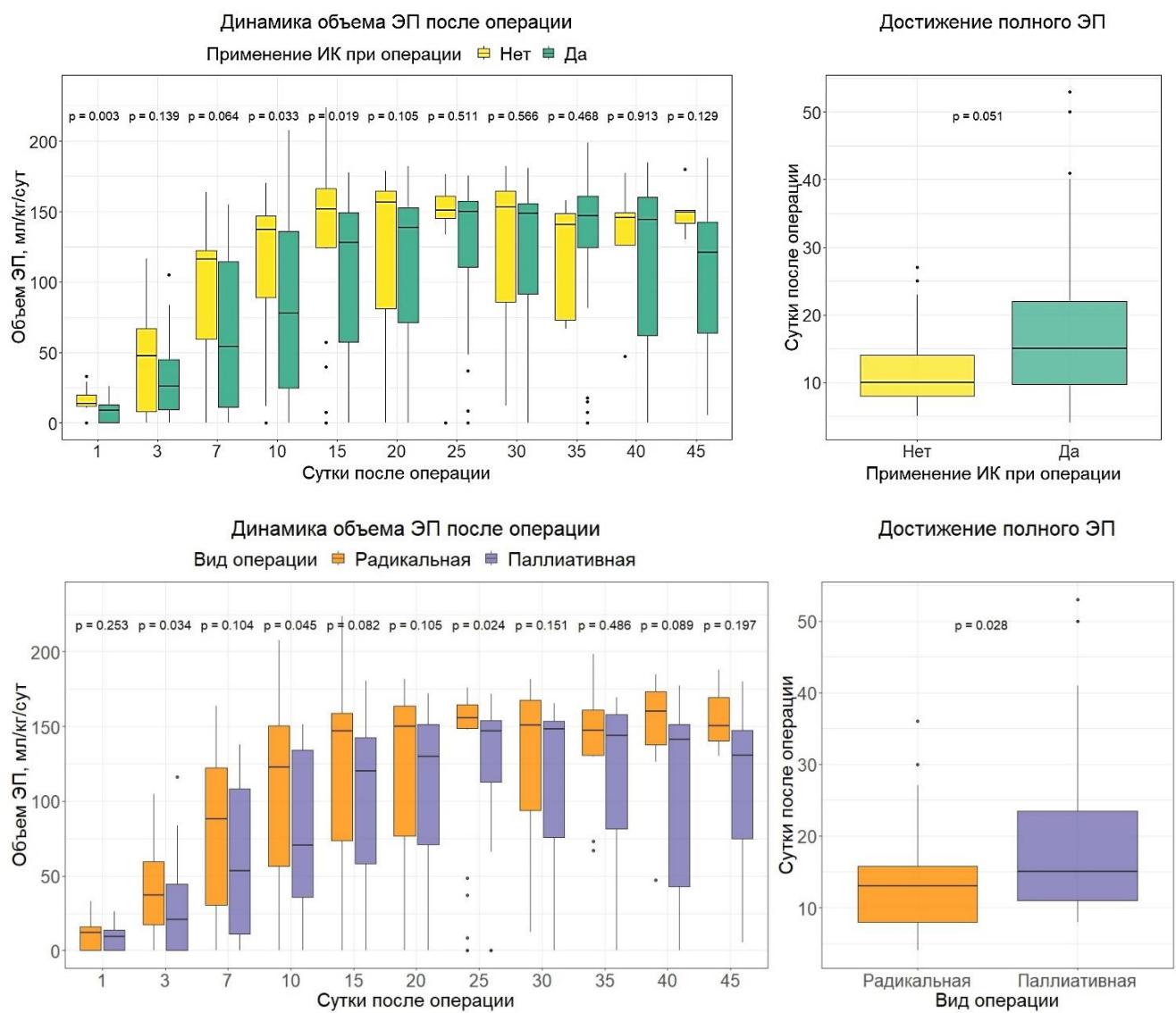


Рисунок 9 – Динамика объемов энтерального питания в зависимости от применения искусственного кровообращения и вида операции

Примечание: данные представлены у детей с некротизирующим энтероколитом и без него ( $n=70$ ); ЭП – энтеральное питание; ИК – искусственное кровообращение;  
 $p$  – уровни значимости при сравнении по критерию Манна-Уитни

У детей, которым требовалось отсроченное закрытие стернотомной раны, позже начато ЭП после операции (дети с НЭК и без НЭК ( $n = 70$ ): 2 (1-3) *vs* 1 (1-1) сутки после

операции,  $p = 0,001$ ; в группе без НЭК ( $n = 40$ ): 2 (1-3) *vs* 1 (1-1) сутки,  $p = 0,002$ ). Новорождённые также позже достигали полного объёма ЭП (дети с НЭК и без НЭК ( $n = 68$ ): 15 (12-23) *vs* 11 (8-15) сутки после операции,  $p = 0,002$ ; в группе без НЭК ( $n = 40$ ): 15 (12-16) *vs* 9 (7-11) сутки,  $p = 0,001$ ) (Рисунок 10).

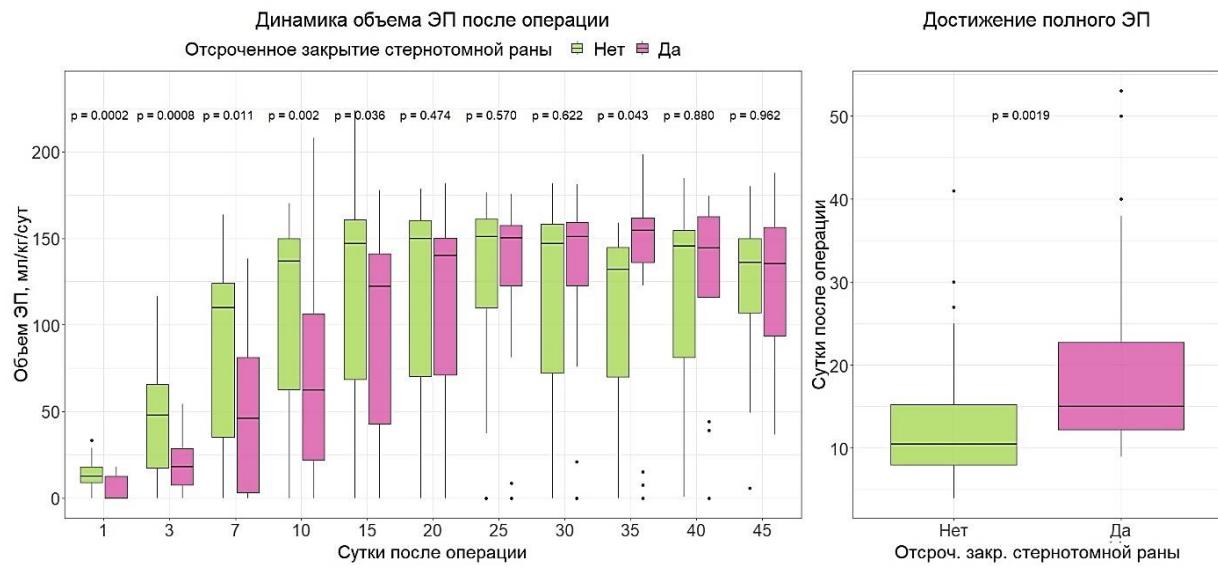


Рисунок 10 – Динамика объёмов энтерального питания в зависимости от необходимости отсроченного закрытия стернотомной раны после операции

Примечание: отсроч. закр. – отсроченное закрытие; ЭП – энтеральное питание;  
 $p$  – уровни значимости при сравнении по критерию Манна-Уитни

При помощи однофакторной линейной регрессии моделированы ассоциации между характеристиками раннего послеоперационного периода и объёмом усваиваемого ЭП на третий сутки после операции, а также сроками достижения полного объёма питания (Таблица 16). Было установлено, что предикторы, отражающие выраженность гемодинамических нарушений в раннем послеоперационном периоде, ассоциировались с уменьшенным объёмом усваиваемого ЭП на третий сутки и замедленным достижением полного объёма питания.

Таблица 16 – Ассоциации между клиническими данными и характеристиками энтерального питания у детей ( $n = 70$ ), однофакторная линейная регрессия

Предиктор	Объём ЭП на 3 сутки п/о, мл/кг/сут			Достижение полного ЭП, сут п/о		
	Est	95% ДИ	$p$	Est	95% ДИ	$p$
Срок операции, сутки жизни	-1,86	-3,39; -0,32	<b>0,019</b>	-0,17	-0,79; 0,47	0,576
Длительность ИК, минуты	-0,08	-0,16; 0,0003	0,050	0,04	0,003; 0,07	<b>0,034</b>
Лактат при поступлении из операционной, ммоль/л	-2,43	-5,00; 0,13	0,063	1,63	0,69; 2,57	<b>0,001</b>
Лактат max. в 1 сут. п/о	-2,25	-3,62; -0,89	<b>0,002</b>	1,08	0,57; 1,59	<0,001

## Продолжение таблицы 16

Предиктор	Объём ЭП на 3 сутки п/о, мл/кг/сут			Достижение полного ЭП, сут п/о		
	Est	95% ДИ	p	Est	95% ДИ	p
Лактат через 24 ч п/о	-2,62	-4,36; -0,89	<b>0,004</b>	1,39	0,76; 2,03	<b>&lt;0,001</b>
ФВ ЛЖ в раннем п/о периоде (при увел. на 1%)	0,92	0,58; 1,26	<b>&lt;0,001</b>	-0,34	-0,47; -0,21	<b>&lt;0,001</b>
max ВИИ 0-24 ч п/о	-1,17	-1,68; -0,65	<b>&lt;0,001</b>	0,55	0,36; 0,74	<b>&lt;0,001</b>
max ВИИ 24-48 ч п/о	-0,99	-1,49; -0,49	<b>&lt;0,001</b>	0,39	0,20; 0,59	<b>&lt;0,001</b>
Длительность инотропной терапии	-1,93	-2,98; -0,88	<b>&lt;0,001</b>	1,10	0,75; 1,46	<b>&lt;0,001</b>
Длительность ИВЛ п/о, ч	-0,09	-0,13; -0,04	<b>&lt;0,001</b>	0,05	0,04; 0,07	<b>&lt;0,001</b>
Объём ЭП, усваиваемый в 1 сут. п/о, мл/кг/сут	2,34	1,78; 2,90	<b>&lt;0,001</b>	-0,55	-0,83; -0,28	<b>&lt;0,001</b>
IR в ВБА в 1 сутки п/о (при увеличении на 0,01)	-1,05	-1,64; -0,46	<b>0,001</b>	0,50	0,29; 0,72	<b>&lt;0,001</b>
НИ в 1 сутки п/о (при увеличении на 0,01)	-1,46	-2,8; -0,13	<b>0,032</b>	0,46	-0,06; 0,98	0,082
Число трансфузий эритр. взвеси в раннем п/о периоде	-9,56	-17,58; -1,54	<b>0,020</b>	5,49	2,53; 8,44	<b>&lt;0,001</b>
i-FABP в 1 сутки п/о (при увеличении на 1000)	-1,22	-1,92; -0,51	<b>0,001</b>	0,16	-0,16; 0,45	0,287

Примечание: ВИИ – вазоактивный инотропный индекс; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; ИК – искусственное кровообращение; НИ – нейтрофильный индекс; п/о – после операции; ФВ ЛЖ/ЕЖ – фракция выброса левого / единственного желудочка; ЭП – энтеральное питание; эритр. взвесь – эритроцитарная взвесь; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; IR в ВБА – индекс резистентности кровотока верхней брыжеечной артерии; Est – коэффициент переменной; ДИ – доверительный интервал для коэффициента; max – максимальное значение; p – уровень значимости для однофакторной модели линейной регрессии.

Проведён анализ объёмов и толерантности к ЭП новорождённых группы сравнения (без НЭК) (Рисунок 11). Транзиторное нарушение толерантности в раннем послеоперационном периоде отмечалось на 4 (2-4) сутки после операции у 12 (30,0%) новорождённых и развивалось при объёме разового кормления 4 (3-8) мл. Дети, которым проводилось ИК во время операции, имели тенденцию к большей частоте нарушения толерантности к ЭП: 12 из 29 детей с ИК (41,4%) vs 1 из 11 без ИК (9,1%), p = 0,052. У новорождённых наблюдался ряд клинических признаков, указывающих на нарушение функции ЖКТ: у 10 пациентов отмечалось увеличение остаточного объёма в желудке, у трёх — эпизоды срыгивания, ещё у трёх — вздутие живота. У двух детей по желудочному зонду выявлялась примесь желчи, а у одного — следы крови. При появлении симптомов нарушения толерантности к ЭП кормления пропускались. Новорождённые без НЭК, которые имели транзиторное нарушение толерантности к ЭП в раннем

послеоперационном периоде, достигли полного объема ЭП на 14 (11-16) сутки после операции, дети без нарушения толерантности к ЭП – на 10 (8-15) сутки после операции, но различия статистически не значимы,  $p = 0,056$ . У новорождённых, которым проводилась операция с применением ИК, а также паллиативная коррекция, отмечалось более медленное увеличение объема ЭП в послеоперационном периоде (Рисунок 11).

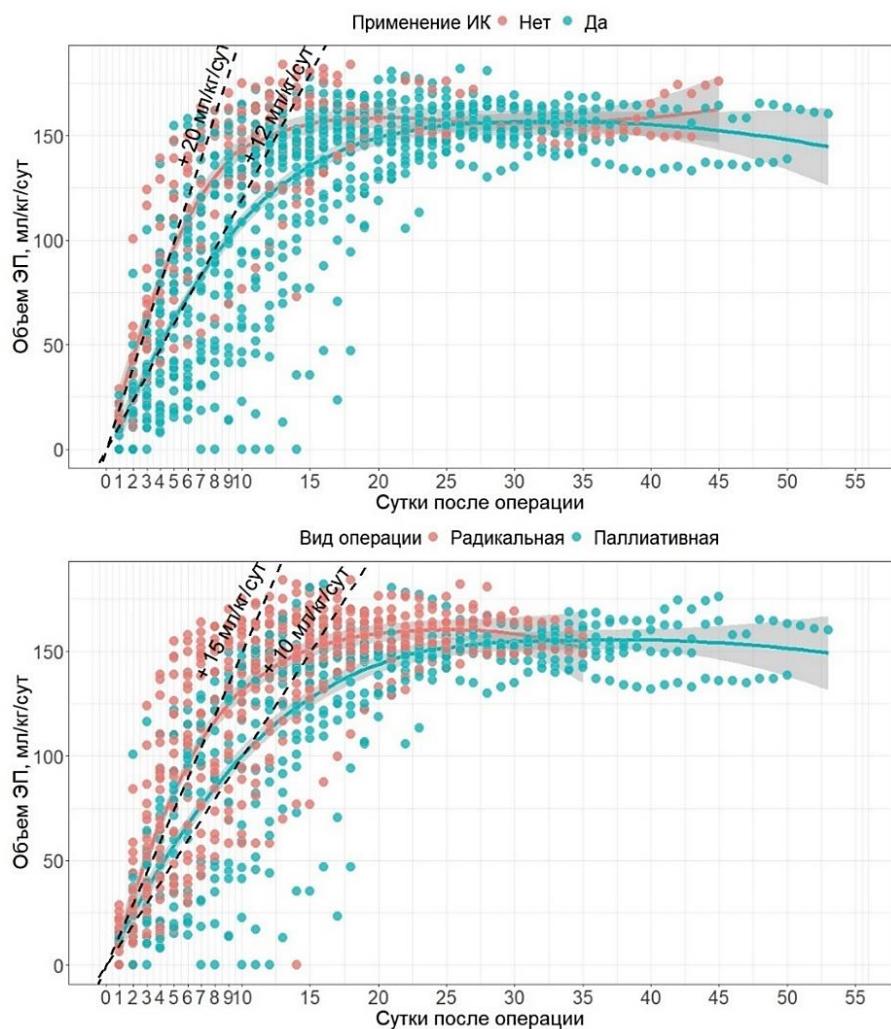


Рисунок 11 – Динамика объема энтерального питания у новорождённых группы сравнения в послеоперационном периоде, показаны линии регрессии в подгруппах

Примечание: пунктирными линиями показана скорость увеличения объема питания.  
ИК – искусственное кровообращение

В позднем послеоперационном периоде у 4 (10,0%) новорождённых группы сравнения отмечались срыгивания на 11 (8-19) сутки после операции, дети переведены на ЭП антирефлюксной смесью (Рисунок 12). Двое новорождённых группы сравнения, перенесшие паллиативную коррекцию ВПС, длительно нуждались в ЭП через желудочный зонд в связи с признаками дисфагии, поэтому им также начато ЭП антирефлюксной смесью.

Трое новорождённых (7,5%) переведены на питание смесью на основе гидролизата сывороточного белка: один ребёнок – в связи с развитием клинических проявлений аллергии к белку коровьего молока на 21 сутки после операции, двое детей – в связи с развитием инфекции с поражением ЖКТ, вздутием живота (на 10 и 12 сутки после операции). В дальнейшем дети, перенесшие инфекцию ЖКТ, переведены на ЭП с использованием безлактозной смеси. У пятерых (10,0%) новорождённых с транзиторными проявлениями лактазной недостаточности (трое — при кормлении смесью для доношенных, один — смесью для недоношенных, один — сцеженным грудным молоком) на 4 (4–11) день после операции была осуществлена замена ЭП на безлактозную смесь либо назначена дотация лактазы.

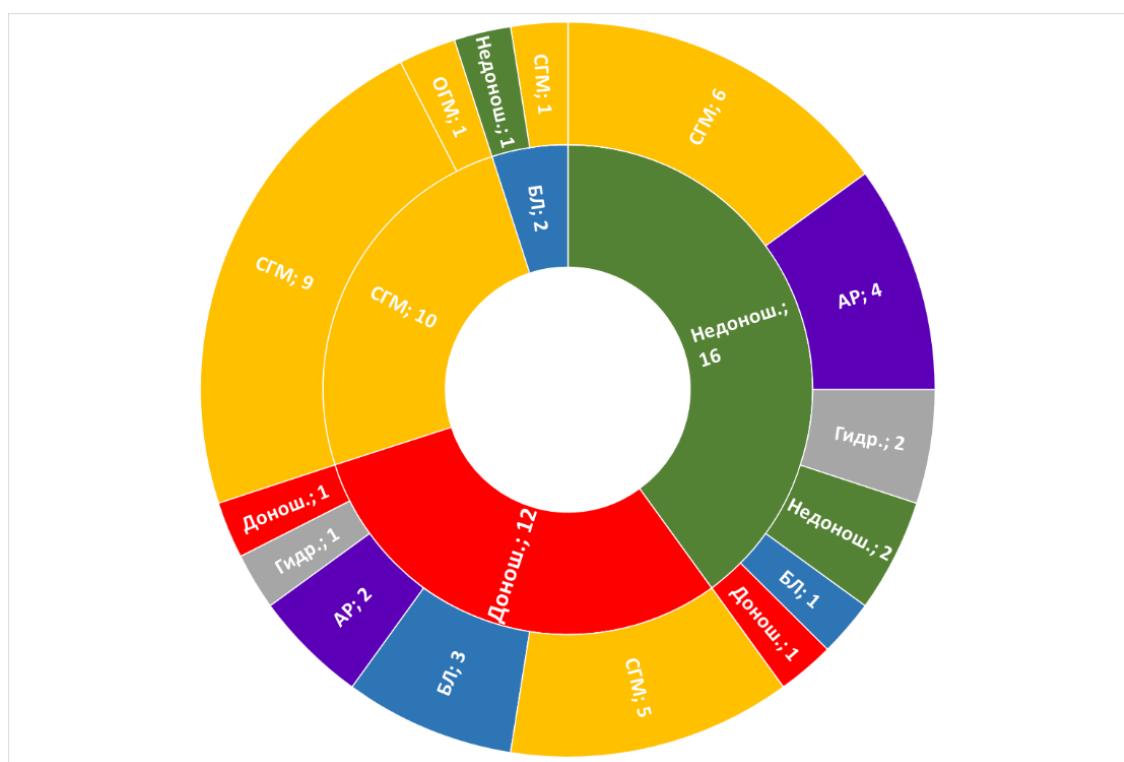


Рисунок 12 – Субстраты энтерального питания детей без некротизирующего энтероколита (группа сравнения)

Примечание: внутренний круг отражает субстраты энтерального питания (ЭП) при переходе от питания смесью на основе гидролизата сывороточного белка; внешний круг – виды ЭП, которые дети получали далее при необходимости смены субстрата ЭП.

АР – антирефлюксная смесь; БЛ – безлактозная смесь; Гидр. – смесь на основе гидролизата сывороточного белка; Донош. – смесь для доношенных новорождённых; Недонош. – смесь для недоношенных детей; ОГМ – обогащенное грудное молоко; СГМ – сцеженное грудное молоко

Таким образом, отсутствовали различия объёмов ЭП в дооперационном периоде в зависимости от развития НЭК после операции. У новорождённых с последующим развитием НЭК в раннем послеоперационном периоде, которым ЭП было начато в первые

сутки после операции, отмечались более высокие значения артериального лактата и максимального ВИИ в течение первых 24 часов после хирургического вмешательства. Полученные данные указывают на роль гемодинамических нарушений в нарушении толерантности к ЭП.

В группе новорождённых без НЭК частота нарушения толерантности к ЭП в раннем послеоперационном периоде была выше у детей, которым выполнена операция с применением ИК, а также у детей после паллиативной коррекции ВПС.

#### 4.4 Анализ лабораторных данных, полученных при рутинном обследовании

С целью определения прогностической ценности данных рутинных методов обследования относительно развития НЭК в послеоперационном периоде проведен анализ уровней СРБ, лейкоцитов, тромбоцитов крови в динамике в течение первых 10 суток после операции. Отмечалось нарастание уровня лейкоцитов крови и СРБ в первые двое суток после операции как у новорождённых группы НЭК, так и без НЭК. В динамике уровни также не отличались между группами (Рисунок 13).

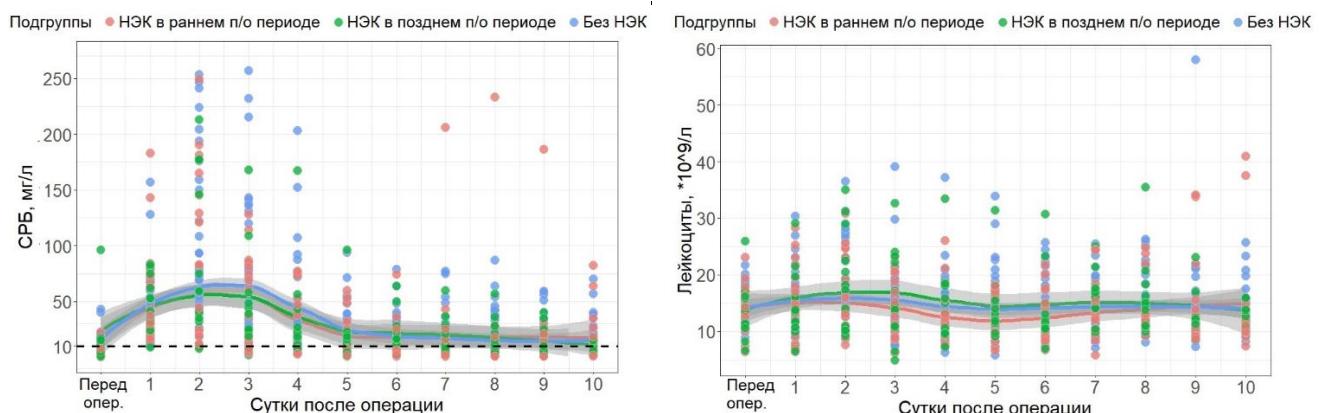


Рисунок 13 – Уровни С-реактивного белка и лейкоцитов крови в течение 10 суток после коррекции врождённых пороков сердца у новорождённых

Примечание: показаны линии регрессии в подгруппах, 95% доверительный интервал (выделен серым цветом); НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о – послеоперационный; СРБ – С-реактивный белок

Более выраженное нарастание уровня СРБ в послеоперационном периоде отмечено у пациентов, перенёсших паллиативную коррекцию ВПС, а также у детей, которым не проводилось ИК во время операции (Рисунок 14). Усиление / смена антибактериальной терапии, проводимой периоперационно в рамках рутинного ведения новорождённых, потребовалась 22 из 32 (68,8%) детей, перенёсших паллиативную коррекцию ВПС, и 17

из 38 (44,7%) детей, которым проводилась радикальная коррекция ВПС ( $p = 0,044$ ). Между данными подгруппами детей отсутствовали значимые различия по частоте проведения антибактериальной терапии в дооперационном периоде (59,4% vs 60,5% в подгруппах паллиативного и радикального оперативного лечения соотв.,  $p = 1,0$ ).

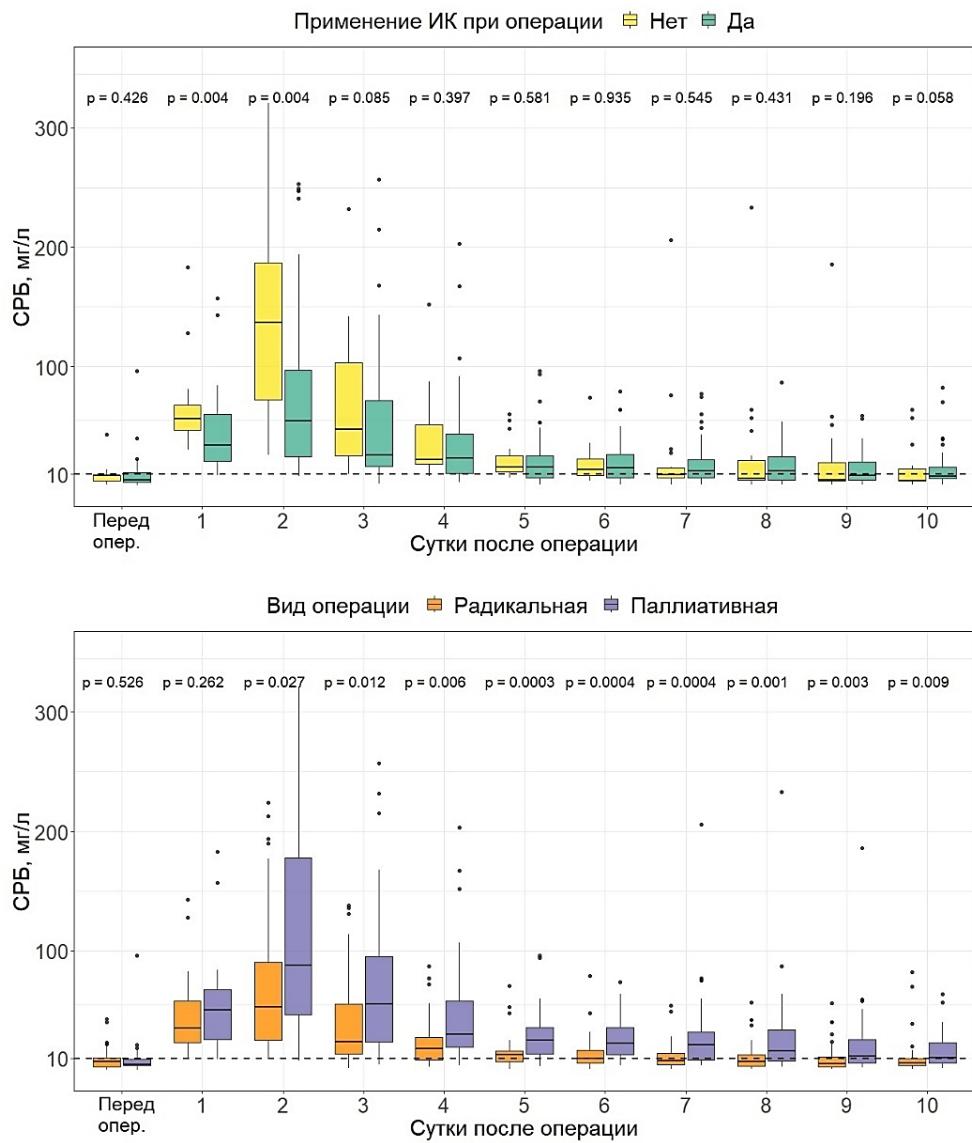


Рисунок 14 – Динамика уровней С-реактивного белка в течение 10 суток после операции в зависимости от характеристик операции

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; перед опер. – перед операцией;  
СРБ – С-реактивный белок (референсный интервал: 0-10 мг/л);  
 $p$  – уровни значимости при сравнении по критерию Манна-Уитни

У 58 из 70 (82,8%) новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС в первые сутки после операции наблюдалось снижение тромбоцитов по сравнению с предоперационным уровнем. В последующем у детей, у которых развился НЭК в раннем послеоперационном периоде, уровень оставался ниже, чем в группе без НЭК (Рисунок 15). Аналогичная

тенденция сохранялась у пациентов, оперированных с применением ИК, их уровень тромбоцитов в динамике также оставался более низким (Рисунок 15).

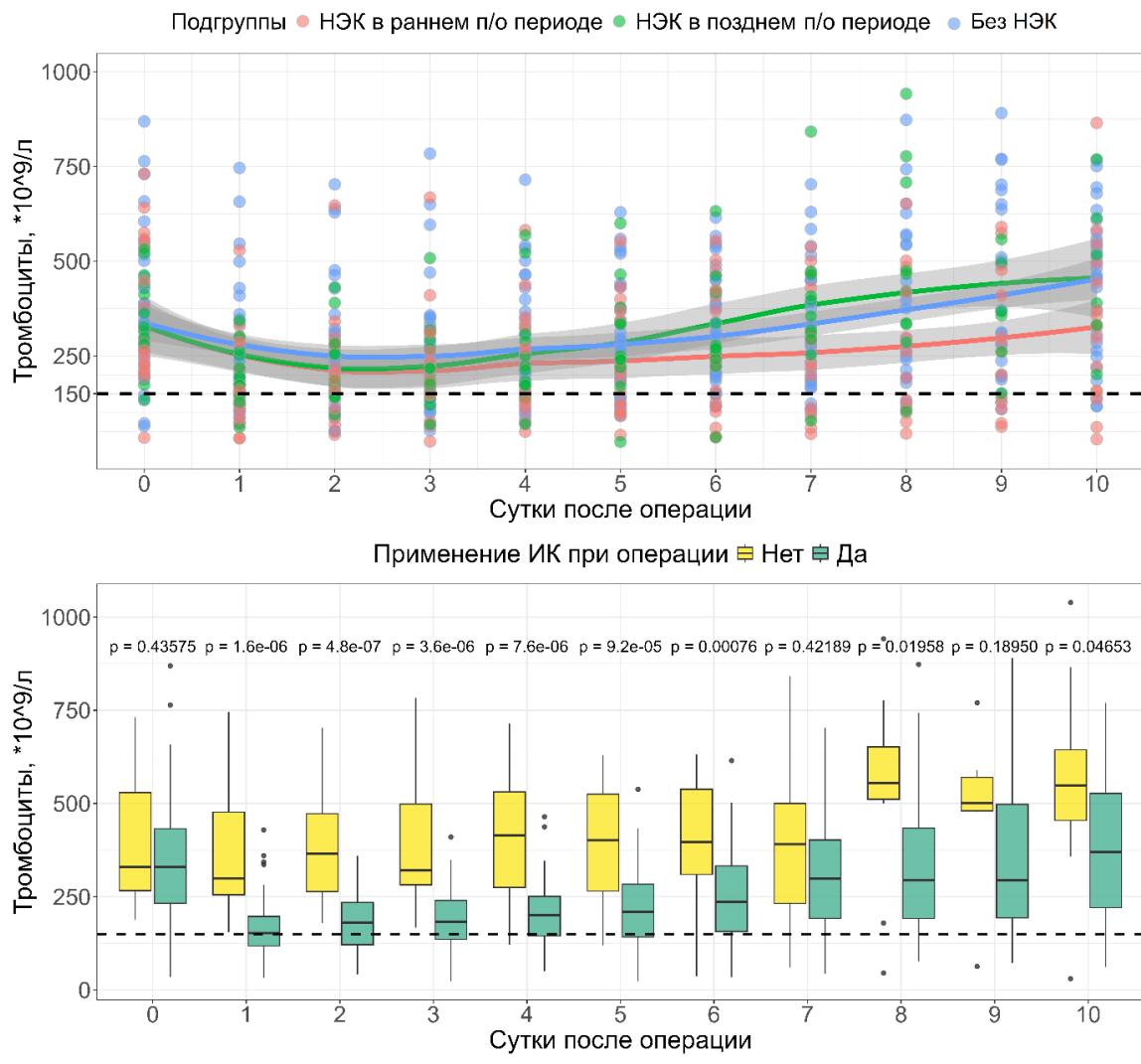


Рисунок 15 – Динамика уровней тромбоцитов у новорождённых в течение 10 суток после оперативного лечения врождённых пороков сердца в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита, применения искусственного кровообращения во время операции

Примечание: 0 – уровень перед операцией; ИК – искусственное кровообращение; НЭК – некротизирующий энтероколит; р – уровни значимости при сравнении по критерию Манна-Уитни

Таким образом, не выявлено отличий динамики уровней лейкоцитов крови, СРБ в первые 10 суток в подгруппе новорождённых, у которых развился НЭК в раннем послеоперационном периоде. Различия уровней СРБ и лейкоцитов были обусловлены применением ИК во время операции, а также вариантом оперативного лечения.

## ГЛАВА 5. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ПРЕДИКТОРЫ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Для оценки уровней биохимических маркеров НЭК, таких как i-FABP, CLDN3, CALPR, IMA и VEGF A, у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС проводились измерения в различные временные точки: до кардиохирургического вмешательства, в первые сутки после операции (приблизительно через 12–14 часов после ее завершения), на 5–7 сутки послеоперационного периода, а также на 15–28 сутки или при появлении признаков НЭК у пациентов основной группы. В группе сравнения анализ биомаркеров осуществлялся в сутки после операции, соответствующие срокам развития НЭК у детей из основной группы. Сравнение уровней биохимических маркеров НЭК проводилось между группами по временным точкам. Также проведено сравнение уровней биохимических маркеров у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС перед оперативным лечением (основная группа и группа сравнения) с уровнями маркеров у здоровых доношенных новорождённых (контрольная группа). У здоровых доношенных новорождённых ( $n=14$ ) взятие образов сыворотки крови проводилось перед выпиской из стационара [2].

### **5.1 Характеристики пациентов**

Исследуемые группы значимо не различались по частоте анатомических вариантов ВПС, видам кардиохирургических вмешательств и применению ИК во время операции (Таблица 17). Новорождённые, у которых в послеоперационном периоде развился НЭК, значимо чаще подвергались предоперационным интервенционным процедурам, таким как баллонная вальвулопластика или стентирование, процедура Рашкинда. Также наблюдалась тенденция к более частому проведению инотропной терапии в дооперационном периоде ( $p = 0,066$ ). Данная группа детей также характеризовалась более низкой массой тела при рождении ( $p = 0,030$ ), более высокой распространенностью ЗВУР ( $p = 0,037$ ), они чаще находились на искусственном вскармливании в предоперационном периоде ( $p = 0,034$ ) (Таблица 18). Отсутствовали различия по частоте проведения антибактериальной терапии в дооперационном периоде. Также перед оперативным лечением не выявлено отличий по уровню СРБ (5,0 (2,3-8,8) vs 7,0 (4,0-12,0) мг/л в

основной группе и группе сравнения соотв.,  $p = 0,057$ ; уровень  $>10$  мг/л у 5 (16,7%) vs 12 (30,0%) детей соотв.,  $p = 0,198$ ). Результаты общего анализа крови, проведённого до хирургического вмешательства, статистически не отличались между группами ( $p > 0,05$ ).

Таблица 17 – Врождённые пороки сердца и виды кардиохирургического лечения,  $n$  (%)

Параметры	Основная группа, $n=30$	Группа сравнения, $n=40$	$p$
<b>Врождённые пороки сердца</b>			
ТМА	6 (20,0%)	12 (30,0%)	0,502
ТМА + оВОЛЖ	2 (6,7%)	1 (2,5%)	0,573
ТМА+КоА	–	1 (2,5%)	1,0
КоА или гипоплазия дуги аорты	6 (20,0%)	9 (22,5%)	0,967
ЕЖ + гипоплазия дуги Ao	1 (3,3%)	1 (2,5%)	1,0
Стеноз аортального клапана	2 (6,7%)	1 (2,5%)	0,573
СГЛОС	3 (10%)	5 (12,5%)	0,967
Стеноз или атрезия ЛА	6 (20,0%)	6 (15,0%)	0,819
ЕЖ + стеноз или атрезия ЛА	4 (13,3%)	4 (10,0%)	0,717
Синдром гетеротаксии (из всех детей)	2 (6,7%)	2 (5,0%)	1,0
<b>Виды оперативного лечения</b>			
<i>Радикальные операции</i>	15 (50,0%)	23 (57,5%)	0,703
- операция артериального переключения	6 (20,0%)	13 (32,5%)	0,372
- резекция КоА или реконструкция дуги Ao	6 (20,0%)	9 (22,5%)	0,967
- комиссуротомия аортального клапана	2 (6,7%)	1 (2,5%)	0,573
- комиссуротомия клапана ЛА	1 (3,3%)	–	1,0
<i>Паллиативные операции</i>	15 (50,0%)	17 (42,5%)	0,703
- реконструкция дуги Ao при ЕЖ и гип. дуги	–	1 (2,5%)	1,0
- операция Норвуда	2 (6,7%)	4 (10,0%)	0,694
- гибридная процедура (при СГЛОС)	1 (3,3%)	1 (2,5%)	1,0
- суживание ЛА	1 (3,3%)	1 (2,5%)	1,0
- формирование СЛШ	10 (33,3%)	9 (22,5%)	0,461
- антеградный паллиатив	1 (3,3%)	1 (2,5%)	1,0
ИК во время операции	23 (76,7%)	29 (72,5%)	0,906
Процедуры до операции (пр. Рашкинда / баллонная вальвулопластика / стентирование)	12 (40%)	6 (15%)	<b>0,036</b>
Баллы по шкале Aristotle	7,0 (6,3–9,5)	7,9 (6,3–10,0)	0,189
Примечание: Ao – аорта; гип. дуги – гипоплазия дуги; ДОС ПЖ – двойное отхождение сосудов от правого желудочка; ЕЖ – единственный желудочек; ИК – искусственное кровообращение; КоА – коарктация аорты; ЛА – лёгочная артерия; оВОЛЖ – обструкция выводного отдела левого желудочка; СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца; СЛШ – системно-лёгочный шунт; ТМА – транспозиция магистральных артерий; $p$ – уровень значимости.			

Таблица 18 – Клинические характеристики в дооперационном периоде

Параметры	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=40	p
<b>Характеристики при рождении и особенности анамнеза матери</b>			
Гестационный возраст, недели	39,1±1,13	39,5±1,16	0,127
Масса тела при рождении	3188±548	3458±439	<b>0,030</b>
ЗВУР, n (%)	6 (20,0%)	1 (2,5%)	<b>0,037</b>
Мальчики, n (%)	20 (66,7%)	25 (62,5%)	0,914
Кесарево сечение, n (%)	11 (36,7%)	10 (25%)	0,429
Баллы по шкале Апгар, 1 минута	7 (7–7)	7 (7–7)	0,905
Баллы по шкале Апгар, 5 минута	8 (8–8)	8 (8–8)	0,438
Преждевр. разрыв плодных оболочек, n (%)	4 (13,3%)	5 (12,5%)	1,0
Хориоамионит у матери, n (%)	3 (10%)	6 (15%)	0,723
<b>Течение дооперационного периода:</b>			
Антибактериальная терапия, n (%)	20 (66,7%)	22 (55,0%)	0,460
Доза PGE <sub>1</sub> , нг/кг/мин	15 (10–20)	12,5 (10–22,5)	0,816
Инотропная терапия, n (%)	6 (20,0%)	2 (5,0%)	0,066
Фракция выброса ЛЖ / ЕЖ (по Тейхольцу), %	70 (62–78)	66 (62–75)	0,581
IR кровотока ВБА до операции	1 (0,94–1,12)	0,99 (0,93–1,10)	0,307
Получали ЭП до операции, n (%)	29 (96,7%)	40 (100%)	1,0
Вскормливание, n (%):			
- сцеженное грудное молоко	7 (23,3%)	17 (42,5%)	0,156
- искусственное	14 (46,7%)	8 (20%)	<b>0,034</b>
% от должного объёма кормления в день перед операцией	41,4±20,4	44,2±18,5	0,569
Проведение ИВЛ, n (%)	9 (30,0%)	9 (22,5%)	0,664
Сроки операции, сутки жизни	8 (6–12)	8 (6–11)	0,962
Оперированы в 1–3 сутки жизни, n (%)	4 (13,3%)	1 (2,5%)	0,156
Оперированы на 14 сутки и позже, n (%)	5 (16,7%)	6 (15,0%)	1,0
Примечание: ВБА – верхняя брыжеечная артерия; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; ЛЖ / ЕЖ – левый желудочек / единственный желудочек сердца; Преждевр. – преждевременный; ЭП – энтеральное питание; IR – индекс резистентности кровотока; PGE <sub>1</sub> – простагландин E <sub>1</sub> ; p – уровень значимости.			

В течение первых 24 часов после операции у новорождённых основной группы наблюдались тенденции к снижению фракции выброса левого желудочка / единственного желудочка (по Тейхольцу) и повышению показателей ВИИ по сравнению с детьми группы сравнения (p = 0,065 и p = 0,067 соответственно) (Таблица 19). Более высокие показатели

индекса резистентности в верхней брыжеечной артерии ( $p = 0,031$ ) у детей основной группы свидетельствуют о нарушении мезентериального кровотока в раннем послеоперационном периоде. Пациенты основной группы имели большую длительность госпитализации по сравнению с детьми группы сравнения ( $p = 0,006$ ).

Таблица 19 – Клинические характеристики в послеоперационном периоде

Параметры	Основная группа, $n=30$	Группа сравнения, $n=40$	$p$
Длительность операции, мин	210 (165–299)	240 (187, 330)	0,278
ИК во время операции	23 (76,7%)	29 (72,5%)	0,906
Длительность ИК, мин	95 (61–140)	107 (0–171)	0,078
Артериальная гипотензия в 1 сутки п/о	16 (53,3%)	13 (32,5%)	0,132
ВИИ max 0-24 часа после операции	20 (12,8–30)	15 (9,5–25)	0,067
Кортикостероиды в раннем п/о пер., п (%)	11 (36,7%)	7 (17,5%)	0,124
Переливание эр. взвеси в 1 сутки п/о	12 (40%)	16 (40%)	1,0
Число переливаний эр. взвеси в 1-5 сутки п/о	1 (0–1)	1 (0–1)	0,724
ФВ ЛЖ / ЕЖ в раннем п/о периоде, %	56 (48–65)	63 (52–74)	0,065
ФВ ЛЖ / ЕЖ $\leq 40\%$ , п (%)	7 (23,3%)	3 (7,5%)	0,087
Длительность ИВЛ п/о, часы	96,0 (46,5–210,0)	94,0 (48,0–149,0)	0,333
По данным УЗИ ОБП в первые сутки п/о:			
- отсутствие перистальтики, п (%)	11 (36,7%)	8 (20%)	0,201
- утолщение кишечной стенки, п (%)	18 (60%)	14 (35%)	0,066
- IR кровотока верхней брыжеечной артерии	0,93 (0,88–1,00)	0,89 (0,83–0,93)	<b>0,031</b>
Начало ЭП, сутки п/о	1 (1–3)	1 (1–2)	0,221
Начало ЭП в 1 сутки п/о, п (%)	18 (60%)	28 (70%)	0,537
Объём ЭП при начале ЭП п/о, мл/кг/сут	6,8 (0,9–13,5)	11 (0–15,4)	0,450
Длительность пребывания в ОРИТН, сутки	8 (5–16)	6 (4–13)	0,054
Начало НЭК, сутки п/о / сут. жизни	4 (2–12) / 15 (8–20)	–	–
Выписан домой, сутки п/о	38 (29–58)	28 (20–44)	<b>0,006</b>
Летальный исход, п детей (%)	2 (6,7%)	1 (2,5%)	0,573

Примечание: ВИИ – вазоактивный инотропный индекс; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; ИК – искусственное кровообращение; НЭК – некротизирующий энтероколит; ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых; п/о – после операции; УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости; ФВ ЛЖ / ЕЖ – фракция выброса левого желудочка / единственного желудочка сердца (по Тейхольцу); ЭП – энтеральное питание; эр. взвесь – эритроцитарная взвесь; IR – индекс резистентности кровотока; max – максимальное значение;  $p$  – уровень значимости.

Данные лабораторных исследований, проведенных рутинно при поступлении из операционной, а также в первые сутки после операции (через 12-14 часов после окончания), представлены в таблице 20. Новорождённые основной группы имели больший уровень лактата артериальной крови через 24 часа после операции ( $p = 0,043$ ).

Таблица 20 – Лабораторные данные в первые сутки после операции, полученные в рамках рутинного обследования новорождённых

Параметры	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=40	p
При поступлении из операционной:			
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	65,2 (47,2–194,7)	81,1 (45,2–256,8)	0,476
P(v-a)CO <sub>2</sub> /C(a-v)O <sub>2</sub>	2,0 (1,5–2,7)	1,6 (1,0–2,4)	0,095
Лактат артериальной крови, ммоль/л	3,5 (2,2–4,8)	3,3 (2,1–4,6)	0,776
Лактат артериальной крови тах. в период 0-24 часа п/о, ммоль/л	5,1 (3,4–6,9)	3,6 (2,4–6,3)	0,068
Лактат артериальной крови через 24 часа п/о, ммоль/л	2,3 (2,0–3,5)	2,0 (1,7–2,5)	<b>0,043</b>
Уровень СРБ в 1 сутки п/о, мг/л	42,0 (26,8–71,5)	37,0 (21,0–60,3)	0,437
Данные общего анализа крови в 1 сутки п/о, мг/л:			
- лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	14,5 (10,9–19,1)	14,2 (10,7–18,2)	0,967
- нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	10,8 (7,7–14,4)	10,1 (7,9–13,3)	0,877
- нейтрофильный индекс	0,07 (0,04–0,08)	0,05 (0,03–0,08)	0,226
- тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	164,5 (131,8–243,0)	185 (124,5–285,5)	0,378
Примечание: P(v-a)CO <sub>2</sub> /C(a-v)O <sub>2</sub> – отношение разницы вено-артериального напряжения CO <sub>2</sub> к разнице артерио-венозного содержания O <sub>2</sub> ; PaO <sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови; СРБ – С-реактивный белок (референсный интервал 0-10 мг/л); п/о – после операции; p – уровень значимости.			

Таким образом, в группе новорождённых, у которых впоследствии развился НЭК, как до операции, так и вскоре после неё, отмечались выраженные расстройства системной гемодинамики. Для данной группы характерны сниженные показатели фракции выброса левого либо единственного желудочка, необходимость в повышенных дозах инотропных препаратов, а также повышение уровня лактата в артериальной крови спустя сутки после хирургического вмешательства. Дополнительно у этих пациентов фиксировался более высокий индекс резистентности в верхней брыжеечной артерии в раннем послеоперационном периоде, что указывает на уменьшение кровоснабжения кишечника.

## 5.2 Биохимические маркеры некротизирующего энтероколита в сыворотке крови перед операцией и в первые сутки после операции

Следующей задачей исследования являлся анализ прогностической и диагностической значимости биохимических маркеров НЭК. Уровни перед операцией, в 1 сутки после операции и при развитии НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС, а также у здоровых доношенных новорождённых представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнение групп по уровням биохимических маркеров некротизирующего энтероколита

Параметры	Основная группа (осн), n=30	Группа сравнения (ср), n=40	p осн-ср	Контрольная группа (конт), n=14	p осн-конт	pср-конт
<b>Кишечный белок, связывающий жирные кислоты (i-FABP), пг/мл</b>						
Перед оп.	1899,6 (1097,0–3021,0)	1230,3 (810,7–1846,7)	0,097	835,2 (512,2–1727,6)	<b>0,006</b>	0,158
1 сут. п/о	4491,3 (1417,2–14255,4)	1920,1 (1136,7–8664,8)	0,172	–	–	–
При НЭК	2117,3 (983,4–4625,6)	–	–	–	–	–
<b>Клаудин-3 (CLDN3), нг/мл</b>						
Перед оп.	1,9 (0,7–2,5)	3,1 (2,2–3,4)	<b>0,002</b>	1,9 (1,6–4,1)	0,241	0,183
1 сут. п/о	1,4 (0,5–2,8)	2,0 (1,5–2,7)	0,094	–	–	–
При НЭК	1,4 (0,5–2,1)	–	–	–	–	–
<b>Кальпротектин (CALPR), нг/мл</b>						
Перед оп.	30,6 (12,4–47,3)	28,5 (16,4–63,6)	0,794	15,9 (13,9–46,2)	0,696	0,353
1 сут. п/о	64,7 (42,3–120,1)	59,9 (30,9–110,1)	0,533	–	–	–
При НЭК	62,6 (33,5–99,5)	–	–	–	–	–
<b>Ишемией модифицированный альбумин (IMA), нг/мл</b>						
Перед оп.	125,0 (112,3–131,7)	84,5 (34,9–119,5)	<b>0,001</b>	60,6 (57,7–69,7)	<b>&lt;0,001</b>	0,248
1 сут. п/о	123,3 (99,1–131,4)	85,5 (30,3–107,6)	<b>0,001</b>	–	–	–
При НЭК	122,0 (97,2–130,5)	–	–	–	–	–
<b>Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF A), пг/мл</b>						
Перед оп.	58,9 (39,9–140,4)	73,8 (49,4–112,6)	0,437	20,2 (15,1–54,3)	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>
1 сут. п/о	60,4 (21,9–91,4)	73,8 (37,8–108,6)	0,158	–	–	–
При НЭК	43,7 (15,9–84,5)	–	–	–	–	–
Примечание: перед оп. – перед операцией; п/о – после операции; НЭК – некротизирующий энтероколит; осн-конт – сравнение между основной и контрольной группами; ср-конт – между группой сравнения и контрольной группой; p – уровень значимости.						

НЭК в дооперационном периоде развился у 6 новорождённых (IIА стадия), данная подгруппа детей рассмотрена отдельно, учитывая небольшое число наблюдений. При развитии НЭК у данной группы новорождённых уровни i-FABP составили 1313 (медиана) (min 908; max 2218) пг/мл; CLDN3 – 2,2 (min 0,9; max 16,1) нг/мл; CALPR – 103,2 (min 29,4; max 238,7) нг/мл; IMA – 119,4 (min 47,8; max 137,3) нг/мл; VEGF A – 365,5 (min 17,1; max 1357,0) пг/мл. Существенных отличий по сравнению с показателями у детей с ВПС без НЭК не зафиксировано. Концентрации VEGF A (p=0,007) и CALPR (p = 0,009)

оказались выше по сравнению со здоровыми детьми.

Новорождённые основной группы имели значимо более высокие уровни i-FABP перед операцией, чем у здоровых детей: 1899,6 (1097,0–3021,0) пг/мл против 835,2 (512,2–1727,6) пг/мл ( $p = 0,006$ ). Кроме того, в этой группе был зафиксирован более низкий показатель CLDN3, чем в группе сравнения, но он не отличался от данных у здоровых новорождённых. Концентрация CALPR в сыворотке крови у новорождённых с ВПС не показала значимых отличий от показателей у здоровых младенцев. Также не было выявлено разницы между основной группой и группой сравнения по этому маркеру. В целом, у новорождённых с ВПС была отмечена повышенная концентрация VEGF A по сравнению со здоровыми младенцами (63,4 (45,8-121,1) против 20,2 (15,1-54,3) пг/мл,  $p < 0,001$ ). В подгруппе детей, у которых НЭК диагностирован после операции, перед вмешательством выявлен статистически значимо более высокий уровень IMA по сравнению с детьми из группы сравнения и здоровыми новорождёнными (Таблица 21).

Перед проведением хирургического вмешательства у новорождённых, у которых впоследствии развился НЭК, отмечались более высокие концентрации IMA (пороговое значение 111,9 нг/мл) и сниженные уровни CLDN3 (порог 2,6 нг/мл). Кроме того, в первые сутки после операции повышение уровня IMA (порог 107,6 нг/мл) также ассоциировалось с развитием НЭК (Рисунок 16).

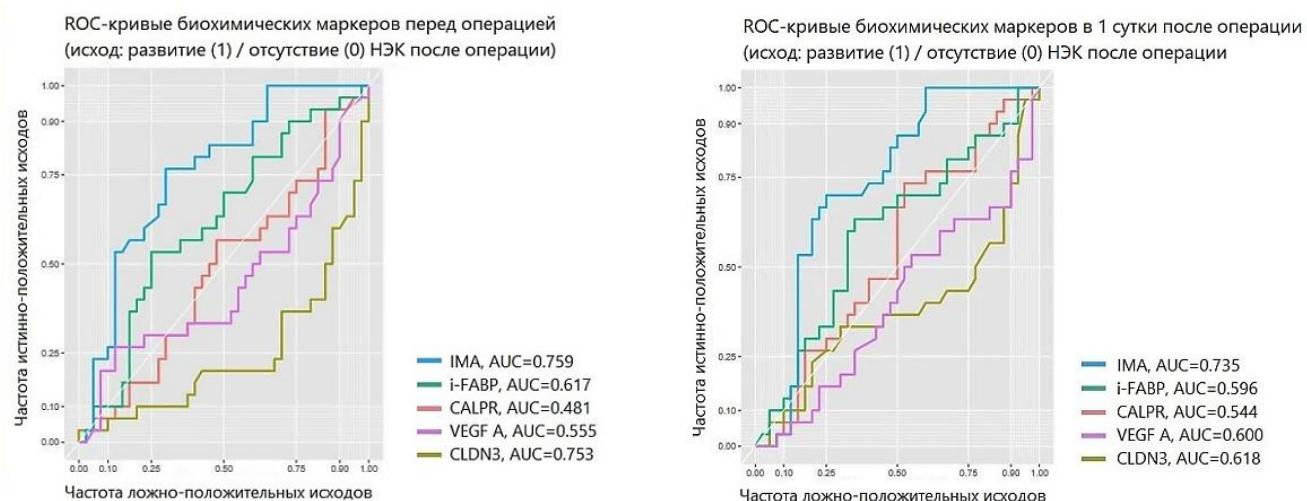


Рисунок 16 – ROC-кривые и площади под кривыми уровней биохимических маркеров

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; AUC – area under curve (площадь под ROC-кривой); ROC – receiver operating characteristic; CALPR – кальпротектин; CLDN3 – клаудин-3; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; IMA – ишемией модифицированный альбумин; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А

Через 12-24 часов после операции (исследуемая временная точка) у детей обеих групп выявлено увеличение показателей i-FABP и CALPR по сравнению с предоперационными значениями. Статистически значимые различия зафиксированы для i-FABP (основная группа:  $p = 0,006$ ; группа сравнения:  $p = 0,006$ ) и для CALPR (основная группа:  $p = 0,001$ ; группа сравнения:  $p = 0,015$ ).

Исследовательская работа также была направлена на изучение корреляционных связей с применением коэффициентов корреляции Пирсона (Рисунок 17).

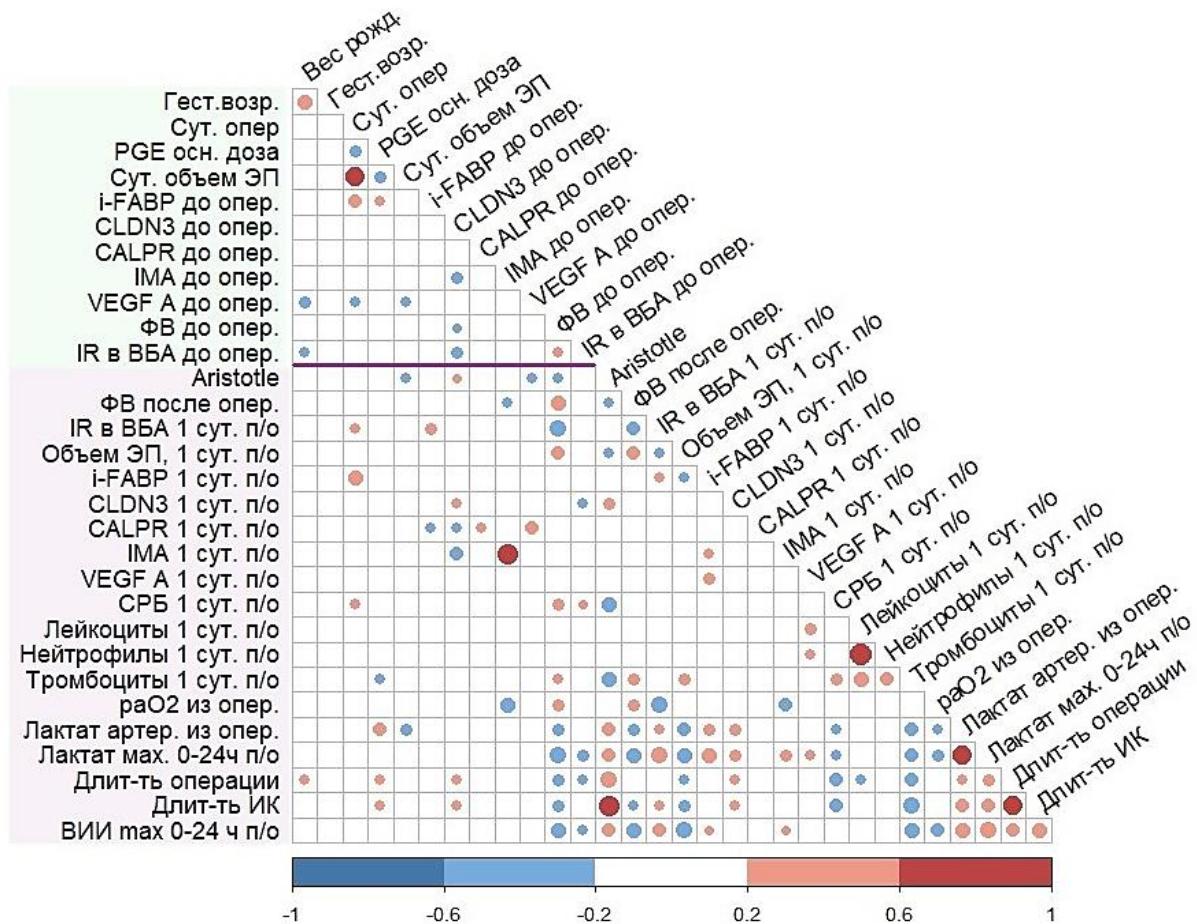


Рисунок 17 – Коэффициенты корреляции Пирсона между клиническими данными и биохимическими маркерами ( $n = 70$ ), представленные по цветовой шкале (при  $p < 0,05$ )

Примечание: 1 сут. п/о – в первые сутки после операции; Вес рожд. – вес при рождении; ВИИ max. 0-24 ч п/о – максимальный уровень вазоактивного инотропного индекса в первые 24 часа после операции; Гест. возраст – гестационный возраст; Длит-ть – длительность; до опер. – до операции; из опер. – при поступлении из операционной; ИК – искусственное кровообращение; лактат артер. – лактат артериальной крови; лактат макс. 0-24 ч п/о – максимальный уровень лактата артериальной крови в первые 24 часа после операции; ФВ – фракция выброса; ЭП – энтеральное питание; CALPR – кальпротектин; СРБ – С-реактивный белок; CLDN3 – клаудин-3; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; IMA – ишемии модифицированный альбумин; IR в ВБА – индекс резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии; PGE осн. доза – доза простаглантина E<sub>1</sub> которую преимущественно получал ребёнок в дооперационном периоде; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A

Было установлено, что предоперационный уровень i-FABP у пациентов с ВПС демонстрировал слабую положительную корреляцию с возрастом (сутками жизни) на момент сбора образцов ( $r = +0,34$ ) и с дозами PGE<sub>1</sub> ( $r = +0,22$ ). В первые сутки послеоперационного периода была установлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией i-FABP и максимальными значениями уровня лактата за этот период ( $r = +0,46$ ), а также с уровнем лактата, измеренным спустя 24 часа после вмешательства ( $r = +0,38$ ). При этом статистически значимая связь между уровнем i-FABP и длительностью оперативного вмешательства или временем ИК отсутствовала. Со стороны уровня IMA в первые сутки после хирургической процедуры была выявлена отрицательная корреляция с парциальным давлением кислорода ( $\text{PaO}_2$ ) в послеоперационном периоде ( $r = -0,44$ ). Кроме того, была обнаружена умеренная положительная связь между IMA и максимальным уровнем лактата в первые 24 часа после операции ( $r = +0,42$ ).

Полученные результаты исследования указывают на взаимосвязь между повышенными концентрациями IMA (как до, так и в первые сутки после оперативного вмешательства) и ролью гипоксии в развитии НЭК. Нарастание таких биохимических маркеров, как i-FABP и CALPR, после операции по сравнению с предоперационными показателями может быть обусловлено periоперационным повреждением энтероцитов и кардиомиоцитов, вероятно, связанным с применением ИК.

### **5.3 Ассоциации характеристик дооперационного и послеоперационного периодов с развитием некротизирующего энтероколита**

Исследование методом однофакторной логистической регрессии позволило установить связь между предоперационными характеристиками, уровнями биомаркеров и возникновением НЭК (Таблица 22). Факторами, ассоциированными с развитием НЭК, являлись низкая масса тела при рождении, ЗВУР, необходимость выполнения интервенционных вмешательств в дооперационном периоде, искусственное вскармливание, а также предоперационно более низкий CLDN3 и более высокий IMA. Многофакторный логистический регрессионный анализ был применен для уточнения этих связей. Некоторые переменные были трансформированы, поскольку их распределение отличалось от нормального (Таблица 22).

Таблица 22 – Регрессионный анализ между дооперационными предикторами и исходом (развитие некротизирующего энтероколита после операции)

Предиктор	Однофакторная регрессия				Многофакторная регрессия			
	Est	z	ОШ (95% ДИ)	p	Est	z	ОШ (95% ДИ)	p
Гестационный возраст, нед	-0,33	-1,52	0,72 (0,46-1,09)	0,130	-0,21	-0,62	0,81 (0,41-1,59)	0,538
Масса, кг	-1,15	-2,15	0,32 (0,10-0,86)	<b>0,031</b>	-0,86	-0,88	0,42 (0,06-2,89)	0,380
ЗВУР	2,28	2,05	9,75 (1,54-190,16)	<b>0,040</b>	2,17	2,01	8,94 (1,01-352,40)	<b>0,048</b>
Кес. сечение	0,55	1,05	1,74 (0,62-4,95)	0,294	—	—	—	—
Искусственное вск.	1,25	2,33	3,50 (1,24-10,46)	<b>0,020</b>	2,06	2,13	7,85 (1,18-52,44)	<b>0,033</b>
Грудное вск.	-0,89	-1,65	0,41 (0,14-1,15)	0,097	—	—	—	—
Пренат. диагн. ВПС	-1,47	-1,24	0,23 (0,01-1,91)	0,215	—	—	—	—
Доза PGE <sub>1</sub> , нг/кг/мин	0,01	0,03	1,00 (0,95; 1,05)	0,973	—	—	—	—
Инотропная терапия	1,56	1,82	4,75 (1,00-34,27)	0,691	—	—	—	—
ИВЛ	0,39	0,71	1,48 (0,50-4,39)	0,479	—	—	—	—
АБТ	0,49	0,98	1,64 (0,62-4,47)	0,329	—	—	—	—
Процедуры до операции	1,33	2,29	3,78 (1,25-12,47)	<b>0,022</b>	1,44	1,49	4,22 (0,64-27,98)	0,135
Срок операции, с.ж	0,01	0,16	1,01 (0,90-1,13)	0,871	—	—	—	—
Операция в 1-3 с.ж.	1,79	1,56	6,00 (0,83-120,95)	0,118	1,85	0,90	6,34 (0,12-346,90)	0,366
% от должного объема ЭП	-0,01	-0,59	0,99 (0,97-1,02)	0,557	—	—	—	—
ЭП ≥ 100 мл/кг/сут	0,16	0,27	1,18 (0,34-3,99)	0,790	—	—	—	—
IR в ВБА	2,24	1,06	9,41 (0,16-716,00)	0,290	—	—	—	—
<b>Уровни биохимических маркеров перед операцией</b>								
i-FABP, нг/мл, ln(x)	0,43	1,39	1,54 (0,85-2,92)	0,163	0,58	1,26	1,78 (0,82-4,39)	0,208
CLDN3, нг/мл	-0,67	-2,94	0,51 (0,32-0,78)	<b>0,003</b>	-0,81	-2,41	0,45 (0,23-0,86)	<b>0,016</b>
CALPR, нг/мл	-0,01	-0,55	0,99 (0,99-1,01)	0,584	—	—	—	—
IMA, нг/мл	0,02	2,98	1,02 (1,01-1,04)	<b>0,003</b>	0,02	2,30	1,02 (1,00-1,04)	<b>0,021</b>
VEGF A, пг/мл, ln(x)	-0,07	-0,26	0,94 (0,57-1,53)	0,791	—	—	—	—

Примечание: int – intercept, est – коэффициент; ОШ (95% ДИ) – отношение шансов с 95% доверительным интервалом; p – уровень значимости; «–» – переменная не включена в многофакторный анализ в связи с  $p > 0,2$  по данным однофакторной регрессии; АБТ – антибактериальная терапия; вск. – вскармливание; п/o – после операции; ln(x) – трансформация при помощи натурального логарифма; пренат. диагн. – пренатальная диагностика ВПС; с.ж. – сутки жизни; ЭП – энтеральное питание; IR в ВБА – индекс резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; CLDN3 – клаудин-3; CALPR – кальпротектин; IMA – ишемий модифицированный альбумин; PGE<sub>1</sub> – простагландин E<sub>1</sub>; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A

Моделирована взаимосвязь между отношением шансов развития НЭК после операции и сроками оперативного лечения, а также уровнями ИМА (Рисунок 18).

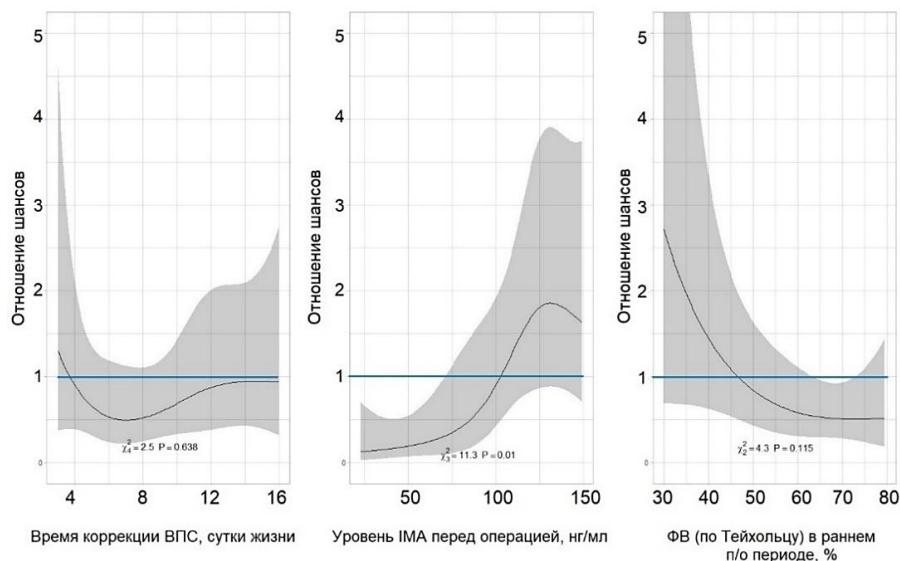


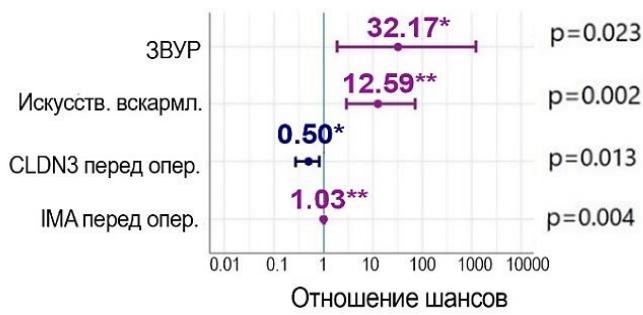
Рисунок 18 – Взаимосвязи между предикторами и отношением шансов развития некротизирующего энтероколита в послеоперационном периоде

Примечание: ВПС – врождённый порок сердца; ФВ – фракция выброса;  
ИМА – ишемией модифицированный альбумин

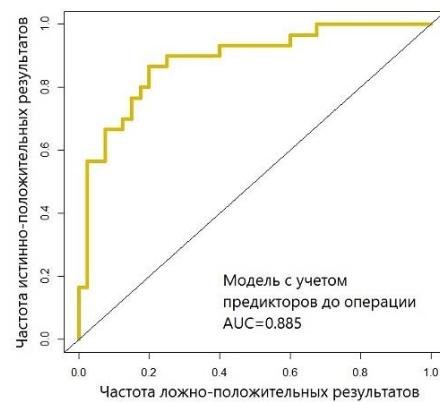
*Модель прогнозирования НЭК с учётом характеристик дооперационного периода*

По результатам регрессионного анализа сформирована модель прогнозирования НЭК после операции. Предикторы и ROC-кривая модели представлены на рисунке 19.

#### Предикторы развития НЭК (характеристики дооперационного периода)



А



Б

Рисунок 19 – Параметры модели прогнозирования риска некротизирующего энтероколита после операции с учётом характеристик дооперационного периода

Примечание: А – форест-диаграмма, демонстрирующая отношение шансов, 95% доверительные интервалы предикторов НЭК, включённых в модель. Б – кривая операционных характеристик (ROC) модели; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; НЭК – некротизирующий энтероколит; Искусств. вскармл. – искусственное вскармливание; AUC – площадь под ROC-кривой; CLDN3 – клаудин-3; ИМА – ишемией модифицированный альбумин; перед опер. – перед операцией; р – уровни значимости

Формула для вычисления вероятности развития НЭК в послеоперационном периоде, учитывающая характеристики дооперационного периода, имела вид:

$$\rho = \frac{1}{1 + \exp(-(-2,241 + 3,471 * \text{ЗВУР} + 2,533 * \text{Иск. вск.} - 0,686 * \text{CLDN3}_{\text{до}} + 0,025 * \text{IMA}_{\text{до}}))}, \quad (1)$$

где  $\rho$  – вероятность развития НЭК в послеоперационном периоде, выраженная в долях;  $\exp$  – экспонента;

$\text{ЗВУР}$  – задержка внутриутробного развития (1 – да, 0 – нет);

$\text{Иск. вск.}$  – искусственное вскармливание в дооперационном периоде (1 – да, 0 – нет);

$\text{CLDN3}_{\text{до}}$  – уровень клаудина-3 перед коррекцией ВПС, нг/мл. Диапазон 0,1-6 нг/мл;

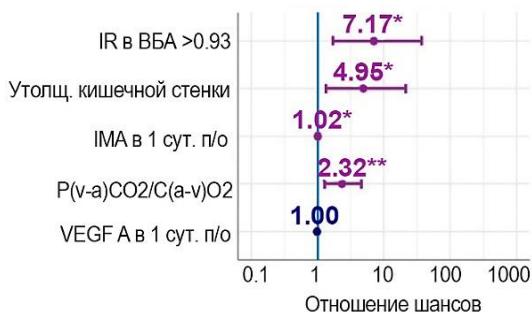
$\text{IMA}_{\text{до}}$  – ишемией модифицированный альбумин перед коррекцией ВПС, нг/мл (диапазон 17,3-233,7 нг/мл).

Порогом отсечения для формулы (1) являлось 0,389. Значение, рассчитанное по формуле (1), превышающее установленный порог, свидетельствовало о высокой вероятности развития НЭК. Характеристики модели свидетельствуют об удовлетворительном качестве аппроксимации ( $R^2(\text{McFadden}) = 0,37$ ;  $AIC = 70,09$ ), высокой дискриминационной способности ( $AUC = 0,885$ ). Вероятность правильной классификации составила 77% (точность перекрёстной проверки 0,77; карра = 0,53), чувствительность — 0,80, специфичность — 0,87. По результатам теста на гетероскедастичность ( $Bptest p = 0,070$ ) нарушений не выявлено.

*Модель прогнозирования НЭК с учётом характеристик раннего послеоперационного периода*

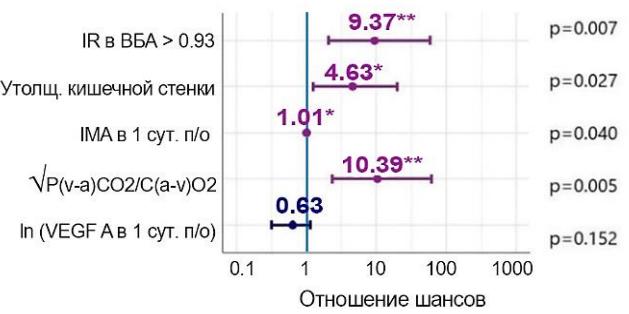
Многофакторный регрессионный анализ характеристик раннего послеоперационного периода позволил выделить ряд показателей, наиболее тесно связанных с риском развития НЭК (Приложение). Наиболее информативными признаками оказались: более высокий уровень  $\text{IMA}$  (свыше 107,6 нг/мл) в первые сутки после операции, индекс  $P(v-a)\text{CO}_2/C(a-v)\text{O}_2$  более 1,7 при поступлении из операционной, значение  $IR$  в верхней брыжеечной артерии выше 0,93 в раннем послеоперационном периоде, а также выявляемое по УЗИ утолщение кишечной стенки в те же сроки. Включение  $VEGF A$  в первые сутки после операции в модель способствовало повышению ее специфичности (с 0,60 до 0,8), однако отдельно  $VEGF A$  статистической значимости не имел (Рисунок 20). Интерпретация отношений шансов, как с трансформацией, так и без нее, представлена на форест-диаграммах (Рисунок 20, А, Б).

**Предикторы развития НЭК**  
(послеопер. период, без трансформации переменных)



A

**Предикторы развития НЭК**  
(послеопер. период, с трансформацией переменных)



Б

Рисунок 20 – Форест-диаграммы отношения шансов и их 95% доверительных интервалов для факторов раннего послеоперационного периода, влияющих на риск развития некротизирующего энтероколита

Примечание: А – без трансформации переменных; Б – с трансформацией переменных (модель).

1 сут. п/о – первые сутки после операции; НЭК – некротизирующий энтероколит; Утолщ. – утолщение; IMA – ишемией модифицированный альбумин; IR в ВБА – индекс резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии; P(v-a) CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub> – отношение разницы вено-артериального напряжения CO<sub>2</sub> к разнице артерио-венозного содержания O<sub>2</sub> при поступлении из операционной; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста

Формула для вычисления вероятности развития НЭК в послеоперационном периоде, учитывающая характеристики раннего послеоперационного периода, имела вид:

$$\rho = \frac{1}{1 + \exp(-(-4,403 + 2,238 * (\text{IR ВБА}_1 > 0.93) + 1,533 * \text{Утолщ. ст.} + 0,015 * \text{IMA}_1 + 2,341 * \sqrt{\frac{\text{PvCO}_2}{\text{CavO}_2}} - 0,456 * \ln(\text{VEGFA}_1))}}, \quad (2)$$

где  $\rho$  – вероятность развития НЭК в послеоперационном периоде, выраженная в долях;  
exp – экспонента;

IR ВБА<sub>1>0.93</sub> – IR в ВБА > 0,93 в 1 сутки после операции (1 – да, 0 – нет);

Утолщ. ст. – утолщение кишечной стенки по данным УЗИ в 1 сутки после операции (1 – да, 0 – нет);

IMA<sub>1</sub> – ишемией модифицированный альбумин в 1 сутки после коррекции ВПС, нг/мл (диапазон 17,4-212,4 нг/мл);

$\sqrt{\frac{\text{PvCO}_2}{\text{CavO}_2}}$  – квадратный корень из отношения разницы вено-артериального напряжения CO<sub>2</sub> к разнице артерио-венозного содержания O<sub>2</sub>, рассчитанного по данным анализа газов артериальной и венозной крови при поступлении из операционной;

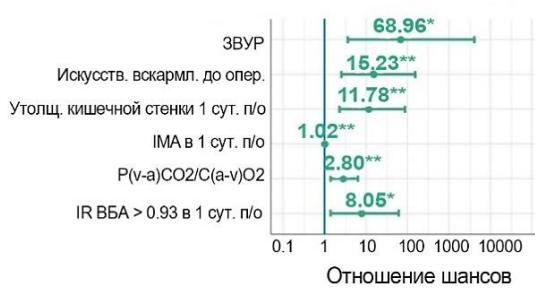
ln(VEGFA<sub>1</sub>) – натуральный логарифм значения уровня VEGF A (пг/мл) в 1 сутки после операции.

Порогом отсечения для формулы (2) являлось 0,382. Значение, рассчитанное по формуле (2), превышающее установленный порог, свидетельствовало о высокой вероятности развития НЭК. Модель продемонстрировала удовлетворительное качество ( $R^2(\text{McFadden}) = 0,34$ ;  $AIC = 75,6$ ) и высокую дискриминационную способность ( $AUC = 0,862$ ). Чувствительность составила 0,75, специфичность — 0,80, общая точность — 0,77. Результаты 10-кратной перекрёстной проверки (точность 0,743;  $\kappa = 0,47$ ) подтвердили устойчивость модели. Отсутствие статистически значимой гетероскедастичности ( $Bptest p = 0,120$ ) свидетельствует о корректной спецификации.

#### *Модель прогнозирования НЭК с учётом характеристик дооперационного и раннего послеоперационного периодов*

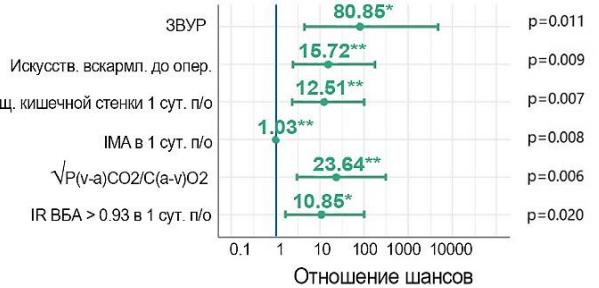
Интеграция предоперационных клинических предикторов, таких как ЗВУР и искусственное вскармливание, в прогностическую модель привела к существенному повышению ее предсказательной способности (Рисунок 21):  $R^2(\text{McFadden})$  увеличилось с 0,34 до 0,48,  $AIC$  снизилось с 75,6 до 63,4, а дискриминационная способность возросла ( $AUC$  увеличилась с 0,862 до 0,921). Чувствительность модели повысилась с 0,75 до 0,93, специфичность — с 0,80 до 0,83, а общая точность — с 0,771 до 0,886. Десятикратная перекрёстная проверка подтвердила устойчивость модели (точность 0,786,  $\kappa = 0,56$ ). Тест на гетероскедастичность ( $p = 0,121$ ) свидетельствовал о корректной спецификации.

**Предикторы развития НЭК**  
(характеристики дооперационного и послеоперационного периодов, без трансформации переменных)



A

**Предикторы развития НЭК**  
(характеристики дооперационного и послеоперационного периодов, с трансформацией переменных)



Б

Рисунок 21 – Форест-диаграммы отношения шансов и 95% доверительных интервалов для характеристик дооперационного и раннего послеоперационного периода, влияющих на риск развития некротизирующего энтероколита после операции

Примечание: А – без трансформации переменных; Б – с трансформацией переменных (модель).

ЗВУР – задержка внутриутробного развития; Искусств. вскармл. – искусственное вскармливание; НЭК – некротизирующий энтероколит; Утолщ. – утолщение; ИМА – ишемией модифицированный альбумин; 1 сут. п/о – первые сутки после операции; IR ВБА – индекс резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии;  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  – отношение разницы вено-артериального напряжения  $CO_2$  к разнице артерио-венозного содержания  $O_2$

Формула для вычисления вероятности развития НЭК в послеоперационном периоде, учитывающая характеристики дооперационного и раннего послеоперационного периодов, имела вид:

$$\rho = \frac{1}{1 + \exp(-(-10,007 + 4,393 * \text{ЗВУР} + 2,755 * \text{Иск. вск.} + 2,384 * (\text{IR ВБА}_1 > 0.93) + 2,527 * \text{Утолщ. ст.} + 0,025 * \text{IMA}_1 + 3,163 * \sqrt{\frac{\text{PvaCO}_2}{\text{CavO}_2}})}}, \quad (3)$$

где  $\rho$  – вероятность развития НЭК в послеоперационном периоде, выраженная в долях;  $\exp$  – экспонента;

ЗВУР – задержка внутриутробного развития (1 – да, 0 – нет);

Иск. вск. – искусственное вскармливание в дооперационном периоде;

$\text{IR ВБА}_1 > 0.93$  – IR в ВБА  $> 0.93$  в 1 сутки после операции (1 – да, 0 – нет);

Утолщ. ст. – утолщение кишечной стенки по данным УЗИ в 1 сутки после операции (1 – да, 0 – нет);

$\text{IMA}_1$  – ишемией модифицированный альбумин в 1 сутки после коррекции ВПС, нг/мл.

Диапазон 17,4-212,4 нг/мл;

$\sqrt{\frac{\text{PvaCO}_2}{\text{CavO}_2}}$  – квадратный корень из отношения  $\text{P(v-a)CO}_2 / \text{C(a-v)O}_2$ , рассчитанного по данным анализа газов артериальной и венозной крови при поступлении из операционной после коррекции ВПС.

Порогом отсечения для формулы (3) являлось 0,509. Значение, рассчитанное по формуле (3), превышающее установленный порог, свидетельствовало о высокой вероятности развития НЭК. ROC-кривые для моделей представлены на рисунке 22.

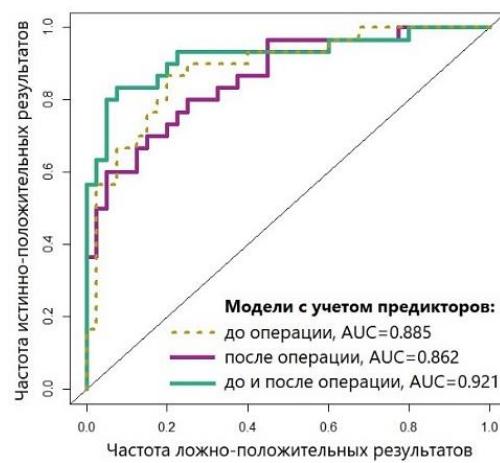


Рисунок 22 – ROC-кривые моделей прогнозирования развития некротизирующего энтероколита после операции у новорождённых с дуктус-зависимыми пороками сердца, по данным дооперационного, раннего послеоперационного периодов и их совокупности

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой

Следовательно, с развитием НЭК после операции связаны факторы, свидетельствующие о выраженных гемодинамических нарушениях (сниженная ФВ левого желудочка / единственного желудочка), гипоксии (повышенный IMA, а также более высокий  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ ) и ухудшении мезентериального кровотока (IR в верхней брыжеечной артерии  $> 0,93$ , что указывает на высокорезистивный кровоток и его обеднение при IR в верхней брыжеечной артерии  $> 1,0$ ).

#### **5.4 Анализ уровней биохимических маркеров некротизирующего энтероколита в сыворотке крови в динамике после операции**

Динамическое исследование уровней i-FABP, CLDN3, CALPR, IMA и VEGF A включало оценку показателей до начала коррекции ВПС. Последующие измерения проводились в три временные точки: в первые сутки после проведения оперативного вмешательства, в период с 5 по 7 сутки, и на 15-28 сутки после операции. Эти же временные интервалы использовались для пациентов, у которых развился НЭК. Периоды сбора биологических материалов были сопоставимы между основной группой и группой сравнения. Поскольку сроки манифестации НЭК могут значительно варьироваться, для более точного анализа были сформированы две подгруппы: пациенты с НЭК, проявившимся в раннем послеоперационном периоде (1-5 сутки), и пациенты с НЭК, возникшим в более поздние сроки (7-28 сутки).

Анализ уровней кишечного белка, связывающего жирные кислоты, в динамике

Анализ с использованием парного критерия Уилкоксона показал, что в первые сутки после операции наблюдалось значительное повышение концентраций i-FABP по сравнению с исходными значениями перед операцией как у детей с НЭК в раннем послеоперационном периоде (перед операцией 1428,3 (1079,5-3069,1) vs в 1 сутки после операции 6361,6 (1364,6-18252,0) пг/мл,  $p = 0,001$ ), в позднем послеоперационном периоде (1930,0 (1364,6-2805,0) vs 4423,9 (1575,5-6543,0) пг/мл,  $p = 0,013$ ), так и у детей без НЭК (1230,0 (810,7-1846,7) vs 1920,0 (1136,7-8664,8) пг/мл,  $p = 0,013$ ) (Рисунок 23).

Сравнение уровней i-FABP в первые сутки после операции не выявило различий между основной группой и группой сравнения. Вместе с тем, у новорождённых, которым была проведена паллиативная коррекция ВПС, отмечались значительно более высокие значения i-FABP (4423,0 (1808,0-17451,0) vs 1470,0 (774,9-6497,6) пг/мл,  $p = 0,005$ ). Также

значимый рост i-FABP выявлен у детей, которые перенесли операцию с применением ИК (4192,4 (1364,6-12745,0) vs 1142,1 (602,9-7026,9) пг/мл,  $p = 0,024$ ).

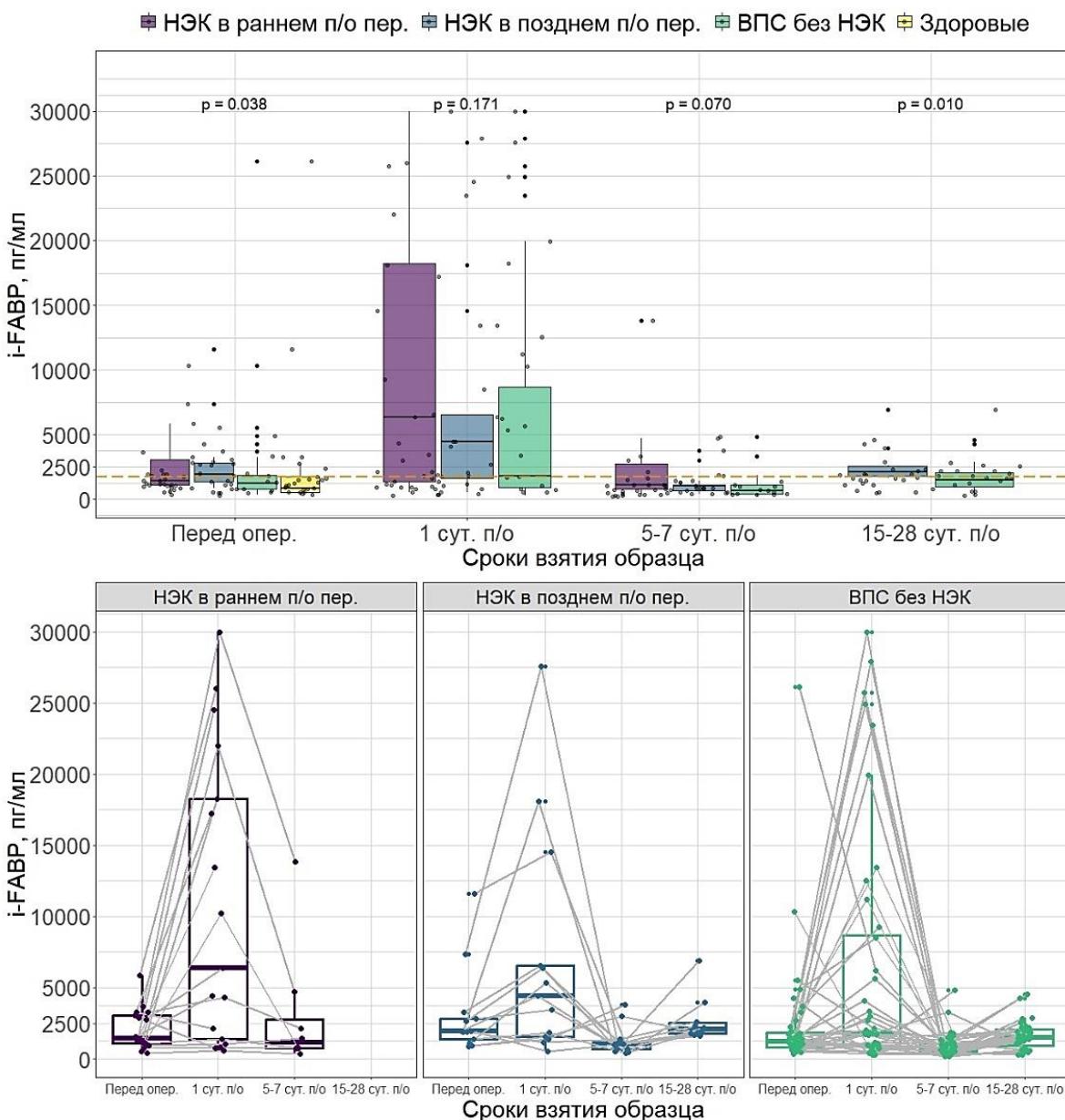


Рисунок 23 – Изменение уровней кишечного белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови после операции в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о пер. – послеоперационный период; перед опер. – перед операцией; сут п/о – сутки после операции; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты;  $p$  – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса. Пунктирной линией показан 75 перцентиль уровней i-FABP у здоровых новорождённых

В динамике уровни i-FABP снижались к 5-7 суткам после операции как у новорождённых без НЭК (1920,1 (1136,7–8664,8) vs 635,1 (377,2-1096,7) пг/мл,  $p < 0,005$ ) и с развитием НЭК в позднем послеоперационном периоде (4423,9 (1575,5-6543,0) vs 1033,0 (673,2-1100,0) пг/мл,  $p = 0,017$ ).

В динамике с первой к 3-4 неделе после операции отмечено нарастание уровней i-FABP как у новорождённых, у которых развился НЭК в позднем послеоперационном периоде (1033,0 (673,2-1100,0) vs 2097,0 (1779,0-2529,0) пг/мл,  $p = 0,002$ ), так и у детей без НЭК (635,1 (377,2-1096,7) vs 1487,3 (947,0-2047,5) пг/мл,  $p = 0,0002$ ). Тем не менее, у детей, у которых в позднем послеоперационном периоде развился НЭК, уровни i-FABP оказались значимо выше по сравнению с пациентами без НЭК в те же сроки (Таблица 23).

Таблица 23 – Биохимические маркеры у новорождённых с различными сроками развития некротизирующего энтероколита после операции и у детей контрольной группы

Параметры	НЭК в 1-5 сут п/о, $n=18$	Группа сравнения в 1-5 сут. п/о, $n=18$	$p$	НЭК на 7-28 сут п/о, $n=12$	Группа сравнения на 7-28 сут. п/о, $n=12$	$p$
<b>Анализ сопоставимости групп</b>						
Сутки после оп.	2 (1-3)	1 (1-2)	0,288	15 (8-18)	13 (7-16)	0,480
Паллиативная операция	8 (44,4%)	8 (44,4%)	1,0	7 (58,3%)	7 (58,3%)	1,0
Длит. ИК	100 (0-147)	78 (36-140)	0,841	90 (76-140)	96 (15-184)	0,922
Применение ИК	10 (55,6%)	10 (55,6%)	1,0	11 (91,7%)	11 (91,7%)	1,0
<b>Уровни биохимических маркеров НЭК в сыворотке крови</b>						
i-FABP, пг/мл	4423,2 (757,4-9378,6)	1920,2 (588,4-12191,2)	0,927	1820,2 (1638,4-2610,3)	743,9 (416,6-1819,7)	<b>0,033</b>
CLDN3, нг/мл	0,5 (0,4-1,8)	1,5 (2,3-12,2)	0,086	1,4 (1,1-1,9)	1,9 (1,4-3,2)	0,067
CALPR, нг/мл	63,9 (34,3-102,0)	70,3 (32,5-118,0)	0,850	61,6 (41,7-68,9)	36,4 (33,5-64,9)	0,239
IMA, нг/мл	124,0 (97,7-127,0)	46,1 (21,3-121,0)	<b>0,012</b>	124,6 (117,0-132,2)	82,3 (67,0-116,3)	0,052
VEGF A, пг/мл	47,4 (21,6-89,0)	44,5 (34,6-96,0)	0,536	22,4 (14,1-65,5)	52,4 (27,7-86,7)	0,190
Примечание: длит. ИК – длительность искусственного кровообращения во время операции; ИК – искусственное кровообращение; НЭК – некротизирующий энтероколит; паллиативная оп. – паллиативная операция; сутки после оп. – сутки после операции на момент взятия образца; CALPR – кальпротектин; CLDN3 – клаудин-3; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; IMA – ишемией модифицированный альбумин; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A; $p$ – уровень значимости.						

Исследовалась информативность i-FABP для выявления НЭК у детей в позднем послеоперационном периоде (на 7-28 сутки после операции). Площадь по ROC-кривой (AUC) составила 0,742 при пороге отсечения 1637,5 пг/мл, что свидетельствует об умеренной дискриминационной способности. Чувствительность составила 0,769; специфичность – 0,714, точность 0,741, индекс Youden 0,484 (Рисунок 24).

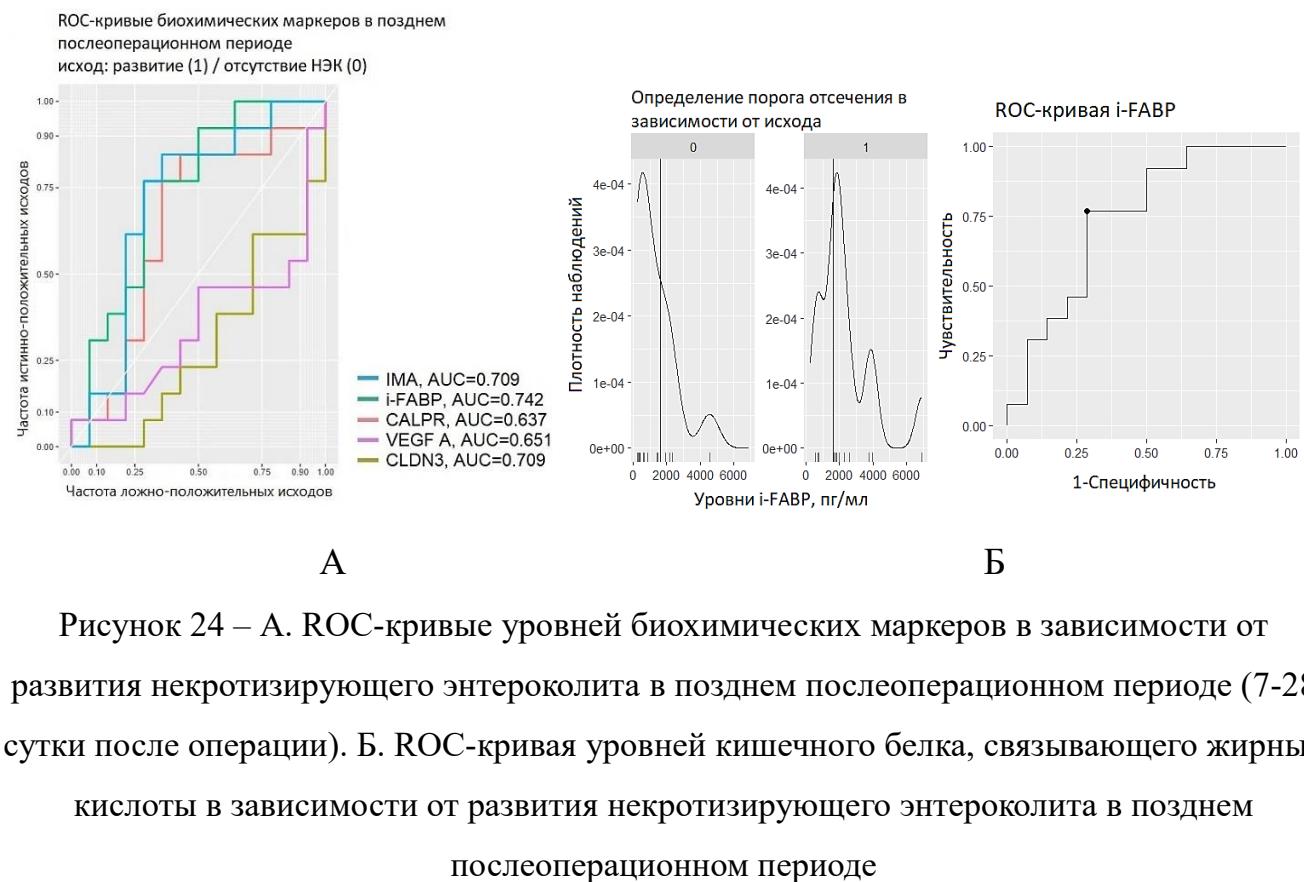


Рисунок 24 – А. ROC-кривые уровней биохимических маркеров в зависимости от развития некротизирующего энтероколита в позднем послеоперационном периоде (7-28 сутки после операции). Б. ROC-кривая уровней кишечного белка, связывающего жирные кислоты в зависимости от развития некротизирующего энтероколита в позднем послеоперационном периоде

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; CALPR – кальпротектин; CLDN3 – клаудин-3; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; ИМА – ишемией модифицированный альбумин; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A; ROC – receiver operating characteristic; AUC – area under curve (площадь под ROC-кривой)

Результаты анализа показали, что концентрация i-FABP в течение первых суток после хирургического вмешательства была значимо выше по сравнению с предоперационными значениями. Тем не менее, на данном этапе исследования не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов, которые в дальнейшем столкнулись с НЭК, и теми, у кого НЭК не развился. Данный факт может свидетельствовать об ограниченной диагностической ценности i-FABP для выявления НЭК в раннем послеоперационном периоде. В первые сутки после операции наибольшие значения i-FABP наблюдались у детей, которым выполнялась паллиативная коррекция ВПС, а также у пациентов, оперированных с использованием ИК. Предположительно, это связано с повреждением энteroцитов в результате ишемии-реперфузии во время операции. Несмотря на тенденцию к снижению уровня i-FABP в динамике, при развитии НЭК в более поздние сроки (7-28 сутки) его концентрация оказалась значимо выше, чем в группе сравнения. Следовательно, i-FABP может выступать в качестве перспективного маркера для диагностики НЭК в позднем послеоперационном периоде.

## Анализ уровней клаудина-3 в динамике

Парное сравнение уровней CLDN3 перед операцией и в первые сутки послеоперационного периода не выявило значимых отличий как в подгруппе с НЭК в раннем послеоперационном периоде (до операции: 2,0 (1,1-2,6) против 1-х суток после операции: 1,5 (0,5-2,9) нг/мл,  $p = 0,394$ ), так и в подгруппе с НЭК в позднем послеоперационном периоде (1,5 (0,6-2,4) против 1,3 (0,9-2,5) нг/мл,  $p = 1,0$ ). У новорождённых группы сравнения (без НЭК) отмечено снижение уровней (перед операцией 3,1 (2,2-3,4) vs в 1 сутки после операции 2,0 (1,5-2,7) нг/мл,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 25). Не выявлено различий уровней CLDN3 в первые сутки после операции в зависимости от варианта оперативного лечения ВПС, а также применения ИК. Отмечена тенденция к большему CLDN3 у детей, которым проводилась антибактериальная терапия до операции (1,8 (1,3-2,9) vs 1,7 (0,5-2,3) нг/мл,  $p = 0,058$ ).

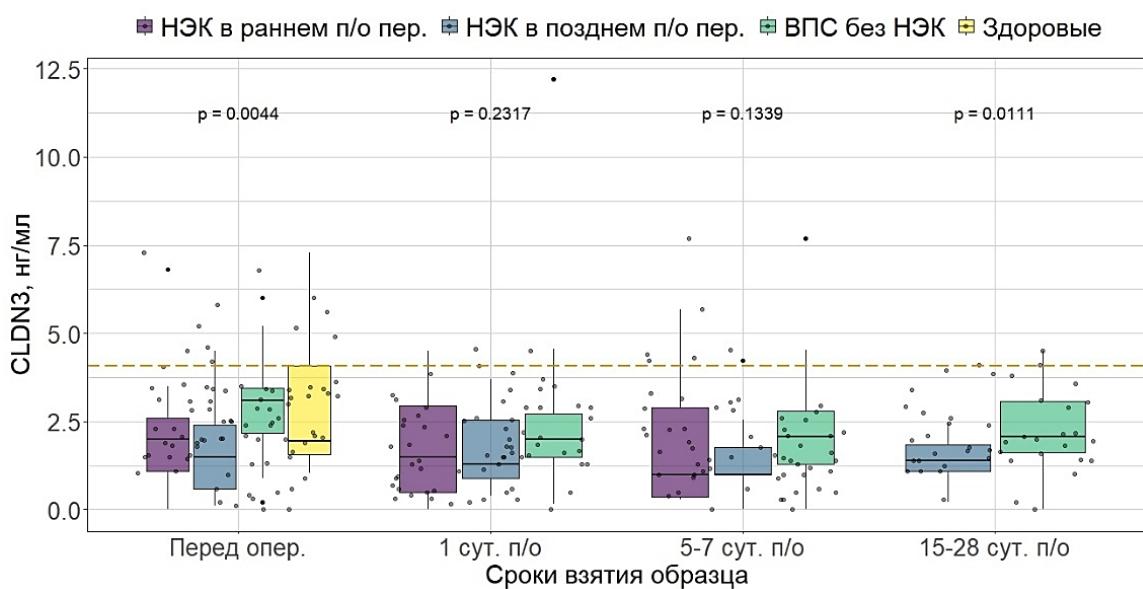


Рисунок 25 – Динамика уровней клаудина-3 у новорождённых в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита после операции

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; по/о пер. – послеоперационный период; перед опер. – перед операцией, сут по/о – сутки после операции; CLDN3 – клаудин-3;  $p$  – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса. Пунктирной линией показан 75 перцентиль уровней CLDN3 у здоровых новорождённых

В динамике с первых к 5-7 суткам после операции не отмечалось значимого изменения уровней CLDN3 у новорождённых с развитием НЭК в раннем послеоперационном периоде (1,5 (0,5-2,9) vs 1,0 (0,4-2,9) нг/мл,  $p = 0,770$ ) и с НЭК в позднем послеоперационном периоде (1,3 (0,9-2,5) vs 1,0 (1,0-1,8) нг/мл,  $p = 0,484$ ), а также у детей без НЭК (2,0 (1,5-2,7) vs 2,1 (1,3-2,8) нг/мл,  $p = 0,698$ ) (Рисунок 25).

Динамическое наблюдение за концентрацией CLDN3 в период с 5-7 суток до 15-28 суток послеоперационного периода не выявило статистически значимых изменений. Это касалось как группы с НЭК в позднем послеоперационном периоде (1,0 (1,0-1,8) vs 1,4 (1,1-1,8) нг/мл,  $p=0,756$ ), так и группы без НЭК (2,1 (1,3-2,8) vs 2,1 (1,6-3,1) нг/мл,  $p=0,291$ ). Уровни CLDN3 при возникновении НЭК в раннем (1-5 сутки) и позднем (7-28 сутки) послеоперационном периоде не отличались от группы сравнения (Таблица 23).

Результаты позволяют предположить, что пониженный уровень CLDN3 перед оперативным лечением ВПС может быть предиктивным фактором относительно развития НЭК. Однако, при уже свершившемся НЭК диагностическая значимость CLDN3 ограничена, так как существенных различий с группой сравнения не обнаружено.

#### Анализ уровней сывороточного кальпротектина в динамике

Сывороточные концентрации CALPR в раннем послеоперационном периоде показывали тенденцию к увеличению относительно исходных предоперационных показателей в обеих группах независимо от последующего развития НЭК (Рисунок 26). Характер операции (радикальная или паллиативная), использование ИК не оказывали влияния на уровни CALPR в первые сутки после вмешательства. Вместе с тем, у новорождённых, получавших антибактериальную терапию до операции, отмечался статистически значимо более низкий CALPR в раннем послеоперационном периоде (50,4 (26,6–83,2) против 101,6 (44,7–154,2),  $p = 0,004$ ).

В динамике после операции с первых к 5-7 суткам не отмечалось значимого изменения уровней CALPR у новорождённых с развитием НЭК в раннем послеоперационном периоде (63,5 (27,3-99,3) vs 45,5 (25,1-89,5) нг/мл,  $p = 0,583$ ) и с НЭК в позднем послеоперационном периоде (100,0 (63,5-141,5) vs 115,2 (55,8-158,8) нг/мл,  $p = 0,685$ ). У детей без НЭК выявлено нарастание уровней CALPR (59,9 (30,9-110,1) vs 82,2 (42,1-119,1) нг/мл,  $p = 0,024$ ). Значимых различий уровней CALPR на 5-7 сутки после операции между данными подгруппами не выявлено (Рисунок 26).

В динамике с конца первой (5-7 сутки после операции) к 3-4 неделе после операции (15-28 сутки после операции) у новорождённых без НЭК отмечено значимое снижение уровня CALPR сыворотки крови (82,2 (42,1-119,1) vs 38,7 (25,7-87,0) нг/мл,  $p = 0,002$ ). У новорождённых с НЭК в позднем послеоперационном периоде также отмечена тенденция к снижению CALPR (115,2 (55,8-158,8) vs 61,6 (40,4-67,5) нг/мл,  $p = 0,067$ ). Значимых

различий между данными подгруппами по уровням CALPR на 15-28 сутки после операции не выявлено (Рисунок 26). При дебюте НЭК в раннем и позднем послеоперационном периоде уровень CALPR сыворотки крови не отличался от уровней у детей группы сравнения в соответствующие сутки (Таблица 23).

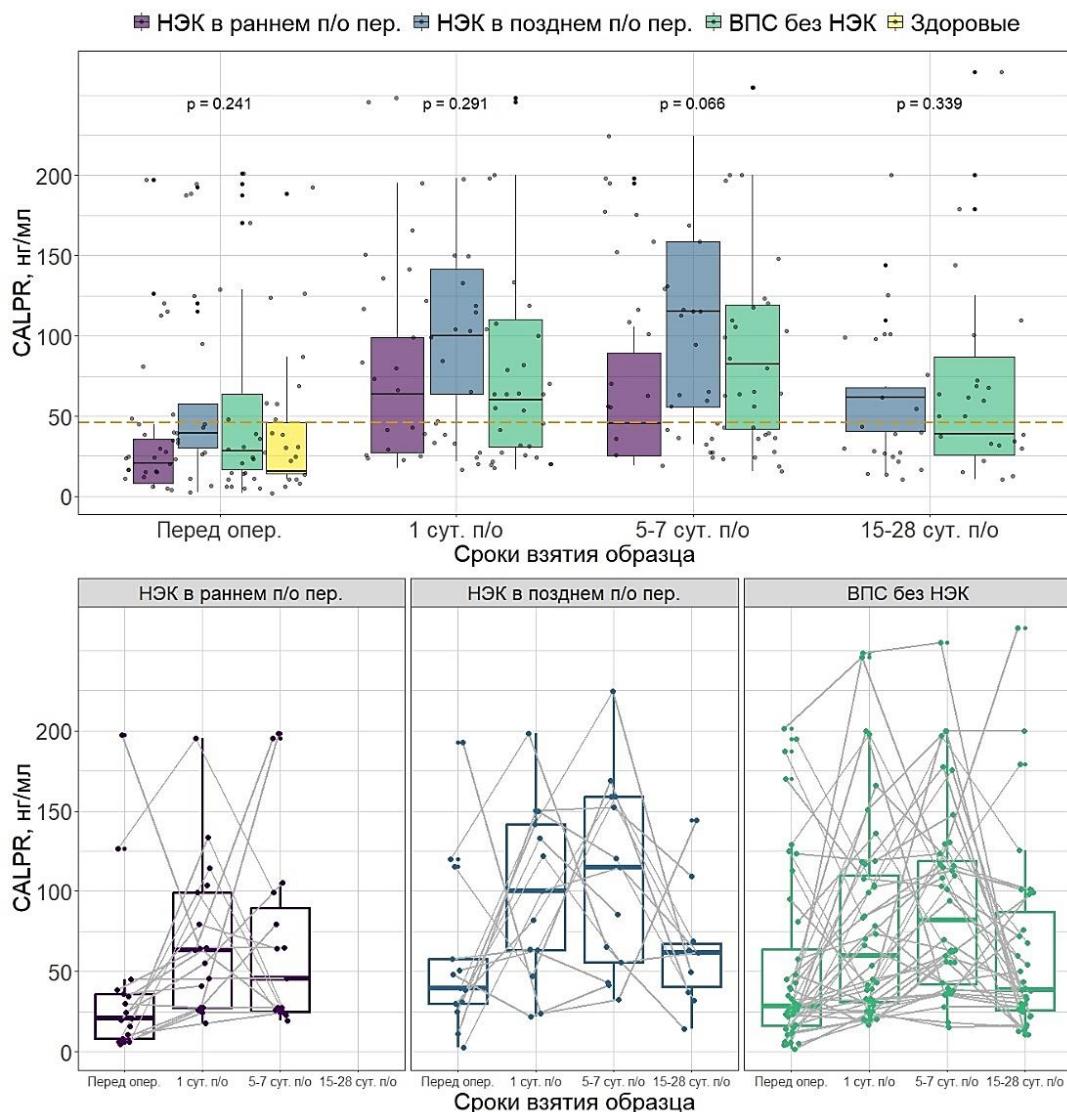


Рисунок 26 – Динамика уровней кальпротектина сыворотки крови в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита после операции

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о пер. – послеоперационный период; перед опер. – перед операцией; сут п/о – сутки после операции; CALPR – кальпротектин; р – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса. Пунктирной линией показан 75-й перцентиль уровней CALPR у здоровых детей

Таким образом, отмечено нарастание уровней CALPR сыворотки крови после операции у новорождённых основной группы и группы сравнения, что может быть обусловлено влиянием перенесённого оперативного лечения. CALPR сыворотки крови не обладал диагностической ценностью относительно развития НЭК в раннем и позднем

послеоперационном периоде.

#### Анализ уровней ишемией модифицированного альбумина в динамике

При сравнении уровней IMA до операции и в первые сутки после вмешательства с использованием критерия Уилкоксона для парных выборок значимых изменений не обнаружено. В подгруппе с НЭК, развившимся в раннем послеоперационном периоде, уровень IMA составил 123,7 (113,6–127,9) нг/мл до операции и 122,9 (98,8–133,1) нг/мл в первые сутки после операции ( $p = 0,431$ ). У новорождённых с НЭК в позднем послеоперационном периоде показатели IMA также оставались статистически не различимыми: 128,8 (95,9–138,1) нг/мл до операции и 124,2 (100,0–129,1) нг/мл в первые сутки после операции ( $p = 0,305$ ).

У новорождённых группы сравнения (без НЭК) также не выявлено значимой динамики (перед операцией: 85,6 (34,9-119,5) *vs* в 1 сутки после операции: 85,5 (30,3-107,6) нг/мл,  $p = 0,383$ ). В первые сутки после операции у них выявлены значительно более низкие уровни IMA, чем в подгруппах детей, у которых впоследствии развился НЭК (Рисунок 27).

Более высокие уровни IMA в первые сутки после операции выявлены у новорождённых, перенёсших паллиативное оперативное лечение (123,7 (93,2-130,7) нг/мл), в отличие от детей после радикальной коррекции (57,0 (30,5-115,6) нг/мл,  $p = 0,012$ ) (Рисунок 28). Не выявлено различий в зависимости от применения ИК.

В динамике с первых к 5-7 суткам после операции не отмечалось значимого изменения уровней IMA у новорождённых с развитием НЭК в раннем послеоперационном периоде (122,9 (98,8-133,1) *vs* 101,3 (88,2-117,0) нг/мл,  $p = 0,221$ ) и с НЭК в позднем послеоперационном периоде (124,2 (100,0-129,1) *vs* 119,4 (113,6-128,0) нг/мл,  $p = 0,939$ ), а также у детей без НЭК (85,5 (30,3-107,6) *vs* 82,6 (49,5-126,9) нг/мл,  $p = 0,276$ ) (Рисунок 27).

В ходе наблюдения, с 5–7 суток послеоперационного периода к 15–28 суткам существенной динамики в уровне IMA выявлено не было. У детей при развитии НЭК в раннем (при НЭК 124,0 (97,7-127,0) *vs* без НЭК 46,1 (21,3-121,0) нг/мл,  $p = 0,012$ ) и позднем послеоперационном периоде (при НЭК 124,6 (117,0-132,2) *vs* без НЭК 82,3 (67,0-116,3) нг/мл,  $p = 0,052$ ) отмечались большие уровни IMA, чем у новорождённых группы сравнения в соответствующие сутки после операции.

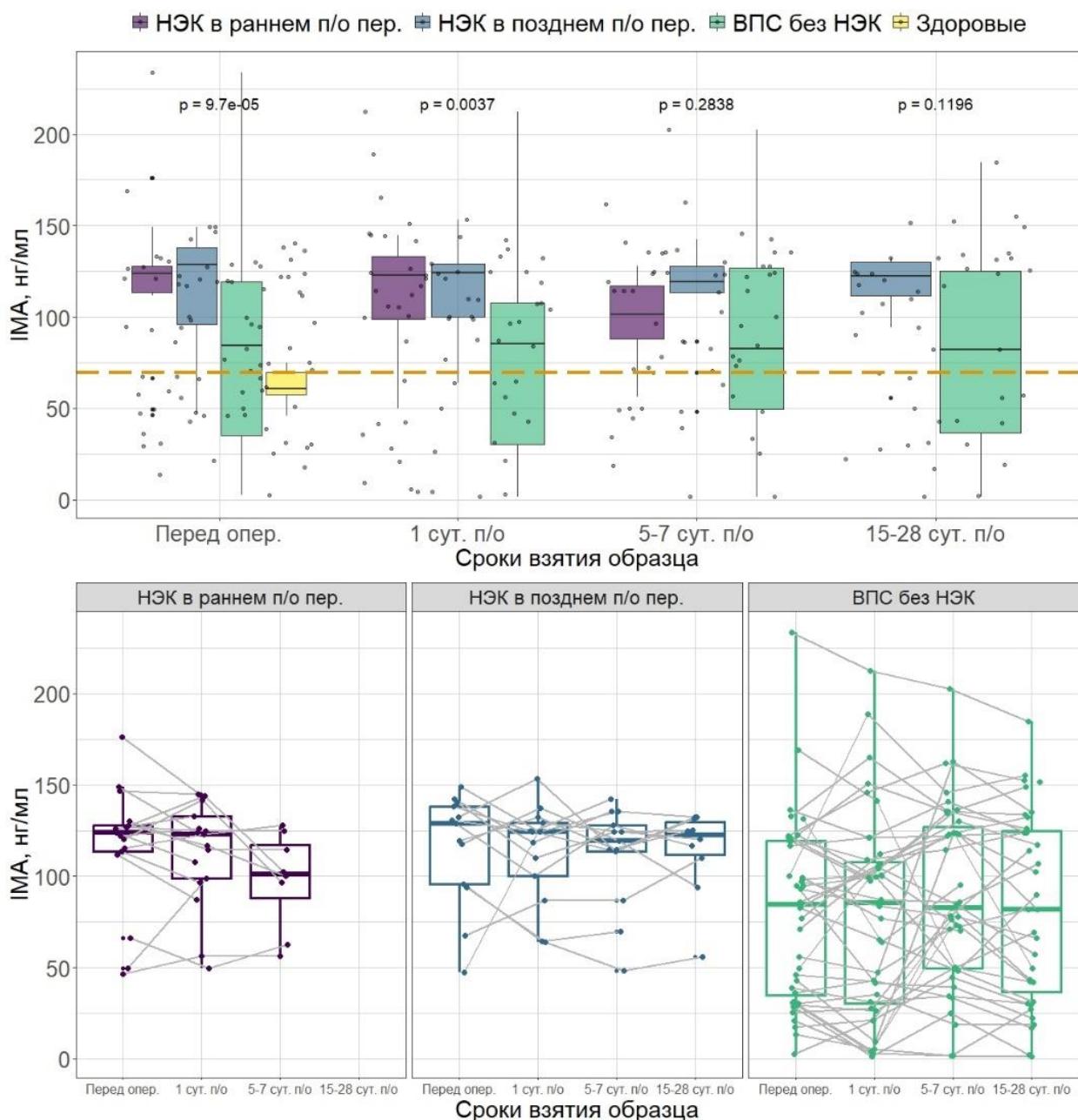


Рисунок 27 – Динамика уровней ишемией модифицированного альбумина у новорождённых в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита после операции

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о пер. – послеоперационный период; перед опер. – перед операцией, сут п/о – сутки после операции; ИМА – ишемией модифицированный альбумин; р – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса. Пунктирной линией показан 75 перцентиль уровней ИМА у здоровых детей

В послеоперационном периоде дети, которым выполнена паллиативная коррекция ВПС, имели более высокие уровни ИМА (Рисунок 28).

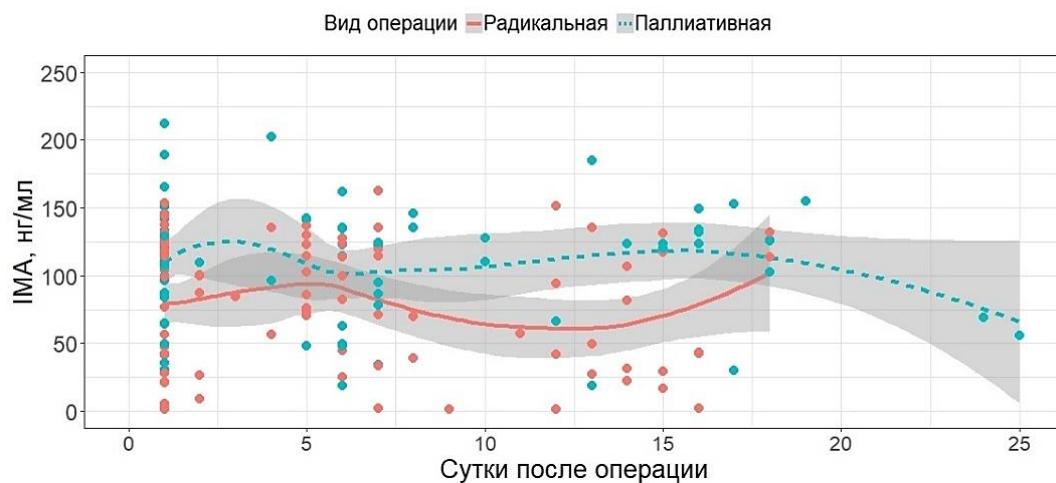


Рисунок 28 – Изменение концентраций ишемией-модифицированного альбумина в послеоперационном периоде в зависимости от вида операции

Примечание: показаны линии регрессии; IMA – ишемией модифицированный альбумин

Таким образом, более высокие уровни IMA у основной группы новорождённых в раннем послеоперационном периоде указывают на вклад перенесённой гипоксии в развитие НЭК. Устойчивое повышение IMA у пациентов после паллиативной коррекции ВПС демонстрирует его роль как маркера гипоксии в условиях гемодинамических нарушений.

#### Анализ уровней VEGF A в динамике

У новорождённых, у которых НЭК развился в раннем послеоперационном периоде, наблюдалось значимое снижение уровней VEGF A в первые 24 часа после хирургического вмешательства по сравнению с предоперационными значениями (предоперационно: 65,5 (37,9–190,5) пг/мл; после операции: 65,0 (23,4–91,5) пг/мл,  $p = 0,045$ ). Аналогичных изменений в динамике VEGF A не было выявлено ни у детей с НЭК в позднем послеоперационном периоде, ни в группе сравнения. В первые сутки после проведения оперативного вмешательства различия между подгруппами отсутствовали (Рисунок 29).

Отмечена тенденция к большему уровню VEGF A в первые сутки после операции у детей, которым проводилось оперативное лечение с применением ИК (74,2 (37,1-110,8) vs 49,3 (18,2-89,9) пг/мл,  $p = 0,097$ ), но различия статистически не значимы. Не выявлено различий в зависимости от вида оперативного лечения ВПС.

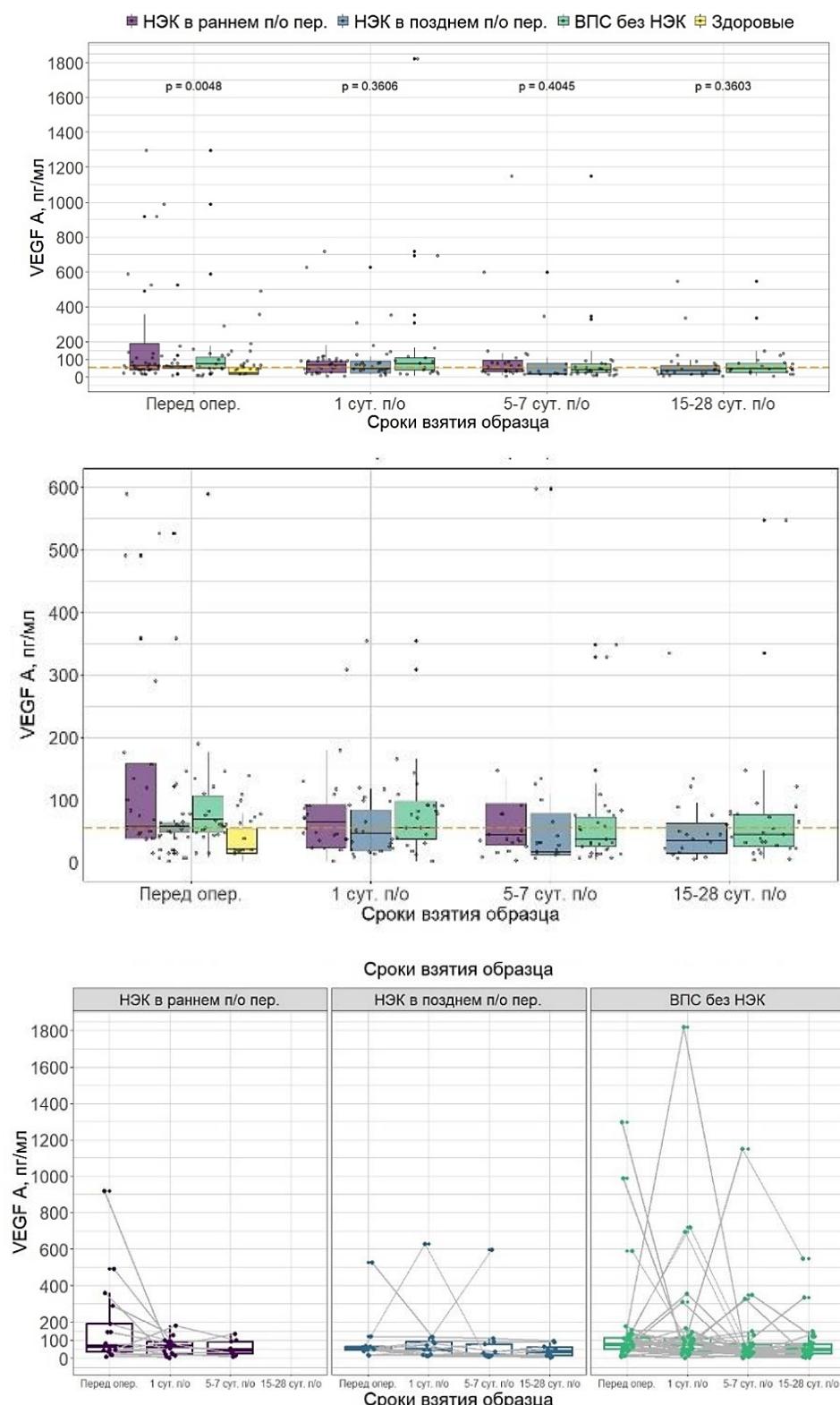


Рисунок 29 – Динамика уровней сосудистого эндотелиального фактора роста А у новорождённых в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита после операции

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о пер. – послеоперационный период; перед опер. – перед операцией, сут п/о – сутки после операции; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А; р – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса. Пунктирной линией показан 75 перцентиль уровней VEGF A у здоровых детей

В динамике с первых к 5-7 суткам после операции не отмечалось значимого изменения уровней VEGF A у новорождённых с развитием НЭК в раннем послеоперационном периоде ( $65,0 (23,4-91,5)$  vs  $43,6 (27,3-93,6)$  пг/мл,  $p = 0,954$ ) и с НЭК в позднем послеоперационном периоде ( $47,4 (19,8-91,1)$  vs  $15,6 (13,0-78,0)$  пг/мл,  $p = 0,289$ ). У детей группы сравнения отмечено значимое снижение уровня VEGF A ( $73,8 (37,8-108,6)$  vs  $37,8 (25,2-74,6)$  пг/мл,  $p = 0,012$ ) (Рисунок 29).

В динамике с конца первой (5-7 сутки после операции) к 3-4 неделе после операции (15-28 сутки после операции) не отмечено значимых изменений уровней VEGF A как у новорождённых, у которых развился НЭК в позднем послеоперационном периоде ( $15,6 (13,0-78,0)$  vs  $35,1 (15,2-62,7)$  пг/мл,  $p = 0,852$ ), так и у детей без НЭК ( $37,8 (25,2-74,6)$  vs  $45,3 (25,7-77,2)$  пг/мл,  $p = 0,685$ ).

При дебюте НЭК в раннем послеоперационном периоде и позднем послеоперационном периоде уровень VEGF A значимо не отличался от уровней у детей группы сравнения в соответствующие сроки ( $p > 0,05$ ).

У новорождённых, которым выполнена паллиативная коррекция ВПС, в сравнении с детьми, перенесшими радикальную операцию, отмечалась тенденция к большим VEGF A на 5-7 сутки ( $50,9 (30,5-91,3)$  vs  $30,7 (17,6-55,4)$  пг/мл,  $p = 0,082$ ) и 15-28 сутки после операции ( $52,1 (33,8-86,2)$  vs  $32,2 (17,9-59,1)$  пг/мл,  $p = 0,066$ ).

Таким образом, в подгруппе детей, у которых НЭК развился вскоре после операции, уровень VEGF A заметно уменьшался в течение первых суток после хирургического вмешательства по сравнению с показателями, измеренными до операции. При дефиците кислорода в тканях активируется синтез VEGF A, который стимулирует рост новых кровеносных сосудов, улучшает кровоток за счёт расширения сосудов, повышает их проницаемость [197]. У новорождённых с ранним началом НЭК отмечалось снижение уровня VEGF A в раннем послеоперационном периоде, что может свидетельствовать о нарушении регуляции его продукции под воздействием гипоксии. Такое снижение, вероятно, снижает ангиогенный потенциал и может способствовать нарушению восстановления слизистой кишечника.

## **5.5 Анализ уровней фекального кальпротектина у новорождённых**

Были проанализированы концентрации CALPR в образцах кала у 46 новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС. В данной выборке у 27 детей развился НЭК

(основная группа): у 6 — до операции и у 21 — после операции. Остальные 19 детей, у которых НЭК не возник, вошли в состав группы сравнения (Таблица 24).

Таблица 24 – Характеристики новорождённых при взятии образцов кала в дооперационном периоде. Сравнение групп по критерию Краскела-Уоллиса

Параметры	НЭК до операции, n=6	НЭК после операции, n=21	Группа сравнения, n=19	p
Сутки жизни	4 (3-5)	4 (3-6)	4 (4-6)	0,879
Проведение АБТ, n (%)	2	13 (61,9%)	5 (26,3%)	0,066
Гестационный возраст, недели	39 3/7 (39 2/7-39 4/7)	39 1/7 (38 1/7-40 1/7)	39 2/7 (38 5/7-40 1/7)	0,558
Вес при рождении, г	3310 (3230-3532)	3140 (2860-3590)	3380 (2950-3760)	0,602
Мальчики, n (%)	3	14 (66,7%)	13 (68,4%)	0,698
Д.з. системный кровоток, n (%)	3	11 (52,4%)	7 (36,8%)	0,599
Д.з. лёгочный кровоток, n (%)	3	4 (19,0%)	7 (36,8%)	0,254
TMA, n (%)	0	6 (28,6%)	5 (26,3%)	0,334
Вскрмливание при взятии образца, n (%):				
-искусственное	0	13 (61,9%)	5 (26,3%)	<b>0,008</b>
-смешанное	1	3 (14,3%)	6 (31,6%)	0,395
-грудное молоко	1	4 (19,0%)	7 (36,8%)	0,376
-отсутствие	4	0	0	<b>&lt;0,010</b>
Объём ЭП, мл/кг/сут	0,0 (0,0-48,8)	40,4 (26,9-58,8)	47,7 (24,6-70,4)	0,205

#### Лабораторные данные перед оперативным лечением ВПС

Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	13,4 (10,9-15,9)	13,3 (10,2-16,2)	15,1 (12,8-17,2)	0,305
СРБ, мг/л	8,5 (7,0-11,5)	5,5 (2,8-9,5)	6,0 (4,3-7,5)	0,355
CALPR кала, мкг/г	757,9 (299,0-1042,2)	751,0 (399,1-1278,1)	1023,3 (547,6-1800,6)	0,382
CALPR сыворотки, нг/мл	103,2 (56,9-163,9)	33,3 (17,8-50,4)	26,3 (16,3-38,7)	0,051
i-FABP сыворотки, пг/мл	1313,3 (1110,2-1594,8)	1917,2 (1207,4-2967,2)	1141,5 (815,9-1455,2)	0,025
CLDN3 сыворотки, нг/мл	2,2 (1,4-4,1)	1,9 (0,6-4,1)	3,4 (2,6-3,9)	0,201
IMA сыворотки, нг/мл	119,4 (64,9-130,3)	126,3 (117,2-130,8)	100,0 (34,0-119,5)	<b>0,011</b>
VEGF A сыворотки, пг/мл	365,1 (135,8-604,9)	65,5 (42,8-157,7)	61,1 (42,7-130,9)	0,179

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; Д.з. – дуктус-зависимый; искусств. вск. – искусственное вскармливание; НЭК – некротизирующий энтероколит; ТМА – транспозиция магистральных артерий; ЭП – энтеральное питание; СРБ – С-реактивный белок; CALPR – кальпротектин; CLDN3 – клаудин-3; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; IMA – ишемией модифицированный альбумин; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A.

У всех детей взятие образцов кала проводилось перед коррекцией ВПС (в течение 1-3 суток до операции). В случае развития НЭК в дооперационном периоде (6 детей) сбор образцов осуществлялся при дебюте заболевания. В послеоперационном периоде образцы брали при развитии НЭК у 18 детей основной группы, а у 19 детей группы сравнения – в сутки после операции, соответствующие времени возникновения НЭК у детей основной группы [1].

Тенденция к большему уровню фекального CALPR перед операцией отмечалась у девочек (941,1 (796,1-1998,7) vs 598,0 (355,9-1139,9), p = 0,075). Без учета подгруппы новорождённых с развитием НЭК в дооперационном периоде (n = 6) у девочек отмечен значимо больший уровень CALPR (1197,0 (798,0-2129,2) vs 604,1 (383,6-1135,9), p = 0,035). Более высокий уровень CALPR кала в дооперационном периоде выявлен у детей, не получавших антибактериальную терапию при взятии образца (p = 0,003) (Рисунок 30).

В дооперационном периоде у новорождённых, которые получали ЭП грудным молоком на момент взятия образца, отмечался значимо больший уровень CALPR кала, чем при искусственном вскармливании (p = 0,006) (Рисунок 30). Также у новорождённых с дуктус-зависимым лёгочным кровотоком отмечена тенденция к большему уровню перед оперативным лечением ВПС (Рисунок 31). Уровни CALPR кала перед операцией не различались в зависимости от развития НЭК после операции (p = 0,328) (Таблица 24).

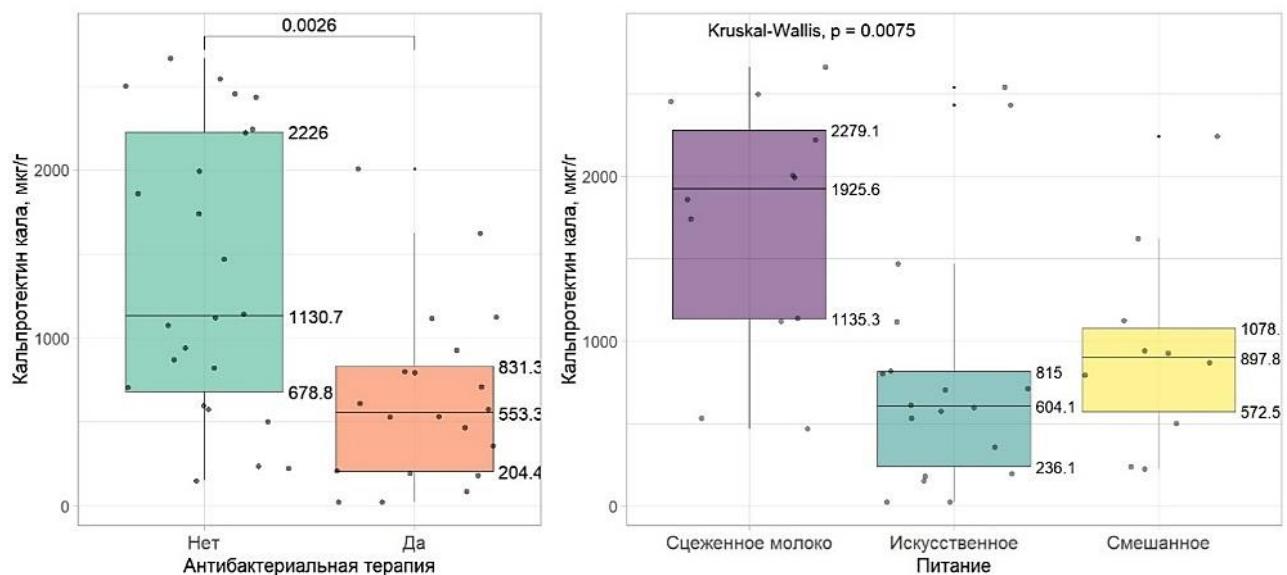


Рисунок 30 – Уровни кальпротектина кала перед оперативным лечением дуктус-зависимых врождённых пороков сердца в зависимости от проведения антибактериальной терапии и вскармливания на момент взятия образцов

Примечание: Указаны уровни значимости p, а также значения медианы и quartилей

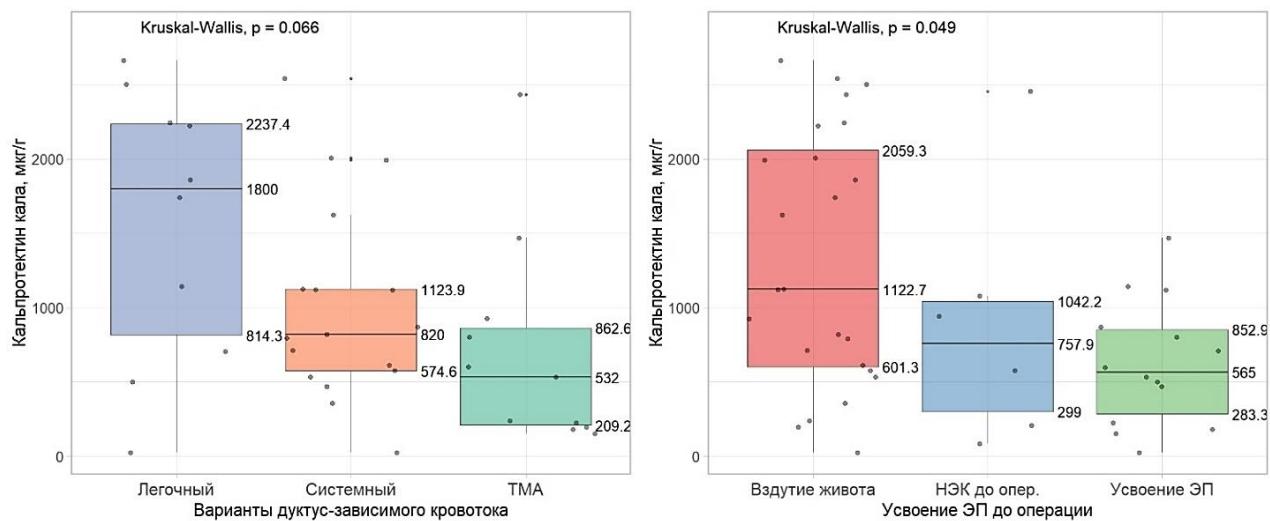


Рисунок 31 – Уровни кальпротектина кала перед оперативным врождённых пороков сердца в зависимости от варианта дуктус-зависимого кровотока и нарушения толерантности к энтеральному питанию в дооперационном периоде

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; ТМА – транспозиция магистральных артерий; ЭП – энтеральное питание. Указаны уровни значимости р, медиана и квартили

При однофакторной логистической регрессии уровень CALPR не являлся предиктором развития НЭК в послеоперационном периоде ( $p = 0,283$ ) (Таблица 25). У новорождённых с НЭК в раннем послеоперационном периоде уровни перед оперативным лечением ВПС (792,2 (532,0-1123,9) мкг/г) не отличались от уровней группы сравнения (1023,3 (547,6-1800,6) мкг/г,  $p = 0,418$ ). У новорождённых с вздутием живота (без пневматоза кишечной стенки по данным УЗИ) выявлен больший уровень CALPR кала перед операцией ( $p = 0,015$ ), чем у детей, которые усваивали ЭП (Рисунок 31). Уровни CALPR кала у детей с НЭК в дооперационном периоде значимо не отличались от подгруппы детей, усваивавших ЭП (Рисунок 31).

Таблица 25 – Факторы, ассоциированные с уровнем кальпротектина кала перед операцией

Предиктор	Многофакторная регрессия			
	Est	Std. Error	t value	p
Intercept	1175,4	255,3	4,6	<b>&lt;0,001</b>
Вздутие живота (без НЭК)	561,3	205,0	2,7	<b>0,010</b>
НЭК в дооперационном периоде	52,5	204,2	0,3	0,799
Грудное вскармливание	475,9	224,3	2,1	<b>0,042</b>
Антибактериальная терапия	-663,1	207,8	-3,2	<b>0,003</b>
Мужской пол	-456,6	204,8	-2,2	<b>0,033</b>

Примечание:  $R^2 = 0,477$ ; F-статистика 7,754; уровень значимости модели <0,001.

НЭК – некротизирующий энтероколит; Est – коэффициент переменной; Std. Error – стандартная ошибка коэффициента; t value – t-статистика ((Est) / Std. Error); p – уровень значимости.

Уровни CALPR кала перед операцией слабо отрицательно коррелировали с уровнями СРБ крови на момент взятия образца ( $r = -0.31$ ,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 32). Не выявлено значимых корреляционных связей с уровнями CALPR сыворотки крови, а также другими биохимическими маркерами НЭК.

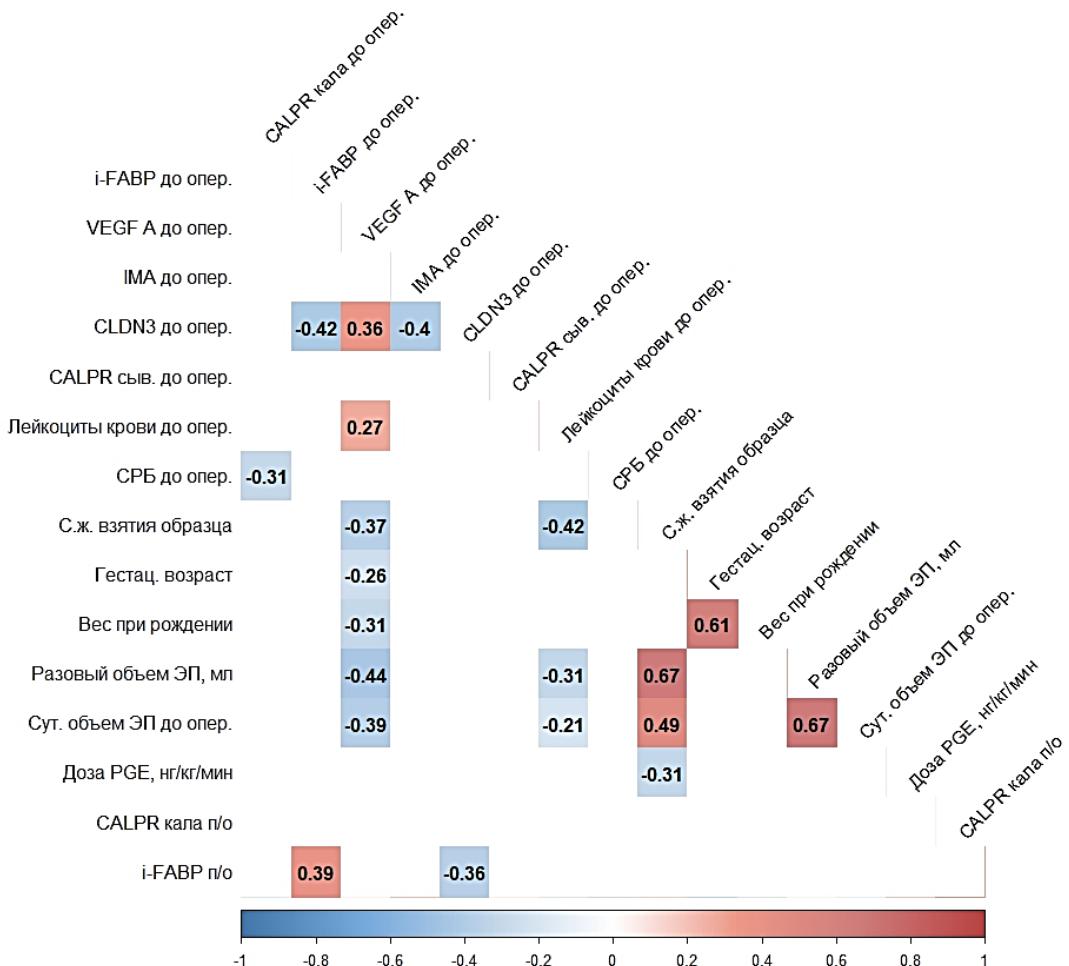


Рисунок 32 – Термометрическая карта корреляций Спирмена между предоперационным уровнем фекального кальпротектина и клиническими характеристиками, биохимическими маркерами у новорождённых с врождёнными пороками сердца ( $n = 46$ )

Примечание:  $p < 0,05$  выделены цветом согласно цветовой шкале; гестац. возраст – гестационный возраст; до опер. – до операции; п/o – после операции; с.ж. – сутки жизни; сут. объем – суточный объем; ЭП – энтеральное питание; CALPR – кальпротектин; СРБ – С-реактивный белок; CLDN3 – клаудин-3; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; IMA – ишемией модифицированный альбумин; PGE – простагландин E<sub>1</sub>; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A

Проведен анализ уровней фекального кальпротектина в послеоперационном периоде. Характеристики новорождённых представлены в таблице 26. У новорождённых без НЭК отмечено снижение уровня фекального CALPR после операции в сравнении с уровнем перед операцией (перед операцией 925,1 (564,4-1741,8) *vs* после операции 314,2

(130,9-1354,6) мкг/г,  $p = 0,025$ ) при анализе по критерию Уилкоксона. В подгруппах новорождённых с НЭК значимых различий не выявлено (Рисунок 33).

Таблица 26 – Характеристики новорождённых при взятии образцов кала в послеоперационном периоде

Параметры	НЭК после операции, $n=18$	Группа сравнения, $n=19$	$p$
Срок операции, с.ж.	7 (4-11)	7 (4-12)	0,436
Сутки после операции при взятии образца, из них:	6 (4-10) $n=10$ ; 4 (3-5) $n=8$ ; 12 (8-17) $n=8$	6 (4-7) — —	0,425 — —
Сутки жизни при взятии образца после операции	14 (10-18)	13 (10-17)	0,796
Антибактериальная терапия при взятии образца, $n$ (%)	13 (72,2%)	14 (73,7%)	0,742
Применение ИК при операции, $n$ (%)	14 (77,8%)	15 (78,9%)	1,0
Радикальная операция, $n$ (%)	11 (61,1%)	11 (57,9%)	1,0
Паллиативная операция, $n$ (%)	7 (38,9%)	8 (42,1%)	1,0
Отсроченное закрытие стернотомной раны, $n$ (%)	6 (33,3%)	10 (52,6%)	0,516
Инотропная терапия, $n$ (%)	7 (38,9%)	6 (31,6%)	0,520
Искусственное вскармливание при взятии образца, $n$ (%)	7 (38,9%)	19 (100,0%)	<0,010
Отсутствие ЭП при взятии образца, $n$ (%)	7 (38,9%)	0	0,003

#### Лабораторные данные при взятии образца в послеоперационном периоде

Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	12,0 (10,1-15,8)	13,8 (11,6-17,3)	0,205
С-реактивный белок, мг/л	7,0 (3,0-29,0)	10,0 (6,0-23,0)	0,495
CALPR кала, мкг/г	610,7 (225,5-1577,3)	314,2 (130,9-1354,6)	0,560
CALPR сыворотки, нг/мл	49,8 (37,2-99,3)	62,2 (36,8-115,9)	0,387
i-FABP сыворотки, пг/мл	1820,0 (1025,0-3706,1)	680,3 (355,5-934,9)	0,0001
CLDN3 сыворотки, нг/мл	1,1 (0,3-2,1)	1,9 (1,1-3,4)	0,092
IMA сыворотки, нг/мл	124,6 (98,8-133,1)	90,7 (73,1-131,4)	0,129
VEGF A сыворотки, пг/мл	30,7 (15,6-78,0)	34,6 (28,3-44,8)	0,692

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о пер. – послеоперационный период; с.ж. – сутки жизни; ЭП – энтеральное питание, СРБ – С-реактивный белок, CALPR – кальпротектин; CLDN3 – клаудин-3; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; IMA – ишемией модифицированный альбумин; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А;  $p$  – уровень значимости.

При НЭК в раннем послеоперационном периоде (4 (3-5) сутки после операции) уровень фекального CALPR составил 277,9 (60,8-1126,7) мкг/г, при НЭК в позднем послеоперационном периоде (12 (8-7) сутки после операции) – 1353,4 (375,6-1613,3) мкг/г,  $p=0,203$ . У новорождённых без НЭК (6 (4-7) сутки после операции) уровень фекального CALPR – 314,2 (130,9-1354,6) мкг/г.

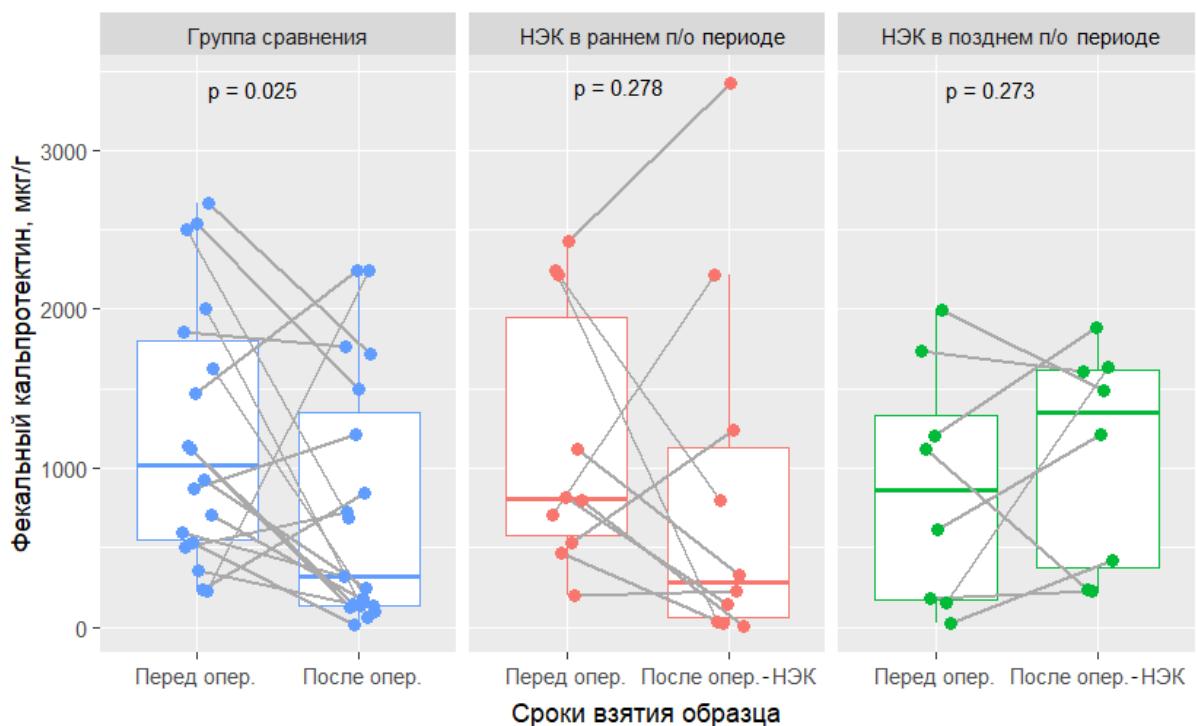


Рисунок 33 – Динамика уровней фекального кальпротектина у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца в зависимости от сроков развития некротизирующего энтероколита

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о – послеоперационный; перед опер. – перед операцией; после опер. – после операции; После опер. - НЭК – после операции при развитии НЭК;  $p$  – уровни значимости по критерию Уилкоксона

После операции у детей с ВПС уровни кальпротектина не отличались при развитии и отсутствии НЭК ( $p = 0,560$ ) (Таблица 24, Рисунок 34). Однако более высоким был уровень у детей с НЭК с синдромом гемоколита ( $n = 7$ , 1635,5 (1548,7-2051,3) мкг/г), чем при НЭК без гемоколита ( $n = 11$ , 226,1 (89,2-564,9) мкг/г,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 34).

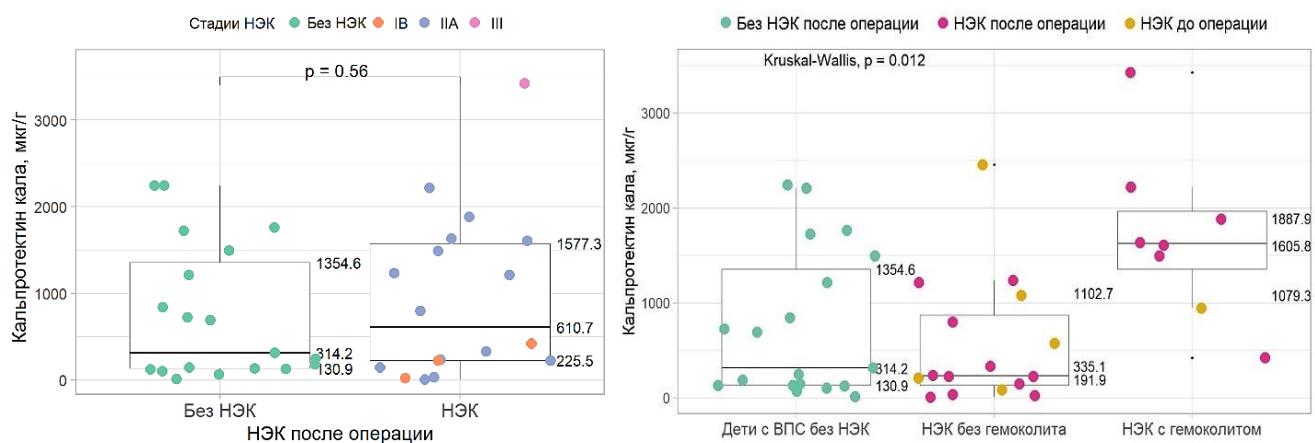


Рисунок 34 – Кальпротектин кала в послеоперационном периоде в зависимости от развития некротизирующего энтероколита, наличия синдрома гемоколита у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца

Примечание: ВПС – врождённый порок сердца; НЭК – некротизирующий энтероколит;  $p$  – уровень значимости по критерию Манна-Уитни

В послеоперационном периоде уровни кальпротектина кала не различались в зависимости от применения ИК во время операции. Также не выявлено различий уровней кальпротектина кала в зависимости от вида оперативного лечения.

Больший уровень CALPR кала в послеоперационном периоде ассоциировался с проведением инотропной терапии на момент взятия образца, большим i-FABP сыворотки крови при взятии образца, синдромом гемоколита (Таблица 27). CALPR кала положительно коррелировал с уровнем i-FABP сыворотки крови ( $r = +0,39$ ,  $p = 0,011$ ), не коррелировал с CALPR сыворотки крови (Рисунок 32), другими биохимическими маркерами, уровнями СРБ и лейкоцитов крови, объёмом ЭП при взятия образца.

Таблица 27 – Факторы, ассоциированные с более высоким уровнем кальпротектина кала в послеоперационном периоде

Предиктор	Многофакторная регрессия			
	Est	Std. Error	t value	p
Intercept	344,13	170,04	2,02	0,050
Инотропная терапия	653,25	271,76	2,40	<b>0,022</b>
Гемоколит	868,86	321,05	2,71	<b>0,011</b>
i-FABP сыворотки крови, пг/мл	0,10	0,05	2,10	<b>0,044</b>

Примечание:  $R^2 = 0,342$ ; F-статистика 6,887, уровень значимости модели 0,001  
НЭК – некротизирующий энтероколит; Est – коэффициент переменной; Std. Error – стандартная ошибка коэффициента; t value – t-статистика ((Est) / Std. Error); p – уровень значимости.

Таким образом, уровень CALPR кала перед оперативным лечением дуктус-зависимых ВПС не являлся предиктором НЭК в послеоперационном периоде. Также не выявлено отличий CALPR при развитии НЭК в дооперационном периоде. Однако уровни CALPR различались в зависимости от пола, субстрата ЭП, усвоения ЭП в дооперационном периоде, проведения антибактериальной терапии на момент взятия образца. После операции уровень CALPR кала не различался в зависимости от развития НЭК, но был более высоким при НЭК с синдромом гемоколита.

Текущий этап исследования подтвердил, что грудное вскармливание до проведения операции оказывает защитное действие в отношении развития НЭК у новорождённых с пороками сердца, зависимыми от функционирования открытого артериального протока. Были идентифицированы биохимические маркеры, имеющие прогностическую значимость относительно возникновения НЭК после хирургического вмешательства: уровни IMA и CLDN3 до операции, а также IMA и соотношения  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  в первые 24 часа после неё. На основе этих данных были разработаны модели для прогнозирования развития НЭК в послеоперационном периоде. Повышенные концентрации IMA и  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ , зарегистрированные после операции, выступили предикторами развития НЭК, что указывает на роль гипоксических факторов в патогенезе заболевания.

Определены биохимические маркеры, характеризующие НЭК в раннем и позднем послеоперационном периоде. НЭК в раннем послеоперационном периоде отличался более высокими уровнями IMA и низкими уровни CLDN3. Высокие уровни i-FABP после операции не являлись предикторами НЭК в раннем послеоперационном периоде и могут быть обусловлены периоперационным реперфузионным повреждением энteroцитов. При НЭК в позднем послеоперационном периоде уровень i-FABP был выше, чем у детей без НЭК (порог отсечения 1637,5 нг/мл, AUC=0,742) и может иметь диагностическую ценность. Уровень CALPR кала перед операцией не являлся предиктором НЭК в послеоперационном периоде, но был значимо выше при НЭК с синдромом гемоколита.

## ГЛАВА 6. АНАЛИЗ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА У НОВОРОЖДЁННЫХ С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМИ ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Проведено исследование микробиома 129 образцов фекалий, полученных от 47 новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС: основную группу составили 19 детей с НЭК, группу сравнения – 28 новорождённых без НЭК. Сбор образцов осуществлялся в следующие временные точки: до проведения оперативного лечения ВПС, в первую неделю после операции, а также на второй и третьей неделях после вмешательства, или же при возникновении НЭК у новорождённых из основной группы. Количество образцов на одного пациента — от 2 до 5 (3 (2-4) образца). Также проведен анализ бактериологических посевов кала, взятых в момент сбора ( $\pm$  3 суток) образцов кала для секвенирования.

### **6.1 Сбор образцов и методы анализа микробиома**

Изучение состава кишечного микробиома проводилось методом высокопроизводительного секвенирования участка V4 гена 16S рРНК прокариот из фекальных образцов. Все результаты были получены после выписки новорождённых и не влияли на выбор лечебной тактики. Средняя глубина секвенирования составила 135 401 прочтение на образец (в пределах от 1 845 до 318 594). В ходе процесса шумоподавления было обработано 17 466 711 прочтений, из которых получено 10 282 816 объединенных последовательностей. Для таксономической идентификации amplicon sequence variant / вариантов ампликонной последовательности (ASV) применялся наивный байесовский классификатор, обученный на базе NCBI 16S RefSeq ([www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/targetedloci/16S\\_process/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/targetedloci/16S_process/)).

Из анализа исключены 23 образца, содержащие более 90% (97,3 (96,1-97,4) %) химерных последовательностей, из них полностью исключены образцы 2 детей (1 ребёнок с НЭК в раннем послеоперационном периоде и 1 ребёнок без НЭК). Примечательно, что 14 из 23 образцов с преобладанием химерных последовательностей, являлись образцами мекония. В оставшихся 106 образцах доля химерных последовательностей составила 16,8 (9,0-35,0) %.

Учитывая различные сроки развития НЭК относительно времени оперативного лечения ВПС, новорождённые разделены на подгруппы: без НЭК ( $n = 27$ , из них образцы

во всех точках взяты у 18 детей), НЭК до операции ( $n = 6$ ), НЭК в раннем послеоперационном периоде ( $n = 8$ ), НЭК в позднем послеоперационном периоде ( $n = 5$ ).

Перед анализом данных была проведена фильтрация ASV — из анализа удалены ASV с количеством прочтений менее 3 в образце в 5% образцов. Таблица ASV, данные аннотации таксономии, метаданные, филогенетическое дерево, полученные в результате применения dada2, были импортированы из QIIME2 в среду RStudio при помощи пакета QIIME2R и сформированы в phyloseq объект для последующего анализа. Для анализа альфа-разнообразия проводился расчет индекса Shannon при помощи пакета phyloseq. Построение кривых разрежения (Рисунок 35), анализ бета-разнообразия микробиома по расстоянию Брея-Кертиса выполнены при помощи пакета MicrobiotaProcess (с применением функции adonis2).

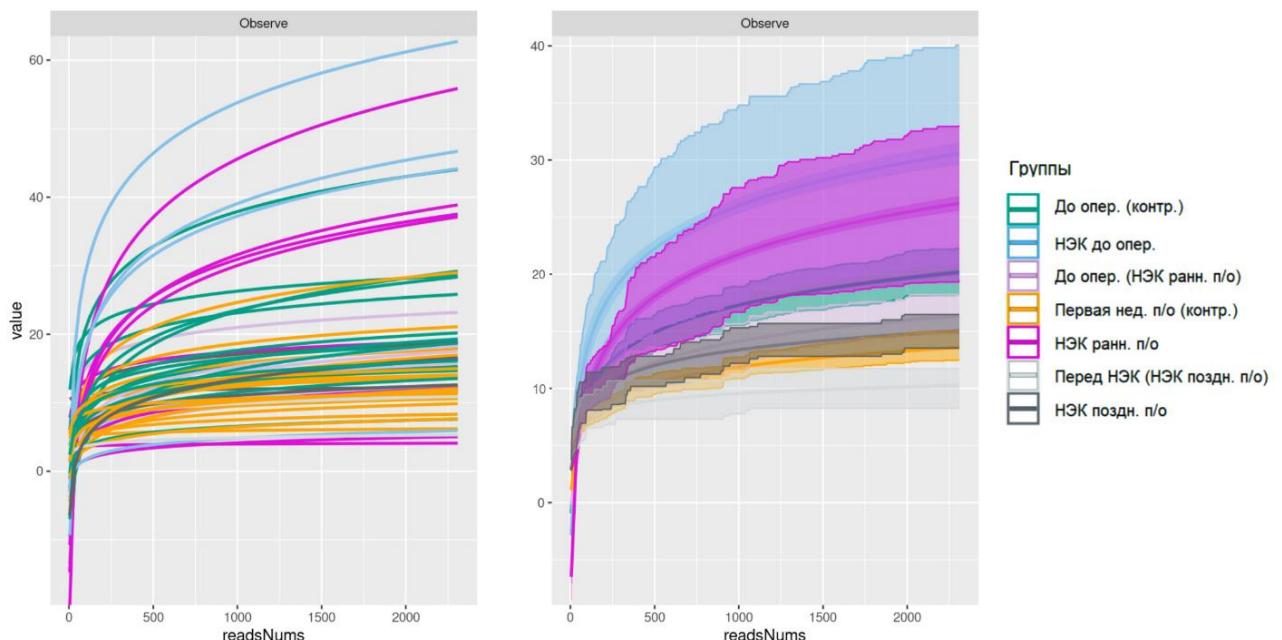


Рисунок 35 – Кривые разрежения данных в подгруппах

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; До опер. (контр.) – до операции у детей без НЭК; НЭК до опер. – при развитии НЭК до операции; До опер. (НЭК ранн. п/о) – до операции у детей с НЭК в раннем послеоперационном периоде; Первая нед. п/о (контр.) – в первую неделю после операции детей без НЭК; НЭК ранн. п/о – при НЭК в раннем послеоперационном периоде; Перед НЭК (НЭК поздн. п/о) – образцы, взятые за 7-12 дней до НЭК в позднем послеоперационном периоде; НЭК поздн. п/о – образцы кала при развитии НЭК; ReadNums – количество прочтений; value – observed ASVs (количество наблюдаемых ампликонных вариантов последовательностей)

Фильтрация метаданных, построение графиков относительного разнообразия выполнены при помощи пакета microViz 0.12.1. Построение тепловой карты по группам выполнено при помощи microbiomeutilities. Построение графиков проводилось с

применением пакета ggplot2. Анализ представленности проводился при помощи метода LEfSe пакета microbiomeMarker, маркерами считались таксоны с  $p < 0,05$ ,  $LDA > = 2$ . Сравнение представленности таксонов между группами проводилось при помощи критерия Манна-Уитни. Сравнение представленности между несколькими группами проводилось при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Анализ с повторными измерениями проводился при помощи ANOVA.

## **6.2 Особенности кишечного микробиома при некротизирующем энтероколите в дооперационном периоде**

У шести доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС НЭК развился в дооперационном периоде на 3 (2–6) день жизни, при этом у двух из них пренатально дуктус-зависимый ВПС не был заподозрен. Подгруппы сопоставимы по клиническим характеристикам, применению антибактериальной терапии (Таблица 28).

Таблица 28 – Особенности состава кишечной микробиоты в дооперационном периоде

Параметры	НЭК до операции, $n=6$	Без НЭК до операции, $n=18$	$p$
<b>Клинические характеристики пациентов</b>			
Гестационный возраст, недели	39,2 (39,1-39,4)	39,0 (38,4-39,9)	0,738
Антибакт. терапия при взятии образца, п	5	6	0,061
Ампициллин/Сульбактам, п	4	5	0,150
Ампициллин+Гентамицин, п	1	0	0,250
Цефуроксим, п	0	1	1,0
Искусственное вскармл. до операции, п	4	4	0,129
Кесарево сечение, п	1	5	1,0
Задержка внутриутробного развития, п	1	1	0,446
Транспозиция магистральных артерий, п	2	10	0,640
Дуктус-зависимый лёгочный кровоток, п	1	5	1,0
Сутки жизни при взятии образца	5 (4-6)	6 (5-7)	0,262
<b>Особенности состава кишечного микробиома</b>			
Индекс Shannon	2,6 (1,9-3,7)	2,7 (2,0-2,9)	0,721
Pseudomonadota, %	12,9 (59,1-54,6)	15,5 (0,9-64,0)	0,974
Bacillota, %	70,9 (39,1-85,6)	56,5 (16,7-94,6)	0,770
Actinomycetota, %	0,8 (0,0-2,1)	0,1 (0,0-1,0)	0,663
Bacteroidota, %	0,1 (0,0-0,1)	0,1 (0,0-2,3)	0,764
Eubacteriales, %	0,2 (0,0-0,6)	0,0 (0,0-0,4)	0,720

## Продолжение таблицы 28

Параметры	НЭК до операции, n=6	Без НЭК до операции, n=18	p
Enterobacteriaceae, %	11,7 (10,4-54,1)	14,5 (0,4-64,0)	0,673
<i>Streptococcus</i> , %	6,4 (0,0-13,7)	1,7 (0,3-10,7)	0,714
<i>Staphylococcus</i> , %	0,4 (0,2-5,1)	1,6 (0,3-15,5)	0,454
<i>Enterococcus</i> , %	35,5 (17,4-42,8)	0,9 (0,1-11,2)	<b>0,015</b>
<i>Veillonella</i> , %	0,2 (0,0-0,7)	0,2 (0,0-8,3)	0,918
<i>Clostridium</i> , %	0,1 (0-0,1)	0 (0-0)	0,302
<i>Clostridioides</i> , %	0 (0-0,0)	0 (0-0,0)	0,554
<i>Bacteroides</i> , %	0 (0-0)	0 (0-1,9)	0,309
<i>Phocaeicola</i> , %	0 (0-0,1)	0 (0-0,2)	1,0
<i>Bifidobacterium</i> , %	0,7 (0,0-1,5)	0 (0-0,4)	0,864
<i>Lactobacillus</i> , %	0,02 (0,0-0,7)	0,0 (0,0-0,0)	<b>0,001</b>
<i>Serratia</i> , %	0 (0-0)	0 (0-0)	0,630
<i>Corynebacterium</i> , %	0 (0-0,1)	0 (0-0)	0,916

Примечание: антибакт. – антибактериальная; вскармл. – вскармливание; НЭК – некротизирующий энтероколит; p – уровни значимости по критерию Манна-Уитни.

Кишечный микробиом обеих подгрупп имел низкое альфа-разнообразие. У новорождённых с НЭК в дооперационном периоде отмечена значимо большая представленность *Enterococcus*, *Lactobacillus* при развитии НЭК (Таблица 28, Рисунок 36). Значимых различий индекса альфа-разнообразия кишечной микробиоты (Shannon, p=0,721), а также различий бета-разнообразия не выявлено (p=0,381). При развитии НЭК в кишечном микробиоме преобладали *Enterococcus* у 3 детей, бактерии семейства Enterobacteriaceae у 2 детей, *Streptococcus* у 1 ребёнка. Отмечена низкая представленность *Bifidobacterium* у новорождённых независимо от развития НЭК в дооперационном периоде.

Результаты, полученные при секвенировании, сопоставимы с данными бактериологических посевов при развитии НЭК в дооперационном периоде. У трёх новорождённых выявлен рост *Enterococcus faecalis*, у одного — *Escherichia coli*, у еще одного — *Streptococcus haemolyticus*, у одного ребёнка роста не выявлено. Таксономический состав микробиома в подгруппах новорождённых в зависимости от сроков развития НЭК представлен на рисунке 36.

### 6.3 Особенности кишечного микробиома при некротизирующем энтероколите после операции

Проведен анализ микробиома 8 новорождённых подгруппы НЭК в раннем послеоперационном периоде в сравнении с составом микробиома в первую неделю после операции у 18 детей без НЭК (Таблица 29, Рисунок 36). Альфа- ( $p=0,897$ ) и бета-разнообразие ( $p=0,185$ ) микробиома не различалось между подгруппами.

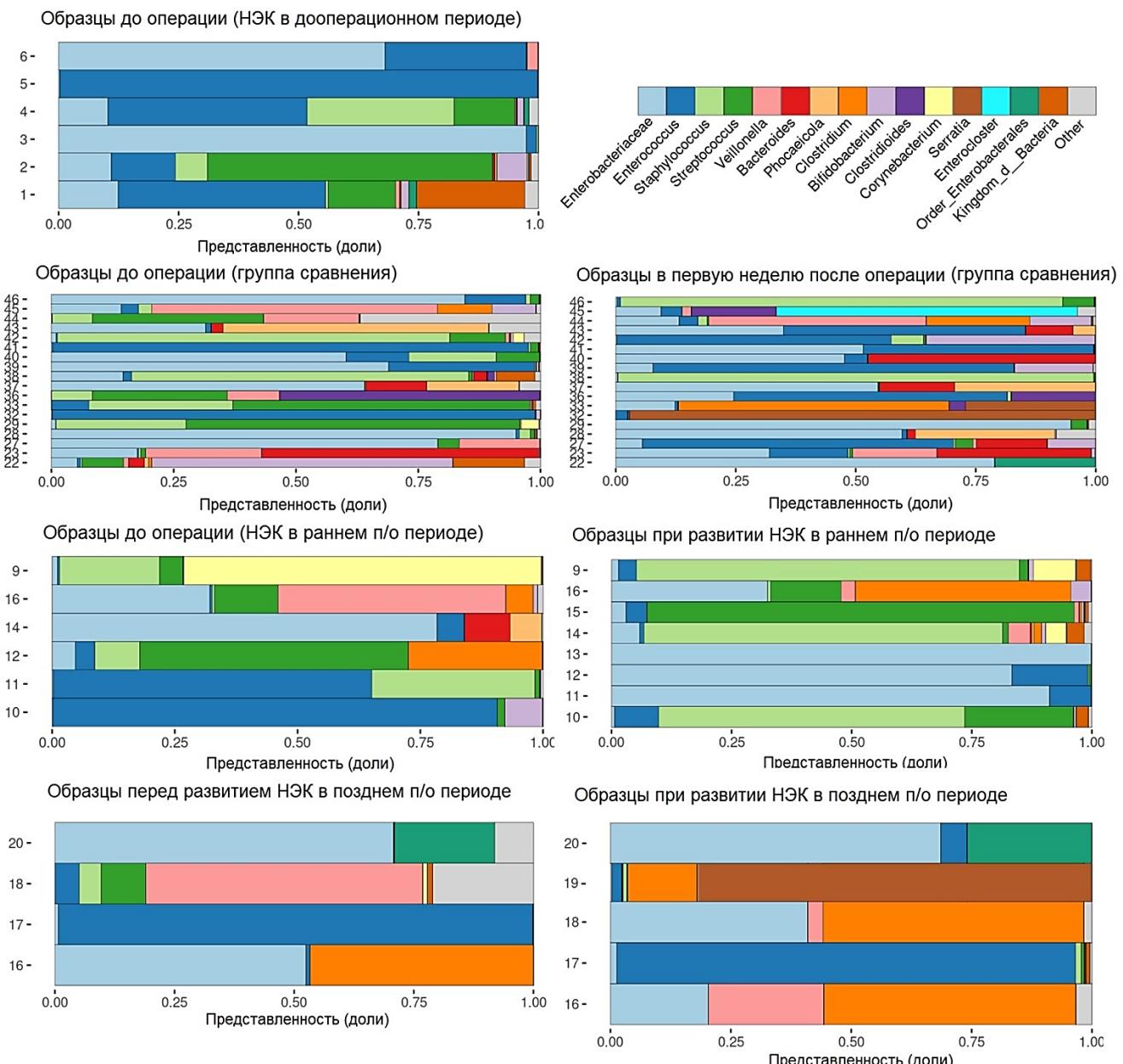


Рисунок 36 – Состав микробиома кишечника в подгруппах  
(роды бактерий, top 15 таксонов)

Примечание: по вертикальной оси представлены идентификационные номера пациентов; НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о период – послеоперационный период

В подгруппе новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС, у которых не развился НЭК, при анализе с учетом повторных измерений установлено значимое снижение представленности бактерий рода *Streptococcus* в раннем послеоперационном периоде по сравнению с дооперационным уровнем. В то же время, среди пациентов подгруппы НЭК в раннем послеоперационном периоде различий не выявлено (Таблица 29, Рисунок 36).

У младенцев с развитием НЭК в раннем послеоперационном периоде состав кишечного микробиома характеризовался преобладанием условно-патогенных бактерий: у трёх детей отмечалось доминирование рода *Staphylococcus*, ещё у трёх — представителей семейства *Enterobacteriaceae*, у одного пациента — рода *Clostridium*, и у одного — *Streptococcus* (Рисунок 36). Согласно результатам линейного дискриминантного анализа (LEfSE), особенностью микробиома при НЭК являлось наличие *Streptococcus* и *Clostridium paraputrifícum*. Также у детей с НЭК отмечена большая представленность *Haemophilus* (однако она была низкой (0,01 (0-0,10) %).

Таблица 29 – Состав кишечного микробиома в раннем послеоперационном периоде

Параметры	НЭК в ранн. п/о, n=8		р повт. измер	Без НЭК, n=18		р повт. измер	р (НЭК vs без)
	до операции	при НЭК		до операции	ранн. п/о		
<b>Клинические характеристики пациентов</b>							
Гест. возраст, нед.	40 (39,9-40,8)	—	—	39,0 (38,4-39,9)	—	—	0,366
Иск. вск. до операции, п	2	—	—	4	—	—	1,0
Кес. сечение, п	2	—	—	5	—	—	1,0
АБТ с 1-3 с.ж., п	4	—	—	7	—	—	0,530
ТМА, п	1	—	—	10	—	—	<b>0,042</b>
Д-з. лёгочн. кровоток, п	4	—	—	5	—	—	0,382
С.ж., взятие образца	5 (4-7)	10 (8-14)	—	6 (5-7)	13 (12-15)	—	0,109
Сут. п/о, взятие образца	—	4 (3-5)	—	—	5 (4-6)	—	0,436
АБТ, взятие образца, п	3	7	—	6	15	—	1,0
<b>Особенности кишечного микробиома</b>							
Индекс Shannon	2,2 (2,1-2,8)	2,3 (1,7-3,0)	0,836	2,7 (2,0-2,9)	2,5 (2,0-2,9)	0,272	0,897
Pseudomonadota, %	2,9 (0,4-25,9)	19,3 (2,8-85,3)	0,536	15,5 (0,9-64,0)	34,9 (8,6-57,2)	0,615	0,856
Bacillota, %	79,0 (35,7-94,4)	73,4 (14,6-88,0)	0,866	56,5 (16,7-94,6)	50,5 (4,9-74,5)	0,589	0,482
Actinomycetota, %	0,7 (0,1-6,1)	0,7 (0-4,7)	0,383	0,1 (0,0-1,0)	0 (0,0,-0,06)	0,917	0,540
Bacteroidota, %	0 (0-0,1)	0 (0-0,1)	0,363	0,1 (0,0-2,3)	0 (0-14,6)	0,780	0,652
Enterobacteriaceae, %	2,9 (0,4-25,3)	19,2 (2,6-85,3)	0,534	14,5 (0,4-64,0)	24,6 (6,7-53,1)	0,957	0,735

## Продолжение таблицы 29

Параметры	НЭК в ранн. п/о, n=8		р повт. измер	Без НЭК, n=18		р повт. измер	р (НЭК vs без)
	до операции	при НЭК		до операции	ранн. п/о		
<i>Streptococcus</i> , %	3,2 (1,0-10,9)	1,5 (0,4-16,6)	0,606	1,7 (0,3-10,7)	0 (0-0,4)	<b>0,028</b>	0,053
<i>Staphylococcus</i> , %	4,8 (0,1-17,6)	0,4 (0,0-66,5)	0,220	1,6 (0,3-15,5)	0 (0,1-0,6)	0,735	0,353
<i>Enterococcus</i> , %	4,7 (1,4-50,0)	4,0 (0,7-8,8)	0,230	0,9 (0,1-11,2)	4,3 (0,7-49,2)	0,485	0,473
<i>Veillonella</i> , %	0 (0-0)	0 (0-1,6)	0,423	0,2 (0,0-8,3)	0 (0,0-0,0)	0,327	0,414
<i>Clostridium</i> , %	0 (0-4,2)	0 (0-0,7)	0,805	0 (0-0)	0 (0-0)	0,295	0,493
<i>Bacteroides</i> , %	0 (0-0,1)	0 (0-0)	0,361	0 (0-1,9)	0(0-5,8)	0,454	0,414
<i>Phocaeicola</i> , %	0 (0-0)	0 (0-0)	0,368	0 (0-0,2)	0 (0-0)	0,844	0,383
<i>Bifidobacterium</i> , %	0,1 (0-0,7)	0,5 (0-0,9)	0,811	0 (0-0,4)	0 (0-0,6)	0,970	0,499
<i>Serratia</i> , %	0 (0-0)	0 (0-0)	NA	0 (0-0)	0 (0-0)	0,228	0,183
<i>Corynebacterium</i> , %	0 (0-0,1)	0 (0-1,1)	0,398	0 (0-0)	0 (0-0)	0,160	0,094
<i>Haemophilus</i> , %	0 (0-0,01)	0,01 (0-0,1)	1,0	0 (0-0)	0 (0-0)	0,654	<b>0,043</b>
<i>Phocaeicola</i> , %	0 (0-1,6)	0 (0-0,1)	0,592	0,03 (0,0-0,2)	0 (0-0,03)	0,133	0,789

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; гест. Возраст – гестационный возраст; д.з. – дуктус-зависимый; иск. вск. – искусственное вскармливание; кес. сечение – кесарево сечение; НЭК – некротизирующий энтероколит; с.ж. – сутки жизни; сут. п/о – сутки после операции; ранн. п/о – ранний послеоперационный период; ТМА – транспозиция магистральных артерий; р повт. измер – уровень значимости при анализе с повторными измерениями до операции *vs* в раннем послеоперационном периоде; р ранн. п/о (без *vs* НЭК) – р при сравнении НЭК и без НЭК в раннем послеоперационном периоде.

У пяти новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС НЭК развился в позднем послеоперационном периоде — на 19 (15–29) сутки после хирургического вмешательства, что соответствовало 26 (23–44) суткам жизни. Сравнительный анализ микробиома, проведенный за 7–12 дней до манифестации НЭК и в момент его развития, не выявил значимых различий показателей альфа-разнообразия кишечной микрофлоры. При развитии НЭК отмечено преобладание *Clostridium* у 2 детей, *Enterococcus* у 1 ребёнка, *Enterobacteriaceae* у 1 ребёнка, *Serratia* у 1 ребёнка (Рисунок 37). При анализе LEfSe микробиом новорождённых за 7-12 до развития НЭК в позднем послеоперационном периоде характеризовался присутствием *Haemophilus*, хотя её представленность была низкой (0,5 (0,06-8,1) %).

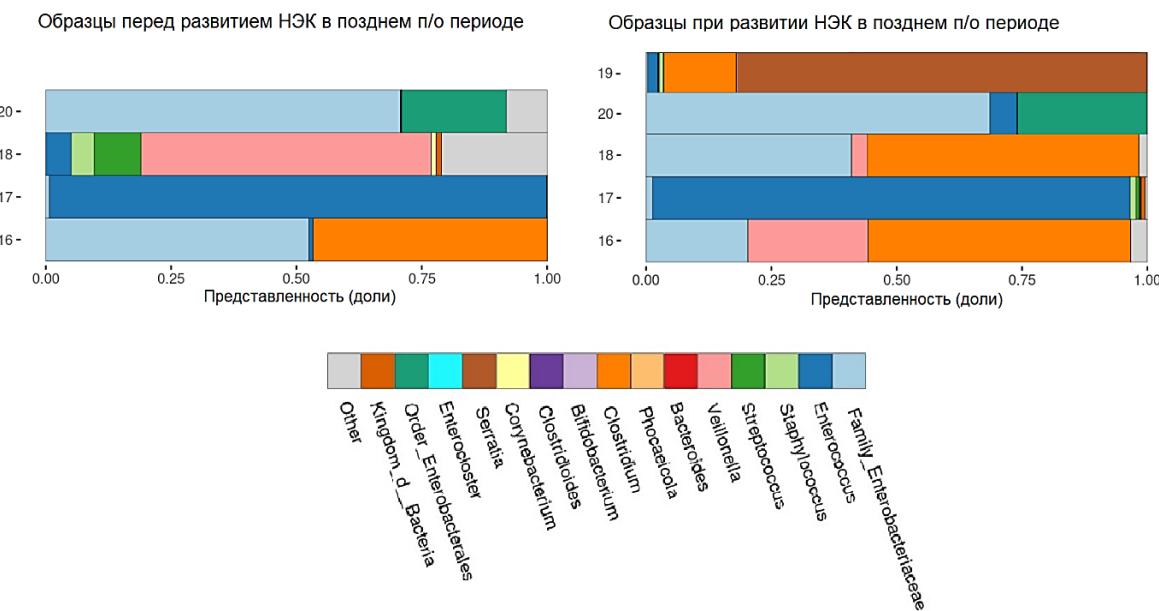


Рисунок 37 – Состав микробиома кишечника за 7-12 дней до развития и при некротизирующем энтероколите в позднем послеоперационном периоде  
(роды бактерий, top 15 таксонов)

Примечание: по вертикальной оси представлены идентификационные номера пациентов; НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о период – послеоперационный период

Таким образом, кишечный микробиом новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС имел низкое альфа-разнообразие независимо от развития НЭК, а также характеризовался низкой представленностью *Bifidobacterium* и преобладанием условно-патогенной микрофлоры (бактерий семейства Enterobacteriaceae, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*). В подгруппах при различных сроках развития НЭК состав микробиома у детей был индивидуален (отмечено преобладание различных родов бактерий при развитии НЭК).

#### 6.4 Факторы, влияющие на состав микробиома в дооперационном периоде

На следующем этапе исследования выполнен анализ состава и разнообразия кишечного микробиома в зависимости от клинических характеристик новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС. Оценка проводилась в общей когорте пациентов независимо от наличия или отсутствия НЭК.

Выполнен анализ кишечного микробиома в зависимости от субстрата ЭП. Бета-разнообразие кишечного микробиома значимо различалось между подгруппами детей, получавших искусственное *vs* грудное / смешанное вскармливание ( $p = 0,004$ ) (Рисунок 38), отличий альфа-разнообразия не выявлено.

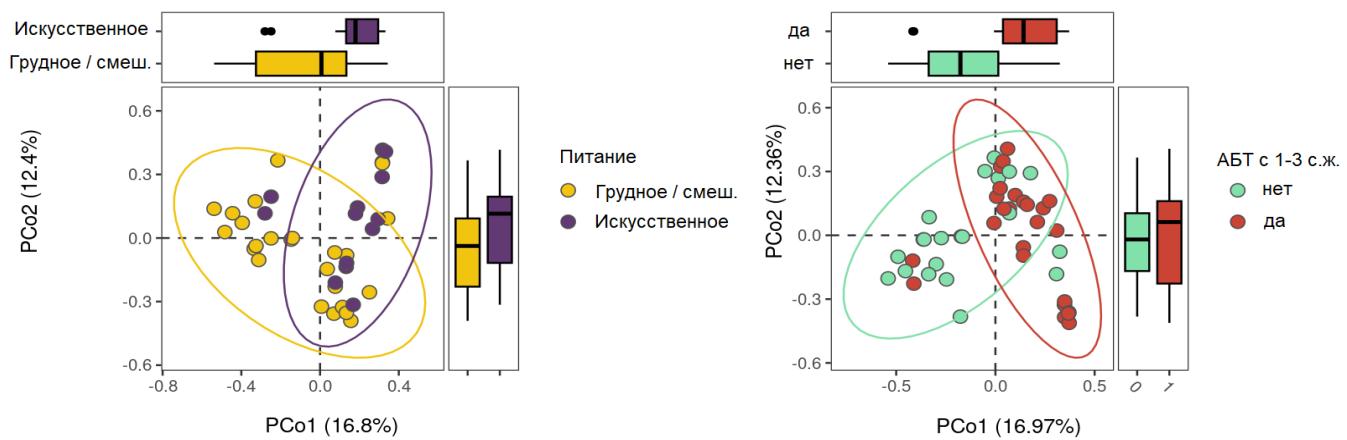


Рисунок 38 – Анализ главных координат на основе меры Брея-Кертиса перед операцией в зависимости от субстрата питания; антибактериальной терапии с 1-3 суток жизни  
Примечание: АБТ с 1-3 с.ж. – проведение антибактериальной терапии с 1-3 суток жизни; смеш. – смешанное вскармливание

Дети, которые получали грудное / смешанное вскармливание, имели большую представленность *Staphylococcus*, меньшую представленность *Enterococcus*. Доля *Bifidobacterium* была низкой независимо от субстрата ЭП (Таблица 30).

Таблица 30 – Состав кишечной микробиоты у новорождённых перед оперативным лечением врождённых пороков сердца в зависимости от субстрата энтерального питания

Параметры	СГМ / смешанное <i>n</i> = 21	Искусственное <i>n</i> = 13	<i>p</i> (кр. Манна-Уитни)
<b>Клинические характеристики пациентов</b>			
Гестационный возраст, недели	39,4 (38,6-41,0)	39,1 (39,0-39,9)	0,722
Сутки жизни при взятии образца	6 (4-7)	7 (5-10)	0,115
АБТ при взятии образца, <i>n</i> (%)	7 (33,3%)	9 (69,2%)	0,076
ЗВУР, <i>n</i> (%)	2 (9,5%)	1 (7,7%)	1,0
Кесарево сечение, <i>n</i> (%)	7 (33,3%)	2 (15,4%)	0,427
НЭК до операции, <i>n</i> (%)	1 (4,8%)	4 (30,8%)	0,056
Дуктус-зав. лёгочный кровоток, <i>n</i> (%)	8 (38,1%)	2 (15,4%)	0,251
TMA, <i>n</i> (%)	8 (38,1%)	7 (53,8%)	0,484
<b>Особенности кишечного микробиома</b>			
Индекс Shannon	2,7 (2,1-3,0)	2,2 (2,0-3,8)	0,807
Pseudomonadota, %	5,3 (0,8-32,6)	21,0 (3,2-69,2)	0,326
Bacillota, %	76,6 (25,7-95,1)	69,0 (20,3-95,5)	0,701
Actinomycetota, %	0,2 (0,0-4,3)	0,5 (0,0-1,0)	0,571
Bacteroidota, %	0 (0,0-0,3)	0,1 (0,0-0,1)	0,583

## Продолжение таблицы 30

Параметры	СГМ / смешанное n = 21	Искусственное n = 13	p (кр. Манна- Уитни)
Enterobacteriaceae, %	4,7 (0,2-32,5)	11,7 (0,2-69,0)	0,420
<i>Streptococcus</i> , %	4,3 (0,8-14,6)	1,7 (0,1-12,7)	0,552
<i>Staphylococcus</i> , %	8,2 (0,4-26,6)	0,1 (0,0-2,6)	<b>0,022</b>
<i>Enterococcus</i> , %	0,6 (0,1-7,6)	12,4 (5,1-33,9)	<b>0,020</b>
<i>Veillonella</i> , %	0,2 (0,0-3,0)	0 (0,0-0,3)	0,266
<i>Clostridium</i> , %	0 (0,0-0,1)	0 (0,0-0,1)	0,793
<i>Bacteroides</i> , %	0 (0,0-0,1)	0 (0,0-0,0)	0,443
<i>Phocaeicola</i> , %	0 (0,0-0,1)	0 (0,0-0,1)	0,156
<i>Bifidobacterium</i> , %	0,1 (0,0-0,5)	0 (0,0-0,5)	0,704
<i>Serratia</i> , %	0 (0-0) (<0,01)	0 (0-0) (<0,01)	0,468
<i>Corynebacterium</i> , %	0 (0-0,1) (<0,01)	0 (0-0) (<0,01)	0,588

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; Дуктус-зав. – дуктус-зависимый; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; НЭК – некротизирующий энтероколит; СГМ – сгущенное грудное молоко; ТМА – транспозиция магистральных артерий; p – уровень значимости по критерию Манна-Уитни.

Выявлены различия бета-разнообразия микробиома перед оперативным лечением ВПС в зависимости от проведения / отсутствия антибактериальной терапии с 1-3 суток жизни ( $p = 0,0004$ ) (Рисунок 38). Альфа-разнообразие в обеих подгруппах было низким (индекс Shannon 2,7 (2,1-3,1) при антибактериальной терапии vs 2,2 (1,9-3,6) при отсутствии терапии в 1-3 сутки жизни,  $p = 0,483$ ). В подгруппе детей, получавших антибактериальную терапию, отмечена тенденция к большей представленности *Enterococcus* (5,7 (0,7-39,6) % vs 1,7 (0,1-12,4) %,  $p = 0,094$ ), меньшей представленности семейства Enterobacteriaceae (2,1 (0,2-15,4) % vs 17,6 (0,2-65,2) %,  $p = 0,092$ ).

Выполнен анализ состава кишечного микробиома перед операцией в зависимости от вида дуктус-зависимого кровотока (Таблица 31, Рисунок 39). Новорождённые с дуктус- зависимым лёгочным кровотоком имели более высокое альфа-разнообразие микробиома, чем при ВПС с дуктус- зависимым системным кровотоком. Также у них выявлены отличия бета-разнообразия ( $p = 0,004$ ); микробиом характеризовался большей представленностью *Staphylococcus*, анаэробных бактерий (*Veillonella*, *Clostridium*), меньшая доля *Enterococcus*, чем у детей с дуктус- зависимым системным кровотоком (Рисунок 39).

Таблица 31 – Особенности состава кишечной микробиоты новорождённых перед коррекцией врождённых пороков сердца в зависимости от вида дуктус-зависимого кровотока

Параметры	Дуктус-зависимый лёгочный кровоток, n = 10	Дуктус-зависимый системный кровоток, n = 10	p (кр. Манна- Уитни)
<b>Клинические характеристики пациентов</b>			
Гестационный возраст, недели	39,8 (39,1-40,3)	39,1 (38,4-39,6)	0,226
Сутки жизни при взятии образца	8 (5-9)	7 (6-10)	0,939
НЭК в дооперационном периоде, n	1	2	1,0
Искусственное вскармливание, n	2	2	1,0
АБТ при взятии образца, n	3	6	0,370
ЗВУР, n	2	1	1,0
Кесарево сечение, n	3	4	1,0
<b>Особенности кишечного микробиома</b>			
Индекс Shannon	3,02 (2,8-3,7)	2,07 (1,9-2,2)	<b>0,012</b>
Pseudomonadota, %	15,3 (4,9-20,2)	10,4 (0,5-67,3)	0,684
Bacillota, %	76,7 (53,1-92,3)	54,9 (21,6-94,6)	0,631
Actinomycetota, %	0,6 (0,1-3,5)	0,1 (0-1,0)	0,307
Bacteroidota, %	0 (0-1,2)	0 (0-0)	0,649
Enterobacteriaceae, %	5,0 (0,1-16,7)	9,8 (0,5-67,3)	0,280
Streptococcus, %	8,9 (0,9-24,3)	1,7 (0,4-12,0)	0,631
Staphylococcus, %	6,4 (1,1-9,0)	0,1 (0,1-0,8)	<b>0,026</b>
Enterococcus, %	2,1 (0,1-4,8)	21,0 (4,7-75,3)	<b>0,038</b>
Veillonella, %	6,9 (0,3-22,7)	0 (0-0,2)	<b>0,009</b>
Clostridium, %	0,1 (0-8,5) (max 44,8)	0 (0-0) (max 0,4)	<b>0,043</b>
Bacteroides, %	0 (0-0,2) (max 56,7)	0 (0-0) (max 12,7)	0,506
Phocaeicola, %	0 (0-0) (max 0,9)	0 (0-0) (max 19,1)	0,180
Bifidobacterium, %	0,1 (0-3,3) (max 61,6)	0,1 (0-0,4) (max 7,7)	0,785
Serratia, %	отсутствует	отсутствует	NA
Corynebacterium, %	0 (0-0,1) (max 1,0)	0 (0-0) (max 72,9)	0,424
Lactobacillus, %	0 (0-0) (max 0,0)	0 (0-0) (max 7,0)	0,080
Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; НЭК – некротизирующий энтероколит; ТМА – транспозиция магистральных артерий; p – уровень значимости по критерию Манна-Уитни.			

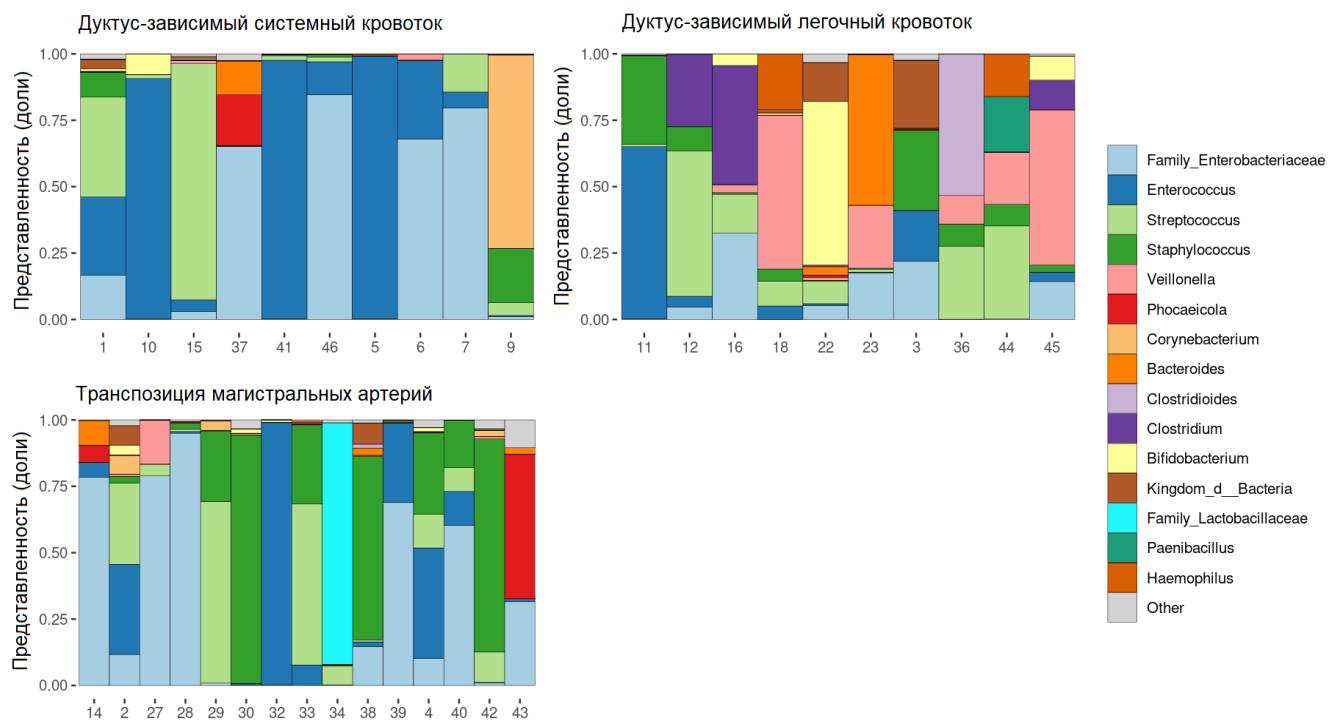


Рисунок 39 – Состав микробиома кишечника перед операцией у пациентов в зависимости от вида дуктус-зависимого кровотока (роды бактерий, top 15 таксонов)  
Примечание: по горизонтальной оси представлены идентификационные номера пациентов

Таким образом, клинические характеристики новорождённых и особенности дооперационного периода, такие как питание, антибактериальная терапия и особенности дуктус-зависимого кровотока, существенно влияли на состав кишечного микробиома перед коррекцией ВПС. Эти различия были более заметны, чем различия между подгруппами в зависимости от возникновения НЭК до операции.

## 6.5 Факторы, влияющие на состав микробиома после операции

Проведен анализ состава и разнообразия кишечной микробиоты до оперативного лечения ВПС и в первую неделю после операции с применением ИК (Рисунок 40). При анализе с повторными измерениями отмечено снижение представленности *Streptococcus* в первую неделю после коррекции ВПС в сравнении с уровнем до операции (0,1 (0-0,5) % vs 2,9 (0,1-10,9) %, p = 0,015) (Таблица 32). Выполнена оценка бета-разнообразия между образцами, взятыми перед операцией и в первую неделю после операции (p = 0,057).

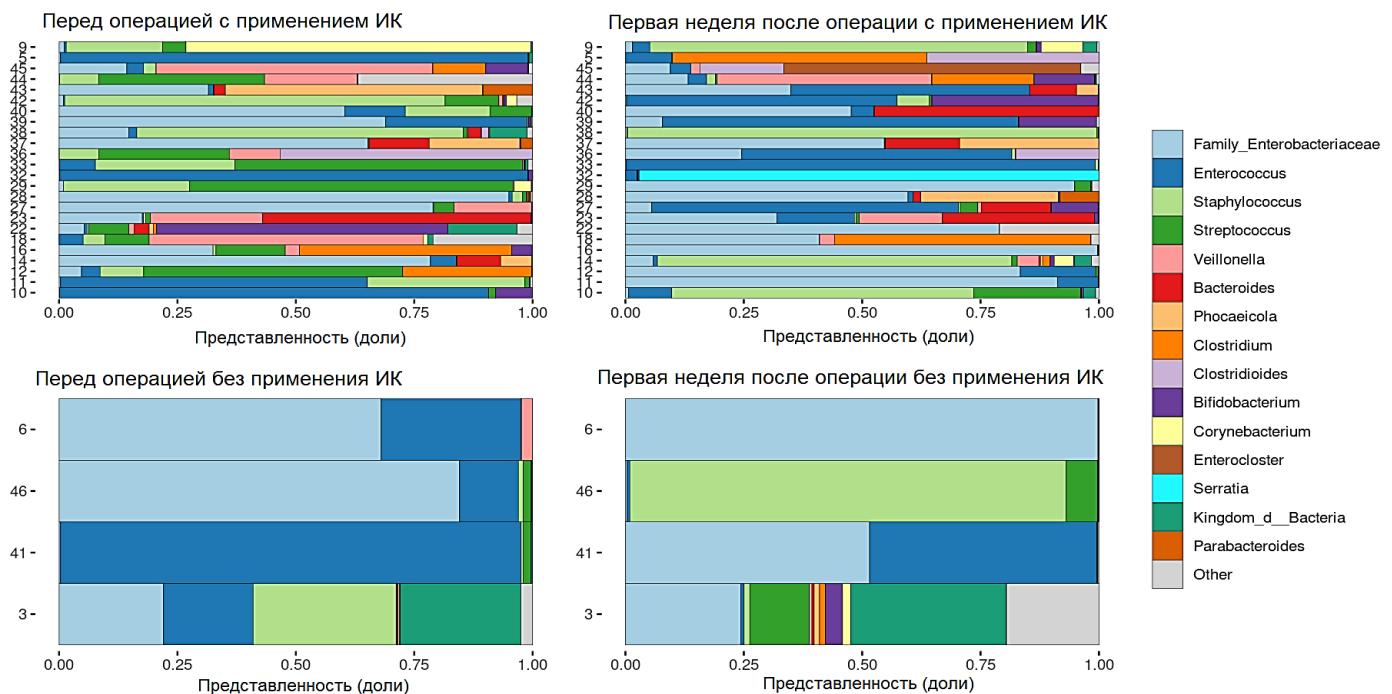


Рисунок 40 – Состав микробиома кишечника перед операцией и в первую неделю после операции (роды бактерий, top 15 таксонов)

Примечание: по вертикальной оси представлены идентификационные номера пациентов;  
ИК – искусственное кровообращение

В первую неделю после операции не выявлено различий альфа- и бета-разнообразия микробиома в зависимости от применения ИК во время операции. В динамике отмечалось снижение альфа-разнообразия, которое было наибольшим перед операцией и наиболее низким на третьей неделе после операции (Рисунок 41).

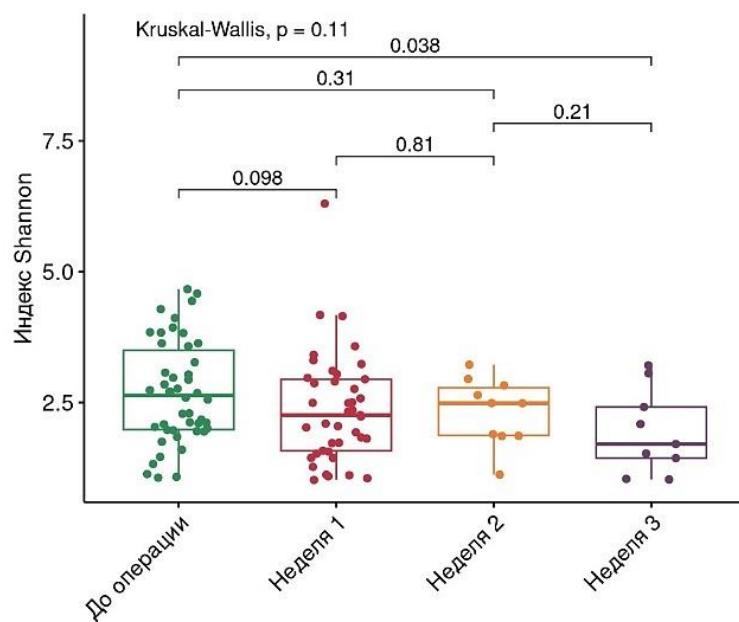


Рисунок 41 – Альфа-разнообразие микробиома кишечника до операции и в динамике в послеоперационном периоде

Таблица 32 – Состав кишечной микробиоты у новорождённых перед операцией и в первую неделю после операции с применением искусственного кровообращения

Параметры	Перед операцией с ИК, n=26	Первая неделя после операции с ИК, n=26	p (с повторн. измер.)
<b>Клинические характеристики пациентов</b>			
Гестационный возраст, недели	39,6 (38,7-40,0)		-
Сутки жизни	5 (4-7)	13 (10-15)	<b>&lt;0,001</b>
Срок операции, сутки жизни	7 (5-10)		-
АБТ до коррекции ВПС, n (%)	11 (21,2%)		-
АБТ при взятии образца, n (%)	10 (38,5%)	21 (80,8%)	-
Сутки после операции при взятии образца	-	5 (4-6)	-
Искусств. вскармл-е до операции, n (%)	7 (13,5%)		-
Кесарево сечение, n (%)	6 (11,5%)		-
ЗВУР, n (%)	1 (1,9%)		-
TMA, n (%)	13 (25,0%)		-
Дуктус-зав. лёгочный кровоток, n (%)	9 (17,3%)		-
<b>Особенности кишечного микробиома</b>			
Индекс Shannon	2,7 (2,1-3,0)	2,4 (1,6-2,9)	0,212
Pseudomonadota, %	9,9 (0,5-32,3)	28,3 (2,6-77,4)	0,246
Bacillota, %	76,7 (25,5-96,8)	60,9 (4,8-85,1)	0,380
Actinomycetota, %	0,2 (0-3,4)	0 (0-0,8)	0,437
Bacteroidota, %	0,1 (0-0,7)	0,1 (0-0,7)	0,911
Enterobacteriaceae, %	2,9 (0,2-32,3)	18,9 (0,9-58,4)	0,355
<i>Streptococcus</i> , %	2,9 (0,1-10,9)	0,1 (0-0,5)	<b>0,015</b>
<i>Staphylococcus</i> , %	2,4 (0,1-19,7)	0,1 (0-0,7)	0,925
<i>Enterococcus</i> , %	0,9 (0,1-7,1)	4,6 (0,3-41,9)	0,803
<i>Veillonella</i> , %	0 (0-2,5)	0 (0-0)	0,169
<i>Clostridium</i> , %	0 (0-0,1)	0 (0-0)	0,633
<i>Bacteroides</i> , %	0 (0-0,2)	0 (0-0,3)	0,554
<i>Phocaeicola</i> , %	0 (0-0,1)	0 (0-0)	0,766
<i>Bifidobacterium</i> , %	0,1 (0-0,5)	0 (0-0,7)	0,927
<i>Serratia</i> , %	0 (0-0)	0 (0-0)	0,328
<i>Corynebacterium</i> , %	0 (0-0,1)	0 (0-0)	0,308
Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; ВПС – врождённый порок сердца; Дуктус зав. – дуктус-зависимый; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; ИК – искусственное кровообращение; Искусств. вскармл-е – искусственное вскармливание; ТМА – транспозиция магистральных артерий; p – уровни значимости при анализе в повторными измерениями.			

При анализе в подгруппах в зависимости от вида операции отмечались различные траектории изменения состава кишечной микробиоты. У детей, которым выполнена паллиативная коррекция ВПС, выявлено снижение представленности *Pseudomonadota* и увеличение *Bacillota* в динамике, в то время как после радикальной коррекции, напротив, выявлено увеличение доли *Pseudomonadota* и уменьшение *Bacillota* (Рисунок 42).

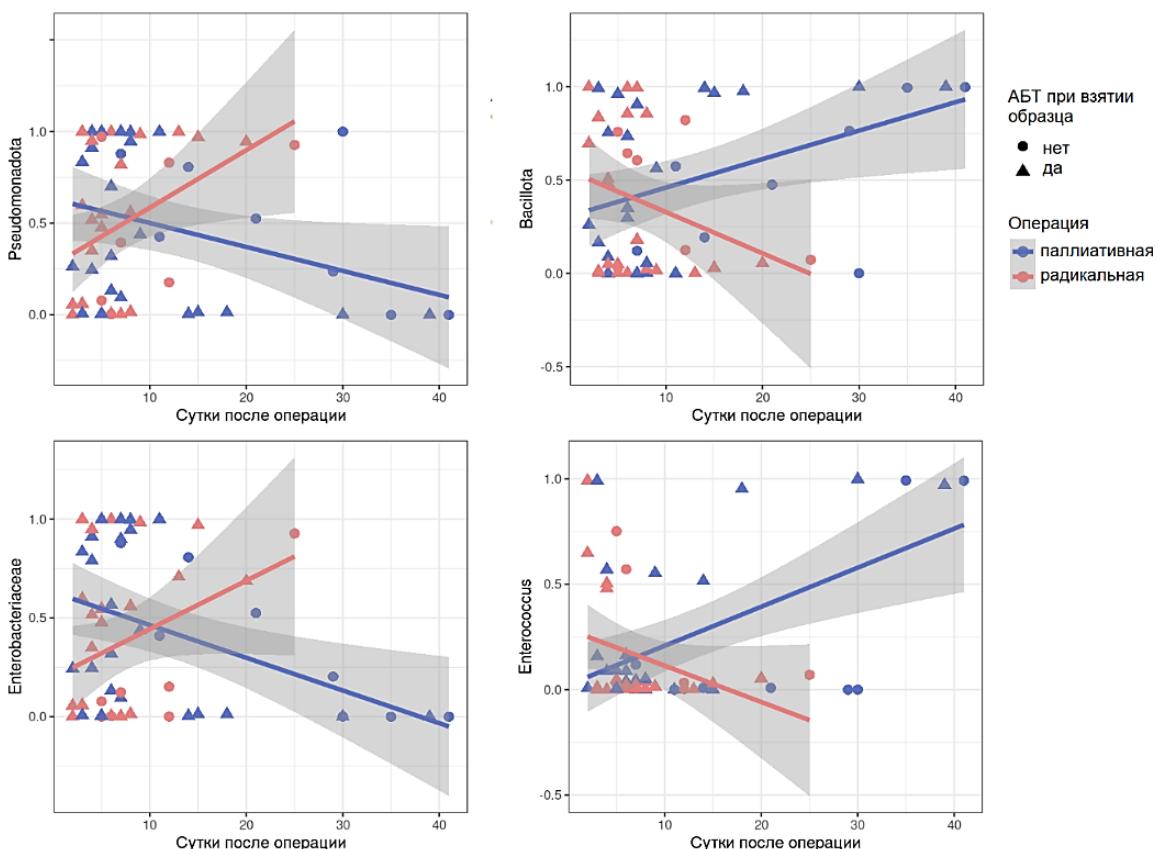


Рисунок 42 – Представленность таксонов в зависимости от вида операции

Примечание: в подгруппах показаны линии регрессии с 95% доверительным интервалом (выделен серым цветом); АБТ – антибактериальная терапия

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о влиянии клинических характеристик, в частности характера ЭП и применения антибактериальной терапии, на микробиоту кишечника у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС в дооперационном периоде. Перед оперативным лечением ВПС состав микробиома у детей с дуктус- зависимым лёгочным кровотоком отличался большим альфа-разнообразием, а также большей представленностью анаэробных бактерий *Clostridium*, *Veillonella*. Развитие НЭК в дооперационном периоде было ассоциировано с значимо большей представленностью *Enterococcus*. При НЭК в раннем послеоперационном периоде не выявлено выраженных отличий микробиома, однако отмечено присутствие *Clostridium paraputrificum*, большая представленность *Streptococcus*, *Haemophilus* (однако доля *Haemophilus* была низкой).

У новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС отмечено низкое альфа-разнообразие кишечного микробиома независимо от развития НЭК, которое было наибольшим перед оперативным лечением ВПС и в динамике снижалось в послеоперационном периоде. Вероятной причиной снижения альфа-разнообразия микробиоты является проведение антибактериальной терапии на ранних этапах после операции, пребывание в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН), а также искусственное вскармливание. Уменьшение бактериального разнообразия на фоне воздействия нозокомиальной микрофлоры может создавать благоприятные условия для колонизации кишечника условно-патогенными микроорганизмами. В подгруппе детей с НЭК в позднем послеоперационном периоде в образцах кала выявлялось преобладание одного или двух родов бактерий. У новорождённых, перенёсших паллиативные операции при ВПС, микробиом кишечника отличался от такового у детей после радикальной коррекции порока. Подобные особенности, вероятно, обусловлены сохраняющимся снижением мезентериального кровотока.

## **6.6 Анализ кишечного микробиома при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорождённых и некротизирующем энтероколите у доношенных детей с дуктус- зависимыми врождёнными пороками сердца**

На следующем этапе исследования выполнен анализ кишечного микробиома еще одной группы риска развития НЭК – недоношенных новорождённых. Наблюдение новорождённых, родившихся в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, проводилось проспективно. Для исследования особенностей кишечной микрофлоры было проведено изучение состава микробиома у недоношенных младенцев и доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС. Исследование проводилось по методологии «случай-контроль» отдельно внутри когорт недоношенных новорождённых и детей с ВПС с учетом факта развития НЭК. Группа доношенных детей с ВПС для данного этапа исследования сформирована дополнительно в целях повышения точности анализа и проведения секвенирования одновременно с образцами недоношенных младенцев (во избежание батч-эффекта) [20].

В течение периода наблюдения рождены 136 недоношенных детей с массой тела менее 1500 г, из них у 33 младенцев (24,3%) отмечено развитие НЭК, причем у 8 новорождённых (5,9%) диагностированы II–III стадии заболевания. У группы 86

недоношенных детей, соответствующих заданным критериям включения, проводился регулярный сбор образцов фекалий каждые 10–14 дней, который продолжался до выписки младенца из стационара или до момента появления симптомов НЭК.

Исследование микробиоты кишечника проведено у 31 недоношенного ребёнка с диагностированным НЭК стадий IВ–III и 31 недоношенного ребёнка без НЭК; а также 14 доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС с НЭК стадий IВ-IIА и 14 доношенных детей с ВПС без НЭК (Таблица 33). У новорождённых с НЭК проводилось исследование образцов, полученных при установлении диагноза ( $\pm 2$  дня), у детей без НЭК – в соответствующие сутки жизни. Группы сравнения подбирались в соотношении 1:1, с учетом гестационного возраста ( $\pm 1$  неделя) и сроков сбора образцов ( $\pm 3$  дня). У детей с ВПС при сопоставлении групп также учитывался временной интервал относительно проведения оперативного вмешательства (до или после операции) и факт использования ИК во время операции (Таблица 33).

Таблица 33 – Группы новорождённых, у которых проводился анализ кишечного микробиома по принципу «случай-контроль»

Когорты новорождённых	Основные группы	Группы сравнения
Недоношенные новорождённые	Группа N1: ранее начало НЭК (с 1 по 7 сутки жизни, n = 19)	Группа C1: дети без НЭК (2–7 сутки жизни, n = 19)
	Группа N2: позднее начало НЭК (13–34 сутки жизни, n = 12)	Группа C2: дети без НЭК (11–36 сутки жизни, n = 12).
Доношенные новорождённые с дуктус- зависимыми ВПС	Группа H1: дети с НЭК (n=14)	Группа H2: дети без НЭК (n=14)
Примечание: ВПС – врождённый порок сердца; НЭК – некротизирующий энтероколит.		

#### Клинические характеристики групп новорождённых

Группы недоношенных детей сопоставимы по гестационному возрасту, полу, массе тела при рождении, стадии НЭК представлены в таблице 34. С учётом высокого риска неонатального сепсиса у недоношенных новорождённых с массой тела менее 1500 г [123], всем детям обеих подгрупп была назначена антибактериальная терапия в первые три дня жизни. Перечень показаний для назначения терапии представлен в таблице 35.

Хирургическое лечение проведено семи недоношенным детям с НЭК стадий IIВ–III и у двух пациентов с ранее перенесённой стадией IIА. В одном случае необходимость операции была вызвана стенозом кишечника с образованием рубца, в другом — спаечной

кишечной непроходимостью на фоне ранее выполненного перитонеального диализа.

Таблица 34 – Клинические характеристики недоношенных новорождённых

Подгруппы детей	N1, n=19	C1, n=19	p	N2, n=12	C2, n=12	p	p N1 vs N2
Начало НЭК, с.ж.	4 (2-6)	-	-	15 (13-20)	-	-	<0,01
Стадии НЭК, n							
IB	5	-	-	0	-	-	0,128
IIA	10	-	-	9	-	-	0,274
IIB	1	-	-	3	-	-	0,272
III	3	-	-	0	-	-	0,265
Взятие образца, с.ж.	4 (3-7)	4 (3-7)	0,727	14 (12-17)	17 (12-21)	0,111	<0,01
АБТ при взятии образца, n (%)	19 (100%)	18 (94,7%)	1,0	4 (33,3%)	5 (41,7%)	1,0	<0,01
Гестационный возраст, нед	29 1/7 (27 6/7-30 3/7)	29 6/7 (27 6/7-30 1/7)	0,599	29 2/7 (25 6/7-31 3/7)	28 2/7 (26 6/7-30 1/7)	0,795	0,967
Масса тела, г	990 (660-1360)	1110 (990-1330)	0,438	940 (679-1362)	1040 (915-1198)	0,624	0,598
ЭНМТ, n (%)	10 (52,6%)	7 (36,8%)	0,515	7 (58,3%)	6 (50,0%)	1,0	1,0
ЗВУР, n (%)	5 (26,3%)	7 (36,8%)	0,728	5 (41,7%)	2 (16,7%)	0,371	0,447
Мальчики, n (%)	10 (52,6%)	13 (68,4%)	0,508	5 (41,7%)	6 (50,0%)	1,0	0,716
Кес. сеч., n (%)	16 (84,2%)	17 (89,5%)	1,0	12 (100%)	12 (100%)	1,0	1,0
б. Апгар, 1 мин	6 (5-7)	6 (5-7)	0,831	6 (5-7)	6 (5-7)	0,691	0,657
б. Апгар, 5 мин	7 (7-8)	7 (7-8)	0,293	7 (7-8)	7 (6-8)	0,707	0,779
Хориоамнионит, n (%)	3 (15,8%)	5 (26,3%)	0,693	5 (41,7%)	4 (33,3%)	1,0	0,206
Презклампсия, n (%)	10 (52,6%)	5 (26,3%)	0,184	4 (33,3%)	5 (41,7%)	1,0	0,461
АБТ с 1-3 с.ж., n (%)	19 (100%)	18 (94,7%)	1,0	12 (100%)	12 (100%)	1,0	1,0
Инотропная терапия в 1-3 с.ж., n (%)	5 (26,3%)	3 (15,8%)	0,693	3 (25,0%)	3 (25,0%)	1,0	1,0
ГЗ ОАП, n (%)	5 (26,3%)	4 (21,1%)	1,0	0	1 (8,3%)	1,0	0,128
Начало ЭП СГМ, n (%)	9 (47,4%)	7 (36,8%)	0,743	5 (41,7%)	5 (41,7%)	1,0	1,0

Примечание: подгруппы недоношенных детей с НЭК (N1 – раннее начало НЭК (1-7 сутки жизни), подгруппа N2 – позднее начало НЭК (13-34 сутки жизни)) и без НЭК (подгруппы сравнения: C1 – для подгруппы N1, C2 – для подгруппы N2). АБТ – антибактериальная терапия; ГЗ ОАП – гемодинамически значимый открытый артериальный проток; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; кес. сеч. – кесарево сечение; НЭК – некротизирующий энтероколит; с.ж. – сутки жизни; СГМ – сцеженное грудное молоко; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении; ЭП – энтеральное питание; ХА – хориоамнионит; ХД – хориодецидуит; АМГ – аминогликозиды; РЕН – пенициллины; р – уровень значимости.

Таблица 35 – Показания к назначению антибактериальной терапии в 1–3 сутки жизни недоношенных новорождённых с массой тела менее 1500 г, n (%)

Показания к назначению АБТ	Новорождённые с НЭК, n = 31	Новорождённые без НЭК, n = 31	p
Хориоамнионит у матери	8 (25,8%)	9 (29,0%)	1,0
Нейтропения менее 1000 / мкл в 1 с.ж	3 (9,7%)	3 (9,7%)	1,0
Повышен уровень СРБ ч/з 12 ч после рождения	13 (41,9%)	11 (35,5%)	0,795
Нарастание уровня СРБ в динамике	1 (3,2%)	3 (9,7%)	0,612
Лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$ в 1 с.ж.	0	2 (6,4%)	0,492
Врождённая пневмония (при отсутствии выше указанных причин)	5 (16,1%)	2 (6,4%)	0,425
Раннее начало НЭК (при отсутствии выше указанных причин)	1 (3,2%)	0	1,0
Из общего числа детей группы – врождённая пневмония	10 (32,3%)	8 (25,8%)	0,780

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; НЭК – некротизирующий энтероколит; с.ж. – сутки жизни; СРБ – С-реактивный белок; p – уровень значимости.

Новорождённые, у которых НЭК развился позже (на 13–34 сутки жизни, n = 12), к моменту заболевания перенесли большее число курсов антибактериальной терапии, чем дети с ранним началом НЭК (1 (1–2) vs 0 (0–1) курсов соотв., p < 0,001). В этой подгруппе чаще возникала необходимость в усилении или смене стартовой антибактериальной терапии, назначенной при развитии НЭК. При НЭК с поздним началом чаще сохранялся пневматоз кишечной стенки при повторных УЗИ, требовалась большая длительность энтеральной паузы (Таблица 36).

Таблица 36 – Особенности течения некротизирующего энтероколита у недоношенных новорождённых с массой тела при рождении менее 1500 г

Подгруппы детей	N1, n=19	C1, n=19	p	N2, n=12	C2, n=12	p	p N1 vs N2
Оперативное лечение НЭК, n (%)	5 (26,3%)	-	-	4 (33,3%)	-	-	0,704
Длительность ЭП паузы, сутки	11 (10-15)	-	-	19 (12-30)	-	-	<b>0,048</b>
Сохранялся пневматоз при повторных УЗИ, n (%)	8 (42,1%)	-	-	10 (83,3%)	-	-	<b>0,032</b>
Усиление / смена стартовой АБТ НЭК, n (%)	6 (31,6%)	-	-	9 (75,0%)	-	-	<b>0,029</b>

## Продолжение таблицы 36

Подгруппы детей	N1, n = 19	C1, n = 19	p	N2, n = 12	C2, n = 12	p	p N1 vs N2
Курсы АБТ (всего) до выписки, n (%)	2 (1-3)	1 (1-3)	0,380	4 (2-6)	2 (1-4)	0,026	<b>0,036</b>
ПКВ при выписке, нед	37 4/7 (37 1/7-42 4/7)	38 2/7 (37 1/7-39 1/7)	0,988	42 1/7 (39 4/7-46 4/7)	38 4/7 (37 2/7-39 3/7)	0,002	<b>0,022</b>
Летальный исход, n (%)	1 (5,3%)	0	1,0	0	0	1,0	1,0

Примечание: подгруппы недоношенных детей с НЭК (N1 – раннее начало НЭК (1-7 сутки жизни), подгруппа N2 – позднее начало НЭК (13-34 сутки жизни)) и без НЭК (подгруппы сравнения: C1 – для подгруппы N1, C2 – для подгруппы N2). АБТ – антибактериальная терапия; ПКВ – постконцептуальный возраст; ЭП – энтеральное питание; p – уровень значимости.

Проанализированы особенности раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых, нуждавшихся в хирургическом лечении НЭК (n=9), а также у детей с НЭК стадий IV–IIА, которым проводилось консервативное лечение (n=22). Младенцы, у которых в дальнейшем развились хирургические стадии НЭК, были в более тяжелом состоянии при рождении. Это проявлялось в более низком гестационном возрасте (25 6/7 (25 5/7–27 6/7) недель по сравнению с 29 6/7 (28 6/7–31 2/7) недель, p < 0,001) и меньшей массе тела при рождении (660 (630–705) г против 1140 (986–1387) г, p = 0,001). Также отмечались более низкие значения по шкале Апгар на первой (5 (3–5) против 6 (6–7), p < 0,001) и пятой минутах жизни (7 (5–7) против 7 (7–8), p = 0,035). Матери новорождённых с хирургическими стадиями НЭК чаще нуждались в антибактериальной терапии в предродовом периоде (у 4 матерей против 1, p = 0,017). Младенцы, которым в последующем потребовалось оперативное лечение НЭК, чаще нуждались в коррекции или замене стартовой антибиотикотерапии, начатой в первые 1-3 суток жизни (8 детей против 6, p = 0,008).

Исследуемые группы доношенных младенцев с дуктус-зависимыми ВПС демонстрировали сопоставимые показатели гестационного возраста и возраста на момент сбора образцов. Распределение стадий НЭК было следующим: 3 ребёнка имели стадию IV, а 11 – стадию IIА. НЭК диагностирован у двух новорождённых в предоперационном периоде и у 12 детей – после хирургического вмешательства. У двух младенцев пневматоз кишечной стенки обнаружен в первые сутки после операции; у них для анализа были использованы образцы кала, взятые перед коррекцией ВПС.

Среди доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС, у которых развился НЭК, наблюдалась статистически значимо более низкая масса тела при рождении (3110 (2802-3617) г по сравнению с 3740 (3267-3812) г,  $p = 0,029$ ). Этим детям также требовалось проведение большего количества курсов антибактериальной терапии в течение всего периода госпитализации (3 (2–4) курса против 1 (1–2) курса,  $p < 0,001$ ).

У недоношенных новорождённых с массой тела при рождении менее 1500 г НЭК протекал более тяжело по сравнению с доношенными детьми, имеющими дуктус-зависимые ВПС. Это проявлялось в удлиненной энтеральной паузе (12 (10-18) дней против 10 (5-12) дней,  $p = 0,012$ ) и более высокой частоте оперативного лечения НЭК (5,9% от общего числа недоношенных детей против 0,5% от общего числа детей с дуктус-зависимыми ВПС, согласно данным первого этапа исследования,  $p = 0,035$ ). Длительное течение НЭК у недоношенных младенцев ассоциировалось с более тяжёлым соматическим статусом при рождении и в раннем неонатальном периоде.

### Результаты анализа кишечного микробиома

Во всех изученных когортах наблюдалось низкое альфа-разнообразие кишечного микробиома. Не было обнаружено статистически значимых расхождений в показателях индекса Шеннона между сравниваемыми когортами ( $N1$  vs  $C1$ ,  $N2$  vs  $C2$ ,  $H1$  vs  $H2$ ). Вместе с тем, наблюдалась тенденция к снижению альфа-разнообразия микробиоты кишечника в образцах, взятых в более поздние сутки жизни.

Уменьшение показателей альфа-разнообразия было обусловлено доминированием в ряде образцов одного-двух таксонов бактерий, на долю которых приходилось до 50–100% всей микробной популяции. Среди наиболее часто встречающихся микроорганизмов были представители родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, а также представители семейства Enterobacteriaceae (Рисунок 43, А). У недоношенных детей, получавших антибактериальные препараты при взятии образцов, выявлены выраженные различия в структуре микробиоты по показателям бета-разнообразия (PERMANOVA:  $F = 24,5$ ;  $R^2 = 0,219$ ;  $p = 0,001$ ; Рисунок 43, Б). Большее альфа-разнообразие (2,0 (0,8–2,8) по сравнению с 1,2 (0,8–1,5),  $p = 0,004$ ) обусловлено увеличением доли представителей условно-патогенной флоры. Закономерностей влияния различных антибиотиков на формирование микробиома выявить не удалось.

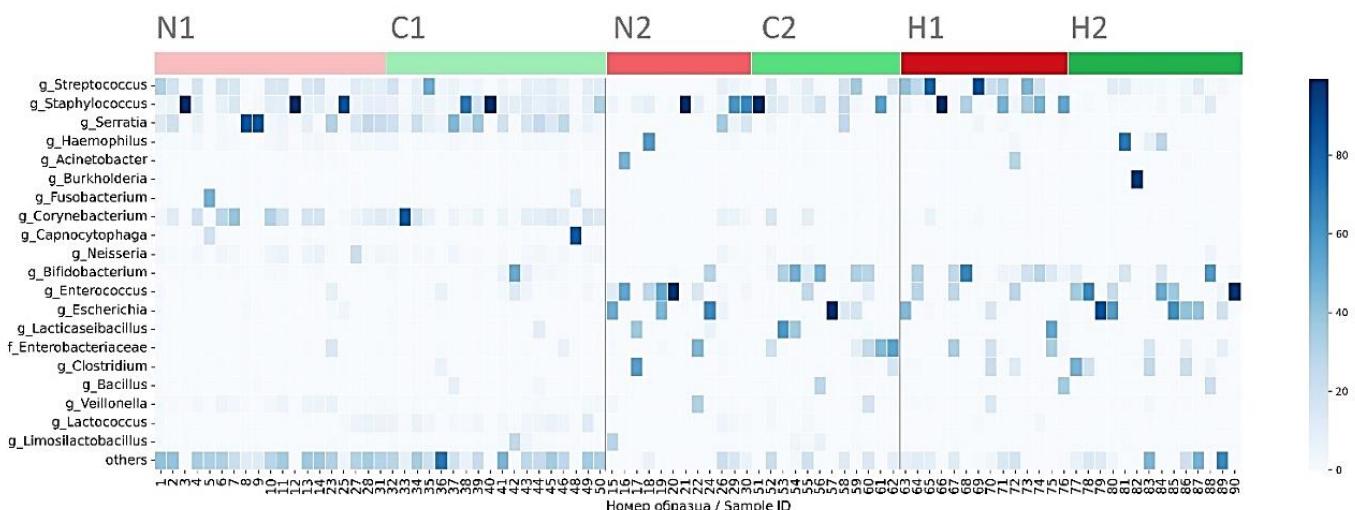


Рисунок 43 (А) – Тепловая карта представленности (%) родов бактерий в образцах кала новорождённых различных групп

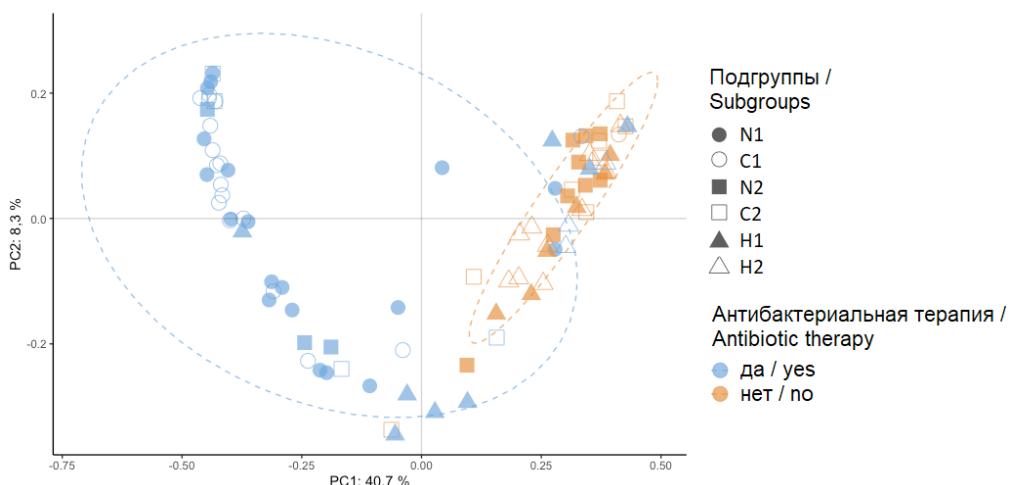


Рисунок 43 (Б) – Анализ главных координат по матрице расстояний невзвешенного UniFrac анализа

Примечание: N1 – недоношенные новорождённые с ранним началом НЭК (1-7 с.ж.);  
C1 – недоношенные новорождённые без НЭК (2-7 с.ж.); N2 – недоношенные новорождённые с поздним началом НЭК (13-34 с.ж.); C2 – недоношенные новорождённые без НЭК (11-36 с.ж.);  
H1 – доношенные новорождённые с дуктус-зависимыми ВПС и НЭК; H2 – доношенные новорождённые с дуктус- зависимыми ВПС без НЭК; ВПС – врождённый порок сердца;  
НЭК – некротизирующий энтероколит; с.ж. – сутки жизни

Исследование состава кишечной микрофлоры у недоношенных новорождённых не позволило идентифицировать бактерии, относительные изменения численности которых выступали бы в качестве универсального биомаркера развития НЭК. Тем не менее, при сравнении представителей различных таксонов были выявлены специфические паттерны.

В когортах новорождённых, у которых биологический материал был получен на более ранних временных отрезках (группы N1 и C1), преобладали бактерии родов *Staphylococcus*, *Serratia* и *Corynebacterium* (Рисунок 43, А). Данное явление, вероятно,

обусловлено тем, что на начальных этапах неонатального периода кишечная микробиота находится в стадии становления. В условиях интенсивной терапии и применения антибиотиков, колонизация кишечника может преимущественно осуществляться оппортунистическими микроорганизмами.

У недоношенных детей с ранним развитием НЭК (подгруппа N1) по сравнению с контрольной группой (C1) наблюдалось общее обеднение микробного сообщества кишечника, это проявлялось в снижении относительной численности родов *Enterococcus*, *Lacticaseibacillus* и *Clostridium* (Рисунок 44). Кроме того, реже встречались бактерии, участвующие в поддержании метаболического равновесия микробиома, включая *Fusobacterium*, *Limosilactobacillus*, *Blautia*, *Brevibacterium*, *Carnobacterium*, *Lactococcus*, *Phocaeicola*. Подобные изменения указывают на нарушение микробного баланса и возможное снижение защитного потенциала кишечной микрофлоры у детей с ранним началом НЭК.

В более поздние сроки наблюдения — у недоношенных новорождённых из подгрупп N2 и C2, а также у доношенных детей с ВПС (группы H1 и H2) — микробный состав кишечника характеризовался увеличением доли ранних колонизаторов, таких как *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus* (Рисунок 43, А). На второй–третьей неделях жизни микробиота недоношенных младенцев по своему составу приближалась к профилю кишечного микробиома доношенных детей. Это проявлялось более выраженным присутствием бактерий родов *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Lacticaseibacillus* и *Enterococcus*. В то же время у недоношенных с поздним развитием НЭК (подгруппа N2) было отмечено заметное снижение доли представителей *Bifidobacterium* ( $p = 0,027$ ) и *Streptococcus* ( $p = 0,037$ ) по сравнению с детьми сопоставимого гестационного возраста без признаков заболевания (подгруппа C2) (Рисунок 44).

В период появления заболевания у недоношенных детей с поздним развитием НЭК (подгруппа N2) в микробиоме кишечника наблюдалось заметное преобладание представителей рода *Enterococcus* по сравнению с новорождёнными с более ранним НЭК (подгруппа N1). Так, медианная доля *Enterococcus* составила 7,8% (0,1–46,2%) в группе N2 против 0% (0–0,2%) в группе N1 ( $p = 0,0004$ ). При этом между группами сравнения с более ранним (C1) и более поздним (C2) сроками взятия образцов существенных различий в уровне *Enterococcus* не зафиксировано ( $p = 0,897$ ).

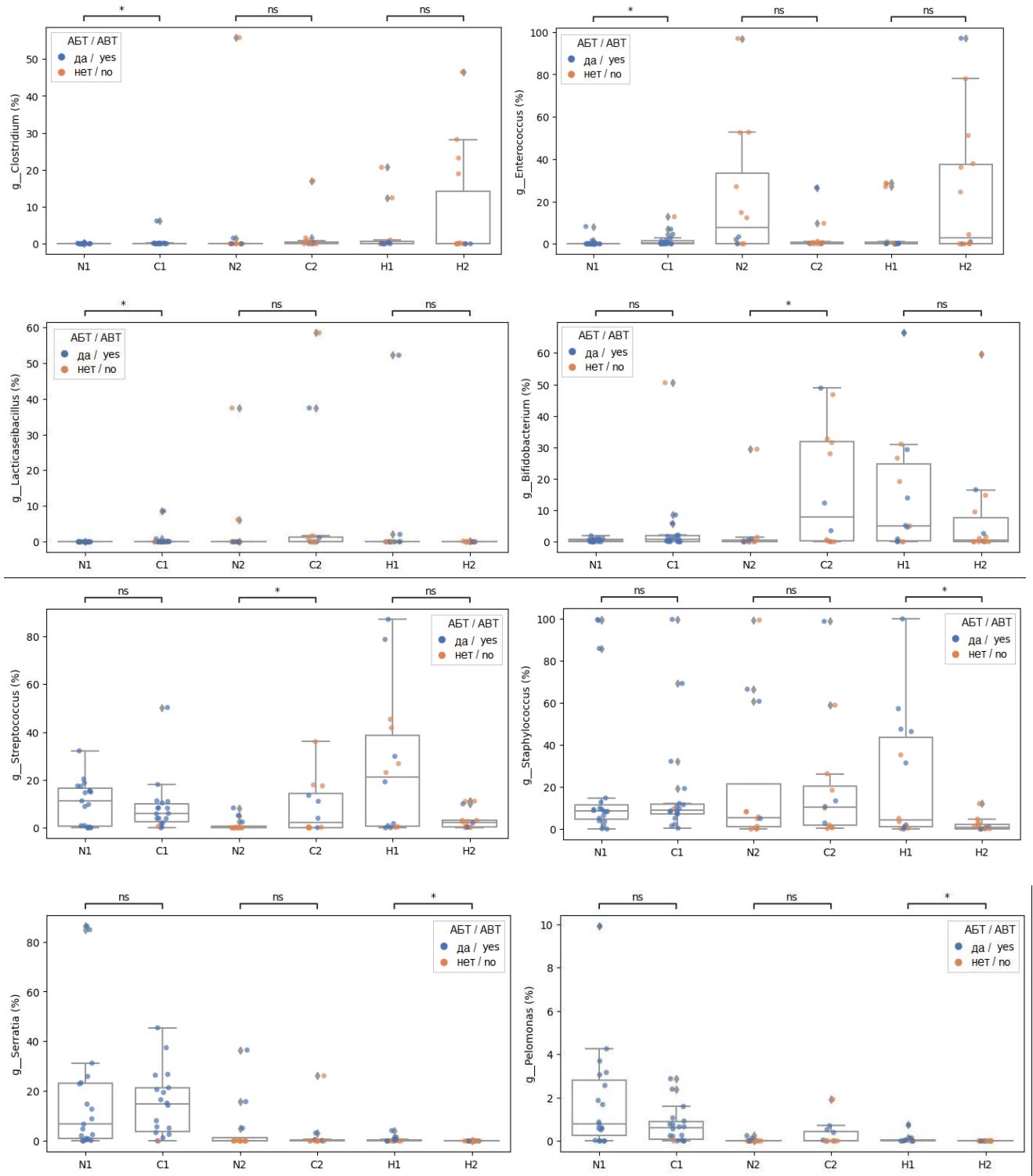


Рисунок 44 – Представленность родов бактерий в группах новорождённых

Примечание: N1 – недоношенные новорождённые с ранним началом НЭК (1-7 с.ж.);  
 С1 – недоношенные новорождённые без НЭК (2-7 с.ж.); N2 – недоношенные новорождённые с поздним началом НЭК (13-34 с.ж.); С2 – недоношенные новорождённые без НЭК (11-36 с.ж.);  
 H1 – доношенные новорождённые с дуктус-зависимыми ВПС и НЭК; H2 – доношенные новорождённые с дуктус- зависимыми ВПС без НЭК; ВПС – врождённый порок сердца;

НЭК – некротизирующий энтероколит; с.ж. – сутки жизни

Отдельно выполнен анализ у доношенных детей с ВПС в зависимости от развития НЭК («случай-контроль»). В группе доношенных новорождённых с ВПС и НЭК (группа Н1) в сравнении с пациентами без НК (группа Н2) отмечалось статистически значимое увеличение численности бактерий родов *Staphylococcus* ( $p = 0,029$ ), *Serratia* ( $p = 0,011$ ), *Pelomonas* (в том числе *Roseateles*) ( $p = 0,017$ ), *Methylobacterium* ( $p = 0,017$ ) и *Nitrincola* ( $p = 0,017$ ) (Рисунок 44)

Таким образом, при анализе групп недоношенных новорождённых выявлено, что микробиота кишечника при НЭК характеризуется сниженной представленностью потенциально полезных бактерий — *Bifidobacterium*, *Lacticaseibacillus* и *Limosilactobacillus*. Особенно выражено это при раннем начале НЭК. Течение НЭК при раннем дебюте у недоношенных новорождённых характеризовалось лучшей эффективностью стартовой антибактериальной терапии и более быстрой регрессией пневматоза стенки кишечника. В то же время, при более позднем проявлении НЭК необходимость модификации первичной антибактериальной терапии возникала чаще. Это может быть обусловлено компрометированной ранней колонизацией кишечника, что проявляется в сокращении количества полезных бактерий, увеличении доли условно-патогенных микроорганизмов и потенциальному развитию антибиотикорезистентности. При позднем дебюте НЭК у недоношенных новорождённых микробиом характеризовался большей долей *Enterococcus*, что сопровождалось более частой необходимостью смены стартовой антибактериальной терапии, а также меньшей представленностью *Bifidobacterium*.

У доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС микробиом кишечника отличался низким разнообразием, а при развитии НЭК отмечалось преобладание условно-патогенных бактерий (включая *Streptococcus* и *Staphylococcus*), что соотносится с результатами динамического анализа состава микробиома на предыдущем этапе исследования.

## ГЛАВА 7. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЁННОГО С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМ ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА

Представлено описание случая рецидивирующего течения НЭК ПА стадии после коррекции ВПС у новорождённого мальчика с правопредсердным изомеризмом (Таблица 37, Рисунок 45), которому выполнено формирование системно-лёгочного шунта на 14 сутки жизни [109]. Ребёнок рожден на 40 неделе гестации, течение беременности проходило на фоне анемии.

Таблица 37 – Клинические характеристики новорождённого

<p>Вес и рост при рождении: 3430 г, 50 см. Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах: 7 и 8 баллов</p>	
Анатомия ВПС (по данным МСКТ, ЭХО-КГ)	Неопределенное сформированное праворасположенное сердце. Единственный желудочек (ЕЖ) сердца, общий атриовентрикулярный клапан, полная несбалансированная форма. Единое предсердие. Двойное отхождение сосудов от ЕЖ. Мальпозиция сосудов. Стеноз устья правой лёгочной артерии. Две верхних полых вены. Тотальный аномальный дренаж лёгочных вен в добавочную левую верхнюю полую вену, супракардиальный тип необструктивный вариант.
Сопутствующие аномалии (по МСКТ, УЗИ)	Смещение трахеи и пищевода к позвоночнику, сужение трахеи до 4 x 2 мм на уровне брахиоцефального ствола. Печень занимает оба подреберья. Аспления. Отхождение чревного ствола (ЧС) и верхней брыжеечной артерии (ВБА) от брюшной аорты (Ao) одним устьем? Нисходящая Ao справа от позвоночника
Операция	Формирование правостороннего системно-лёгочного шунта по Blalock-Taussig 3,5 мм

Примечание: МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ЭХО-КГ – эхокардиография; УЗИ – ультразвуковое исследование.

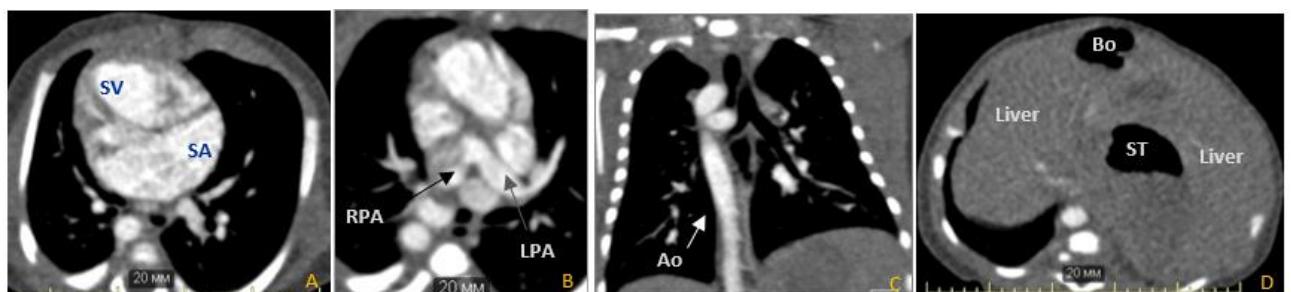


Рисунок 45 – Данные компьютерной томографии новорождённого

Примечание: А – Единственный желудочек (SV), единое предсердие (SA). В – Стеноз устья правой лёгочной артерии (RPA), левая лёгочная артерия (LPA). С – Нисходящая аорта (Ao) справа от позвоночника. D – Печень (Liver) занимает оба подреберья, аспления; желудок (ST), участок кишки (Bo)

С рождения ребёнок получал инфузию алпростадила 30 нг/кг/мин. В дооперационном периоде в респираторной, инотропной и вазопрессорной терапии не нуждался. ЭП начато с 1 суток жизни по 10 мл из рожка сцеженным грудным молоком с докормом смесью для недоношенных детей (с целью повышения дотации энергии и белка в предоперационном периоде). С 5 суток начата дотация обогатителя грудного молока. С 6 суток при объёме ЭП по 50 мл 8 раз в сутки отмечалось умеренное вздутие живота, далее объём ЭП без увеличения. На 9 сутки жизни в общем анализе крови гемоглобин 147 г/л (анемия лёгкой степени), остальные показатели в пределах референсных значений. При микробиологическом исследовании кала на 10 сутки жизни роста микроорганизмов нет, при микробиологическом исследовании посева со слизистой полости рта выявлен обильный рост *Staphylococcus hominis*.

Уровни биохимических маркеров перед оперативным лечением ВПС: i-FABP 1930,0 пг/мл, CLDN3 – 1,3 нг/мл, CALPR сыворотки крови 120,2 нг/мл, IMA 130,4 нг/мл, VEGF A 60,3 пг/мл.

На 14 сутки жизни ребенку выполнено формирование правостороннего СЛШ по Blalock-Taussig 3,5 мм. Во время операции выявлен правопредсердный изомеризм. Особенности течения операции: длительность искусственного кровообращения 105 мин, пережатие аорты во время операции не проводилось, длительность ИВЛ после операции 95 часов. При поступлении из операционной уровень лактата 3,6 ммоль/л, Р(а-v)CO<sub>2</sub>/C(v-a)O<sub>2</sub> 1,6. Периоперационно с целью профилактики проводилось введение цефуроксима 150 мг/кг/сут 3 раза в сутки.

Через 45 мин после окончания операции отмечено ухудшение состояния ребёнка со снижением SpO<sub>2</sub> до 50% и снижением артериального давления до 58/28 мм. рт. ст., в связи с чем требовалось увеличение объёма инотропной и вазопрессорной терапии (доза норадреналина max. 0,4 мкг/кг/мин, адреналина 0,3 мкг/кг/мин, добутамина 5 мкг/кг/мин). Максимальный уровень лактата артериальной крови в первые сутки после операции 8,4 ммоль/л. Учитывая отрицательную динамику состояния, выполнена рестернотомия, ревизия переднего средостения. При ревизии шунт без деформаций, проходим, дисфункции шунта не выявлено. Выполнена диастаз стернотомной раны.

Закрытие стернотомной раны было выполнено в первые сутки послеоперационного периода. Терапия инотропными и вазопрессорными препаратами и ИВЛ требовались на протяжении 4 дней после операции.

*Первый эпизод НЭК.* В послеоперационном периоде сохранялось диастолическое обеднение мезентериального кровотока, что проявлялось повышенными значениями индекса резистентности: в верхней брыжеечной артерии RI = 1,05, в брюшной аорте RI более 1,0. В первые сутки после операции на фоне отсутствия ЭП по желудочному зонду отошло 6 мл застойного отделяемого. При УЗИ ОБП выявлены признаки НЭК ПА – пневматоз, утолщение кишечной стенки до 2 мм, отсутствие перистальтики. На рентгенограмме свободного газа в брюшной полости нет. Уровни биохимических маркеров при первом эпизоде НЭК (первые сутки после операции): i-FABP 4423,9 пг/мл, CLDN3 – 0,5 нг/мл, CALPR сыворотки крови 198,3 нг/мл, IMA 124,6 нг/мл, VEGF A 19,8 пг/мл. Уровень кальпротектина кала 1740,6 мкг/г.

В течение двух суток после операции отмечалось нарастание лейкоцитоза, нейтрофилёза, СРБ, умеренная тромбоцитопения (Таблица 38).

Таблица 38 – Результаты общего анализа крови и данные уровня С-реактивного белка новорождённого (первый эпизод некротизирующего энтероколита)

Параметры	9 с.ж.	Сутки после операции						
		1 (15 с.ж.) НЭК	2	3	4	5	6	7
			Течение НЭК ПА					
Гемоглобин, г/л	147	171	148	135	134	148	157	154
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,95	5,54	4,85	4,39	4,38	4,83	5,19	5,11
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	559	154	144	152	158	208	263	289
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13,4	19,5	24,7	18,7	11,1	12,7	17,6	18,4
Миелоциты, %	–	–	–	–	1	–	1	–
П/я нейтрофилы, %	–	11	9	–	1	0	2	2
С/я нейтрофилы, %	25	66	80	79	50	40	35	41
Эозинофилы, %	3	–	–	–	1	9	2	2
Моноциты, %	16	13	3	7	10	13	11	26
Лимфоциты, %	53	10	8	14	37	37	49	30
НИ	–	0,14	0,10	–	0,14	–	0,12	0,05
СРБ, мг/л	4	78	181	61	38	21	16	16

Примечание: НИ – нейтрофильный индекс; НЭК – некротизирующий энтероколит; п/я – палочкоядерные; с/я – сегментоядерные; с.ж. – сутки жизни; СРБ – С-реактивный белок. Значения вне референсного интервала выделены жирным шрифтом.

Со следующих суток после операции, учитывая течение НЭК, эмпирически проведена смена антибактериальной терапии на ампициллин+сульбактам, со вторых суток после операции терапия усиlena метронидазолом. При посеве желудочного содержимого на 5 сутки после операции выявлен обильный рост *Enterococcus faecalis*

(чувствителен к ампициллину, гентамицину, ванкомицину), при микробиологическом исследовании кала роста не выявлено. На 7 сутки после операции пациент переведен из ОРИТ на отделение патологии новорождённых.

На 7 сутки после операции отмечено нарастание лейкоцитоза; при посеве мазка из зева выявлена *Escherichia coli* (чувствительна к пиперациллину+тазобактаму, гентамицину, резистентна к ампициллину+сульбактаму). В динамике сохранялся очаговый пневматоз кишечной стенки, в связи с чем проведена смена терапии на пиперациллин+тазобактам и гентамицин (завершена на 14 сутки после операции).

С 12-х суток после операции новорождённому начата дотация воды, с 13-х суток — ЭП смесью на основе гидролизата сывороточного белка, а с 22-х суток — питание сцеженным грудным молоком. На 25-е сутки ребёнок переведён в палату к матери (Рисунок 46).

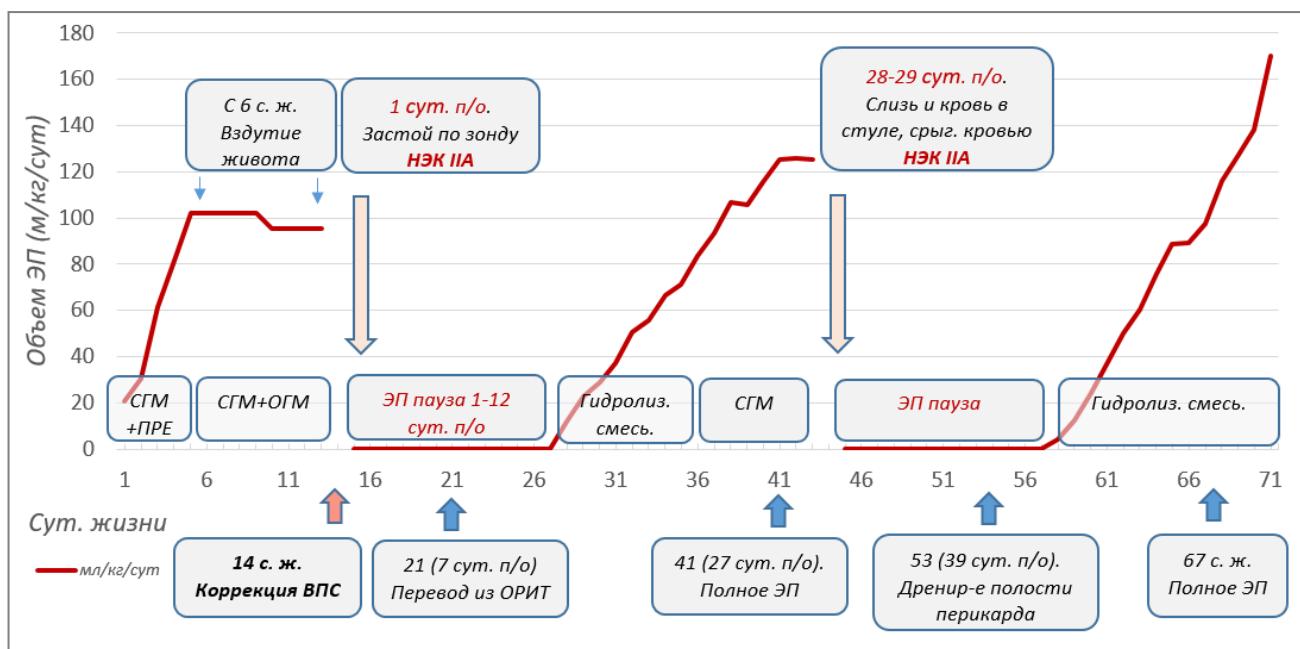


Рисунок 46 – Динамика объёма энтерального питания новорождённого

Примечание: ВПС – врождённый порок сердца; дренир-е – дренирование; НЭК – некротизирующий энтероколит; СГМ – сцеженное грудное молоко; ОГМ – обогатитель грудного молока; ПРЕ – смесь для недоношенных новорождённых; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; сут. п/о – сутки после операции; с.ж. – сутки жизни; гидролиз. смесь – смесь на основе гидролизата сывороточного белка; ЭП – энтеральное питание

*Второй эпизод НЭК.* На 28 сутки после операции при ЭП сцеженным грудным молоком с докормом смесью на основе гидролизата сывороточного белка по 70 мл 8 р/сут отмечено появление слизи и крови в стуле, беспокойство ребёнка. При объективном обследовании живот мягкий, умеренно вздут, умеренно болезненный при пальпации, перистальтика выслушивается. Начата энтеральная пауза. На следующие сутки ребёнок

однократно срыгнул с примесью бурой крови. При УЗИ выявлены дилатация кишечных петель до 13-15 мм, пневматоз кишечной стенки, перистальтика снижена. На рентгенограмме свободного воздуха в брюшной полости нет (Рисунок 47). По данным общего анализа крови (ОАК) выявлен нейтрофилёз 60%, уровень СРБ в норме. В динамике ОАК без воспалительных изменений (Таблица 39).

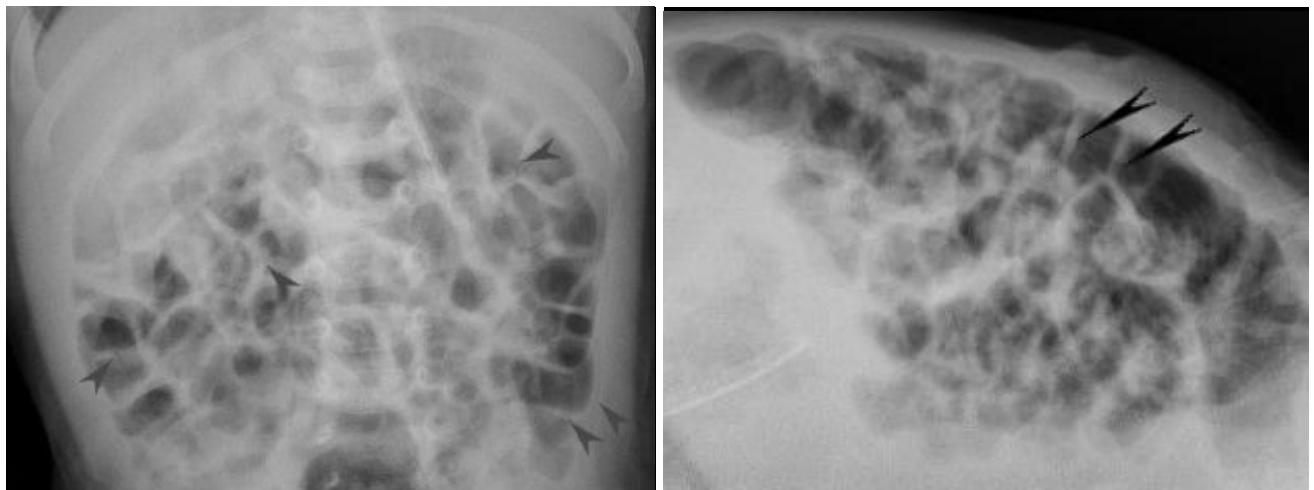


Рисунок 47 – Рентгенограммы брюшной полости при втором эпизоде некротизирующего энтероколита – прямая и боковая проекции. Стрелками отмечены участки пневматоза

Таблица 39 – Результаты общего анализа крови и данные уровня С-реактивного белка во время второго эпизода некротизирующего энтероколита у новорождённого

Параметры	Сутки после операции			
	26	29 Рецидив НЭК	32	36
Гемоглобин, г/л	<b>136</b>	<b>132</b>	<b>139</b>	155
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	<b>4,61</b>	<b>4,45</b>	<b>4,66</b>	5.24
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	461	554	<b>139</b>	331
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,6	9,7	<b>13,6</b>	8,8
П/я нейтрофилы, %	–	–	–	1
С/я нейтрофилы, %	27	<b>60</b>	20	19
Эозинофилы, %	3	4	3	1
Базофилы, %	–	–	–	1
Моноциты, %	<b>13</b>	8	10	11
Лимфоциты, %	57	28	67	67
СРБ, мг/л	4	1		1

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит; п/я – палочкоядерные; с/я – сегментоядерные; СРБ – С-реактивный белок. Значения вне референсного интервала выделены жирным шрифтом.

Уровни биохимических маркеров при втором эпизоде НЭК: i-FABP 1765,4 пг/мл, CLDN3 – 1,6 нг/мл, CALPR сыворотки крови 14,3 нг/мл, IMA 124,6 нг/мл, VEGF A 65,5 пг/мл. Уровень CALPR кала 1605,8 мкг/г.

На 34 сутки после операции выявлен гидроперикард, заподозрен посткардиотомический синдром. Ограничен объём инфузационной терапии до 100 мл/кг/сут, начата гормональная терапия преднизолоном 2 мг/кг/сут внутривенно. На 39 сутки после операции проведена фенестрация, дренирование полости перикарда. В послеоперационном периоде в течение 5 суток проводилась терапия цефуроксимом. Через 12 суток энтеральной паузы (на 3 и 4 сутки после дренирования полости перикарда) начата дотация воды энтерально. На 15 сутки после дебюта НЭК начато ЭП смесью на основе гидролизата сывороточного белка. К 25 суткам после рецидива НЭК (53 сутки после коррекции ВПС) достигнут полный объём ЭП. Ребёнок выписан домой на 55 сутки после операции.

#### Результаты анализа микробиоты кишечника методом секвенирования

В дооперационном периоде на 7 сутки жизни преобладали бактерии рода *Veillonella* (44,9%), к 14 суткам их доля снизилась до 3,1% (Рисунок 48). На 7 и 14 сутки жизни в микробиоме сохранялись бактерии *Escherichia / Shigella* (38,8% и 24,8% соотв.).

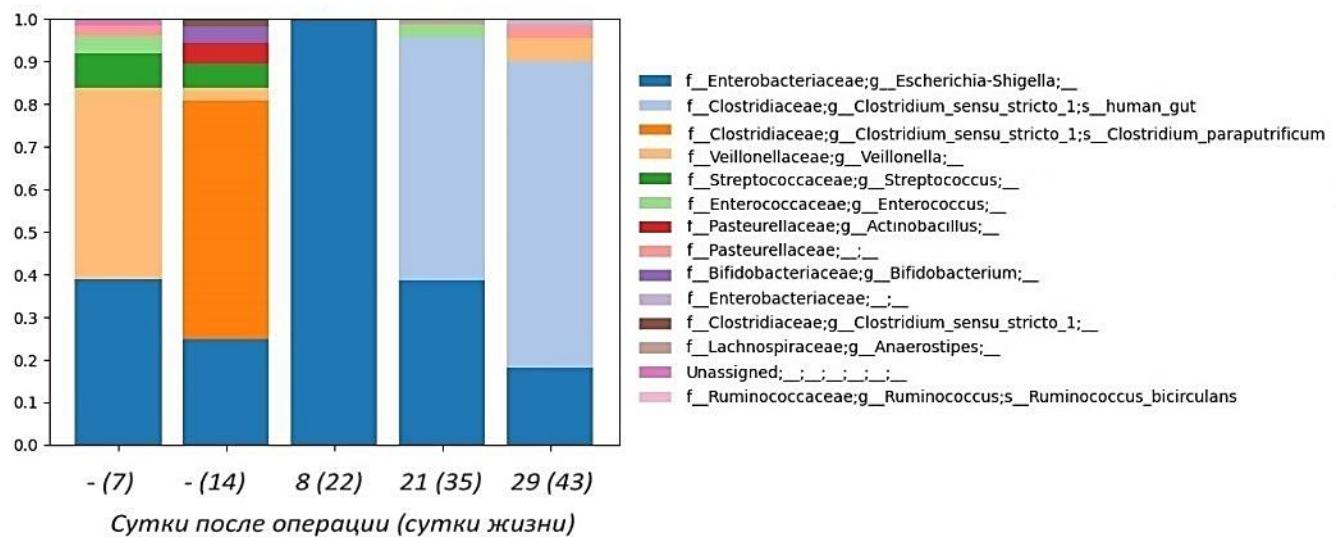


Рисунок 48 – Динамика микробиома кишечника у новорождённого

В дооперационном периоде на фоне питания сцеженным грудным молоком доля бактерии рода *Bifidobacterium* была низкой (3,8%). На 14 сутки жизни непосредственно перед первым эпизодом НЭК отмечено преобладание *Clostridium sensu stricto I* (57,8%),

представленных *Clostridium paraputrificum* (56,1%) (Рисунок 48).

К 8-м суткам послеоперационного периода (22-й день жизни) на фоне проведённой антибактериальной терапии ампициллином+сульбактамом (1–7-е сутки после операции) и метронидазолом (2–6-е сутки после операции), было зафиксировано снижение уровня альфа-разнообразия кишечного микробиома. Отмечена смена микробного пейзажа: исчезновение бактерий *Bacillota* и выраженное нарастание доли бактерий класса Gammaproteobacteria с 29,6% до 99,8%.

После завершения антибактериальной терапии (на 14 сутки после операции) вновь отмечено нарастание доли *Clostridium sensu stricto I* на 21 и 29 сутки после оперативного лечения ВПС (35 и 43 сутки жизни) - 56,9% и 72,0% соответственно.

Ко времени повторного эпизода НЭК, зафиксированного на 29 сутки после хирургического вмешательства (43-й день жизни), микробный состав кишечника характеризовался преобладанием бактерий рода *Clostridium sensu stricto I*, доля которых достигала 72,0% (Рисунок 48). В микробиоте вновь присутствовали представители рода *Veillonella* (5,3%), однако их количество существенно снизилось по сравнению с предоперационным уровнем — 44,9% на 7 сутки жизни. *Clostridioides difficile* в образцах не обнаружено. По данным бактериологических посевов, роста бактерий в образцах фекалий не выявлено. Отсутствие роста, вероятно, обусловлено преобладанием анаэробных микроорганизмов, которые нельзя выявить рутинно.

Эпизоды НЭК у ребёнка с гетеротаксией, перенёсшего паллиативную коррекцию ВПС, развились на разном «преморбидном» фоне. Первый эпизод дебютировал в раннем послеоперационном периоде на фоне существенных острых гемодинамических нарушений без предшествующей антибактериальной терапии. Второй эпизод манифестирувал на фоне стабильного состояния спустя месяц после паллиативной коррекции ВПС при сохраняющемся обеднении мезентериального кровотока у ребёнка, получающего полный объём ЭП. У новорождённого с единственным желудочком сердца, правопредсердным изомеризмом, в образцах кала в предоперационном периоде выявлена крайне низкая доля *Bifidobacteriaceae*, что, вероятно, обусловлено смешанным вскармливанием.

Первый эпизод НЭК, по нашему мнению, был связан с ишемически-реперфузионным повреждением слизистой кишечника в результате нарушения гемодинамики в структуре кардиогенного шока после кардиохирургического лечения с применением ИК. Также фактором риска первого эпизода НЭК могло являться

антипролиферативное действие бутирата, продуcentом которого является *Clostridium sensu stricto I*, на поврежденную слизистую. Применение антибактериальной терапии при первом эпизоде НЭК сопровождалось уменьшением альфа-разнообразия кишечного микробиома и изменением его структуры в сторону доминирования Gammaproteobacteria. Подобная перестройка микробного сообщества, по-видимому, предрасполагала к последующему избыточному росту *Clostridium sensu stricto I* в более поздние сроки послеоперационного периода. Возникновение повторного эпизода НЭК, вероятно, было связано как с избыточной колонизацией *Clostridium sensu stricto I*, так и с возможным токсическим эффектом бутирата, усугублявшимся нарушением перфузии кишки в условиях снижения диастолического кровотока в брюшной аорте.

## ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Врождённые пороки сердца (ВПС) являются одними из самых частых врождённых аномалий у новорождённых [4, 5]. Особенно уязвимы дети с критическими ВПС, их летальность может достигать 60% [5]. Новорождённым с дуктус-зависимыми ВПС необходимо раннее хирургическое вмешательство, однако послеоперационный период может осложниться некротизирующим энтероколитом (НЭК) [115, 142].

В основе патогенеза НЭК у недоношенных детей лежит колонизация кишечника микрофлорой на фоне незрелости барьерной функции эпителия, которая приводит к избыточной активации врождённого иммунитета, воспалению и вторичному повреждению слизистой оболочки кишки. У недоношенных новорождённых одним из механизмов развития НЭК является чрезмерная активация толл-подобных рецепторов 4 типа (TLR4) кишечной стенки липополисахаридами (ЛПС) грамотрицательных бактерий, что приводит к апоптозу энteroцитов и способствует развитию НЭК [27]. Для доношенных детей, в отличие от недоношенных, не характерна высокая экспрессия TLR4 и ассоциированное с ней повреждение энteroцитов [121].

У доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными ВПС развитие НЭК может быть обусловлено рядом патофизиологических механизмов. Одним из значимых факторов риска является потребность в непрерывном введении простагландина Е<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), который необходим для функционирования открытого артериального протока (ОАП). Однако такая терапия способствует снижению диастолического кровотока в мезентериальных сосудах [44, 212]. Дополнительным фактором является хроническая гипоксемия, возникающая на фоне особенностей гемодинамики, которая может способствовать ишемии кишечника и повышенной чувствительности слизистой к повреждающим воздействиям [53, 160]. Проведение хирургической коррекции порока в неонатальном периоде сопряжено с риском реперфузионного повреждения кишечного эпителия, а также с возможными выраженными гемодинамическими нарушениями в раннем послеоперационном периоде [112, 187].

Исследование включало ретроспективный анализ историй болезни 478 доношенных новорождённых с ВПС, из которых 198 имели дуктус-зависимые формы и получали PGE<sub>1</sub> до операции, а 66 – критические ВПС без предоперационной инфузии PGE<sub>1</sub>. В дальнейшем проводилось проспективное наблюдение за 76 доношенными новорождёнными с дуктус-зависимыми ВПС. Изучались вопросы усвоения энтерального

питания (ЭП), клинические проявления и биохимические маркеры НЭК, а также состав кишечной микробиоты. На основе собранных данных была создана модель для прогнозирования НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС после кардиохирургического вмешательства.

Общая частота НЭК у новорождённых с критическими ВПС (вне зависимости от потребности в инфузии PGE<sub>1</sub> в дооперационном периоде) составила 15,9% (42 ребёнка), частота оперативного лечения НЭК – 1,1% (3 детей). У новорождённых с дуктус- зависимыми ВПС отмечена большая частота НЭК (20,2%), чем у детей с другими критическими ВПС (3,0%). Не выявлено различий относительно доз PGE<sub>1</sub> в зависимости от развития НЭК. Отсутствие различий, вероятно, может быть обусловлено небольшой частотой применения высоких доз PGE<sub>1</sub> 50 нг/кг/мин и более (1 из 6 детей с НЭК до операции, 4 (11,8%) в группе НЭК после операции и 10 (6,3%) у детей без НЭК). McElhinney D. B. с соавторами (2000) показана ассоциация терапии PGE<sub>1</sub> дозами более 50 нг/кг/мин с развитием НЭК [141].

Тем не менее, новорождённые имели симптомы нарушения толерантности к энтеральному питанию (ЭП) в дооперационном периоде на фоне терапии PGE<sub>1</sub>: вздутие живота у 29 (72,5%) новорождённых группы сравнения и 20 (66,7%) детей, у которых развился НЭК после операции; увеличение остаточного объёма желудка – у 5 (12,5%) и 5 (16,7%) детей соотв. Данные согласуются с результатами исследования Ofek Shlomai N. и соавторов (2023), в котором общая частота нарушения толерантности к ЭП у детей, получавших PGE<sub>1</sub>, составила 13,4%, частота НЭК – 1,2% [61].

В подгруппе новорождённых, у которых развился НЭК в дооперационном периоде, коррекция ВПС проведена в относительно более поздний срок, чем у детей без НЭК ( $p = 0,088$ ). По данным Ofek Shlomai N. и соавторов (2023), дети с нарушением толерантности к ЭП получали более высокую общую дозу PGE<sub>1</sub> (мкг/кг) за период наблюдения, что косвенно указывает на длительность терапии. В целом, в настоящее время отмечается тенденция к снижению доз PGE<sub>1</sub> при ведении новорождённых для уменьшения частоты побочных эффектов при схожей эффективности терапии [191]. Не выявлено ассоциации между проведением ЭП новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС на фоне инфузии PGE<sub>1</sub> и развитием НЭК [83]. Протокол Европейского общества интенсивной терапии детей и новорождённых (ESPNIC) по нутритивной поддержке детей в критическом состоянии предполагает, что ЭП следует проводить доношенным новорождённым,

получающим инфузию PGE<sub>1</sub>, при адекватном мониторинге состояния [157].

Частота НЭК в дооперационном периоде у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС составила 3,0%, что согласуется с данными исследований – 1,2%-7,7% [61, 98]. Не выявлено различий объёма ЭП в дооперационном периоде в подгруппах в зависимости от развития НЭК, однако искусственное вскармливание до операции являлось независимым предиктором НЭК в послеоперационном периоде. Полученные результаты согласуются с данными других исследований. Отмечено, что у новорождённых с ВПС питание необогащенным грудным молоком снижает вероятность развития НЭК [98]. Более длительное грудное вскармливание у детей с критическими ВПС ассоциировалось с меньшим числом гастроинтестинальных осложнений [147]. Аналогично, у новорождённых с единственным желудочком (ЕЖ) сердца, питание исключительно грудным молоком способствовало снижению риска НЭК, сепсиса и сокращению продолжительности госпитализации [167].

В настоящем исследовании задержка внутриутробного развития (ЗВУР) была определена как самостоятельный предиктор НЭК в послеоперационном периоде ( $p = 0,048$ ). Хроническая гипоксия во внутриутробном периоде, вызванная нарушениями кровотока между матерью и плацентой, является одной из основных причин ЗВУР [43]. У детей с ВПС это состояние может дополнительно усугублять нарушения гемодинамики. В исследовании Darby J. и коллег (2020) показано, что у плодов с ЗВУР наблюдаются заметные отклонения в систолической и диастолической функции сердца, причём выраженность этих изменений напрямую зависит от тяжести задержки роста [46]. Экспериментальные модели продемонстрировали, что при ЗВУР нарушается морфогенез подвздошной кишки: наблюдается укорочение её длины, редукция бокаловидных и клеток Панета [110]. Хотя на сегодняшний день отсутствуют данные о роли ЗВУР в качестве предиктора НЭК у новорождённых с ВПС, установлено, что масса тела при рождении менее 2500 г является значимым фактором риска НЭК, что согласуется с данными Choi G. J и соавторов (2022) [63].

У новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС выявлена большая частота НЭК в послеоперационном периоде (17,2%), чем до операции (3,0%). Данные о частоте НЭК в послеоперационном периоде соотносится с результатами других исследований (от 13,5 до 24,2%) [104, 180, 195]. Хирургическое лечение НЭК потребовалось одному из 34 (2,9%) новорождённых, что ниже, чем представлено другими авторами (от 15% до 31%) [44, 45,

142]. Частота хирургических стадий НЭК у детей с ВПС была значимо ниже, чем у недоношенных новорождённых с массой тела при рождении менее 1500 г (8 из 33 (24,2%) детей с НЭК,  $p = 0,009$ ), что согласуется с данными систематического обзора Siano E. и соавторов (2019) [44].

Определена частота НЭК у новорождённых с различными ВПС. ВПС с дуктус-зависимым лёгочным кровотоком ассоциировались с развитием НЭК после операции (частота НЭК 34,1%;  $p = 0,005$ ). Данные об ассоциации НЭК с определенным видом дуктус-зависимого кровотока противоречивы. В некоторых исследованиях также отмечена большая частота НЭК у новорождённых с дуктус- зависимым лёгочным кровотоком 4,4% vs 2,0% [63], 20,6% vs 11,8% [132]. Некоторые исследования указывают на связь ВПС, при которых системный кровоток зависит от ОАП, с повышенным риском развития НЭК [137, 141]. Характер адаптации гемодинамики в перинатальном периоде у новорождённых варьирует в зависимости от варианта дуктус-зависимого кровотока. В частности, у детей с ВПС с обструкцией лёгочного кровотока в первые 6 часов после рождения отмечался значимо более низкий сердечный выброс, а также повышенный лёгочный кровоток (в период 48-96 часов) и снижение системного кровотока (в период 6-24 часов) [25]. Также у детей с дуктус- зависимым лёгочным кровотоком отмечался больший индекс резистентности (IR) кровотока чревного ствола в первые 96 часов жизни в сравнении с детьми с другими дуктус- зависимыми ВПС и без ВПС [25].

При ВПС с дуктус- зависимым лёгочным кровотоком паллиативные оперативные вмешательства чаще являются предпочтительным вариантом лечения [216]. Однако в послеоперационном периоде у новорождённых может сохраняться диастолическое обеднение мезентериального кровотока. В рамках исследования выявлено, что формирование системно-лёгочного шунта (СЛШ) во время хирургической коррекции повышает вероятность развития НЭК в послеоперационном периоде ( $p < 0,001$ ), что подтверждает данные, полученные Mukherjee D. и соавторами [160]. У детей, впоследствии заболевших НЭК, в первые 1-2 суток после операции чаще наблюдался диастолический реверс кровотока в брюшной аорте по сравнению с новорождёнными без НЭК. Эти результаты согласуются с работой Carlo W. F. и соавторов (2007), которые продемонстрировали, что обеднение мезентериального кровотока у новорождённых с ВПС связано с повышенным риском НЭК [164]. Кроме того, у детей, перенёсших формирование СЛШ, отмечался ретроградный постпрандиальный диастолический

кровоток в верхней брыжеечной артерии [126], что может обуславливать более высокий риск мезентериальной ишемии у данных пациентов.

Выявленные особенности мезентериального кровотока у новорождённых, которым выполнена паллиативная коррекция ВПС, согласуются с полученными данными об усвоении ими ЭП. Выявлено, что дети, которые перенесли паллиативную коррекцию, достигали полного объёма ЭП значительно позже, даже в группе без НЭК. Исследование DeWitt A. G. и соавторов (2014) показало, что у новорождённых, которым было проведено формирование СЛШ и которые в последующем развили НЭК, отмечалась более низкая регионарная оксигенация органов брюшной полости (определенная методом NIRS) во время энтерального кормления [190]. У детей после паллиативной коррекции ВПС также наблюдалась повышенная экспрессия белков, участвующих в ангиогенезе, образовании цитокинов и проапоптотических процессах. Отмечалась и регуляция белков, стабилизирующих слизистый гель, который выполняет защитную функцию для слизистой оболочки кишечника [204].

Ряд выявленных предикторов отражал выраженность гемодинамических нарушений как фактора риска развития НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС. Предиктором НЭК в послеоперационном периоде являлось проведение вмешательств до операции (процедура Рашкинда / баллонная вальвулопластика / стентирование) ( $p = 0,022$ ). Также отмечена тенденция к большей частоте инотропной терапии в дооперационном периоде ( $p = 0,066$ ). Предикторами НЭК являлись артериальная гипотензия в раннем послеоперационном периоде, более низкая фракция выброса левого желудочка / ЕЖ в раннем послеоперационном периоде, что свидетельствует о роли низкого сердечного выброса в патогенезе НЭК. По данным McElhinney D. B. и соавторов (2000), эпизоды низкого сердечного выброса являлись независимым предиктором НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС [141]. Снижение сердечного выброса у новорождённых с ВПС может сопровождаться эпизодами гипоперфузии кишечника [113]. По данным El Louali F. и соавторов (2024), более низкое минимальное диастолическое артериальное давление (< 30 мм.рт.ст.) за 48-72 ч до развития НЭК являлось его независимым предиктором у детей с ВПС [132]. По данным Kelleher S. T. и соавторов (2024), периоперационная нестабильность гемодинамики отмечалась у 80% новорождённых, у которых развился НЭК после кардиохирургического лечения [161]. Систолическая дисфункция желудочка на момент

развития НЭК являлась предиктором комбинированного неблагоприятного исхода у новорождённых с ВПС (летальности / заболеваемости): потребности в экстракорпоральной мембранный оксигенации (ЭКМО), полиорганной недостаточности / потребности в хирургическом вмешательстве) [181].

Также предикторами развития НЭК после операции являлись гемодинамически значимые нарушения ритма сердца в раннем послеоперационном периоде, представленные преимущественно суправентрикулярной тахикардией (СВТ). Опубликован ряд исследований, указывающих на ассоциацию СВТ с развитием НЭК [149, 174]. СВТ может потенцировать гипоперфузию кишечника и последующее гипоксически-ишемическое повреждение слизистой в результате стойкой тахикардии и низкого сердечного выброса. Реперфузионное повреждение также возможно при разрешении СВТ и стабилизации сердечного выброса [182].

Не выявлено различий по длительности операции и искусственного кровообращения (ИК) во время операции в зависимости от развития НЭК. Данные о влиянии длительности ИК как предиктора НЭК противоречивы: некоторые исследования не выявили различий частоты и длительности ИК в зависимости от развития НЭК [104, 142], в других исследованиях отмечена большая продолжительность ИК у детей, у которых развился НЭК [199]. Тем не менее, в настоящем исследовании у новорождённых, которым проводилось оперативное лечение с применением ИК, отмечена тенденция к большей частоте транзиторного нарушения толерантности к ЭП в раннем послеоперационном периоде, в сравнении с детьми, у которых не использовалось ИК во время операции. Продолжительность ИК коррелировала со сниженным объёмом ЭП, усваиваемого на трети сутки после операции ( $p = 0,034$ ). Данные согласуются с результатами исследования Okman E. и соавторов (2023), в котором с нарушением толерантности к ЭП в раннем послеоперационном периоде ассоциировались длительность ИК и пережатия аорты во время операции, длительность ИВЛ, развитие инфекционного процесса [71]. Транзиторное нарушение толерантности к ЭП, вероятно, может быть обусловлено связано с нарушением кровоснабжения кишечника и повреждением энтероцитов вследствие ишемии и последующей реперфузии, возникающей при проведении ИК. Это предположение подтверждается тем, что в нашем исследовании у новорождённых, перенёсших операции с применением ИК, в сыворотке крови в первые сутки после операции выявлен значительно больший уровень кишечного

белка, связывающего жирные кислоты (i-FABP) в отличие от пациентов, оперированных без ИК. Также больший уровень i-FABP выявлен у детей, перенёсших паллиативную коррекцию ВПС. Результаты настоящего исследования согласуются с наблюдениями Watson J. D. и соавторов (2020), показавшими, что применение ИК сопровождается повышением уровня i-FABP уже в первые 6 часов после хирургического вмешательства [103]. Кроме того, было установлено, что после проведения ИК нарушения микроциркуляции сохраняются не менее 24 часов после операции [127].

Новорождённые, у которых ЭП было начато в первые сутки после вмешательства и НЭК возник в ранние сроки послеоперационного периода, через 24 часа после операции имели более высокие уровни артериального лактата ( $p = 0,048$ ) и максимального вазоактивного инотропного индекса (ВИИ) ( $p = 0,031$ ). Эти данные указывают на роль перфузионных нарушений в нарушении толерантности к ЭП. По данным Lerner A. и соавторов (2022), ВИИ более 20, уровень лактата более 3 ммоль/л ассоциировались с развитием НЭК у детей с ВПС [116]. Уровень лактата более 4,8 ммоль/л и ВИИ более 15,5 ммоль/л через 24 часа после операции ассоциировались с послеоперационной летальностью у новорождённых, перенёсших кардиохирургическое лечение [52]. В обзоре Martini S. и соавторы (2021) отмечают, что уровень лактата сыворотки крови может являться маркером перфузии кишечника, однако пороговое значение лактата, которое было являлось предиктором НЭК у детей с ВПС, не определено [76]. По данным рекомендаций Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN), снижение уровня лактата у детей в критическом состоянии ассоциировано со снижением риска дисфункции органов [155]. По данным протокола Европейского общества интенсивной терапии детей и новорождённых (ESPNIC), рекомендовано раннее начало ЭП детям, получающим инотропную терапию, при стабильной гемодинамике [157]. Однако, согласно рекомендациям ESPGHAN, ранняя острая фаза после критического состояния у новорождённых, длится от 2 до 4 дней, а поздняя острая фаза — около 3–6 дней, поэтому достижение полного объёма ЭП может быть нецелесообразным в течение 5–10 дней после критического состояния [155].

НЭК, возникший в раннем послеоперационном периоде, в отличие от НЭК позднего послеоперационного периода, отличался неспецифичностью клинической картины (увеличение остаточного объёма желудка, застойное отделяемое по желудочному зонду). На фоне медикаментозной седации, анальгезии и миорелаксации, а также в

условиях снижения моторики кишечника и отсутствия ЭП в первые сутки после хирургического вмешательства, признаки повреждения кишечной стенки могут не проявляться клинически. Лабораторные данные, полученные рутинно (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, уровень С-реактивного белка (СРБ)), не отличались в зависимости от развития НЭК в раннем послеоперационном периоде. Имеющиеся данные литературы подчеркивают ограниченность информации о клинической картине НЭК у новорождённых с ВПС и указывают на низкую специфичность начальных симптомов заболевания [162]. Проведение УЗИ органов брюшной полости (УЗИ ОБП) в раннем послеоперационном периоде до начала ЭП представляется важным инструментом ранней диагностики НЭК.

В течение первых десяти суток после кардиохирургического вмешательства не отмечалось различий в изменении уровней лейкоцитов и СРБ между детьми, у которых НЭК развился в раннем послеоперационном периоде, и теми, у кого заболевание не возникло. При НЭК в раннем послеоперационном периоде у новорождённых сохранялась тенденция к более низким уровням тромбоцитов. Тем не менее, аналогичное снижение наблюдалось и у детей, перенёсших операцию с применением ИК.

У пациентов с НЭК, возникшим в позднем послеоперационном периоде, клиническая симптоматика была более выраженной по сравнению с НЭК, развившимся в ранние сроки после операции. Чаще отмечались примесь крови в стуле ( $p = 0,014$ ), болезненность живота при пальпации ( $p = 0,018$ ) и беспокойство после кормления ( $p = 0,015$ ). НЭК представлен IВ стадией у 5 детей и IIА стадией у 7 детей. Состояние новорождённых трактовалось как связанное с инфекционным процессом с поражением желудочно-кишечного тракта у 8 (66,7%) из 12 новорождённых. При НЭК в позднем послеоперационном периоде при посевах чаще выявлен рост *Enterococcus faecalis*, чем при НЭК в раннем послеоперационном периоде ( $p = 0,046$ ).

Для оценки прогностической и диагностической значимости биохимических маркеров относительно развития НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС проведен анализ уровней i-FABP, клаудина-3 (CLDN3), кальпротектина (CALPR), ишемией-модифицированного альбумина (IMA), сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF A) в сыворотке крови и CALPR в кале, а также клинических характеристик в дооперационном и послеоперационном периодах.

К независимым предикторам развития НЭК после операции относились ЗВУР,

искусственное вскармливание в дооперационном периоде, пониженный уровень CLDN3 ( $< 2,6$  нг/мл) и повышенная концентрация ИМА ( $> 111,9$  нг/мл) перед хирургическим вмешательством. Дополнительно сформирована прогностическая модель, включающая показатели раннего послеоперационного периода. В неё вошли повышенное отношение разницы вено-артериального напряжения  $\text{CO}_2$  к разнице артерио-венозного содержания  $\text{O}_2$  ( $P(v-a)\text{CO}_2/C(a-v)\text{O}_2$ ) при поступлении из операционной, высокий уровень ИМА в первые сутки после операции и IR в верхней брыжеечной артерии выше 0,93. Ещё одним значимым предиктором оказалось утолщение стенки кишечника, определяемое при УЗИ на следующие сутки после операции. Включение VEGF A, определяемого в первые сутки после операции, как дополнительного предиктора позволило повысить специфичность модели. Объединение предоперационных характеристик (ЗВУР, искусственное вскармливание) с параметрами раннего послеоперационного периода существенно повысило прогностическую ценность модели.

Полученные данные о прогностической значимости ИМА относительно риска развития НЭК в послеоперационном периоде согласуются с клиническими характеристиками новорождённых. С развитием НЭК ассоциировались проведение вмешательств до кардиохирургического лечения, более выраженные нарушения гемодинамики в раннем послеоперационном периоде (снижение фракции выброса, потребность в большем объёме инотропной терапии, повышение резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии). Полученные данные свидетельствуют о том, что воздействие ишемии может играть ключевую роль в нарушении барьерной функции кишечника. Недостаток кислорода вызывает структурные изменения эпителия, ослабляет межклеточные контакты и приводит к повышенной проницаемости слизистой оболочки [99, 161]. Полученные нами данные также согласуются с результатами систематического обзора, где отмечена прогностическая значимость повышенного IR в верхней брыжеечной артерии в раннем неонатальном периоде относительно развития НЭК [29].

Обнаружена взаимосвязь между повышенным соотношением  $P(a-v)\text{CO}_2/C(v-a)\text{O}_2$  после кардиохирургических операций и последующим развитием НЭК. Это соотношение, согласно ряду источников, может служить косвенным признаком тканевой гипоксии, указывая на нарушение баланса между потреблением кислорода и выделением углекислого газа [68, 92]. Несмотря на широкое применение  $P(a-v)\text{CO}_2/C(v-a)\text{O}_2$  у взрослых для оценки оксигенации тканей, его диагностическая ценность в неонатальной

и педиатрической практике остается предметом дальнейших исследований. Ранее показано, что у пациентов, перенёсших хирургическую коррекцию ВПС с использованием ИК, увеличение соотношения  $P(a-v)CO_2/C(v-a)O_2$ , в послеоперационном периоде ассоциировалось с развитием синдрома низкого сердечного выброса [32]. В настоящее время отсутствуют данные, исследующие связь  $P(a-v)CO_2/C(v-a)O_2$  с риском развития НЭК у детей с ВПС.

В основной группе новорождённых были зафиксированы более низкие концентрации CLDN3 до оперативного вмешательства и во время манифестации НЭК по сравнению с группой сравнения. Предоперационные уровни CLDN3 у новорождённых с ВПС в исследовании Turro K. V. и соавторов (2015) были выше, чем в настоящем исследовании. Авторы связывают более высокие уровни CLDN3 с возможным избытком жидкости в организме, нарушениями усвоения ЭП и длительным применением антибиотиков [54]. Согласно наблюдениям Owens J. и соавторов (2024), у детей с ВПС в возрасте до 15 лет концентрация CLDN3 на вторые–трети сутки после операции была выше среди тех, кто в течение недели после вмешательства демонстрировал непереносимость ЭП [82]. Данные о сывороточных уровнях CLDN3 при НЭК ограничены, однако ранее показано, что у недоношенных детей снижение экспрессии этого белка в кишечнике сопровождается повышенной проницаемостью стенки и увеличением риска развития НЭК [87]. Цитокины, такие как интерферон-гамма (INF $\gamma$ ) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), способны снижать экспрессию плотных контактов (CLDN3) в эпителиальных клетках кишечника [84]. Публикации, описывающие экспрессию CLDN3 в кишечном тракте у новорождённых с ВПС, в настоящее время отсутствуют.

Концентрации i-FABP в первые 24 часа после кардиохирургической коррекции продемонстрировали статистически значимое увеличение по сравнению с дооперационными значениями как в группе пациентов с НЭК, так и без НЭК. При этом i-FABP не показал прогностической ценности в отношении развития НЭК. Установлено, что повышенные уровни i-FABP в послеоперационном периоде могут быть обусловлены реперфузионным повреждением энтероцитов, возникающим в ходе хирургического вмешательства и использования технологии ИК. Исследование, проведенное Watson J. D. и соавторами (2020), выявило существенный подъём уровня i-FABP в течение 6 часов после операции, с последующим снижением к 24 часам [103]. В рамках диссертационного

исследования образцы крови собирали через 12–14 часов после операции, что могло не зафиксировать момент максимального пика i-FABP. Тем не менее, у детей, у которых НЭК развивался в поздние сроки после операции, уровни i-FABP были существенно выше, чем у новорождённых без НЭК, что свидетельствует о повреждении кишечного эпителия под влиянием самого заболевания, а не только periоперационных факторов. Таким образом, определение уровня i-FABP в поздние послеоперационные сроки представляется перспективным в качестве маркера повреждения кишечника при НЭК.

Дооперационные уровни VEGF A, а также его значения в первые 24 часа после кардиохирургической операции не имели значимых различий между основной группой и группой сравнения. Тем не менее, у новорождённых из основной группы наблюдалась тенденция к снижению VEGF A в первые сутки после вмешательства.

В первые 24 часа после коррекции пороков сердца у новорождённых независимо от развития НЭК было отмечено существенное увеличение сывороточного CALPR по сравнению с показателями до операции. Хотя сывороточный CALPR применяется для оценки воспалительных заболеваний кишечника [185], а фекальный CALPR активно исследуется как индикатор локального воспаления при НЭК [64], его значения в крови у детей с ВПС следует интерпретировать с осторожностью. В исследовании Saatvedt K. и соавторов (1996) было зафиксировано повышение уровня CALPR сыворотки крови в течение 48 часов после коррекции ВПС, что дало основания предположить его выделение в кровоток вследствие активации нейтрофилов на фоне применения ИК [179]. Дополнительно, CALPR может продуцироваться кардиомиоцитами и эндотелиальными клетками в ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами [129]. Следовательно, увеличение концентрации CALPR в сыворотке крови в первые дни после операции может отражать повреждение миокарда и сосудистой стенки, связанное с хирургическим вмешательством, а не служить исключительно маркером воспаления кишечника.

С учётом полученных данных можно сделать вывод, что наибольшая вероятность развития НЭК после операции отмечается у новорождённых с дуктус-зависимыми пороками сердца, низкой массой тела для гестационного возраста, находившихся на искусственном вскармливании до вмешательства, у тех, кто испытывал воздействие гипоксии и снижения кровотока в мезентериальных сосудах. Признаками перенесённой гипоксии являлись экстренные интервенционные вмешательства и оперативное лечение в первые 3 дня жизни. В послеоперационном периоде проявления, ассоциированные с

гипоксией и нарушением мезентериального кровотока, включали: повышенное соотношение  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  при переводе из операционной, снижение фракции выброса левого желудочка / ЕЖ сердца; также IR в верхней брыжеечной артерии выше 0,93 в первые сутки после вмешательства.

Проанализированы уровни фекального кальпротектина перед оперативным лечением ВПС и при развитии НЭК у доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС. В предоперационный период более высокие показатели кальпротектина в кале регистрировались у детей, получавших грудное молоко, что совпадает с данными предыдущих исследований, показывающих повышенный уровень этого маркера у здоровых новорождённых на грудном вскармливании [56] и у недоношенных детей, также получавших грудное молоко [178]. Авторы связывают более высокий уровень фекального кальпротектина с воздействием с иммуностимулирующих факторов, факторов роста [96], а также нейтрофилов, моноцитов и хемотаксических факторов, которые содержатся в грудном молоке [178].

В настоящем исследовании у обследованных новорождённых с ВПС в предоперационном периоде концентрация кальпротектина в кале оказалась выше, чем сообщается в литературе для здоровых детей, находящихся на естественном вскармливании [56, 58, 96]. Вероятным объяснением такого феномена является нарушение барьерной функции кишечной стенки вследствие гипоперфузии мезентериального русла. По данным Sekovic J. R. и соавторов (2022), более высокий уровень фекального кальпротектина у недоношенных детей ассоциировался с гемодинамически значимым ОАП [202].

Не выявлено различий уровней фекального кальпротектина в зависимости от развития НЭК, однако при НЭК с синдромом гемоколита отмечались значительно более высокие уровни. Данные об уровнях фекального кальпротектина при НЭК у новорождённых с ВПС ограничены и представлены исследованием O'Connor G. и соавторов (2020), в котором проводился анализ образов кала, взятых в течение 48-96 часов после кардиохирургической операции. Выявлен значительно больший уровень фекального кальпротектина у новорождённых, у которых развился явный НЭК в сравнении с новорождёнными с предполагаемым НЭК и без НЭК [159]. Общепринятые референсные значения уровней фекального кальпротектина у новорождённых отсутствуют.

У доношенных детей с дуктус-зависимыми пороками сердца исследовалась

динамика изменений кишечного микробиома. Сбор фекальных образцов осуществлялся поэтапно: исходно — до кардиохирургического вмешательства, затем в течение первой недели после операции, далее на 2–3 неделе после вмешательства либо в момент появления признаков НЭК у новорождённых, вошедших в основную группу.

У новорождённых с НЭК в дооперационном периоде отмечена значимо большая представленность *Enterococcus*, *Lactobacillus* при развитии НЭК, альфа- и бета-разнообразие значимо не отличалось. Данные о составе кишечного микробиома при развитии НЭК у детей с критическими ВПС ограничены и представлены одним исследованием, в котором отмечено преобладание *Enterococcus* (93%) перед оперативным лечением ВПС у одного ребёнка с развитием НЭК на 3 сутки после операции [90]. Представленность *Bifidobacterium* у новорождённых была низкой независимо от развития НЭК в дооперационном периоде.

При линейном дискриминантном анализе LEfSE отмечено, что микробиом новорождённых с НЭК в раннем послеоперационном периоде характеризовался присутствием *Streptococcus*, *Clostridium paraputrificum*. Ellis C. L. и соавторы (2013) также выявили преобладание *Bacillota* (Firmicutes) у новорождённых с ВПС [172]. Специфичным метаболитом бактерий *Clostridium sensu stricto I* (в том числе *Clostridium paraputrificum*) является масляная кислота (бутират), который является важным источником энергии для зрелых колоноцитов [48]. В то же время бутират способен подавлять пролиферацию кишечных стволовых клеток, локализованных в основании крипта [196]. Ряд исследований подтверждают этиологическую роль бактерий *Clostridium sensu stricto I* в развитии НЭК у недоношенных новорождённых [35, 65, 156]. Во время кардиохирургического лечения с применением ИК происходит ишемико-реперфузионное повреждение эпителия кишечника [69]. Воздействие бутирата, синтезируемого *Clostridium*, на поврежденную слизистую оболочку кишечника, может являться дополнительным фактором риска развития НЭК в раннем послеоперационном периоде.

Проведен анализ кишечного микробиома при НЭК в позднем послеоперационном периоде у 5 новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС. При развитии НЭК отмечено преобладание *Clostridium* у 2 детей, *Enterococcus* у 1 ребёнка, *Enterobacteriaceae* у 1 ребёнка, *Serratia* у 1 ребёнка. При анализе LEfSe микробиом новорождённых за 7-12 до развития НЭК в позднем послеоперационном периоде характеризовался присутствием

*Haemophilus parainfluenzae*, хотя представленность её была низкой. По данным исследований, колонизация кишечника *Haemophilus parainfluenzae* ассоциирована с тяжестью и прогрессированием воспалительных заболеваний кишечника у детей и взрослых [59, 208].

Проведен анализ влияния клинических характеристик доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС на состав и разнообразие их кишечного микробиома. Новорождённые, которые получали грудное / смешанное вскармливание, имели значимо большую представленность *Staphylococcus* и меньшую представленность *Enterococcus* перед оперативным лечением ВПС, что согласуется с данными других исследований [57, 66]. Учитывая, что НЭК, возникший в дооперационном периоде, характеризовался преобладанием *Enterococcus*, питание грудным молоком новорождённых с ВПС может оказывать благотворное действие, модулируя состав кишечного микробиома. Представленность *Bifidobacterium* у новорождённых с дуктус- зависимыми ВПС была низкой независимо от субстрата ЭП, что согласуется с данными других исследований [49, 90, 177].

Выявлены различия бета-разнообразия микробиома перед оперативным лечением ВПС в зависимости от проведения / отсутствия антибактериальной терапии с 1-3 суток жизни новорождённых ( $p = 0,0004$ ). В подгруппе детей, получавших антибактериальную терапию, отмечена тенденция к большей представленности *Enterococcus* ( $p = 0,094$ ), меньшей представленности семейства Enterobacteriaceae ( $p = 0,092$ ). Ма J. и соавторы (2020) также выявили ассоциацию увеличения представленности *Enterococcus* с применением антибактериальной терапии [57].

Выявлены особенности состава и разнообразия кишечного микробиома в зависимости от варианта дуктус-зависимого кровотока и вида оперативного лечения ВПС. Перед оперативным лечением у детей с дуктус- зависимым лёгочным кровотоком отмечалось большее альфа-разнообразие, отличалось бета-разнообразие ( $p = 0,004$ ); выявлена большая представленность *Staphylococcus*, анаэробных бактерий (*Veillonella*, *Clostridium*), меньшая доля *Enterococcus*, чем у детей с дуктус- зависимым системным кровотоком. На сегодняшний день отсутствуют данные, описывающие различия микробиоты кишечника в зависимости от типа дуктус- зависимого кровотока. Тем не менее, у новорождённых с цианотическими ВПС отмечается снижение доли *Lactobacillus*, повышение соотношения Firmicutes (Bacillota) к Bacteroidetes (Bacteroidota) и увеличение

числа представителей Enterobacteriaceae по сравнению с детьми, имеющими ацианотические формы ВПС [100].

При анализе состава микробиоты в динамике в послеоперационном периоде у детей, которым выполнена паллиативная коррекция ВПС, отмечалось увеличение представленности *Bacillota* (бактерий рода *Enterococcus*), в то время как после радикальной коррекции, напротив, выявлено уменьшение доли *Bacillota* и увеличение представленности *Pseudomonadota*. Данные исследований о составе кишечного микробиома в зависимости от варианта перенесённого кардиохирургического лечения на данный момент отсутствуют.

Не выявлено различий состава и разнообразия кишечного микробиома в первую неделю после операции в зависимости от применения ИК, однако отмечено снижение альфа-разнообразия кишечного микробиома в динамике после операции. Снижение альфа-разнообразия может быть обусловлено применением антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде, пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН), искусственным вскармливанием. При низком альфа-разнообразии микробиома, контакте с нозокомиальной микрофлорой создаются условия для роста условно-патогенной микрофлоры. У детей при развитии НЭК позднем послеоперационном периоде микробиота кишечника была почти полностью представлена одним или двумя бактериальными родами. Аналогичное уменьшение альфа-разнообразия кишечного микробиома в ранние сроки после операции отмечалось и в других исследованиях, проведенных среди новорождённых с ВПС [49].

На следующем этапе выполнен анализ кишечного микробиома у другой когорты доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС при дебюте НЭК по принципу «случай-контроль». Их образцы исследовали одновременно с образцами недоношенных детей (с НЭК и без НЭК), включённых в исследование как отдельная группа риска. Такой подход позволяет выявить общие и специфические микробиомные маркеры НЭК у каждой из групп риска и снижает влияние технических факторов, связанных с секвенированием. Анализ проводился внутри каждой группы риска с целью выявления различий между детьми с НЭК и без него. У детей с дуктус- зависимыми ВПС и НЭК была выявлена более высокая представленность бактерий родов *Staphylococcus*, *Serratia*, *Pelomonas (Roseateles)*, *Methylobacterium* и *Nitrincola*. Ранее Fu X. с коллегами (2021) также обнаружили более высокую долю *Pelomonas* в микробиоме новорождённых с НЭК.

Этот род бактерий встречается в источниках воды и в антисептиках, используемых в медицинских учреждениях [134].

У недоношенных новорождённых с НЭК в отличие от недоношенных детей без НЭК отмечалось снижение доли потенциально полезных микроорганизмов, таких как *Bifidobacterium*, *Lacticaseibacillus* и *Limosilactobacillus*. При развитии НЭК в первую неделю жизни эти бактерии практически не выявлялись, а при более позднем дебюте их представленность была существенно ниже по сравнению с детьми без НЭК. Сокращение числа условно полезных микроорганизмов способно повышать риск возникновения НЭК, так как это ведет к уменьшению синтеза противовоспалительных метаболитов [106] и нарушению модуляции сигнального пути TLR4 [143]. У недоношенных новорождённых с поздним началом НЭК (после второй недели жизни) состав кишечной микробиоты отличался увеличенной долей *Enterococcus* по сравнению с детьми, у которых заболевание проявилось раньше. В этой группе также чаще возникала необходимость коррекции антибактериальной терапии, в том числе назначения препаратов с активностью против грамположительных кокков, таких как ванкомицин и линезолид, что отражает клиническую значимость этих микроорганизмов при позднем НЭК. Ранее проведённые исследования также отмечали повышенную представленность родов *Escherichia* и *Enterococcus* у недоношенных детей с НЭК по сравнению с детьми без признаков заболевания [211]. Таким образом, особенности кишечной микрофлоры при НЭК не имели универсального паттерна: не выявлено бактерий, представительность которых могла бы служить универсальным маркером заболевания. Состав микробиома у новорождённых был индивидуален, но характеризовался низким разнообразием с преобладанием определенного рода условно-патогенных бактерий.

Выявленные предикторы у доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС свидетельствуют о преобладающей роли гемодинамических нарушений в патогенезе НЭК, возникшего в раннем послеоперационном периоде. В то же время у доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС выявлен дисбиоз кишечника в дооперационном периоде, который усугублялся после оперативного лечения ВПС. Разнообразие микробиома снижалось в послеоперационном периоде с течением времени, и при развитии НЭК в позднем послеоперационном периоде состав микробиома характеризовался преобладанием одного-двух родов бактерий. Более выраженные отличия состава микробиома у новорождённых с дуктус- зависимым лёгочным

кровотоком в дооперационном периоде, а также отличия состава микробиома у детей, перенёсших паллиативную коррекцию ВПС согласуются также с полученными клиническими данными, показавшими больший риск НЭК у детей данной группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование впервые комплексно рассмотрело особенности патогенеза и клинической картины некротизирующего энтероколита у доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца в разные периоды после оперативного вмешательства. После кардиохирургических вмешательств, уже в первые сутки отмечалось существенное повышение уровня кишечного белка, связывающего жирные кислоты, что, вероятно, указывает на реперфузионное повреждение энteroцитов.

Некротизирующий энтероколит, манифестирующий в ранний послеоперационный период (в течение первых 1-5 суток), был ассоциирован с повышенными уровнями ишемически модифицированного альбумина как до, так и в первые сутки после операции. Это свидетельствует о выраженном влиянии гипоксических факторов на развитие заболевания. В свою очередь, некротизирующий энтероколит, развившийся позднее, характеризовался более тяжелой клинической симптоматикой и значительным ростом концентрации кишечного белка, связывающего жирные кислоты у пациентов с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца.

В качестве предикторов развития послеоперационного некротизирующего энтероколита были определены: формирование системно-лёгочного шунта, наличие диастолического реверса кровотока в брюшной аорте в первые 1-2 суток после операции, а также факторы, отражающие гемодинамические нарушения на раннем этапе после операции (артериальная гипотензия, сниженная фракция выброса левого желудочка, аритмии). Основными факторами риска развития некротизирующего энтероколита у новорождённых также оказались: задержка внутриутробного развития, получение искусственного вскармливания до операции, повышенные уровни ишемией модифицированного альбумина в первые сутки после вмешательства, высокие значения  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  при поступлении из операционной, повышенный индекс резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии, а также утолщение стенки кишечника по данным ультразвукового исследования в раннем послеоперационном периоде.

У новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца до и после кардиохирургического вмешательства отмечались проявления кишечного дисбиоза. Эти изменения микрофлоры были наиболее выражены у младенцев, находившихся на искусственном вскармливании. Использование грудного молока на дооперационном этапе

ассоциировалось с пониженным риском развития послеоперационного некротизирующего энтероколита.

## ВЫВОДЫ

1. У новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца отмечена большая частота некротизирующего энтероколита (20,2%), чем у детей с другими критическими врождёнными пороками сердца, которым не требовалась инфузия простагландина Е<sub>1</sub> в дооперационном периоде (3,0%). Ключевыми предикторами некротизирующего энтероколита у детей с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца являются факторы, отражающие выраженность мезентериальной гипоперфузии и гемодинамических нарушений в раннем послеоперационном периоде. Клинические проявления некротизирующего энтероколита в раннем послеоперационном периоде могут быть неспецифическими.

2. Предикторы, отражающие выраженность гемодинамических нарушений в раннем послеоперационном периоде, ассоциировались с меньшим объёмом усваиваемого энтерального питания и замедленным достижением полного объёма питания. Повышенный уровень ишемией модифицированного альбумина при некротизирующем энтероколите в раннем послеоперационном периоде указывает на роль гипоксии в патогенезе заболевания. Повышение уровня кишечного белка, связывающего жирные кислоты, в раннем послеоперационном периоде у новорождённых отражает реперфузионное повреждение энтероцитов при операции, в то время как в позднем послеоперационном периоде его рост ассоциируется с развитием некротизирующего энтероколита.

3. У новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца до и после кардиохирургического лечения сохраняются признаки дисбиоза, более выраженные при искусственном вскармливании. Разнообразие микробиома снижается после операции, на момент развития некротизирующего энтероколита в позднем послеоперационном периоде состав микробиома характеризуется преобладанием одного-двух родов условно-патогенных бактерий. Грудное вскармливание ассоциируется с изменением состава микробиома, снижением риска некротизирующего энтероколита.

4. Разработана модель прогнозирования некротизирующего энтероколита у детей с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца, перенёсших кардиохирургическое лечение. Определены независимые предикторы развития некротизирующего энтероколита в послеоперационном периоде у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано питание детей с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца грудным молоком матери.

2. По данным характеристик дооперационного периода сформирована модель для определения риска развития некротизирующего энтероколита после операции у детей с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца. Предикторами являлись искусственное вскармливание, задержка внутриутробного развития, более низкий уровень клаудина-3 перед операцией, более высокий уровень ишемией модифицированного альбумина перед операцией.

3. Сформирована модель прогнозирования некротизирующего энтероколита с учетом течения раннего послеоперационного периода: более высокое  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  после операции, более высокий уровень ишемией модифицированного альбумина в 1 сутки после операции, а также индекс резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии более 0,93 и утолщение кишечной стенки по данным ультразвукового исследования, которое проводилось на следующий день после операции.

4. Учитывая неспецифичность проявлений некротизирующего энтероколита в раннем послеоперационном периоде у доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца, рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости после операции до начала энтерального питания.

5. В качестве биохимического маркера некротизирующего энтероколита в позднем послеоперационном периоде возможно применение кишечного белка, связывающего жирные кислоты (точка отсечения 1637,5 пг/мл).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В качестве перспективного направления рекомендуется продолжить исследования кишечного микробиома доношенных новорождённых с врождёнными пороками сердца, учитывая особенности дуктус-зависимого кровотока и тип проведенного кардиохирургического лечения. Актуальным остается поиск эффективных методов восстановления кишечной микрофлоры. Также целесообразно продолжать проспективное наблюдение новорождённых с дуктус-зависимыми пороками сердца для оценки результативности созданных моделей прогнозирования некротизирующего энтероколита.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АБТ – антибактериальная терапия  
АД – артериальное давление  
БрAo – брюшная аорта  
ВБА – верхняя брыжеечная артерия  
ВИИ – вазоактивный инотропный индекс  
ВПР – врождённые пороки развития  
ВПС – врождённые пороки сердца  
д/о – до операции  
ДИ – доверительный интервал  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЗВУР – задержка внутриутробного развития  
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких  
ИК – искусственное кровообращение  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КоА – коарктация аорты  
ЛА – лёгочная артерия  
ЛПС – липополисахарид  
НИ – нейтрофильный индекс  
НРС – нарушения ритма сердца  
НЭК – некротизирующий энтероколит  
ОАК – общий анализ крови  
ОБП – органы брюшной полости  
ОНМТ – очень низкая масса тела  
ОШ – отношение шансов  
п/о – после операции  
рРНК – рибосомная РНК  
СВТ – суправентрикулярная тахикардия  
СГМ – сцеженное грудное молоко  
СРБ – С-реактивный белок  
ТМА+оВОЛЖ – транспозиция магистральных артерий с обструкцией выводного отдела левого желудочка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ ЛЖ / ЕЖ – фракция выброса левого желудочка / единственного желудочка сердца

ЭКМО – экстракорпоральная мембранные оксигенация

ЭП – энтеральное питание

ASV – amplicon sequence variant / вариант ампликонной последовательности

CALPR – calprotectin / кальпротектин

CaO<sub>2</sub> — содержание кислорода в артериальной крови

CLDN3 – claudin-3 / клаудин-3

CvO<sub>2</sub> — содержание кислорода в центральной венозной крови

Hb – гемоглобин

i-FABP – intestinal fatty-acid binding protein / кишечный белок, связывающий жирные кислоты

IFN $\gamma$  – интерферон  $\gamma$

IL-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$

IMA – ischemia modified albumin / ишемией модифицированный альбумин

IR – индекс резистентности кровотока

P(v-a)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub> – отношение разницы вено-артериального напряжения CO<sub>2</sub> к разнице артерио-венозного содержания O<sub>2</sub>

PaO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в артериальной крови

PGE<sub>1</sub> – простагландин E<sub>1</sub>

PvO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в центральной венозной крови

SaO<sub>2</sub> — сатурация кислородом артериальной крови

ScvO<sub>2</sub> — сатурация кислородом центральной венозной крови

TLR4 – толло-подобные рецепторы-4

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

VEGF A – vascular endothelial growth factor A / сосудистый эндотелиальный фактор роста A

A

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ уровней фекального кальпротектина при некротизирующем энтероколите у доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца и недоношенных детей / А. В. Каплина, Е. В. Каюмова, Е. Ю. Васильева [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2024. – № 1-2. – С. 7-8.
2. Биохимические маркеры и предикторы развития некротизирующего энтероколита у новорождённых с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца, перенёсших кардиохирургическое лечение: когортное исследование / А. В. Каплина, Е. В. Каюмова, Е. Ю. Васильева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 11. – С. 81-101.
3. Бирюкова, С. Р. Эффективность хирургической помощи новорождённым и младенцам с врождёнными пороками сердца и сочетанной экстракардиальной патологией в многопрофильной детской клинической больнице / С. Р. Бирюкова, О. Г. Мокрушина, В. Н. Ильин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14. – № 1. – С. 5-10.
4. Бокерия, Е. Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врождённые пороки сердца / Е. Л. Бокерия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 3. – С. 5-10.
5. Бокерия, Е. Л. Тактика ведения новорождённых при подозрении на критический врождённый порок сердца / Е. Л. Бокерия, О. В. Шумакова, А. Л. Карпова // Неотложные состояния у новорождённых детей. Руководство для врачей. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 123-130.
6. Бокерия, Л. А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии (20 лет спустя) / Л. А. Бокерия // Анналы хирургии. – 2016. – Т. 21. – № 1-2. – С. 10-18.
7. Бокерия, Л. А. Состояние сердечно-сосудистой хирургии в Российской Федерации – 2021 / Л. А. Бокерия. – XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, 2021.
8. Влияние гипоксическо-гипероксического прекондиционирования на развитие периоперационных осложнений и транспорт кислорода в коронарной хирургии с применением искусственного кровообращения / И. А. Мандель, Ю. К. Подоксенов, С. Л. Михеев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63. – № 1. – С. 38-45.
9. Диагностика и консервативное лечение новорождённых с некротизирующим

энтероколитом (проект клинических рекомендаций) / Е. И. Дорофеева, Ю. Л. Подуровская, А. А. Буров [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – Т. 2. – № 4. – С. 84-92.

10. Жетишев, Р. А. Анемии новорождённых. Диагностика, профилактика, лечение: клинические рекомендации / Р. А Жетишев., Н. П Шабалов., Д. О Иванов. – 2015. – 7 с.

11. Заерко, О. А. К вопросу об основании в Санкт-Петербурге приюта для недоношенных детей / О. А. Заерко // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2017. – Т. 168. – № 7. – С. 30-35.

12. Караваева, С. А. Хирургическое лечение некротического энтероколита : специальность 14.00.35 «Детская хирургия», специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Караваева Светлана Александровна ; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. – 2002. – 41 с. : ил. – Библиогр. : с. 38–41. – Текст : непосредственный.

13. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2021-01 / Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – 2021.

14. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»). Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации / Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»). – 2018.

15. Некротизирующий энтероколит у новорождённых с врождёнными пороками сердца: частота и факторы риска / А. В. Каплина, Н. А. Петрова, В. Г. Никифоров [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – № 6. – С. 62-73.

16. Некротический энтероколит после кардиохирургических операций у новорождённых: частота, факторы риска, исходы / В. В. Базылев, Щ. Щеглова, С. Е. Щеглов [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2021. – Т. 1. – № 63. – С. 17-24.

17. Некротический энтероколит у новорождённых с врождёнными пороками сердца в послеоперационном периоде / Д. В. Адкин, Д. Б. Баринштейн, И. Е. Нефедова [и

др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2016. – Т. 13. – № 4. – С. 208-215.

18. Нехирургические факторы риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств в неонатальном периоде / Л. А. Бокерия, М. Р. Туманян, О. В. Филаретова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56. – № 6. – С. 21-29.

19. Нутритивная поддержка у детей после кардиохирургических операций / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, О. В. Надирадзе, Л. В. Незнахина // Общая реаниматология. – 2010. – Т. VI. – № 4. – С. 38-42.

20. Особенности микробиома кишечника при некротизирующем энтероколите у недоношенных и доношенных новорождённых с врождёнными пороками сердца по данным метагеномного секвенирования / А. В. Каплина, Д. В. Азаров, Н. А. Петрова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18. – № 6. – С. 68-83.

21. Порядок обследования новорождённых с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России / О. В. Ионов, И. В. Никитина, В. В. Зубков [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – № 1. – С. 95-106.

22. Сравнительный анализ стратегий энтерального питания, направленных на профилактику гастроинтестинальных осложнений у новорождённых с дуктус-зависимыми пороками сердца / Н. А. Петрова, А. В. Каплина, Е. А. Курзина [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 5. – С. 44-58.

23. Филатов, Н. Ф. Краткий учебник детских болезней : для студентов последних семестров / Н. Ф. Филатов. – Москва : тип. Э. Лисснера и Ю. Романа, 1893. – 207 с.

24. Энтеральное питание детей раннего возраста после кардиохирургических вмешательств / А. А. Дюжиков, Л. В. Живова, Д. Ю. Калабанов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 113-117.

25. A comparison of perinatal circulatory transition in critical right and left heart obstructive lesions / P. M. Mugaba, L. K. Hornberger, A. McBrien [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2024. – Vol. 37. – № 11. – С. 1073-1082.

26. A critical question for NEC researchers: can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? / P. V. Gordon, J. R. Swanson, B. C. MacQueen, R. D.

Christensen // Seminars in Perinatology. – 2017. – Vol. 41. – № 1. – P. 7-14.

27. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair / C. L. Leaphart, J. Cavallo, S. C. Gribar [et al.] // Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950). – 2007. – Vol. 179. – № 7. – P. 4808-4820.
28. A critical role for TLR4 induction of autophagy in the regulation of enterocyte migration and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / M. D. Neal, C. P. Sodhi, M. Dyer [et al.] // Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950). – 2013. – Vol. 190. – № 7. – P. 3541-3551.
29. A systematic review and meta-analysis of the role of Doppler ultrasonography of the superior mesenteric artery in detecting neonates at risk of necrotizing enterocolitis / D. Rallis, K. Kapetaniou, P. Machas [et al.] // Pediatric Radiology. – 2023. – Vol. 53. – № 10. – P. 1989-2003.
30. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases / T. V. Sántulli, J. N. Schullinger, W. C. Heird [et al.] // Pediatrics. – 1975. – Vol. 55. – № 3. – P. 376-387.
31. An experimental study of acute neonatal enterocolitis - the importance of breast milk / B. Barlow, T. V. Santulli, W. C. Heird [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 1974. – Vol. 9. – № 5. – P. 587-595.
32. Analysis of P(v-a)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub> ratio and other perfusion markers in a population of 98 pediatric patients undergoing cardiac surgery / M. Taiana, I. Tomasella, A. Russo [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12. – № 17. – P. 5700.
33. Application of 16S rRNA gene PCR to study bowel flora of preterm infants with and without necrotizing enterocolitis / M. R. Millar, C. J. Linton, A. Cade [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 1996. – Vol. 34. – № 10. – P. 2506-2510.
34. Association of impaired linear growth and worse neurodevelopmental outcome in infants with single ventricle physiology: a report from the pediatric heart network infant single ventricle trial / C. Ravishankar, V. Zak, I. A. Williams [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 162. – № 2. – P. 250-256.e2.
35. Autoinducer-2 may be a new biomarker for monitoring neonatal necrotizing enterocolitis / C.-Y. Fu, L.-Q. Li, T. Yang [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2020. – Vol. 10. – P. 140.
36. Berdon, W. E. Necrotizing enterocolitis in the premature infant / W. E. Berdon, H. Grossman, D. H. Baker // Radiology. – 1964. – № 83. – P. 879-887.

37. Berseth, C. L. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine / C. L. Berseth // The Journal of Pediatrics. – 1992. – Vol. 120. – № 6. – P. 947-953.
38. Booker, P. D. Effect of hypothermia on rectal mucosal perfusion in infants undergoing cardiopulmonary bypass / P. D. Booker, D. P. Prosser, R. Franks // British Journal of Anaesthesia. – 1996. – Vol. 77. – № 5. – P. 591-596.
39. Botsford, T. W. Pneumatosis of the intestine in infancy / T. W. Botsford, C. Krakower // The Journal of Pediatrics. – 1938. – Vol. 13. – № 2. – P. 185-194.
40. Bowker, R. M. Intestinal microcirculation and necrotizing enterocolitis: The vascular endothelial growth factor system / R. M. Bowker, X. Yan, I. G. De Plaen // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. – 2018. – Vol. 23. – № 6. – P. 411-415.
41. Breast milk and necrotizing enterocolitis in congenital heart disease: a case-control study / M. R. Christian, D. Bateman, M. Garland [et al.] // World Journal for Pediatric & Congenital Heart Surgery. – 2024. – Vol. 15. – № 6. – P. 731-737.
42. Brown, E. G. Preventing necrotizing enterocolitis in neonates / E. G. Brown, A. Y. Sweet // JAMA. – 1978. – Vol. 240. – № 22. – P. 2452-2454.
43. Brown, L. D. Impact of placental insufficiency on fetal skeletal muscle growth / L. D. Brown, W. W. Hay // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2016. – Vol. 435. – P. 69-77.
44. Cardiogenic necrotizing enterocolitis: a clinically distinct entity from classical necrotizing enterocolitis / E. Siano, G. Lauriti, S. Ceccanti, A. Zani // European Journal of Pediatric Surgery. – 2019. – Vol. 29. – № 1. – P. 14-22.
45. Cardiogenic necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis / I. B. Asztalos, S. N. Hill, D. B. Nash [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2024.
46. Cardiorespiratory consequences of intrauterine growth restriction: Influence of timing, severity and duration of hypoxaemia : Proceedings of 19th International congress on animal reproduction (ICAR) / J. R. T. Darby, T. J. Varcoe, S. Orgeig, J. L. Morrison // Theriogenology. – 2020. – Vol. 150. – P. 84-95.
47. Casals, A. J. Association of early postoperative regional oxygen saturation measures and development of necrotizing enterocolitis in neonates following cardiac surgery / A. J. Casals, M. C. Spaeder // Pediatric Cardiology. – 2024. – Vol. 45. – № 3. – P. 690-694.
48. Cassir, N. Clostridium butyricum : from beneficial to a new emerging pathogen / N. Cassir, S. Benamar, B. La Scola // Clinical Microbiology and Infection. – 2016. – Vol. 22. – №

1. – P. 37-45.

49. Changes of intestinal flora and the effect on intestinal function in infants with ventricular septal defect after cardiopulmonary bypass surgery / Q.-L. Zhang, S.-J. Zhou, X.-H. Chen, Q. Chen // Current Problems in Cardiology. – 2024. – Vol. 49. – № 1, Part B. – P. 102111.
50. Christie, D. Origins of neonatal intensive care in the UK : Wellcome Witnesses to Twentieth Century Medicine / D. Christie, E. Tansey. – London : Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, 2001. – Vol. 9. – 96 p.
51. Claudins in intestines / Z. Lu, L. Ding, Q. Lu, Y.-H. Chen // Tissue Barriers. – 2013. – Vol. 1. – № 3. – P. e24978.
52. Clinical characteristics and outcomes of patients who underwent neonatal cardiac surgery: ten years of experience in a tertiary surgery center / H. Zhang, G. Li, Q. Li [et al.] // European Journal of Medical Research. – 2024. – Vol. 29. – № 1. – P. 144.
53. Clinical characteristics and potential pathogenesis of cardiac necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: a narrative review / K. Y. Burge, A. Gunasekaran, M. M. Makoni [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 14. – P. 3987.
54. Clinical characteristics associated with postoperative intestinal epithelial barrier dysfunction in children with congenital heart disease / K. V. Typpo, C. B. Larmonier, J. Deschenes [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2015. – Vol. 16. – № 1. – P. 37-44.
55. Clinical characteristics of necrotizing enterocolitis in preterm patients with and without persistent ductus arteriosus and in patients with congenital heart disease / S. Diez, L. Tielesch, C. Weiss [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – P. 257.
56. Comparison of fecal calprotectin in exclusively breastfed and formula or mixed fed infants in the first six months of life / M. Asgarshirazi, M. Shariat, F. Nayeri [et al.] // Acta Medica Iranica. – 2017. – Vol. 55. – № 1. – P. 53-58.
57. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants / J. Ma, Z. Li, W. Zhang [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 15792.
58. Comparison of the different kinds of feeding on the level of fecal calprotectin / F. Li, J. Ma, S. Geng [et al.] // Early Human Development. – 2014. – Vol. 90. – № 9. – P. 471-475.
59. Compositional and temporal changes in the gut microbiome of pediatric ulcerative colitis patients are linked to disease course / M. Schirmer, L. Denson, H. Vlamakis [et al.] // Cell

Host & Microbe. – 2018. – Vol. 24. – № 4. – P. 600-610.e4.

60. Congenital heart disease increases mortality in neonates with necrotizing enterocolitis / U. Kessler, E.-M. Hau, M. Kordasz [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2018. – Vol. 6. – P. 312.

61. Cumulative dose of prostaglandin E1 determines gastrointestinal adverse effects in term and near-term neonates awaiting cardiac surgery: a retrospective cohort study / N. Ofek Shlomai, G. Lazarovitz, B. Koplewitz, S. Eventov Friedman // Children (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. 10. – № 9. – P. 1572.

62. Demers-Mathieu, V. The immature intestinal epithelial cells in preterm infants play a role in the necrotizing enterocolitis pathogenesis: a review / V. Demers-Mathieu // Health Sciences Review. – 2022. – Vol. 4. – P. 100033.

63. Development of necrotizing enterocolitis in full-term infants with duct dependent congenital heart disease / G.-J. Choi, J. Song, H. Kim [et al.] // BMC Pediatrics. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 174.

64. Diagnostic value of fecal calprotectin in necrotizing enterocolitis: a meta-analysis / Y. Qu, W. Xu, J. Han [et al.] // Early Human Development. – 2020. – Vol. 151. – P. 105170.

65. Distinct mucosal microbial communities in infants with surgical necrotizing enterocolitis correlate with age and antibiotic exposure / J. Romano-Keeler, M. H. Shilts, A. Tovchigrechko [et al.] // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13. – № 10. – P. e0206366.

66. Diversity and correlation between breast milk and the infant gut / K. Wang, X. Xia, L. Sun [et al.] // Foods (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. 12. – № 9. – P. 1740.

67. Does cardiac surgery in newborn infants compromise blood cell reactivity to endotoxin? / K. Schumacher, S. Korr, J. F. Vazquez-Jimenez [et al.] // Critical Care (London, England). – 2005. – Vol. 9. – № 5. – P. R549-555.

68. Dubin, A. Central venous minus arterial carbon dioxide pressure to arterial minus central venous oxygen content ratio as an indicator of tissue oxygenation: a narrative review / A. Dubin, M. O. Pozo, J. Hurtado // Revista Brasileira de Terapia Intensiva. – 2020. – Vol. 32. – № 1. – P. 115-122.

69. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury / F. Wang, Q. Li, C. Wang [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7. – № 7. – P. e42027.

70. Dysbiosis and intestinal barrier dysfunction in pediatric congenital heart disease is exacerbated following cardiopulmonary bypass / J. Salomon, A. Ericsson, A. Price [et al.] //

JACC: Basic to Translational Science. – 2021. – Vol. 6. – № 4. – P. 311-327.

71. Early enteral feeding of neonates with congenital heart disease undergoing congenital heart surgery / E. Okman, N. K. Tokel, B. Varan [et al.] // Forbes Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 4. – № 3. – P. 284-291.
72. El-Melegy, N. T. Angiogenic biomarkers in children with congenital heart disease: possible implications / N. T. El-Melegy, N. A. Mohamed // Italian Journal of Pediatrics. – 2010. – Vol. 36. – № 1. – P. 32.
73. Enteral feeding and caloric intake in neonates after cardiac surgery / C. R. Schwalbe-Terilli, D. H. Hartman, M. L. Nagle [et al.] // American Journal of Critical Care. – 2009. – Vol. 18. – № 1. – P. 52-57.
74. Enteral feeding in duct-dependent congenital heart disease / T. G. Day, D. Dionisio, D. Zannino [et al.] // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. – 2018. – Vol. 12. – № 1. – P. 9-12.
75. Enteral feeding practices in infants with congenital heart disease across European PICUs: A European society of pediatric and neonatal intensive care survey / L. N. Tume, R. Balmaks, E. da Cruz [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2018. – Vol. 19. – № 2. – P. 137-144.
76. Enteral nutrition in term infants with congenital heart disease: knowledge gaps and future directions to improve clinical practice / S. Martini, I. Beghetti, M. Annunziata [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13. – № 3. – P. 932.
77. Evaluating the impact of a feeding protocol in neonates before and after biventricular cardiac surgery / J. Furlong-Dillard, A. Neary, J. Marietta [et al.] // Pediatric Quality & Safety. – 2018. – Vol. 3. – № 3. – P. e080.
78. Evidence for an innate immune response in the immature human intestine: toll-like receptors on fetal enterocytes / R. D. Fusunyan, N. N. Nanthakumar, M. E. Baldeon, W. A. Walker // Pediatric Research. – 2001. – Vol. 49. – № 4. – P. 589-593.
79. Feasibility of initiating early enteral nutrition after congenital heart surgery in neonates and infants / R. Kalra, R. Vohra, M. Negi [et al.] // Clinical Nutrition ESPEN. – 2018. – Vol. 25. – P. 100-102.
80. Feeding approach to optimizing nutrition in infants with congenital heart disease / B. Chan, A. Woodbury, L. Hazelwood, Y. Singh // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2025. – Vol. 12. – № 2. – P. 38.

81. Feeding difficulties and growth delay in children with hypoplastic left heart syndrome versus d-transposition of the great arteries / D. Davis, S. Davis, K. Cotman [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2008. – Vol. 29. – № 2. – P. 328-333.
82. Feeding intolerance after pediatric cardiac surgery is associated with dysbiosis, barrier dysfunction, and reduced short-chain fatty acids / J. Owens, H. Qiu, C. Knoblich [et al.] // American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2024. – Vol. 327. – № 5. – P. G685-G696.
83. Feeding neonates and infants prior to surgery for congenital heart defects: systematic review and meta-analysis / D. Bell, J. Suna, S. P. Marathe [et al.] // Children (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 9. – № 12. – P. 1856.
84. Garcia-Hernandez, V. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation / V. Garcia-Hernandez, M. Quiros, A. Nusrat // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2017. – Vol. 1397. – № 1. – P. 66-79.
85. Gastrointestinal complications associated with the surgical treatment of heart disease in children / L. P. Ferguson, T. Gandiya, C. Kaselas [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2017. – Vol. 52. – № 3. – P. 414-419.
86. Goldman, H. I. Feeding and necrotizing enterocolitis / H. I. Goldman // American Journal of Diseases of Children (1960). – 1980. – Vol. 134. – № 6. – P. 553-555.
87. Griffiths, V. Review of claudin proteins as potential biomarkers for necrotizing enterocolitis / V. Griffiths, N. Al Assaf, R. Khan // Irish Journal of Medical Science. – 2021. – Vol. 190. – № 4. – P. 1465-1472.
88. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of critical care medicine and American society for parenteral and enteral nutrition / N. M. Mehta, H. E. Skillman, S. Y. Irving [et al.] // JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2017. – Vol. 41. – № 5. – P. 706-742.
89. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study / B. B. Warner, E. Deych, Y. Zhou [et al.] // Lancet (London, England). – 2016. – Vol. 387. – № 10031. – P. 1928-1936.
90. Gut microbiome in children with congenital heart disease after cardiopulmonary bypass surgery (GuMiBear study) / F. Koc, C. Magner, K. Murphy [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2024.
91. Gut permeability in neonates after a stage 1 Norwood procedure / I. Malagon, W.

Onkenhout, M. Klok [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 6. – № 5. – P. 547-549.

92. Güven, G. Venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content ratio in different shock types and correlation with hypoxia indicators / G. Güven, A. V. Steekelenburg, S. Akın // Tuberkuloz Ve Toraks. – 2022. – Vol. 70. – № 3. – P. 221-230.

93. Hackam, D. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology from a historical context / D. Hackam, M. Caplan // Seminars in Pediatric Surgery. – 2018. – Vol. 27. – Necrotizing Enterocolitis. – № 1. – P. 11-18.

94. Hackam, D. J. Toll-like receptor-mediated intestinal inflammatory imbalance in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / D. J. Hackam, C. P. Sodhi // Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – Vol. 6. – № 2. – P. 229-238.e1.

95. Hemodynamic monitoring with two blood gases: “a tool that does not go out of style” / J. S. Sánchez-Díaz, K. G. Peniche-Moguel, G. Rivera-Solís [et al.]. – 2021. – Vol. 49. – № 1. – P. e928.

96. High faecal calprotectin levels in healthy, exclusively breast-fed infants / F. Savino, E. Castagno, R. Calabrese [et al.] // Neonatology. – 2010. – Vol. 97. – № 4. – P. 299-304.

97. High risk of necrotising enterocolitis in term-born neonates with CHD delivered by caesarean section: a case-control study / E. Ihle, J. Thompson, W. Butt, S. P. Namachivayam // Cardiology in the Young. – 2024. – Vol. 34. – № 3. – P. 576-580.

98. Human milk use in the preoperative period is associated with a lower risk for necrotizing enterocolitis in neonates with complex congenital heart disease / A. Cognata, J. Kataria-Hale, P. Griffiths [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2019. – Vol. 215. – P. 11-16.e2.

99. Hypoxia and heat stress affect epithelial integrity in a Caco-2/HT-29 co-culture / P. Lian, S. Braber, S. Varasteh [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 13186.

100. Hypoxia induces senescence of bone marrow mesenchymal stem cells via altered gut microbiota / J. Xing, Y. Ying, C. Mao [et al.] // Nature Communications. – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 2020.

101. Hypoxic/ischemic hits predispose to necrotizing enterocolitis in (near) term infants with congenital heart disease: a case control study / M. van der Heide, M. J. Mebius, A. F. Bos [et al.] // BMC Pediatrics. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 553.

102. Iannucci, G. J. Necrotising enterocolitis in infants with congenital heart disease: the role of enteral feeds / G. J. Iannucci, M. E. Oster, W. T. Mahle // Cardiology in the Young. –

2013. – Vol. 23. – № 4. – P. 553-559.

103. Immediate post-operative enterocyte injury, as determined by increased circulating intestinal fatty acid binding protein, is associated with subsequent development of necrotizing enterocolitis after infant cardiothoracic surgery / J. D. Watson, T. T. Urban, S. S. Tong [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – P. 267.

104. Impact of postoperative necrotizing enterocolitis after neonatal cardiac surgery on neurodevelopmental outcome at 1 year of age / W. Knirsch, A. De Silvestro, V. Rathke [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2024. – Vol. 12. – P. 1380582.

105. Implementation of a scoring tool and treatment algorithm for necrotising enterocolitis in the CHD population: a novel quality improvement approach / J. M. Furlong-Dillard, H. Baumgarten, S. L. Stone [et al.] // Cardiology in the Young. – 2025. – Vol. 35. – № 3. – P. 466-474.

106. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* is anti-inflammatory in the immature intestine / D. Meng, E. Sommella, E. Salviati [et al.] // Pediatric Research. – 2020. – Vol. 88. – № 2. – P. 209-217.

107. Inhaled nitric oxide and higher necrotizing enterocolitis rates in congenital heart disease patients / A. D. Menchaca, C. C. Style, T. A. Kyhl [et al.] // Journal of Surgical Research. – 2023. – Vol. 288. – P. 166-171.

108. Intestinal location of necrotizing enterocolitis among infants with congenital heart disease / C. Cozzi, J. Aldrink, K. Nicol [et al.] // Journal of Perinatology. – 2013. – Vol. 33. – № 10. – P. 783-785.

109. Intestinal microbiome changes in an infant with right atrial isomerism and recurrent necrotizing enterocolitis: A case report and review of literature / A. Kaplina, E. Zaikova, A. Ivanov [et al.] // World Journal of Clinical Cases. – 2022. – Vol. 10. – № 29. – P. 10583-10599.

110. Intrauterine growth restriction alters mouse intestinal architecture during development / C. M. Fung, J. R. White, A. S. Brown [et al.] // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. e0146542.

111. Ischemia-modified albumin as a novel marker for diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborn infants / S. ELMeneza, A. Okasha, M. A. El-Hafez, N. Hussein // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. e100205-e100205.

112. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury

/ I. H. Mallick, W. Yang, M. C. Winslet, A. M. Seifalian // Digestive Diseases and Sciences. – 2004. – Vol. 49. – № 9. – P. 1359-1377.

113. Kelleher, S. T. Necrotizing enterocolitis in children with congenital heart disease: a literature review / S. T. Kelleher, C. J. McMahon, A. James // Pediatric Cardiology. – 2021. – Vol. 42. – № 8. – P. 1688-1699.

114. Kim, C. S. Necrotizing enterocolitis pathophysiology: how microbiome data alters our understanding / C. S. Kim, E. C. Claud // Clinics in Perinatology. – 2019. – Vol. 46. – № 1. – P. 29-38.

115. Kırlı, E. A. Intestinal perforation in necrotizing enterocolitis: does cardiac surgery make a difference? / E. A. Kırlı, S. Ekinci // Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES. – 2021. – Vol. 27. – № 6. – P. 662-667.

116. Lerner, A. PP312: Necrotising enterocolitis (NEC) in children with congenital heart disease admitted to a tertiary specialist cardiac PICU – incidence and associations / A. Lerner, W. Banya, C. Briar. // Pediatric Critical Care Medicine. – 2022. – Vol. 23. – Supplement 1 11S.

– URL:  
[https://journals.lww.com/pccmjournal/citation/2022/11001/pp312\\_heart\\_heart\\_necrotising\\_enterocolitis.341.aspx](https://journals.lww.com/pccmjournal/citation/2022/11001/pp312_heart_heart_necrotising_enterocolitis.341.aspx) (дата обращения: 26.06.2025).

117. Liggins, G. C. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants / G. C. Liggins, R. N. Howie // Pediatrics. – 1972. – Vol. 50. – № 4. – P. 515-525.

118. Lloyd, J. R. The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn / J. R. Lloyd // Journal of Pediatric Surgery. – 1969. – Vol. 4. – № 1. – P. 77-84.

119. Longitudinal analysis of the premature infant intestinal microbiome prior to necrotizing enterocolitis: a case-control study / Y. Zhou, G. Shan, E. Sodergren [et al.] // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. e0118632.

120. Low risk of necrotising enterocolitis in enterally fed neonates with critical heart disease: an observational study / K. Nordenström, K. Lannering, M. Mellander, A. Elfvin // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. – 2020. – Vol. 105. – № 6. – P. 609-614.

121. Lu, P. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / P. Lu, C. P. Sodhi, D. J. Hackam // Pathophysiology. – 2014. – Vol. 21. – № 1. – P. 81-93.

122. Macrophages and the protective action of breast milk in necrotizing enterocolitis / J. Pitt, B. Barlow, W. C. Heird, T. V. Santulli // Pediatric Research. – 1974. – Vol. 8. – № 4. – P. 384-384.
123. Management of neonates born at  $\leq 34\frac{6}{7}$  weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis / K. M. Puopolo, W. E. Benitz, T. E. Zaoutis [et al.] // Pediatrics. – 2018. – Vol. 142. – № 6. – P. e20182896.
124. Mapping the early life gut microbiome in neonates with critical congenital heart disease: multiomics insights and implications for host metabolic and immunological health / Y. Huang, W. Lu, M. Zeng [et al.] // Microbiome. – 2022. – Vol. 10. – № 1. – P. 245.
125. Medzhitov, R. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity / R. Medzhitov, P. Preston-Hurlburt, C. A. Janeway // Nature. – 1997. – Vol. 388. – № 6640. – P. 394-397.
126. Mesenteric blood flow velocities in the newborn with single-ventricle physiology: modified Blalock-Taussig shunt versus right ventricle-pulmonary artery conduit / S. L. del Castillo, D. Y. Moromisato, F. Dorey [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 7. – № 2. – P. 132-137.
127. Microcirculatory perfusion disturbances following cardiopulmonary bypass: a systematic review / M. M. den Os, C. E. van den Brom, A. L. I. van Leeuwen, N. A. M. Dekker // Critical Care. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – P. 218.
128. Mizrahi, A. Necrotizing enterocolitis in premature infants / A. Mizrahi, O. Barlow, W. E. Berdon // Journal of Pediatrics. – 1965. – № 66. – P. 697-706.
129. Montagnana, M. Calprotectin and cardiovascular events. A narrative review / M. Montagnana, E. Danese, G. Lippi // Clinical Biochemistry. – 2014. – Vol. 47. – № 12. – P. 996-1001.
130. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories / S. C. Fitzgibbons, Y. Ching, D. Yu [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2009. – Vol. 44. – № 6. – P. 1072-1076.
131. Myocardial inflammatory activation in children with congenital heart disease / S. S. Mou, S. B. Haudek, L. Lequier [et al.] // Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 30. – № 4. – P. 827-832.
132. Necrotising enterocolitis suspicion in newborns with duct-dependent congenital heart disease: prognosis and risk factor / F. El Louali, C. Prom, B. A. Myriem [et al.] // BMJ

Paediatrics Open. – 2024. – Vol. 8. – № 1. – P. e002520.

133. Necrotizing enterocolitis and associated mortality in neonates with congenital heart disease: a multi-institutional study / J. A. Spinner, S. A. Morris, D. Nandi [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 21. – № 3. – P. 228-234.
134. Necrotizing enterocolitis and intestinal microbiota: the timing of disease and combined effects of multiple species / X. Fu, S. Li, Y. Jiang [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2021. – Vol. 9. – P. 657349.
135. Necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: a different entity? / J. M. Bubberman, A. van Zoonen, J. L. M. Bruggink [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2019. – Vol. 54. – № 9. – P. 1755-1760.
136. Necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease: the role of red blood cell transfusions / A. C. Baxi, C. D. Josephson, G. J. Iannucci, W. T. Mahle // Pediatric Cardiology. – 2014. – Vol. 35. – № 6. – P. 1024-1029.
137. Necrotizing enterocolitis in infants with ductal-dependent congenital heart disease / K. C. Becker, C. P. Hornik, C. M. Cotten [et al.] // American Journal of Perinatology. – 2015. – Vol. 32. – № 7. – P. 633-638.
138. Necrotizing enterocolitis in infants with hypoplastic left heart syndrome following stage 1 palliation or heart transplant / N. O. ElHassan, X. Tang, J. Gossett [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2018. – Vol. 39. – № 4. – P. 774-785.
139. Necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants fed an elemental formula / L. S. Book, J. J. Herbst, S. O. Atherton, A. L. Jung // The Journal of Pediatrics. – 1975. – Vol. 87. – № 4. – P. 602-605.
140. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease / P. J. Giannone, W. A. Luce, C. A. Nankervis [et al.] // Life Sciences. – 2008. – Vol. 82. – № 7-8. – P. 341-347.
141. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes / D. B. McElhinney, H. L. Hedrick, D. M. Bush [et al.] // Pediatrics. – 2000. – Vol. 106. – № 5. – P. 1080-1087.
142. Necrotizing enterocolitis in patients with congenital heart disease: a single center experience / P. E. Lau, S. M. Cruz, E. C. Ocampo [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2018. – Vol. 53. – № 5. – P. 914-917.
143. Necrotizing enterocolitis in premature infants — a defect in the brakes? Evidence from clinical and animal studies / V. Sampath, M. Martinez, M. Caplan [et al.] // Mucosal

Immunology. – 2023. – Vol. 16. – № 2. – P. 208-220.

144. Necrotizing enterocolitis in term infants / R. A. Polin, P. F. Pollack, B. Barlow [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 1976. – Vol. 89. – № 3. – P. 460-462.
145. Necrotizing enterocolitis in term infants with congenital heart disease and preterm infants after surgery / H. Hadian, A. Esparham, E. Sheikbahaei [et al.] // Annals of Medicine and Surgery. – P. 10.1097/MS9.0000000000002684.
146. Necrotizing enterocolitis vs bowel ischemia of congenital heart disease: Apples and oranges / C. G. Williamson, J. M. Rook, J. Curry [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2025. – Vol. 242. – P. 116201.
147. Neonatal diet type and associations with adverse feeding outcomes in neonates with critical congenital heart defects / J. A. Davis, K. Baumgartel, T. Baust [et al.] // The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing. – 2024. – Vol. 38. – № 1. – P. 54-64.
148. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging / M. J. Bell, J. L. Ternberg, R. D. Feigin [et al.] // Annals of Surgery. – 1978. – Vol. 187. – № 1. – P. 1-7.
149. Neonatal supraventricular tachycardia and necrotizing enterocolitis: case report and literature review / F. Mecarini, F. Comitini, F. Bardanzellu [et al.] // Italian Journal of Pediatrics. – 2020. – Vol. 46. – № 1. – P. 117.
150. Niño, D. F. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms / D. F. Niño, C. P. Sodhi, D. J. Hackam // Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – Vol. 13. – № 10. – P. 590-600.
151. Normative and pathological values of hemodynamic and Doppler ultrasound arterial findings in children / J.-E. Trihan, A. Perez-Martin, J. Guillaumat, D. Lanéelle // Vasa. – 2020. – Vol. 49. – № 4. – P. 264-274.
152. Novel biomarkers of necrotizing enterocolitis in neonates undergoing congenital heart disease surgery: a pilot cohort study / E. A. Ali, A. Syed, L. Khailova [et al.] .// Journal of the American Heart Association. – 2023. – Vol. 12. – № 15. – P. e030712.
153. Nutrition support for children undergoing congenital heart surgeries: a narrative review / J. J. M. Wong, I. M. Cheifetz, C. Ong [et al.] // World Journal for Pediatric & Congenital Heart Surgery. – 2015. – Vol. 6. – № 3. – P. 443-454.
154. Nutritional considerations for the neonate with congenital heart disease / K. I. Mills, J. H. Kim, K. Fogg [et al.] // Pediatrics. – 2022. – Vol. 150. – Supplement 2. – P. e2022056415G.

155. Nutritional management of the critically ill neonate: a position paper of the ESPGHAN committee on nutrition / S. J. Moltu, J. Bronsky, N. Embleton [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2021. – Vol. 73. – № 2. – P. 274-289.
156. Nutritional strategies and gut microbiota composition as risk factors for necrotizing enterocolitis in very-preterm infants / J.-C. Rozé, P.-Y. Ancel, P. Lepage [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2017. – Vol. 106. – № 3. – P. 821-830.
157. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations / L. N. Tume, F. V. Valla, K. Joosten [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46. – № 3. – P. 411-425.
158. Obladen, M. Necrotizing Enterocolitis – 150 Years of Fruitless Search for the Cause / M. Obladen // Neonatology. – 2009. – Vol. 96. – № 4. – P. 203-210.
159. O'Connor, G. Faecal calprotectin concentrations in neonates with CHD: pilot study / G. O'Connor, K. L. Brown, A. M. Taylor // Cardiology in the Young. – 2020. – Vol. 30. – № 5. – P. 624-628.
160. Outcomes analysis of necrotizing enterocolitis within 11 958 neonates undergoing cardiac surgical procedures / D. Mukherjee, Y. Zhang, D. C. Chang [et al.] // Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960). – 2010. – Vol. 145. – № 4. – P. 389-392.
161. Outcomes and characteristics in term infants with necrotising enterocolitis and CHD / S. T. Kelleher, J. Coleman, C. J. McMahon, A. James // Cardiology in the Young. – 2024. – Vol. 34. – № 6. – P. 1232-1238.
162. Partridge, E. Congenital heart disease (CHD) and necrotizing enterocolitis (NEC) / E. Partridge, N. Rintoul // Progress in Pediatric Cardiology. – 2019. – Vol. 54. – P. 101146.
163. Pediatric inpatient hospital resource use for congenital heart defects / R. M. Simeone, M. E. Oster, C. H. Cassell [et al.] // Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. – 2014. – Vol. 100. – № 12. – P. 934-943.
164. Persistent diastolic flow reversal in abdominal aortic Doppler-flow profiles is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis in term infants with congenital heart disease / W. F. Carlo, T. R. Kimball, E. C. Michelfelder, W. L. Border // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119. – № 2. – P. 330-335.
165. Plasma and urinary FGF-2 and VEGF-A levels identify children at risk for severe bleeding after pediatric cardiopulmonary bypass: a pilot study / A. A. Sochet, E. A. Wilson, J.

R. Das [et al.] // Medical Research Archives. – 2020. – Vol. 8. – № 6. – P. 2134.

166. Prediction of high Bell stages of necrotizing enterocolitis using a mathematic formula for risk determination / S. Diez, L. E. Bell, J. Moosmann [et al.] // Children (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 9. – № 5. – P. 604.

167. Predictors of human milk feeding and direct breastfeeding for infants with single ventricle congenital heart disease: machine learning analysis of the National pediatric cardiology quality improvement collaborative registry / K. M. Elgersma, J. Wolfson, J. A. Fulkerson [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2023. – Vol. 261. – P. 113562.

168. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease / L. L. Lequier, H. Nikaidoh, S. R. Leonard [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 117. – № 6. – P. 1706-1712.

169. Preoperative feeding neonates with cardiac disease: is the necrotizing enterocolitis fear justified? / C. J. Scahill, E. M. Graham, A. M. Atz [et al.] // World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 62-68.

170. Preoperative trophic feeds in neonates with hypoplastic left heart syndrome / R. Toms, K. W. Jackson, R. J. Dabal [et al.] // Congenital Heart Disease. – 2015. – Vol. 10. – № 1. – P. 36-42.

171. Prevalence and risk factors associated with the need for surgical intervention due to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / M. A. Bruno, M. F. Galletti, P. H. Brener Dik [et al.] // Early Human Development. – 2024. – Vol. 188. – P. 105917.

172. Probiotic administration in congenital heart disease: a pilot study / C. L. Ellis, N. A. Bokulich, K. M. Kalanetra [et al.] // Journal of Perinatology. – 2013. – Vol. 33. – № 9. – P. 691-697.

173. Purposeful selection of variables in logistic regression / Z. Bursac, C. H. Gauss, D. K. Williams, D. W. Hosmer // Source Code for Biology and Medicine. – 2008. – Vol. 3. – № 1. – P. 17.

174. Recurrent supraventricular tachycardia and necrotizing enterocolitis: A causative role or a simple association? A case report and literature review / G. Nakib, S. Sajwani, Z. Abusalah [et al.] // Pediatric Reports. – 2018. – Vol. 10. – № 3. – P. 7636.

175. Reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in neonates with hypoplastic left heart syndrome with the introduction of an enteral feed protocol / S. L. del Castillo, M. E. McCulley, R. G. Khemani [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 11. – № 3.

– P. 373-377.

176. Reducing variation in feeding newborns with congenital heart disease / J. M. Simsic, K.-R. Carpenito, K. Kirchner [et al.] // *Congenital Heart Disease*. – 2017. – Vol. 12. – № 3. – P. 275-281.

177. Relationship between disorders of the intestinal microbiota and heart failure in infants with congenital heart disease / Q.-L. Zhang, X.-H. Chen, S.-J. Zhou [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1152349.

178. Relationships of feeding and mother's own milk with fecal calprotectin levels in preterm infants / M. Groer, T. Ashmeade, A. Louis-Jacques [et al.] // *Breastfeeding Medicine*. – 2016. – Vol. 11. – № 4. – P. 207-212.

179. Release of interleukin-8 and calprotectin during and after paediatric cardiopulmonary bypass with and without ultrafiltration / K. Saatvedt, H. Lindberg, O. R. Geiran [et al.] // *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1996. – Vol. 30. – № 2. – P. 53-59.

180. Risk factors and surgical outcomes in pediatric patients with congenital heart disease and ischemic colitis / N. Mokhaberi, E. P. Schneider, M. Aftzoglou [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2024. – Vol. 41. – № 1. – P. 48.

181. Risk factors for adverse outcomes in term infants with CHD and definitive necrotising enterocolitis / A. M. Deitch, K. Moynihan, R. Przybylski [et al.] // *Cardiology in the Young*. – 2024. – Vol. 34. – № 1. – P. 92-100.

182. Saini, J. Necrotising enterocolitis after supraventricular tachycardia: an unusual precursor to a common problem / J. Saini, A. Moore, K. Hodgson // *BMJ Case Reports*. – 2017. – Vol. 2017. – P. bcr2017219675.

183. Schmidt, K. Über eine besonders schwer verlaufende Form von Enteritis beim Säugling, 'Enterocolitis ulcerosa necroticans'. I. Pathologisch-anatomische Studien / K. Schmidt // *Oesterr Z Kinderheilkd*. – 1952. – Vol. 8. – P. 114–136.

184. Serious congenital heart disease and necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates / J. G. Fisher, S. Bairdain, E. A. Sparks [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2015. – Vol. 220. – № 6. – P. 1018-1026.e14.

185. Serum calprotectin: a novel diagnostic and prognostic marker in inflammatory bowel diseases / R. Kalla, N. A. Kennedy, N. T. Ventham [et al.] // *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. – 2016. – Vol. 111. – № 12. – P. 1796.

186. Serum ischemia-modified albumin levels in an experimental acute mesenteric ischemia model / Z. D. Dundar, B. Cander, M. Gul [et al.] // Academic Emergency Medicine. – 2010. – Vol. 17. – № 11. – P. 1233-1238.
187. Serum markers for early detection of patients with mesenteric ischemia after cardiac surgery / D.-S. Dohle, C. Bestendorf, F. Petrat [et al.] // Innovative Surgical Sciences. – 2018. – Vol. 3. – № 4. – P. 277-283.
188. Sharma, R. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future / R. Sharma, M. L. Hudak // Clinics in Perinatology. – 2013. – Vol. 40. – № 1. – P. 27-51.
189. Spatial transcriptomics delineates potential differences in intestinal phenotypes of cardiac and classical necrotizing enterocolitis / K. Y. Burge, C. Georgescu, H. Zhong [et al.] // iScience. – 2025. – Vol. 28. – № 4. – P. 112166.
190. Splanchnic near-infrared spectroscopy and risk of necrotizing enterocolitis after neonatal heart surgery / A. G. DeWitt, J. R. Charpie, J. E. Donohue [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2014. – Vol. 35. – № 7. – P. 1286-1294.
191. Standardizing prostaglandin initiation in prenatally diagnosed ductal-dependent neonates; a quality initiative / B. S. Haughey, M. R. Elliott, J. Y. Wiggin [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2023. – Vol. 44. – № 6. – P. 1327-1332.
192. Stiennon, O. A. Pneumatosis intestinalis in the newborn / O. A. Stiennon // A.M.A. American Journal of Diseases of Children. – 1951. – Vol. 81. – № 5. – P. 651-663.
193. Study the value of fecal calprotectin in neonate with congenital heart disease and necrotizing enterocolitis / S. A. Elwan, A. E. Karish, M. M. Osman, E. G. Abdelrahman. – Benha Medical Journal. – 2025. – URL: [https://bmjf.journals.ekb.eg/article\\_442090.html](https://bmjf.journals.ekb.eg/article_442090.html) (дата обращения: 05.09.2025).
194. Surgical experience with necrotizing enterocolitis in the infant / R. J. Touloukian, W. E. Berdon, R. A. Amoury, T. V. Santulli // Journal of Pediatric Surgery. – 1967. – Vol. 2. – № 5. – P. 389-401.
195. Suspected necrotising enterocolitis after surgery for CHD: an opportunity to improve practice and outcomes / E. L. Schuchardt, J. Kaufman, B. Lucas [et al.] // Cardiology in the Young. – 2018. – Vol. 28. – № 5. – P. 639-646.
196. The colonic crypt protects stem cells from microbiota-derived metabolites / G. E. Kaiko, S. H. Ryu, O. I. Koues [et al.] // Cell. – 2016. – Vol. 165. – № 7. – P. 1708-1720.

197. The effect of vascular endothelial growth factor overexpression in experimental necrotizing enterocolitis / H. O. Karatepe, H. Kilincaslan, M. Berber [et al.] // Pediatric Surgery International. – 2014. – Vol. 30. – № 3. – P. 327-332.
198. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling / C. P. Sodhi, P. Wipf, Y. Yamaguchi [et al.] // Pediatric Research. – 2021. – Vol. 89. – № 1. – P. 91-101.
199. The incidence and relevance of hematochezia in the interstage congenital heart population / C. M. Strohacker, N. S. Cutler, S. Yu [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2025. – Vol. 46. – № 3. – P. 666-674.
200. The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response / N. Nanthakumar, D. Meng, A. M. Goldstein [et al.] // PLOS ONE. – 2011. – Vol. 6. – № 3. – P. e17776.
201. The microbiome's relationship with congenital heart disease: more than a gut feeling / D. Feng, J. T. Christensen, A. T. Yetman [et al.] // Journal of Congenital Cardiology. – 2021. – Vol. 5. – № 1. – P. 5.
202. The perinatal factors that influence the excretion of fecal calprotectin in premature-born children / J. R. Cekovic, N. S. Prodanovic, S. S. Mijailovic [et al.] // Open Medicine (Warsaw, Poland). – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 1275-1281.
203. The predictive ability of PV-ACO<sub>2</sub> gap and PV-ACO<sub>2</sub>/CA-VO<sub>2</sub> ratio in shock: a prospective, cohort study / M. Shaban, N. Salahuddin, M. R. Kolko [et al.] // Shock (Augusta, Ga.). – 2017. – Vol. 47. – № 4. – P. 395-401.
204. The proteomic fingerprint in infants with single ventricle heart disease in the interstage period: evidence of chronic inflammation and widespread activation of biological networks / L. M. Thomson, C. A. Mancuso, K. R. Wolfe [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2023. – Vol. 11. – P. 1308700.
205. The relationship between preoperative feeding exposures and postoperative outcomes in infants with congenital heart disease / J. Kataria-Hale, A. Cognata, J. Hagan [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. e91-e98.
206. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis / T. Jilling, D. Simon, J. Lu [et al.] // Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950). – 2006. – Vol. 177. – № 5. – P. 3273-3282.

207. The toll-like receptor-4 in human and mouse colonic epithelium is developmentally regulated: a possible role in necrotizing enterocolitis / D. Meng, W. Zhu, H. N. Shi [et al.] // Pediatric Research. – 2015. – Vol. 77. – № 3. – P. 416-424.
208. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease / D. Gevers, S. Kugathasan, L. A. Denson [et al.] // Cell Host & Microbe. – 2014. – Vol. 15. – № 3. – P. 382-392.
209. Trends in incidence and outcomes of necrotizing enterocolitis over the last 12 years: a multicenter cohort analysis / S. M. Han, C. R. Hong, J. Knell [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2020. – Vol. 55. – № 6. – P. 998-1001.
210. Underwood, M. A. The microbiota of the extremely preterm infant / M. A. Underwood, K. Sohn // Clinics in Perinatology. – 2017. – Vol. 44. – № 2. – P. 407-427.
211. Unraveling the microbiome of necrotizing enterocolitis: insights in novel microbial and metabolomic biomarkers / C. Tarracchini, C. Milani, G. Longhi [et al.] // Microbiology Spectrum. – Vol. 9. – № 2. – P. e01176-21.
212. Varela-Chinchilla, C. D. Congenital heart disease: the state-of-the-art on its pharmacological therapeutics / C. D. Varela-Chinchilla, D. E. Sánchez-Mejía, P. A. Trinidad-Calderón // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2022. – Vol. 9. – № 7. – P. 201.
213. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass\* / M. G. Gaies, J. G. Gurney, A. H. Yen [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 11. – № 2. – P. 234.
214. Walsh, M. C. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria / M. C. Walsh, R. M. Kliegman // Pediatric Clinics of North America. – 1986. – Vol. 33. – № 1. – P. 179-201.
215. Ylppö, A. Pathologie der Frühgeborenen einschliesslich der ‘debilen’ und ‘lebensschwachen’ Kinder. T. 1 / A. Ylppö. – Berlin : Handbuch der Kinderheilkunde, 1931. – 598 p.
216. Yuan, S.-M. Palliative therapies for congenital heart disease with ductus dependent pulmonary circulation / S.-M. Yuan // Zeitschrift Fur Geburtshilfe Und Neonatologie. – 2017. – Vol. 221. – № 6. – P. 272-275.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Результаты логистического регрессионного анализа характеристик раннего послеоперационного периода в зависимости от развития некротизирующего энтероколита после операции у детей с дуктус-зависимыми пороками сердца

Предиктор	Однофакторная регрессия				Многофакторная регрессия			
	Est	z-val.	ОШ (95% ДИ)	p	Est	z-val.	ОШ (95% ДИ)	p
<b>Параметры операции</b>								
Aristotle, баллы	0,14	1,22	1,15 (0,90-1,08)	0,216	—	—	—	—
Длит. операции, мин	-0,01	-0,80	0,99 (0,99-1,00)	0,428	—	—	—	—
Длит. ИК, мин	-0,01	-0,08	1,0 (0,99-1,01)	0,935	—	—	—	—
<b>Клинические характеристики в 1 сутки после операции</b>								
ВИИ max 0-24 ч п/о	0,04	1,91	1,04 (1,0-1,09)	0,050	0,045	1,04	1,05 (0,96-1,14)	0,300
Кортикостероиды	1,00	1,78	2,73 (0,92-8,57)	0,074	0,45	0,51	1,57 (0,27-9,02)	0,613
Нарушения ритма	0,28	0,53	1,32 (0,47-3,71)	0,599	—	—	—	—
Переливание эритроцитарной взвеси	-0,01	-0,01	1,00 (0,38-2,63)	1,0	—	—	—	—
Лёгочная гипертензия	0,12	0,23	1,13 (0,39-3,22)	0,819	—	—	—	—
Начало ЭП в 1 сут. п/о	-0,44	-0,87	0,64 (0,24-1,74)	0,384	—	—	—	—
ЭП в 1 сут. п/о, мл/кг/сут	-0,24	-1,21	0,97 (0,91-1,02)	0,226	—	—	—	—
<b>Инструментальные данные в 1-2 сутки после операции</b>								
IR в ВБА в 1 сут. п/о (при ↑ на 1)	5,25 (при ↑ на 1)	2,05	при ↑ на 0,1: 1,69 (1,06-2,86) при ↑ на 0,01: 1,05 (1,01-1,11)	<b>0,035</b>	—	—	—	—
IR в ВБА > 0,93	1,74	3,02	5,67 (1,92-18,65)	<b>0,003</b>	2,55	2,36	12,81 (0,55-106,04)	<b>0,018</b>
IR в ВБА > 1	0,17	0,35	1,18 (0,46-3,09)	0,728	—	—	—	—
Нет перистальтики	0,84	1,53	2,32 (0,79-6,98)	0,125	0,64	0,74	1,89 (0,89-4,90)	0,460
Утолщ. кишечной стенки	1,03	2,05	2,79 (1,06-7,59)	<b>0,040</b>	1,71	2,12	5,52 (1,14-26,82)	<b>0,034</b>
ФВ ЛЖ / ЕЖ	-0,03	-2,10	0,97 (0,93-0,99)	<b>0,036</b>	-0,01	-0,62	0,98 (0,94-1,03)	0,538
ФВ ЛЖ / ЕЖ ≤40%	1,32	1,79	3,75 (0,94-18,79)	0,074	—	—	—	—

## Продолжение приложения

Предиктор	Однофакторная регрессия				Многофакторная регрессия			
	Est	z-val.	ОШ (95% ДИ)	p	Est	z-val.	ОШ (95% ДИ)	p
<b>Лабораторные данные в 1 сутки после операции</b>								
СРБ, мг/л	0,01	0,84	1,01 (0,99-1,02)	0,403	—	—	—	—
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	0,01	0,18	1,01 (0,93-1,09)	0,854	—	—	—	—
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	0,02	0,32	1,02 (0,92-1,129)	0,747	—	—	—	—
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	-0,01	-1,42	0,99 (0,99-1,01)	0,156	-0,01	-1,01	0,99 (0,99-1,00)	0,315
Лактат max 0-24 ч, ммоль/л, $\ln(x)$	0,54	1,50	1,72 (0,86-3,61)	0,135	0,50	0,71	1,65 (0,78-3,51)	0,477
Лактат ч/з 24 ч п/о, ммоль/л, $\ln(x)$	0,48	1,23	1,61 (0,77-3,62)	0,218	—	—	—	—
P(v-a)CO <sub>2</sub> /C(a-v)O <sub>2</sub> пост. из операционной	0,36	1,67	1,43 (0,98-2,28)	0,095	—	—	—	—
P(v-a)CO <sub>2</sub> /C(a-v)O <sub>2</sub> пост. из операционной, $\sqrt{x}$	0,96	1,69	2,62 (0,91-8,84)	0,092	2,86	2,86	17,53 (2,46-124,78)	<b>0,004</b>
<b>Уровни биохимических маркеров в 1 сутки после операции</b>								
i-FABP, нг/мл, $\ln(x)$	0,26	1,36	1,30 (0,89-1,92)	0,173	-0,02	-0,58	0,98 (0,52-1,84)	0,954
CLDN3, нг/мл	-0,31	-1,51	0,73 (0,47-1,04)	0,130	-0,19	-0,64	0,83 (0,46-1,49)	0,526
CALPR, нг/мл, $\ln(x)$	0,22	0,67	1,24 (0,66-2,37)	0,504	—	—	—	—
IMA, нг/мл	0,08	2,85	1,02 (1,01-1,03)	<b>0,004</b>	0,019	2,03	1,02 (1,01-1,04)	<b>0,043</b>
VEGF A, пг/мл, $\ln(x)$	-0,37	-1,55	0,69 (0,42-1,08)	0,120	-0,46	-1,27	0,63 (0,31-1,28)	0,203

Примечание: «—» – переменная не включена в многофакторный анализ в связи с  $p>0,2$  по данным однофакторной регрессии; int – intercept, est – коэффициент переменной; ОШ (95% ДИ) – отношение шансов с 95% доверительным интервалом;  $\ln(x)$  – трансформация при помощи натурального логарифма,  $\sqrt{x}$  – трансформация при помощи квадратного корня; ВИИ – вазоактивный инотропный индекс; ИК – искусственное кровообращение; п/о – после операции; пост. из опер-й – поступление из операционной; ФВ ЛЖ / ЕЖ – фракция выброса левого желудочка / единственного желудочка сердца; ЭП – энтеральное питание; CALPR – кальпротектин; CLDN3 – клаудин-3; СРБ – С-реактивный белок; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; IMA – ишемией модифицированный альбумин; IR в ВБА в 1 сут. п/о – индекс резистентности в верхней брыжеечной артерии в 1 сутки после операции; P(v-a)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub> – отношение разницы вено-артериального напряжения CO<sub>2</sub> к разнице артерио-венозного содержания O<sub>2</sub>; VEGF A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А.