

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Первунина Татьяна Михайловна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Рюмина Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение патологии новорождённых и недоношенных детей, заведующий; кафедра неонатологии, профессор

Ковалёв Игорь Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, советник директора

Ведущая организация:

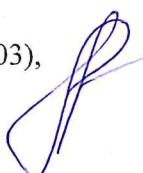
Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва»

Защита диссертации состоится 11 февраля 2026 года в 15:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» 2025 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
кандидат медицинских наук, доцент



Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Некротизирующий энтероколит (НЭК) является многофакторным заболеванием, которое наиболее часто поражает недоношенных новорождённых. Литературные данные свидетельствуют, что заболеваемость среди новорождённых с очень низкой и крайне низкой массой тела (менее 1500 грамм) колеблется в пределах 5–10% (Warner B. et al., 2016; Han S. M. et al., 2020). Необходимость в хирургическом вмешательстве возникает у 25,0–41,7% недоношенных новорождённых с НЭК (Han S. M. et al., 2020; Bruno M. A. et al., 2024), однако оперативное лечение сопряжено с высоким риском неблагоприятного исхода, ростом летальности (Fitzgibbons S. C. et al., 2009).

Нарушение кровоснабжения кишечника рассматривается как один из факторов, увеличивающих риск НЭК. В связи с этим уязвимой группой новорождённых являются дети с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца (ВПС). Для них характерным является уменьшение мезентериального кровотока в фазу диастолы за счёт функционирующего артериального протока на фоне непрерывной инфузии простагландина Е₁ (Siano E. et al., 2019; Varela-Chinchilla C. D. et al. 2022). Также у этих пациентов отмечается снижение уровня артериальной сатурации кислородом, что служит дополнительным фактором риска развития гипоксии кишки (Bubberman J. et al., 2019). В систематическом обзоре Siano E. и соавторы описали особый вариант течения заболевания у данной группы пациентов, получивший название «кардиогенный некротизирующий энтероколит» (Siano E. et al., 2019).

Для новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС 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 НЭК у таких детей колеблется в пределах 13,5–24,2% (Schuchardt E. L. et al., 2018; Knirsch W. et al., 2024; Mokhaberi N. et al., 2024). 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 (Lau P. E. et al., 2018; Бирюкова С. Р. и др., 2021).

Оперативные вмешательства, выполняемые при ВПС 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 НЭК (Ferguson L. P. et al., 2017).

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

Степень разработанности темы исследования

Ранее в ряде исследований проведено изучение различных биохимических маркеров НЭК у недоношенных новорождённых. Отдельные работы анализировали уровни биохимических маркеров при НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС (кишечный белок, связывающий жирные кислоты (i-FABP), фекальный кальпротектин (CALPR)) (O'Connor G. et al., 2019; Watson J.D. et al., 2020; Ali E. A. et al., 2023).

У новорождённых, страдающих критическими ВПС, по сравнению с детьми без кардиальной патологии выявлены существенные отличия кишечного микробиома: снижение альфа-разнообразия (Zhang Q.-L. et al., 2024), уменьшение представленности бифидобактерий (Huang Y. et al., 2022; Koc F. et al., 2024) и бактерий филума Bacteroidetes (Bacteroidota) (Ellis C. L. et al., 2013), а также возрастание представленности микроорганизмов филума Firmicutes (Bacillota) (Koc F. et al., 2024). У новорождённых с ВПС, которым проводилось оперативное лечение в условиях искусственного кровообращения, выявлена большая представленность *Pseudomonadota*, снижение доли *Bacteroides* (Salomon J. et al., 2021). Данные о роли кишечной микробиоты в развитии НЭК у новорождённых с ВПС ограничены. Представлен анализ

кишечного микробиома одного пациента с НЭК в послеоперационном периоде (до коррекции ВПС у ребёнка отмечено преобладание *Enterococcus* (93%)) (Кос F. et al., 2024).

Обеспечение энтерального питания у детей с дуктус-зависимыми ВПС представляет значительные трудности в связи с ишемическим повреждением кишечной стенки (Schwalbe-Terilli C. R. et al., 2009). В настоящее время отсутствуют нормативные документы, регламентирующие профилактику гастроинтестинальных осложнений у детей с ВПС.

Анализ биохимических маркеров НЭК в сочетании с клинико-анамнестическими данными, особенностями хирургического вмешательства позволит сформировать подходы к стратификации риска и профилактике развития НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС.

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 персонализировать 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 E1 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 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 ≤ 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 энтероцитов 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)*, *Methylbacterium* 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 работы

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, 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты исследования

Первый этап исследования. Выполнено ретроспективное исследование частоты, факторов риска НЭК и исходов у 478 новорождённых с ВПС, родившихся в Перинатальном центре с января 2019 г. по декабрь 2021 г. Новорождённые с дуктус-зависимыми ВПС разделены на подгруппы: НЭК в дооперационном периоде (n=6), НЭК в послеоперационном периоде (n=34), без НЭК (n=158) (Рисунок 1).

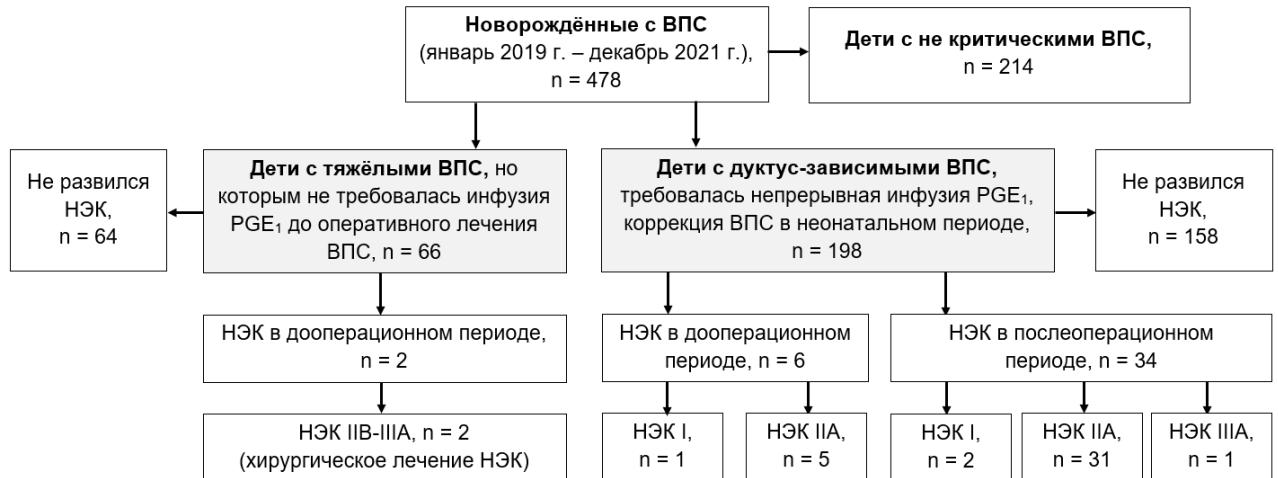


Рисунок 1 – Стадии некротизирующего энтероколита у доношенных новорождённых с врожденными пороками сердца, родившихся в 2019-2021 гг.

Примечание: ВПС – врождённый порок сердца; НЭК – некротизирующий энтероколит; PGE₁ – простагландин E₁

Второй этап исследования. Выполнено прогностическое проспективное одноцентровое исследование в период с января 2021 г. по сентябрь 2023 г. Проводилось клиническое наблюдение доношенных новорождённых, перенёсших оперативное лечение дуктус-зависимых ВПС, в период с рождения до выписки из стационара, а также наблюдение недоношенных новорождённых с массой тела при рождении 1500 г и менее.

Критерии включения в группу доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС: рождение в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; гестационный возраст ≥ 37 недель; постнатальное подтверждение дуктус-зависимого ВПС; планирующаяся коррекция ВПС в первые 28 суток жизни.

Критерии невключения: отказ законного представителя от участия; тяжелая асфиксия при рождении; хромосомные аномалии; врождённые пороки развития (ВПР) желудочно-кишечного тракта, челюстно-лицевой области; прекращение инфузии PGE₁ после уточнения анатомии ВПС.

Критерии исключения: отсутствие возможности взятия сыворотки крови, кала для анализа перед оперативным лечением ВПС; экстракорпоральная мембранные оксигенация крови в послеоперационном периоде; летальный исход в первые 5 суток после операции; развитие динамической кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде; недостаточное количество сыворотки крови, кала для анализа.

В период наблюдения кардиохирургическое лечение проведено 189 доношенным новорождённым с дуктус-зависимыми ВПС. При соблюдении критериев включения и исключения сформированы группы новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС:

- основная группа: дети с НЭК (n=36), из них у 6 детей НЭК в дооперационном периоде, у 30 детей НЭК в послеоперационном периоде. Оперированы на 8 (6-12) сутки жизни.

- группа сравнения: дети без НЭК (n=40). Оперированы на 8 (6-11) сутки жизни.

Выполнен анализ уровней биохимических маркеров НЭК, состава и разнообразия кишечной микробиоты в дооперационном и послеоперационном периодах (Рисунок 2). Анализ биохимических маркеров выполнен также у 14 здоровых новорождённых (контрольная группа).

**Проспективный этап. Разделение новорождённых на группы в динамике:
новорождённые, у которых развился некротизирующий энтероколит (НЭК) – основная группа,
новорождённые без НЭК – группа сравнения**

**Доношенные новорождённые с дуктус-зависимыми
врождёнными пороками сердца (ВПС)**

Дооперационный период
Анализ течения дооперационного периода; объёма и состава энтерального питания; данных эхокардиографии (ЭХО-КГ), УЗИ органов брюшной полости (УЗИ ОБП);
Перед операцией / при НЭК: анализ уровней биохимических маркеров НЭК сыворотки крови; кальпротектина кала; анализ кишечного микробиома.

Оценка характеристик оперативного лечения ВПС

Ранний послеоперационный период:
Анализ течения раннего послеоперационного периода; объёма и состава энтерального питания; данных ЭХО-КГ, УЗИ ОБП в 1-3 сутки после операции;
Поступление из операционной: расчёт $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$;
Первые сутки (через 12-14 ч) после операции / при НЭК: анализ биохимических маркеров НЭК в сыворотке крови;
3-5 сутки после операции / при НЭК: анализ кальпротектина кала, кишечного микробиома.

Поздний послеоперационный период:
Анализ объёма и субстрата энтерального питания; данных УЗИ ОБП при подозрении на НЭК;
5-7 сутки, 3-4 неделя после операции / при НЭК: анализ биохимических маркеров НЭК в сыворотке крови; кальпротектина кала; состава кишечного микробиома.

**Недоношенные новорождённые с
массой тела при рождении ≤ 1500 г.**

Неонатальный период

Оценка данных анамнеза матери, клинических характеристик при рождении;
Анализ течения неонатального периода; объёма, состава энтерального питания; данных УЗИ ОБП;

При развитии НЭК (± 2 дня): анализ состава кишечного микробиома;

При отсутствии НЭК – анализ состава кишечного микробиома в сутки жизни, соответствующие срокам дебюта НЭК недоношенных новорожденных.

**Здоровые доношенные
новорождённые**

Анализ уровней биохимических маркеров НЭК в сыворотке крови.

Рисунок 2 – Дизайн проспективного этапа исследования

Примечание: $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ – отношение разницы вено-артериального напряжения CO_2 к разнице артерио-венозного содержания O_2 ; НЭК – некротизирующий энтероколит

На следующем этапе выполнен анализ кишечного микробиома на момент развития НЭК у недоношенных новорождённых и доношенных детей с дуктус-зависимыми ВПС. Анализ проведен по принципу «случай-контроль» (развитие / отсутствие НЭК) (Таблица 1). Группы сравнения сформированы по методу подобранных пар по гестационному возрасту при рождении, суткам жизни взятия образца, у детей с ВПС – соответственно срокам оперативного лечения ВПС (до / после операции), применению искусственного кровообращения во время операции. Таблица 1 – 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.

Критерии включения в группу недоношенных новорождённых: рождение в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»; масса тела при рождении ≤ 1500 г.

Критерии невключения: отказ законного представителя от участия; наличие хромосомных аномалий; ВПС, ВПР желудочно-кишечного тракта, челюстно-лицевой области.

Критерии исключения: не взяты образцы кала в связи с тяжелым состоянием новорождённого; перевод в другой стационар; мекониевый илеус; летальный исход в раннем неонатальном периоде; недостаточное количество материала для анализа микробиома.

Методы исследования

Клинические методы. У детей с дуктус-зависимыми ВПС оценивались данные анамнеза матерей, течение дооперационного периода, операции и послеоперационного периода. Исходом являлось развитие / отсутствие НЭК стадии IV-III в период госпитализации.

Лабораторные методы. Проводился расчёт вазоактивного инотропного индекса (ВИИ) в течение 24 и 48 часов после оперативного вмешательства по формуле с учетом доз получаемых инотропных и вазопрессорных препаратов (Gaies M.G. et al., 2010). Анализ газового состава артериальной и венозной крови проводился при поступлении детей с ВПС из операционной, рассчитывалось отношение разницы вено-артериального напряжения CO_2 к разнице артерио-венозного содержания O_2 ($\text{P}(\text{v}-\text{a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a}-\text{v})\text{O}_2$) по формуле (Shaban M. et al., 2021). Оценивались данные клинического анализа крови, уровня С-реактивного белка (СРБ).

Выполнен иммуноферментный анализ (ИФА) биохимических маркеров НЭК сыворотки крови у 76 новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС: кишечного белка, связывающего жирные кислоты (i-FABP), клаудина-3 (CLDN3), кальпротектина (CALPR), ишемией модифицированного альбумина (IMA) и сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF A). Для уменьшения кровопотери для анализа использованы образцы, взятые при рутинном обследовании. ИФА фекального CALPR выполнен у 46 новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС (27 детей с НЭК и 19 детей без НЭК).

Анализ кишечного микробиома выполнен 75 детей с ВПС, 62 недоношенных детей при помощи секвенирования участка V4 16S рРНК бактерий и архей образцов кала на приборе Illumina MiSeq. Для таксономической классификации использовалась модель наивного байесовского классификатора, обученная на базе NCBI 16S RefSeq. Выполнен анализ альфа-разнообразия (по индексу Шеннона) и бета-разнообразия (по расстоянию Брея-Кертиса).

Инструментальные методы. Новорождённым в рамках рутинного обследования проводились эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и дуплексное сканирование висцеральных артерий. Индекс резистентности (IR) кровотока > 1 являлся показателем диастолического обеднения, IR 0,83–1,0 – показатель высокорезистивного кровотока (Trihan J. E. et al., 2020).

Статистический анализ данных выполнен при помощи языка программирования R 4.3.2. Описание количественных переменных выполнено с указанием медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Сравнение показателей проводили с использованием t-критерия (при нормальном распределении) или критерия Манна–Уитни (при ненормальном распределении). Для анализа качественных показателей использовались точный критерий Фишера и χ^2 -критерий. Информативность маркеров для прогноза НЭК оценивали с помощью ROC-кривых. Ассоциации предикторов с развитием НЭК анализировали с использованием логистической регрессии. Внутренняя валидация моделей проводилась 10-кратной перекрёстной проверкой.

Исследование выполнено в рамках государственных заданий Министерства здравоохранения Российской Федерации (рег. № АААА–А18–118042390156-2, рег. № 121031100287–8), а также гранта Российского научного фонда (проект № 22–25–00484).

Результаты первого (ретроспективного) этапа исследования

Общая частота НЭК у новорождённых с тяжёлыми и критическими ВПС (вне зависимости от потребности в инфузии PGE_1 в дооперационном периоде) составила 15,9% (42 из 264 детей), из них частота хирургического лечения НЭК – 1,1% (3 детей). У одного из трёх новорождённых с хирургическими стадиями НЭК зафиксирован летальный исход. Дети с дуктус-зависимыми

ВПС имели большую частоту НЭК (20,2%, 40 из 198 детей), чем дети с тяжёлыми ВПС, которым не требовалась инфузия PGE₁ до операции (3,0%, 2 из 66 детей). НЭК до коррекции ВПС развился у 6 (3,0%) детей с дуктус-зависимыми ВПС, в послеоперационном периоде – у 34 детей (17,2%). Чаще НЭК развивался в раннем послеоперационном периоде в 1-5 сутки после операции у 19 из 34 (55,9%) детей, чем в позднем – у 15 (44,1%) детей. Хирургическая стадия НЭК (ША) выявлена у 1 ребёнка (0,5%) с дуктус-зависимым ВПС (транспозиция магистральных артерий в сочетании с обструкцией выводного тракта левого желудочка – ТМА+оВТЛЖ).

С риском развития НЭК в послеоперационном периоде ассоциировались ВПС с дуктус-зависимым лёгочным кровотоком, формирование системно-лёгочного шунта также являлось предиктором развития НЭК (Рисунок 3).

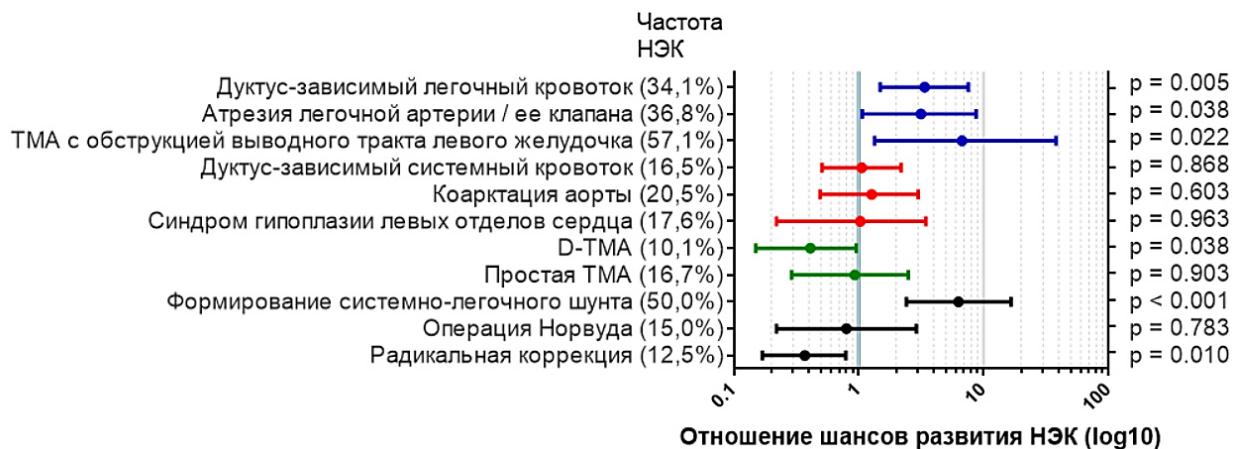


Рисунок 3 – Анализ предикторов развития некротизирующего энтероколита

Примечание: НЭК – некротизирующий энтероколит;

ТМА – транспозиция магистральных артерий

В группе новорождённых, у которых развился НЭК в послеоперационном периоде, отмечена значимо большая частота обеднения кровотока в брюшной аорте в 1–2 сутки после операции (52,9%), чем у детей без НЭК (17,1%), $p < 0,0001$. У новорождённых с НЭК чаще отмечались выраженные гемодинамические нарушения в раннем послеоперационном периоде: чаще отмечалась артериальная гипотензия (44,1% vs 25,3%, $p = 0,036$), нарушения ритма сердца (41,2% vs 13,9%, $p = 0,021$).

Результаты второго (проспективного) этапа исследования

Анализ характеристик новорождённых, проявлений некротизирующего энтероколита

В период проспективного наблюдения с января 2021 г. по сентябрь 2023 г. НЭК в дооперационном периоде развился у 6 детей (ША стадия НЭК) на 4 сутки жизни (min 2, max 16). После коррекции ВПС НЭК выявлен у 17,1% (32 из 187) доношенных детей с дуктус-зависимыми ВПС. При проспективном исследовании полный объём данных был получен у 6 детей с НЭК в дооперационном периоде, 30 детей с НЭК стадий IV–III в послеоперационном периоде (основная группа) и 40 детей без признаков НЭК (группа сравнения). В раннем послеоперационном периоде (1–5 сутки после операции) НЭК развился у 18 детей (IV стадия у 2 детей, ША стадия у 15 детей, ША стадия у 1 ребёнка). Оперативное лечение НЭК потребовалось одному ребёнку с НЭК ША стадии с ТМА+оВТЛЖ. В позднем послеоперационном периоде (7–28 сутки после операции) НЭК развился у 12 детей (IV – 5 детей, ША – 7 детей).

Пациенты, у которых развился НЭК в послеоперационном периоде, имели большую частоту задержки внутриутробного развития, чем в группе сравнения (20% vs 2,5% соотв.; $p = 0,037$), меньшую массу тела при рождении (3188 ± 548 vs 3458 ± 439 соотв.; $p = 0,030$). Новорождённые, у которых развился НЭК в раннем послеоперационном периоде, чаще находились на искусственном вскармливании до операции (61,1% vs 20,0%; $p = 0,006$). Структура ВПС, виды и сроки оперативных вмешательств не различались между группами, однако

интервенционные процедуры до операции (пр. Рашкинда / вальвулопластика / стентирование) чаще требовались детям основной группы (40% vs 15% детей соотв.; $p = 0,036$).

Не выявлено различий между подгруппами по длительности операции и искусственного кровообращения. В раннем послеоперационном периоде дети, у которых развился НЭК, имели более низкую фракцию выброса левого / единственного желудочка сердца (ФВ ЛЖ / ЕЖ) по Тейхольцу (52 (33–63) %), чем новорождённые подгруппы НЭК в позднем послеоперационном периоде 65 (51–69) % и без НЭК 66 (62–75) %, $p = 0,025$, при этом ФВ $\leq 40\%$ отмечалась у 33,3% vs 8,3% и 7,5% детей соотв., $p = 0,029$. Помимо нарушений системной гемодинамики, новорождённые, у которых развился НЭК, имели больший уровень IR в верхней брыжеечной артерии (ВБА) в первые сутки после операции, чем дети без НЭК (0,93 (0,88–1,00) vs 0,89 (0,83–0,93); $p = 0,031$), что свидетельствует о нарушении мезентериального кровотока. В подгруппе новорождённых, у которых развился НЭК в раннем послеоперационном периоде, в первые сутки после операции по данным УЗИ чаще выявлено утолщение кишечной стенки (77,8% vs 8,3% в группе НЭК позднего послеоперационного периода и 35% в группе сравнения, $p = 0,004$).

На момент развития НЭК в раннем послеоперационном периоде дети чаще получали антибактериальную терапию, чем при НЭК в позднем послеоперационном периоде – (88,9% vs 50,0%) детей, $p = 0,001$. Проанализированы клинические проявления НЭК в зависимости от сроков развития заболевания. При НЭК в раннем послеоперационном периоде увеличение остаточного объёма желудка наблюдалось значительно чаще, чем при НЭК в более поздние сроки (у 44,4% vs 8,3% детей соотв.; $p=0,034$). Клинические проявления НЭК в позднем послеоперационном периоде были более выраженным: беспокойство после кормления (у 41,7% vs 5,6% детей соотв.; $p=0,015$), болезненность при пальпации живота (у 50% vs 11,1% детей соотв.; $p = 0,018$); примесь крови в стуле (у 58,3% vs 5,6% детей соотв.; $p = 0,014$).

При дебюте НЭК в раннем послеоперационном периоде (в отличие от НЭК в позднем послеоперационном периоде) отмечался более высокий уровень нейтрофильного индекса (0,08 (0,05–0,12) vs 0,02 (0,00–0,04), $p = 0,002$), С-реактивного белка (СРБ) (38,0 (16,3–79,5) vs 11,0 (7,3–29,5) мг/л, $p = 0,027$) и более низкий уровень тромбоцитов (156,5 (103,5–282,5) vs 443,0 (257,3–625,8)*10⁹/л, $p = 0,003$), что также может быть обусловлено оперативным вмешательством.

Таким образом, более низкие уровни ФВ ЛЖ / ЕЖ и потребность в больших объёмах инотропной терапии после операции свидетельствуют о роли низкого сердечного выброса в патогенезе НЭК, возникшего в раннем послеоперационном периоде. Клинические проявления НЭК в раннем послеоперационном периоде могут быть неспецифичны (учитывая седацию, миорелаксацию, анальгезию), в связи с чем после кардиохирургического лечения новорождённым перед началом энтерального питания (ЭП) рекомендовано проведение УЗИ ОБП.

Анализ энтерального питания новорождённых с дуктус-зависимыми пороками сердца

В дооперационном периоде ЭП у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС проводилось сцеженным грудным молоком / смесью для недоношенных детей (80 Ккал/100 мл) для обеспечения потребности в энергии и нутриентах. Частота кормления 7 раз в сутки, объём одного кормления увеличивался на 10 мл/сутки. При вздутии живота / ослаблении перистальтики объём ЭП не увеличивали. В дооперационном периоде объём ЭП не различался между группами.

В послеоперационном периоде показанием к началу ЭП являлась стабильность гемодинамики. Перед началом ЭП в 1–2 сутки после операции новорождённым проводилось УЗИ ОБП для исключения признаков НЭК. Все дети в раннем послеоперационном периоде получали питание смесью на основе гидролизата сывороточного белка через желудочный зонд. Питание начато в трофическом объёме со скоростью 2 мл/ч с увеличением объёма (при усвоении питания) к 2 суткам с момента начала ЭП до 3–5 мл/ч. При усвоении питания проводился переход на дробное кормление к 3 суткам после операции (по 10–15 мл микроструйно за 1 час 8 раз в сутки), далее объём кормления увеличивался на 10 мл/сут. При усвоении питания проводился постепенный перевод на другой субстрат питания (предпочтительно грудным молоком).

Питание в первые сутки после операции начато у 50,0% детей из подгруппы НЭК в раннем послеоперационном периоде, у 91,7% детей подгруппы НЭК в позднем послеоперационном

периоде и 70,0% детей группы сравнения. У детей с НЭК в раннем послеоперационном периоде, которым начато ЭП в первые сутки после операции, отмечался более высокий максимальный ВИИ в первые 24 часа после операции (20,0 (15,0–25,0)), чем у группы сравнения (14,5 (5,0–19,0)), $p = 0,031$. Также отмечался больший уровень лактата артериальной крови через 24 часа после операции (2,3 (2,0–6,2) ммоль/л), чем в группе сравнения (1,9 (1,5–2,2) ммоль/л), $p = 0,048$.

На момент развития НЭК в раннем послеоперационном периоде не получали ЭП 6 из 18 новорождённых. Перед развитием НЭК в раннем послеоперационном периоде объём питания 5,1 (0-13,4) мл/кг/сут, в подгруппе НЭК в позднем послеоперационном периоде – 141,2 (81,2-160,6) мл/кг/сут, $p < 0,001$. Длительность энтеральной паузы во время НЭК между подгруппами не отличалась ($p = 0,512$). На момент выписки дети, перенёсшие НЭК, чаще продолжали получать смесь на основе гидролизата сывороточного белка, чем дети без НЭК: 40,0% vs 7,5% ($p < 0,05$).

Пациенты, у которых применялось искусственное кровообращение при операции, имели тенденцию к более позднему достижению полного ЭП ($p = 0,051$). Новорождённые, перенёсшие паллиативную коррекцию ВПС, позже достигали полного объёма ЭП (в общей группе НЭК и без НЭК: 15 (11-24) vs 13 (8-16) сутки после операции, $p = 0,028$). При помощи линейной регрессии проведен анализ влияния клинических характеристик на объём ЭП (Таблица 2).

Таблица 2 – Ассоциации между характеристиками раннего послеоперационного периода и объёмом питания на 3 сутки после операции, достижением полного объёма энтерального питания

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 max. в 1 сут. п/о	-2,25	-3,62; -0,89	0,002	1,08	0,57; 1,59	<0,001
ФВ ЛЖ в раннем п/о периоде	0,92	0,58; 1,26	<0,001	-0,34	-0,47; -0,21	<0,001
max ВИИ 0-24 ч п/о	-1,17	-1,68; -0,65	<0,001	0,55	0,36; 0,74	<0,001
Длительность ИВЛ п/о, ч	-0,09	-0,13; -0,04	<0,001	0,05	0,04; 0,07	<0,001
Объём ЭП 1 сут. п/о, мл/кг/сут	2,34	1,78; 2,90	<0,001	-0,55	-0,83; -0,28	<0,001
IR в ВБА в 1 сутки п/о (при увеличении на 0,01)	-1,05	-1,64; -0,46	0,001	0,50	0,29; 0,72	<0,001
Число трансфузий эр. взвеси	-9,56	-17,58; -1,54	0,020	5,49	2,53; 8,44	<0,001
i-FABP в 1 сутки п/о (при увеличении на 1000)	-1,22	-1,92; -0,51	0,001	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 – фракция выброса левого / единственного желудочка; ЭП – энтеральное питание; эр. взвесь – эритроцитарная взвесь; i-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты; IR в ВБА – индекс резистентности кровотока верхней брыжеечной артерии.

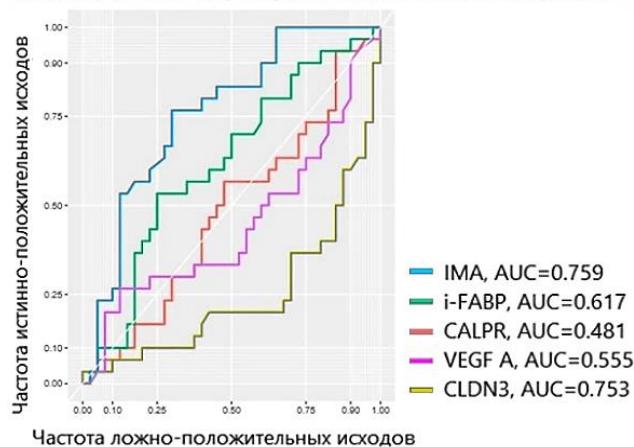
Таким образом, в группе новорождённых, у которых развился НЭК в послеоперационном периоде, не выявлено различий объёма ЭП в дооперационном периоде. Больший уровень лактата артериальной крови и ВИИ в первые 24 часа после операции на момент начала ЭП в подгруппе детей, у которых впоследствии развился НЭК в раннем послеоперационном периоде, указывает на роль гемодинамических нарушений в нарушении толерантности к ЭП. Частота нарушения толерантности к ЭП была выше у детей, перенёсших паллиативную коррекцию ВПС.

Результаты анализа уровней биохимических маркеров некротизирующего энтероколита

Не выявлено отличий уровней лейкоцитов крови, СРБ перед операцией и в первые 10 суток после операции у детей с НЭК в раннем послеоперационном периоде в сравнении с детьми без НЭК. Перед операцией уровень i-FABP не отличался между основной группой и группой сравнения, однако у основной группы i-FABP был выше, чем у здоровых новорождённых. Более

высокие уровни IMA (точка отсечения 111,9 нг/мл) и более низкие уровни CLDN3 (точка отсечения 2,6 нг/мл) перед операцией ассоциировались с развитием НЭК после операции (Рисунок 4).

ROC-кривые биохимических маркеров перед операцией (исход: развитие (1) / отсутствие (0) НЭК после операции)



ROC-кривые биохимических маркеров в 1 сутки после операции (исход: развитие (1) / отсутствие (0) НЭК после операции)

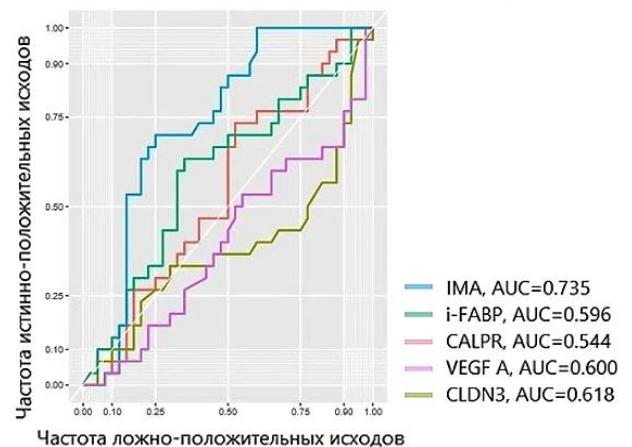


Рисунок 4 – ROC-кривые уровней биохимических маркеров в качестве предикторов некротизирующего энтероколита в послеоперационном периоде

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

Характеристики дооперационного периода, которые по данным многофакторной логистической регрессии ассоциировались с развитием НЭК в послеоперационном периоде: ЗВУР ($p = 0,023$), искусственное вскармливание ($p = 0,002$), меньший уровень CLDN3 ($p = 0,013$) и больший уровень IMA ($p = 0,004$) перед операцией. Характеристики модели: R^2 (McFadden) = 0,37; площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,885, чувствительность 0,800, специфичность 0,867. При 10-кратной перекрестной проверке точность составила 0,77, карра = 0,53. Выявленные предикторы свидетельствуют о роли перенесённой гипоксии в дооперационном периоде. Показана протективная роль питания грудным молоком.

Уровни i-FABP и CALPR в первые сутки после операции были значимо выше, чем до операции как у новорождённых основной группы, так и в группе сравнения, что может быть следствием периоперационного реперфузионного повреждения энтероцитов и кардиомиоцитов. У детей, перенёсших паллиативную коррекцию ВПС, в первые сутки после операции отмечались более высокие уровни i-FABP (4423,0 (1808,0–17451,0) vs 1470,0 (774,9–6497,6) пг/мл соотв., $p = 0,005$), IMA (123,7 (93,2–130,7) vs 57,0 (30,5–115,6) нг/мл, $p = 0,012$), чем после радикальной коррекции. Также больший уровень i-FABP выявлен после оперативного лечения ВПС с применением искусственного кровообращения (4192,4 (1364,6–12745,0) vs 1142,1 (602,9–7026,9) пг/мл, $p = 0,024$). В подгруппе новорождённых с НЭК в раннем послеоперационном периоде, отмечено значимое снижение уровня VEGF A в первые сутки после операции (перед: 65,5 (37,9–190,5) vs в 1 сутки после операции: 65,0 (23,4–91,5) пг/мл, $p = 0,045$).

Характеристиками раннего послеоперационного периода, явившимися независимыми предикторами НЭК, были более высокий уровень IMA в 1 сутки после операции (точка отсечения 107,6 нг/мл) ($p = 0,030$), больший уровень $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ при поступлении из операционной (точка отсечения 1,7) ($p = 0,008$), уровень IR в ВБА > 0,93 в 1 сутки после операции ($p = 0,001$) и утолщение кишечной стенки по данным УЗИ в 1 сутки после операции ($p = 0,021$). Специфичность модели повышалась (с 0,60 до 0,80) добавление VEGF A в 1 сутки после операции в качестве переменной, но сам предиктор не являлся статистически значимым. Характеристики

модели: $R^2(\text{McFadden}) = 0,34$, $AUC = 0,862$, чувствительность 0,75, специфичность 0,80, точность 0,771. При 10-кратной перекрёстной проверке точность 0,743, карра = 0,47. При однофакторном логистическом регрессионном анализе предиктором НЭК после операции также являлись более низкая ФВ ЕЖ / ЛЖ в раннем послеоперационном периоде ($AUC = 0,630$, точка отсечения 63%).

При комбинации независимых клинических предикторов из дооперационного периода и раннего послеоперационного периода нарастила прогностическая ценность модели (Рисунок 5): $R^2(\text{McFadden}) = 0,48$, $AUC = 0,921$, чувствительность 0,93, специфичность 0,83, точность 0,886. Десятикратная перекрёстная проверка подтвердила устойчивость (точность 0,786, карра = 0,56).

Формула вычисления вероятности развития НЭК в послеоперационном периоде с учётом характеристик дооперационного и раннего послеоперационного периодов, имела вид:

$$p = \frac{1}{1 + \exp \left(-(-10,007 + 4,393 * \text{ЗВУР} + 2,755 * \text{Иск. вск.} + 2,384 * (\text{IR ВБА}_1 > 0,93) + 2,527 * \text{Утолщ. ст.} + 0,025 * \text{IMA}_1 + 3,163 * \sqrt{\frac{\text{PvaCO}_2}{\text{CavO}_2}}) \right)}, \quad (1)$$

где p – 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 при УЗИ в 1 сутки после операции (1 – да, 0 – нет);

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 $\text{P}(\text{v-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$, рассчитанного по данным анализа газового состава артериальной и венозной крови при поступлении из операционной после коррекции ВПС.

Порогом отсечения для формулы (1) являлось 0,509. Значение, рассчитанное по формуле (1), превышающее порог отсечения, свидетельствовало о высокой вероятности развития НЭК.

При развитии НЭК в раннем послеоперационном периоде у детей отмечался более высокий уровень IMA , чем в группе сравнения: 124,0 (97,7–127,0) vs 46,1 (21,3–121,0) нг/мл, $p = 0,012$. Таким образом, с развитием НЭК в послеоперационном периоде ассоциировались факторы, отражающие тяжесть гемодинамических нарушений в раннем послеоперационном периоде (более низкая ФВ ЛЖ / ЕЖ), воздействие гипоксии (более высокие уровни IMA , $\text{P}(\text{v-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$), а также нарушение мезентериального кровотока (IR в ВБА $> 0,93$).

Предикторы развития НЭК

(характеристики дооперационного и послеоперационного периодов, с трансформацией переменных)

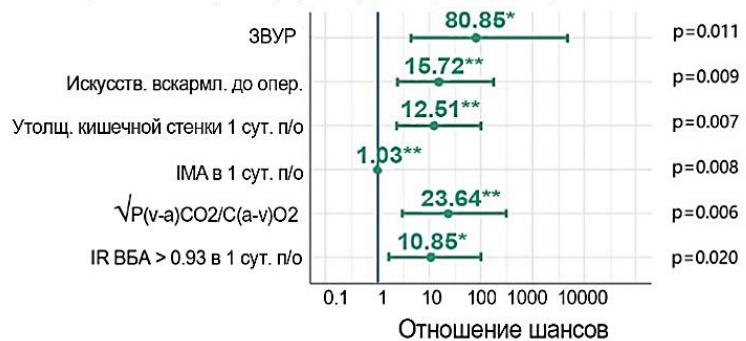


Рисунок 5 – Форест-диаграммы отношения между независимыми предикторами и исходом

Примечание: ЗВУР – задержка внутриутробного развития; Искусств. вскармл. – искусственное вскармливание; НЭК – некротизирующий энтероколит; Утолщ. – утолщение; IMA – ишемией модифицированный альбумин; 1 сут. п/о – первые сутки после операции; IR ВБА – индекс резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии; $\text{P}(\text{v-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ – отношение разницы вено-артериального напряжения CO_2 к разнице артерио-венозного содержания O_2

У детей при развитии НЭК в позднем послеоперационном периоде также отмечались большие уровни IMA, чем в группе сравнения: при НЭК 124,6 (117,0–132,2) *vs* без НЭК 82,3 (67,0–116,3) нг/мл, $p = 0,052$. При дебюте НЭК в позднем послеоперационном периоде отмечались значимо большие уровни i-FABP (1820,2 (1638,4–2610,3) пг/мл), чем у новорождённых без НЭК в соответствующие сутки (743,9 (416,6–1819,7) пг/мл), $p = 0,033$. AUC i-FABP составила 0,742, порог отсечения 1637,5 пг/мл, чувствительность 0,769; специфичность 0,714, точность 0,741.

Таким образом, более высокие уровни i-FABP в первые сутки после операции могут быть обусловлены периоперационным повреждением энтероцитов в условиях ишемии–реперфузии, связанной с применением искусственного кровообращения. Однако i-FABP может быть потенциально полезен при диагностике НЭК в позднем послеоперационном периоде. Более высокий уровень IMA у новорождённых основной группы может свидетельствовать о роли гипоксии в патогенезе НЭК. Сохраняющийся в динамике более высоким уровень IMA у новорождённых, перенёсших палиативную коррекцию ВПС, отражает роль IMA как биохимического маркера гипоксии в условиях нарушения гемодинамики. У новорождённых с дебютом НЭК в раннем послеоперационном периоде значимое снижение уровня VEGF A в первые сутки после операции косвенно может указывать на нарушение регуляции его выработки в условиях гипоксии, снижение его функции (формирование коллатеральных сосудов).

Анализ уровней фекального кальпротектина

В дооперационном периоде значимо больший уровень фекального CALPR отмечен у девочек (1197,0 (798,0–2129,2) *vs* 604,1 (383,6–1135,9) мкг/г, $p = 0,035$); детей, не получавших антибактериальную терапию при взятии образца (1130,7 (678,8–226,0) *vs* 553,3 (204,4–831,1) мкг/г, $p = 0,003$. Также уровень был выше у детей, которые получали грудное молоко на момент взятия образца 1925,6 (1135,3–2279,1) *vs* 604,1 (236,1–815,0) при искусственном и 897,8 (572,5–4078,0) мкг/г при смешанном вскармливании; $p = 0,008$.

Уровни CALPR кала у детей при НЭК в дооперационном периоде (759,9 (299,0–1042,2) мкг/г) не отличались от подгруппы детей, усваивавших ЭП (565,0 (283,3–582,9) мкг/г). Тем не менее, у новорождённых с вздутием живота выявлен больший уровень CALPR кала перед операцией ЭП (1122,7 (601,3–2059,3) мкг/г; $p = 0,015$. Уровень CALPR перед операцией не являлся предиктором НЭК в послеоперационном периоде ($p = 0,283$).

После операции у детей с ВПС уровни CALPR кала также не отличались при развитии и отсутствии НЭК, однако отмечен более высокий уровень CALPR у детей с НЭК с синдромом гемоколита 1635,5 (1548,7–2051,3) мкг/г, чем при НЭК без гемоколита 226,1 (89,2–564,9) мкг/г; $p < 0,001$. Уровень i-FABP сыворотки крови при взятии образца положительно коррелировал с уровнем CALPR кала ($r = +0,42$, $p = 0,011$).

Таким образом, уровень CALPR кала не являлся предиктором развития НЭК у новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС.

Результаты анализа кишечного микробиома

Выполнено исследование 129 образцов фекалий 47 новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС: 19 детей с НЭК и 28 детей без НЭК. Взятие образцов проводилось перед коррекцией ВПС; далее в течение первой недели после операции; на второй и третьей неделе после операции / при развитии НЭК. Количество образцов на пациента — от 2 до 5 (3 (2–4) образца) (Рисунок 6).

При развитии НЭК в дооперационном периоде отмечена большая представленность *Enterococcus* (35,5 (17,4–42,8) % *vs* 0,9 (0,1–11,2) %; $p = 0,015$), *Lactobacillus* (0,02 (0,0–0,7) % *vs* 0,0 %; $p = 0,001$). Отмечена низкая представленность *Bifidobacterium* у новорождённых независимо от развития НЭК в дооперационном периоде. Значимых различий индекса альфа–разнообразия ($p = 0,721$) и бета–разнообразия кишечной микробиоты не выявлено ($p = 0,381$).

Проведён анализ состава и разнообразия кишечного микробиома в раннем послеоперационном периоде. При анализе с повторными измерениями в подгруппе новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС, у которых не развился НЭК, отмечалось значимое снижение представленности *Streptococcus* в раннем послеоперационном периоде (1,7 (0,3–10,7)

% vs 0 (0–0,4) %, $p = 0,028$) в сравнении с уровнем до операции, в то время как в подгруппе детей с НЭК в раннем послеоперационном периоде значимой динамики не выявлено. При линейном дискриминантном анализе LEfSE отмечено, что микробиом новорождённых с НЭК в раннем послеоперационном периоде характеризовался присутствием *Streptococcus*, *Clostridium paraputreficum*. Также у новорождённых с НЭК отмечена относительно большая представленность *Haemophilus*. В первую неделю после операции альфа-разнообразие ($p = 0,897$) и бета-разнообразие ($p = 0,185$) микробиома не различалось в зависимости от развития НЭК.

Проведен анализ микробиома позднем послеоперационном периоде у 5 детей при развитии НЭК на 19 (15–29) сутки после операции / 26 (23–44) сутки жизни. Не выявлено отличий альфа-разнообразия за 7–12 суток до развития НЭК и при НЭК. При развитии НЭК отмечено преобладание *Clostridium* у 2 детей, *Enterococcus* у 1 ребёнка, Enterobacteriaceae у 1 ребёнка, *Serratia* у 1 ребёнка. При анализе LEfSe в микробиоме за 7–12 дней до развития НЭК присутствовала *Haemophilus*, хотя её представленность была низкой.

Альфа-разнообразие микробиома у детей с дуктус-зависимыми ВПС снижалось в динамике (перед операцией 2,64 (1,97–3,59) vs на 3 неделе после 1,71 (1,24–2,74); $p = 0,038$).

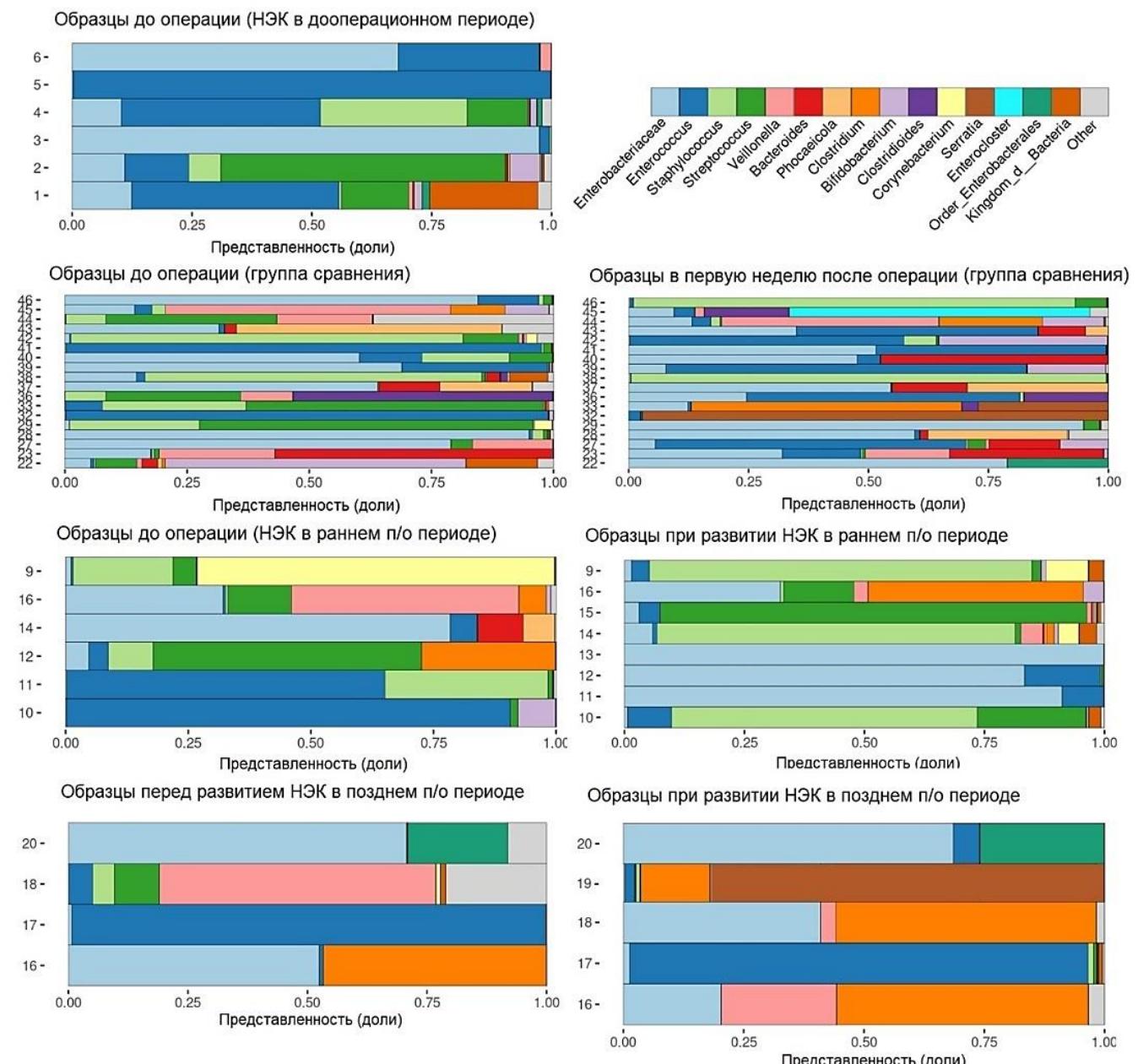


Рисунок 6 – Состав микробиома кишечника детей с дуктус-зависимыми пороками сердца
Примечание: по вертикальной оси представлены номера пациентов; НЭК – некротизирующий энтероколит; п/о – послеоперационный

Проведен анализ состава и разнообразия кишечного микробиома в зависимости от клинических характеристик новорождённых без учета развития НЭК. Новорождённые, которые получали грудное / смешанное вскармливание, перед коррекцией ВПС имели значимо большую представленность *Staphylococcus* (8,2 (0,4–26,6) % vs 0,1 (0,0–2,6) %; $p = 0,022$) и меньшую долю *Enterococcus* (0,6 (0,1–7,6) % vs 12,4 (5,1–33,9) %, $p = 0,020$). Учитывая большую представленность *Enterococcus* при НЭК в дооперационном периоде, это может свидетельствовать о потенциальном защитном эффекте грудного вскармливания. Доля *Bifidobacterium* была низкой независимо от субстрата ЭП. Бета-разнообразие микробиома различалось между подгруппами, получавшими искусственное vs грудное / смешанное вскармливание ($p = 0,004$), что указывает на формирование различных сообществ бактерий.

Перед операцией у детей с дуктус-зависимым лёгочным кровотоком отмечалось большее альфа-разнообразие (3,02 (2,8–3,7) vs 2,07 (1,9–2,2); $p = 0,012$), отличалось бета-разнообразие ($p = 0,004$). Также выявлена большая представленность *Staphylococcus* (6,4 (1,1–9,0) % vs 0,1 (0,1–0,8) %, $p = 0,026$), анаэробных бактерий (*Veillonella* – 6,9 (0,3–22,7) % vs 0 (0–0,2%); $p = 0,009$), *Clostridium* (0,1 (0–8,5) (max 44,8) % vs 0 (0–0) (max 0,4) %; $p = 0,043$), меньшая доля *Enterococcus* (2,1 (0,1–4,8) % vs 21,0 (4,7–75,3) %, $p = 0,038$), чем при дуктус-зависимом системном кровотоке.

При анализе с повторными измерениями отмечено значимое 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) %, $p = 0,015$). В первую неделю после оперативного лечения не выявлено различий альфа- и бета- разнообразия микробиома в зависимости от применения искусственного кровообращения во время операции.

При анализе в подгруппах у детей, которым выполнена паллиативная коррекция ВПС, отмечалось снижение представленности бактерий филума *Pseudomonadota* и увеличение *Bacillota* в динамике после операции, в то время как после радикальной коррекции, напротив, выявлено увеличение доли *Pseudomonadota* и уменьшение *Bacillota*.

По результатам данного этапа, у детей с дуктус-зависимыми ВПС независимо от развития НЭК отмечено низкое альфа-разнообразие кишечного микробиома, которое снижалось в послеоперационном периоде. Снижение могло быть обусловлено применением антибактериальной терапии, пребыванием в отделении реанимации, искусственным вскармливанием. При низком альфа-разнообразии создаются условия для роста условно-патогенной микрофлоры. При НЭК в позднем послеоперационном периоде преобладали до одного–двух родов бактерий. У детей, перенёсших паллиативную коррекцию ВПС, отличался состав микробиома, что, вероятно, обусловлено обеднением мезентериального кровотока.

Анализ кишечного микробиома при некротизирующем энтероколите недоношенных новорождённых и доношенных детей с дуктус-зависимыми пороками сердца

Группы недоношенных новорождённых. Основная группа (группа N): недоношенные новорождённые с НЭК IВ–III стадии (подгруппы N1 с ранним началом НЭК и N2 с поздним началом НЭК); группа сравнения (группа С): недоношенные новорождённые без НЭК (подгруппы С1 и С2, сопоставимые с N1 и N2 по срокам взятия образцов).

Группы доношенных новорождённых с дуктус-зависимыми ВПС. Основная группа (группа Н1): новорождённые с НЭК IВ–IIА стадий; группа сравнения (группа Н2): новорождённые без НЭК. НЭК до коррекции ВПС развился у 2 новорождённых.

Недоношенные новорождённые с более поздним началом НЭК получали большее количество курсов антибактериальной терапии к моменту дебюта НЭК ($p < 0,001$), им чаще требовалось усиление / смена стартовой терапии НЭК, требовалась большая длительность энтеральной паузы, чем при раннем начале НЭК (19 (12–30) vs 11 (10–15) суток, $p = 0,048$). Недоношенным новорождённым чаще требовалось оперативное лечение НЭК (5,9%), чем детям с дуктус-зависимыми ВПС по данным первого этапа исследования (0,5%), $p = 0,035$.

Структура кишечного микробиома у пациентов всех групп отличалась низким альфа-разнообразием (Рисунок 7). Различий между группами (N1 и С1, N2 и С2, Н1 и Н2) не выявлено.

У новорождённых, получавших антибактериальную терапию на момент взятия образца, значимо отличалось бета-разнообразие (PERMANOVA F-value: 24,5; R-squared: 0,219; p = 0,001) и наблюдалось более высокое альфа-разнообразие микробиома (индекс Шеннона: 2,0 (0,8–2,8) vs 1,2 (0,8–1,5); p = 0,004) в первую очередь, за счет представителей условно-патогенной флоры.

В подгруппах новорождённых, у которых образцы были взяты в более ранние сроки (N1 и C1), в качестве доминирующих родов чаще выступали условно-патогенные бактерии *Staphylococcus*, *Serratia*, *Corynebacterium*. У недоношенных детей с ранним началом НЭК (подгруппа N1), отмечалось снижение представленности *Enterococcus*, *Lacticaseibacillus*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Limosilactobacillus* по сравнению с подгруппой C1. При раннем начале НЭК отмечена большая эффективность стартовой терапии НЭК.

В образцах кала недоношенных новорождённых с поздним началом НЭК отмечена более низкая представленность *Bifidobacterium* (0,05 (0–0,83) % vs 7,93 (0,15–32,40) %; p = 0,027) и *Streptococcus* (0,04 (0–1,91) % vs 2,28 (0,07–16,56) %; p = 0,037), чем в подгруппе C2. Также при позднем начале НЭК отмечена большая доля *Enterococcus*, чем при раннем начале (7,83 (0,09–46,15) % vs 0 (0–0,18) % соотв.; p = 0,0004). При позднем начале НЭК чаще требовалась смена / усиление стартовой антибактериальной терапии, что, вероятно, связано с устойчивостью, подавлением полезных бактерий. У доношенных детей с дуктус-зависимыми ВПС при НЭК отмечалась большая доля *Staphylococcus* (4,33 (0,89–46,72) % vs 0,86 (0,18–2,51) %; p = 0,029).

Особенности микробиоты при НЭК у недоношенных детей были обусловлены меньшей долей потенциально полезных бактерий. У детей с дуктус-зависимыми ВПС выявлено низкое разнообразие микробиома, при НЭК отмечалась большая доля условно-патогенной микробиоты.

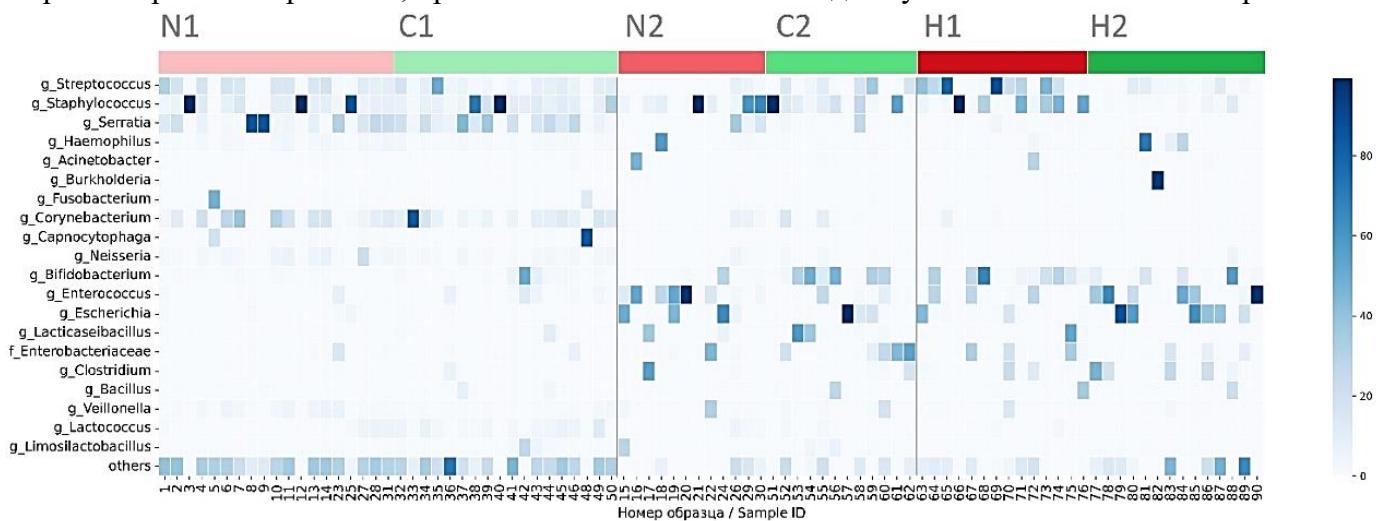


Рисунок 7 – Тепловая карта представленности родов бактерий в группах

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование комплексно рассмотрело особенности патогенеза и клинической картины некротизирующего энтероколита у доношенных новорождённых, которым выполнена коррекция дуктус-зависимых пороков сердца. Некротизирующий энтероколит в раннем послеоперационном периоде ассоциировался с повышенными уровнями ишемией модифицированного альбумина до и в первые сутки после операции, в позднем послеоперационном периоде – с более выраженными симптомами, нарастанием кишечного белка, связывающего жирные кислоты. Предикторы отражали нарушения гемодинамики и мезентериального кровотока, сохранялись проявления кишечного дисбиоза. Питание грудным молоком способствовало снижению риска 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 Е₁ в дооперационном периоде (3,0%). Ключевыми предикторами некротизирующего энтероколита у детей с дуктус-зависимыми врождёнными пороками сердца являются факторы, отражающие выраженную мезентериальную гипоперфузию и гемодинамических нарушений в раннем послеоперационном периоде. Клинические проявления некротизирующего энтероколита в раннем послеоперационном периоде могут быть неспецифическими.

2. Предикторы, отражающие выраженную гемодинамические нарушений в раннем послеоперационном периоде, ассоциировались с меньшим объёмом усваиваемого энтерального питания и замедленным достижением полного объёма питания. Повышенный уровень ишемии 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 ишемии модифицированного альбумина перед операцией.

3. Сформирована модель прогнозирования некротизирующего энтероколита с учетом течения раннего послеоперационного периода: более высокое Р(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ после операции, более высокий уровень ишемии 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 ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительный анализ стратегий энтерального питания, направленных на профилактику гастроинтестинальных осложнений у новорожденных с дуктус-зависимыми пороками сердца / Н.А. Петрова, А.В. Каплина, Е.А. Курзина, В.Г. Никифоров, Т.А. Федосеева, В.Г. Баиров // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 5. – С. 44-58.
2. Некротизирующий энтероколит: современные представления об этиопатогенезе с акцентом на микробиом и метаболом / Н.А. Петрова, А.В. Каплина, А.И. Хавкин, Т.М. Первунина, Э.В. Комличенко, В.Г. Никифоров, С.И. Ситкин // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, №4. – С. 98-105.
3. Некротизирующий энтероколит у новорожденных с врожденными пороками сердца: частота и факторы риска / А.В. Каплина, Н.А. Петрова, В.Г. Никифоров, Т.М. Первунина, А.И. Хавкин, Ю.А. Маркова, А.А. Сухоцкая, Т.В. Подгурская, С.И. Ситкин // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 6. – Т. 17, № 6. – С. 62–73.
4. 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, Y. Volkova, T. Alkhova, V. Nikiforov, A. Latypov, M. Khavkina, T. Fedoseeva, T. Pervunina, Y. Skorobogatova, S. Volkova, V. Ulyantsev, O. Kalinina, S. Sitkin, N. Petrova // World Journal of Clinical Cases. – 2022. – Vol. 10, №29. – P. 10583-10599.
5. Necrotizing Enterocolitis: The role of hypoxia, gut microbiome, and microbial metabolites / A. Kaplina, S. Kononova, E. Zaikova, T. Pervunina, N. Petrova, S. Sitkin // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 3:2471.
6. SIGIRR gene variants in term newborns with congenital heart defects and necrotizing enterocolitis / E.K. Zaikova, A.V. Kaplina, N.A. Petrova, T.M. Pervunina, A.A. Kostareva, O.V. Kalinina // Annals of pediatric cardiology. – 2023. – Vol. 16, № 5. – P. 337-344.
7. Особенности микробиома кишечника при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорожденных и доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца по данным метагеномного секвенирования / А.В. Каплина, Д.В. Азаров, Н.А. Петрова, Т.М. Первунина, Д.В. Петров, А.А. Зверева, В.Г. Никифоров, Е.С. Вагина, Т.А. Федосеева, Н.Л. Симакова, А.И. Хавкин, С.И. Ситкин // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18, № 6. – С. 68–83.
8. Биохимические маркеры и предикторы развития некротизирующего энтероколита у новорожденных с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца, перенесших кардиохирургическое лечение: когортное исследование / А.В. Каплина, Е.Е. Каюмова, Е.Ю. Васильева, Е.С. Васичкина, Т.М. Первунина, О.О. Шемякина, Н.А. Гурьянова, Н.С. Киселева, Ю.В. Скоробогатова, Е.В. Пелевина, Е.В. Ефимова, Э.В. Новик, О.Н. Валеева, А.Н. Малородова, Н.А. Петрова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 219, № 11. – С. 81-101.
9. Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника у детей с очень ранним и ранним началом / А.И. Хавкин, А.А. Пермякова, М.О. Цепилова, А.В. Каплина, С.И. Ситкин, А.Н. Сурков, С.Д. Гетманов // Вопросы современной педиатрии. – 2024. – Т. 23. №3. – С. 145-151.
10. Некротизирующий энтероколит: особенности патогенеза и дифференциальная диагностика с воспалительными заболеваниями кишечника у новорожденных / А.В.

Каплина, Н.А. Петрова, Т.М. Первунина, А.И. Хавкин, А.Н. Сурков, Л.И. Назаренко, С.Д. Гетманов, С.И. Ситкин // Вопросы современной педиатрии. – 2024. – Т. 23. № 6. – С. 438–446.

11. MicroRNA-320a as a novel biomarker at preclinical stage of necrotizing enterocolitis in term neonates with congenital heart defects / E.K. Zaikova, A.V. Kaplina, N.A. Petrova, T.M. Pervunina, A.S. Golovkin, A.A. Kostareva, O.V. Kalinina // World Journal Clinical Pediatrics. – 2025. – Vol. 14, № 3. – 103652.

12. Оценка диагностической значимости цитокинов и микроРНК у доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца в качестве биомаркеров некротизирующего энтероколита / Е.К. Зайкова, А.В. Каплина, Н.А. Петрова, Т.М. Первунина, А.А. Костарева, О.В. Калинина // Российский иммунологический журнал – 2025. – Т. 21, № 3. – С. 611-618.

13. An early post-birth immune-microbiota landscape predicts the development of necrotizing enterocolitis in term newborns with congenital heart defects / E. Zaikova, A. Kaplina, D. Belozertsev, A. Kostareva, S. Sitkin, N. Petrova, G. Mashevskiy, T. Pervunina, I. Kudryavtsev, A. Golovkin, O. Kalinina // Scientific reports. – 2025. – Vol. 15. № 1. – 33811.

14. Энтеральное вскармливание новорожденных с врожденными пороками сердца после кардиохирургического лечения — анализ возможностей / А.В. Каплина, О.Н. Чугреева, Ю.Б. Зарецкая, Н.А. Трескина, Т.М. Первунина, Н.А. Петрова // Российский журнал персонализированной медицины – 2023. – Т. 3, № 2. – С. 7-22.

15. Каплина, А. В. Объем инотропной поддержки и энтеральное питание новорожденных с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде / А.В. Каплина, Н.А. Петрова // Трансляционная медицина. – 2020. – Приложение №2. – С. 30.

16. Kaplina, A. V. Mesenteric hypoperfusion and enteral feeding of neonates with ductus-dependent congenital heart diseases undergoing cardiac surgery / A V. Kaplina, N.A. Petrova // The 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies – EAPS 2020. – 2020. – P. 472-473.

17. Каплина, А. В. Обеднение мезентериального кровотока и объем энтерального питания у новорожденных после коррекции врожденных пороков сердца / А.В. Каплина, Н.А. Петрова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2021. – № 1-2. – С. 23.

18. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (i-FABP) при некротизирующем энтероколите у новорожденных после коррекции дуктус-зависимых врожденных пороков сердца / А.В. Каплина, Е.Е. Каюмова, Е.Ю. Васильева, Н.А. Петрова // Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». – 2022. – С. 240-241.

19. Faecal microbiome in infants with heterotaxy syndrome and necrotizing enterocolitis: a pilot study / A. Kaplina, E. Zaikova, S. Sitkin, A. Ivanov, V. Ulyantsev, T. Pervunina, N. Treskina, T. Fedoseeva, O. Kalinina, N. Petrova N // Pediatric Critical Care Medicine. – Т. 23 – С. 11S.

20. Анализ уровней фекального кальпротектина при некротизирующем энтероколите у доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца и недоношенных детей/ А.В. Каплина, Е.Е. Каюмова, Е.Ю. Васильева, Т.М. Первунина, С.И. Ситкин, Н.А. Петрова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2024. – № 1-2. – С. 7-8.

21. Особенности течения раннего послеоперационного периода и нарушение толерантности к энтеральному питанию после кардиохирургического лечения у детей с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца / А.В. Каплина, В.Г. Никифоров, Т.М. Первунина, С.И. Ситкин, Н.А. Петрова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2023. – № 1-2. – С. 6-7.

22. Влияние микробиоты кишечника на развитие некротизирующего энтероколита у доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца / Е.К. Зайкова, Д.И. Белозерцев, А.В. Каплина, Н.А. Петрова, С.И. Ситкин, А.А. Костарева, Т.М. Первунина, О.В. Калинина // Трансляционная медицина. – 2023. – Приложение 2. – С. 91.

23. Untargeted metabolomics of blood serum in preterm neonates with necrotizing enterocolitis: a case-control study // A. Kaplina, E. Murashko, Y. Dubrovskii, T. Pervunina, N. Petrova, S. Sitkin // Pediatric Critical Care Medicine. – 2024. – 25(11S). – С. e28.