



Биохимические маркеры и предикторы развития некротизирующего энтероколита у новорожденных с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца, перенесших кардиохирургическое лечение: когортное исследование

Каплина А.В., Каюмова Е.Е., Васильева Е.Ю., Васичкина Е.С., Первунина Т.М., Шемякина О.О., Гурьянова Н.А., Киселева Н.С., Скоробогатова Ю.В., Пелевина Е.В., Ефимова Е.В., Новик Э.В., Валеева О.Н., Малородова А.Н., Петрова Н.А.
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

Для цитирования: Каплина А.В., Каюмова Е.Е., Васильева Е.Ю., Васичкина Е.С., Первунина Т.М., Шемякина О.О., Гурьянова Н.А., Киселева Н.С., Скоробогатова Ю.В., Пелевина Е.В., Ефимова Е.В., Новик Э.В., Валеева О.Н., Малородова А.Н., Петрова Н.А. Биохимические маркеры и предикторы развития некротизирующего энтероколита у новорожденных с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца, перенесших кардиохирургическое лечение: когортное исследование. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(11): 81–101. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-81-101

✉ Для переписки:

**Каплина
Александра
Владимировна**
kaplinashi@
gmail.com

Каплина Александра Владимировна, младший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии, врач-неонатолог отделения физиологии новорожденных с палатой интенсивной терапии Клиники материнства и детства
Каюмова Евгения Евгеньевна, врач клинической лабораторной диагностики Центральной клинко-диагностической лаборатории
Васильева Елена Юрьевна, заведующий Центральной клинко-диагностической лабораторией, к.м.н.
Васичкина Елена Сергеевна, заведующий НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей, профессор кафедры детских болезней Института медицинского образования, д.м.н.
Первунина Татьяна Михайловна, директор Института перинатологии и педиатрии, заведующий кафедрой перинатологии и педиатрии Института медицинского образования, д.м.н.
Шемякина Ольга Олеговна, врач-неонатолог отделения физиологии новорожденных с палатой интенсивной терапии Клиники материнства и детства
Гурьянова Надежда Александровна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап выхаживания) Клиники материнства и детства
Киселева Наталья Сергеевна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап выхаживания) Клиники материнства и детства
Скоробогатова Юлия Валентиновна, заведующий экспресс-лабораторией Перинатального центра, к.м.н.
Пелевина Елена Викторовна, врач клинической лабораторной диагностики экспресс-лаборатории Перинатального центра
Ефимова Екатерина Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики экспресс-лаборатории Перинатального центра
Новик Эльвира Вячеславовна, врач клинической лабораторной диагностики экспресс-лаборатории Перинатального центра
Валеева Ольга Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики экспресс-лаборатории Перинатального центра
Малородова Анжелика Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики экспресс-лаборатории Перинатального центра
Петрова Наталья Александровна, заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных, доцент кафедры детских болезней Института медицинского образования, к.м.н.

* Иллюстрации
2, 3 —
на цветной
вклейке в журнал
(стр. IV).

Резюме

EDN: QBGZFP



Развитие некротизирующего энтероколита (НЭК) у новорожденных с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца (ВПС), перенесших кардиохирургическое лечение, сопровождается высокой летальностью. Анализ предикторов НЭК у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС необходим для понимания патогенеза НЭК, разработки подходов к профилактике и достижения более благоприятных исходов кардиохирургического лечения.

Цель исследования: разработка модели прогнозирования развития НЭК у новорожденных после кардиохирургического лечения дуктус-зависимых ВПС.

Материалы и методы. Выполнено прогностическое когортное исследование, включавшее доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС, которым выполнено кардиохирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с января 2021 г. по сентябрь 2023 г. Исходом являлось развитие / отсутствие развития НЭК IB-III стадии в послеоперационном периоде. Проведен иммуноферментный анализ уровней биохимических маркеров НЭК (кишечный белок, связывающий жирные кислоты (i-FABP, нг/мл), клаудин-3 (CLDN3, нг/мл), кальпротектин (CALPR, нг/мл), ишемией модифицированный альбумин (IMA, нг/мл), сосудистый эндотелиальный фактор роста A (VEGF A, пг/мл) перед коррекцией ВПС и в 1 сутки (через 12–14 часов) после операции. Оценивались клинические характеристики, показатели С-реактивного белка, клинического анализа крови, данные ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП), фракция выброса левого желудочка / единственного желудочка сердца (ЕЖ/ЕЖС) (% по Тейхольцу) в дооперационном и раннем послеоперационном периодах, параметры операции, $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ при поступлении из операционной, вазоактивный инотропный индекс (ВИИ) и уровень лактата артериальной крови в первые 24 ч после операции. Ассоциация между предикторами и развитием НЭК после кардиохирургического лечения оценивалась при помощи логистического регрессионного анализа. Внутренняя проверка модели проводилась при помощи 10-кратной перекрестной проверки.

Результаты. В период наблюдения оперативное лечение дуктус-зависимых ВПС перенесли 187 новорожденных, из них у 32 детей развился НЭК IB-III стадий в послеоперационном периоде (17,1%), оперативное лечение НЭК потребовалось двум детям (6,3%). После соблюдения критериев невключения и исключения сформирована основная группа (30 детей, у которых развился НЭК IB-III стадий в послеоперационном периоде, из них НЭК III стадии у 1 ребенка) и группа сравнения (40 детей без НЭК). При однофакторном анализе предикторами НЭК являлись задержка внутриутробного развития (ЗВУР), искусственное вскармливание до операции, большие уровни IMA до и в 1 сутки после операции, проведение процедур до коррекции ВПС (процедура Рашкинда / вальвулопластика / стентирование), более низкая фракция выброса ЛЖ / ЕЖС в раннем послеоперационном периоде, больший максимальный уровень ВИИ в первые 24 часа после операции, а также больший уровень индекса резистивности кровотока в верхней брыжеечной артерии (IR ВБА) и утолщение кишечной стенки в 1 сутки после операции. Независимые дооперационные предикторы НЭК (AUC модели 0,885, специфичность 0,867): задержка внутриутробного развития (ЗВУР) (ОШ 32,2 (1,4–730,3), $p=0,029$), искусственное вскармливание (ОШ 12,6 (2,6–60,2), $p=0,002$), более высокие уровни IMA (ОШ 1,03 (1,01–1,04), $p=0,004$), низкие уровни CLDN3 (ОШ 0,5 (0,3–0,9), $p=0,013$). Независимые послеоперационные предикторы НЭК: уровни IMA (ОШ 1,02 (1,01–1,03), $p=0,030$), $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ (ОШ 2,3 (1,2–4,4), $p=0,008$), также IR ВБА $>0,93$ (ОШ 7,2 (1,6–32,4), $p=0,011$) и утолщение кишечной стенки в 1 сутки после операции (ОШ 4,9 (1,3–19,2), $p=0,021$), специфичность модели повышалось добавление VEGF A в качестве предиктора (отрицательно ассоциировался с развитием НЭК), но предиктор не являлся значимым. С учетом трансформации данных модели: AUC=0,862, специфичность 0,800. Модель с учетом дооперационных (ЗВУР, искусственное вскармливание) и послеоперационных предикторов (IMA, $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$, IR $>0,93$ в ВБА, утолщение кишечной стенки) имела высокую прогностическую ценность (AUC=0,921, специфичность 0,83).

Заключение. Выявленные независимые предикторы косвенно свидетельствуют о синергичном влиянии искусственного вскармливания, ЗВУР и гипоксии на повышение риска развития НЭК в послеоперационном периоде у доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС. Питание грудным молоком / смешанное вскармливание в дооперационном периоде может способствовать снижению риска НЭК в послеоперационном периоде. Низкие уровни CLDN3 до операции ассоциировались с развитием НЭК, однако трактовка результата неоднозначна.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит; врожденные пороки сердца; $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$; кишечный белок, связывающий жирные кислоты (i-FABP); клаудин-3 (CLDN3); кальпротектин (CALPR); ишемией модифицированный альбумин (IMA); сосудистый эндотелиальный фактор роста A (VEGF A)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Biomarkers and predictors of postoperative necrotizing enterocolitis in neonates with duct-dependent congenital heart defects undergoing cardiac surgery: a cohort study

A.V. Kaplina, E.E. Kayumova, E.Yu. Vasil'eva, E.S. Vasichkina, T.M. Pervunina, O.O. Shemyakina, N.A. Guryanova, N.S. Kiseleva, Yu.V. Skorobogatova, E.V. Pelevina, E.V. Efimova, E.V. Novik, O.N. Valeeva, A.N. Malorodova, N.A. Petrova
Almazov National Medical Research Centre, (2, Akkuratova str., St. Petersburg 197341, Russia)

For citation: Kaplina A.V., Kayumova E.E., Vasil'eva E.Yu., Vasichkina E.S., Pervunina T.M., Shemyakina O.O., Guryanova N.A., Kiseleva N.S., Skorobogatova Yu.V., Pelevina E.V., Efimova E.V., Novik E.V., Valeeva O.N., Malorodova A.N., Petrova N.A. Biomarkers and predictors of postoperative necrotizing enterocolitis in neonates with duct-dependent congenital heart defects undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(11): 81–101. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-81-101

✉ *Corresponding author:*

Aleksandra V. Kaplina

kaplinashi@gmail.com

* Illustrations 2, 3 to the article are on the colored inset of the Journal (p. IV).

Aleksandra V. Kaplina, Junior Researcher, Research Laboratory of Physiology and Diseases of Newborns, Neonatologist of Department of Neonatal Physiology with an ICU Ward, Perinatal Centre; *ORCID: 0000-0001-6939-6961, Scopus Author ID: 57220003313*
Evgeniya E. Kayumova, Medical Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Central Clinical Diagnostic Laboratory; *ORCID: 0000-0002-0141-6986, Scopus Author ID: 57462749900*
Elena Yu. Vasilieva, PhD, The Head of Central Clinical Diagnostic Laboratory; *Scopus Author ID: 56771025400*
Elena S. Vasichkina, PhD, DSc., The Head of the Scientific Research Center for Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases of Center for Personalized Medicine, Chief Researcher of The Research Department for CVDs in Children/Research Group for Pediatric Cardiac Surgery; Professor of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine; Chief Specialist Pediatric Cardiologist of the Northwestern Federal District of the Ministry of Health of the Russian Federation; *ORCID: 0000-0001-7336-4102, Scopus Author ID: 55352434900*
Tatiana M. Pervunina, PhD, DSc, The Head of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Leading Researcher of Research Department of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine; *ORCID: 0000-0001-9948-7303, Scopus Author ID: 56572907100*
Olga O. Shemyakina, Neonatologist of Department of Neonatal Physiology with an ICU Ward, Perinatal Centre
Nadezhda A. Guryanova, Neonatologist of Neonatal and Preterm Special Care Unit (2nd Stage Care), Perinatal Centre
Natalya S. Kiseleva, Neonatologist of Neonatal and Preterm Special Care Unit (2nd Stage Care), Perinatal Centre
Yulia V. Skorobogatova, PhD, The Head of Express Laboratory of Perinatal Centre; *ORCID: 0000-0003-2387-4344*
Elena V. Pelevina, Medical Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Express Laboratory of Perinatal Centre
Ekaterina V. Efimova, Medical Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Express Laboratory of Perinatal Centre
Elvira V. Novik, Medical Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Express Laboratory of Perinatal Centre
Olga N. Valeeva, Medical Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Express Laboratory of Perinatal Centre
Angelica N. Malorodova, Medical Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Express Laboratory of Perinatal Centre
Natalia A. Petrova, PhD, The Head of Research Laboratory of Physiology and Diseases of Newborns, Researcher of Research Department of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine; *ORCID: 0000-0002-0479-0850, Scopus Author ID: 55414973300*

Summary

The development of necrotizing enterocolitis (NEC) in neonates with duct-dependent congenital heart defects (CHD) who underwent cardiac surgery is accompanied by high mortality. Analysis of predictors is necessary for understanding the pathophysiology of NEC and development of approaches for prevention to achieve favorable outcomes of cardiac surgery.

The purpose of the study was to develop a prognostic model for predicting the development of NEC after cardiac surgery in neonates with duct-dependent CHD.

Methods. A prognostic cohort study was performed that included full-term neonates with duct-dependent CHD who underwent cardiac surgery at the Almazov National Medical Research Center from January 2021 to September 2023. The outcome was the development/absence of stage IB-III NEC in the postoperative period. Biomarkers of NEC (intestinal fatty acid binding protein (i-FABP, ng/ml), claudin-3 (CLDN3, ng/ml), calprotectin (CALPR, ng/ml), ischemia modified albumin (IMA, ng/ml), vascular endothelial growth factor A (VEGF A, pg/ml)) were measured by ELISA in the blood serum before cardiac surgery and 12–14 hours after surgery. We also analyzed clinical characteristics of neonates, C-reactive protein levels, complete blood count, abdominal ultrasound, ejection fraction (EF, Teicholtz) in the preoperative and postoperative periods, surgical parameters, $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ upon arrival from the operating room, vasoactive inotropic score (VIS) and arterial

blood lactate levels in the first 24 hours after surgery. The association between predictors and the development of NEC after cardiac surgery was assessed using univariate and multivariate logistic regression analysis. Internal validation of the model was performed using 10-fold cross-validation.

Results. During the observation period, 187 neonates underwent surgical treatment of duct-dependent CHD, of which 32 children developed stage IB-III NEC in the postoperative period (17.1%), two neonates required surgical treatment of NEC (6.3%). After meeting the non-inclusion and exclusion criteria, two groups of patients were formed: a main group (30 neonates who developed stages IB-III NEC in the postoperative period, of which stage III NEC was in one neonate) and a comparison group (40 neonates without NEC). Groups were comparable by types of CHD.

Predictors associated with NEC (univariate analysis): intrauterine growth retardation (IUGR), formula feeding before surgery, high levels of IMA before on the first postoperative day (POD), procedures performed before surgery (Rashkind procedure/valvuloplasty/stenting), lower EF in the early postoperative period, a higher maximum level of VIS in the first 24 hours after surgery, as well as a higher level of IR in the superior mesenteric artery (SMA) and thickening of the intestinal wall on the first postoperative day (POD)

Independent preoperative predictors of NEC (AUC of model 0.885, specificity 0.867): IUGR (OR 32.2 (1.4–730.3), $p=0.029$), formula feeding (OR 12.6 (2.6–60.2), $p=0.002$), IMA level before surgery (OR 1.03 (1.01–1.04), $p=0.004$), CLDN3 level before surgery (OR 0.5 (0.3–0.9), $p=0.013$). Independent early postoperative predictors of NEC: IMA level on 12–14 hour after surgery (OR 1.02 (1.01–1.03), $p=0.030$), $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ immediately after surgery (OR 2.3 (1.2–4.4), $p=0.008$), $IR>0.93$ in SMA (OR 7.2 (1.6–32.4), $p=0.011$) and thickness of intestinal wall by ultrasound on POD 1 (OR 4.9 (1.3–19.2), $p=0.021$). Adding of VEGF A level (12–14 hour after surgery, negatively associated with NEC) to the model increased the specificity, but the predictor was not significant. AUC of postoperative model 0.862, specificity 0.800. The final model included preoperative (IUGR, formula feeding) and postoperative predictors (IMA, $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$, IR of SMA >0.93 , intestinal wall thickness), AUC=0.921, specificity 0.83.

Conclusion. The identified predictors indirectly indicate the role of hypoxia in the pathophysiology of NEC in term neonates with duct-dependent CHD. Breast milk feeding/mixed feeding in the preoperative period may help reduce the risk of NEC in the postoperative period. Low levels of CLDN3 before surgery were associated with the development of NEC, but the interpretation of the result is controversial.

Keywords: necrotizing enterocolitis; congenital heart defects; $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$; intestinal fatty acid binding protein (i-FABP); claudin-3 (CLDN 3); calprotectin; ischemia modified albumin (IMA), vascular endothelial growth factor A (VEGF A)

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются одной из наиболее частых форм среди пороков развития. Заболеваемость тяжелыми ВПС составляет 5,9 на 1000 живорожденных [1], смертность, связанная с ВПС — до 12,2 на 10 тыс. родившихся живыми (до 47% всех случаев младенческой смертности от врожденных пороков развития) [2]. Более 60% летальных исходов от критических ВПС наступает в неонатальном периоде [3]. Новорожденным с дуктус-зависимыми ВПС требуется кардиохирургическое лечение в первые дни жизни, однако течение послеоперационного периода у 33–61% новорожденных с ВПС может осложниться развитием некротизирующего энтероколита (НЭК) [4, 5], при сочетании ВПС и экстракардиальной патологии частота НЭК после операции достигает 78% [6]. Развитие НЭК у новорожденных с ВПС ассоциируется с более высокой летальностью (24,4% в сравнении с 11,8% у детей без НЭК) [7], при дуктус-зависимых ВПС летальность достигает 40% [8]. Кроме того, НЭК стадии III является независимым предиктором смерти новорожденных с ВПС [9]. НЭК также связан с высокими расходами на госпитализацию [10], большей длительностью

пребывания в отделении интенсивной терапии и в стационаре [7].

Повышенный риск НЭК у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС связан с необходимостью инфузии простагландина E_1 (PGE_1) для функционирования открытого артериального протока (ОАП), результатом чего является диастолическое обеднение мезентериального кровотока [11, 12]. Гипоксемия, обусловленная особенностями гемодинамики при ВПС, также может способствовать риску НЭК [13, 14]. По данным M. van der Heide M. [15], развитие НЭК у новорожденных с ВПС ассоциировалось перенесенной гипоксией (о чем свидетельствуют более низкие баллы по шкале Апгар, необходимость в респираторной поддержке в родильном зале).

Врожденными пороками сердца, которые ассоциируются с развитием НЭК, являются единственный желудочек сердца [16, 17], синдром гипоплазии левых отделов сердца, общий артериальный ствол, аортопульмональное окно [18].

Клиническими характеристиками при рождении и в дооперационном периоде, которые независимо ассоциируются с развитием НЭК после операции, являются недоношенность [7, 16, 19–21], более

низкая масса тела при рождении (менее 2500 г. [8], менее 2000 г. [17]), персистирующий ретроградный диастолический кровоток в брюшной аорте [22], терапия PGE_1 в дозе более 0,05 мкг/кг/мин [18], коморбидность в дооперационном периоде (трисомия по 21 хромосоме, другие генетические синдромы; недоношенность), а также ацидоз и проведение ИВЛ [16], применение ингаляционного оксида азота [23] в дооперационном периоде. Относительно высокий риск развития НЭК ассоциирован с большей калорийностью субстрата энтерального питания (ЭП) (0,80 в сравнении с 0,67 ккал/мл) [24] и большим его объемом (>100 мл/кг/сут) [25], тогда как питание исключительно небогащенным грудным молоком ассоциировалось с низким риском развития НЭК [26].

Из числа характеристик оперативного лечения ВПС предикторами НЭК являются формирование системно-лёгочного шунта [13, 27], а также применение искусственного кровообращения (ИК) во время операции, которое ассоциируется с высокими уровнями кишечного белка, связывающего жирные кислоты (intestinal fatty acid binding protein, i-FABP) после операции, что свидетельствует о повреждении кишечного эпителия [28, 29].

В послеоперационном периоде предикторами НЭК являются низкий сердечный выброс [18], больший уровень вазоактивного инотропного индекса (ВИИ) через 24 часа после операции [28], проведение сердечно-легочной реанимации в первые 48 часов после операции [30], развитие ацидоза в 1 сутки после операции, применение высоких доз инотропов на 3 сутки после операции [17], большее количество переливаний эритроцитов [31], более низкий уровень регионарной церебральной сатурации кислорода у пациентов с единственным желудочком сердца [32].

Многофакторные модели развития НЭК после оперативного лечения новорожденных с ВПС, учитывавшие клинические характеристики, предложены в нескольких исследованиях [13, 16, 18–21, 33], большинство из которых включали данные как доношенных, так и недоношенных новорожденных

с ВПС [13, 16, 18–21]. В ряде исследований при анализе факторов риска НЭК представлена смешанная группа новорожденных с НЭК до и после оперативного лечения [7, 18, 23, 34]. Предикторы, выявленные при многофакторном анализе данных новорожденных, перенесших оперативное лечение ВПС, разнородны.

В двух исследованиях в многофакторные модели развития НЭК после оперативного лечения новорожденных с ВПС, помимо клинических показателей были включены показатели лабораторных (концентрация i-FABP в дооперационном и раннем послеоперационном периодах) [28] и инструментальных методов исследования (анализ соматической и церебральной регионарной сатурации кислорода) [32]. Однако, прогностические характеристики модели были представлены только в одной работе [32].

Ранее в исследованиях у недоношенных новорожденных оценивались различные возможные биохимические маркеры НЭК: показатели повреждения кишечной стенки (i-FABP [35, 36]; клаудин-3 — claudin-3, CLDN3 [37], системного воспаления (кальпротектин [38], выраженности гипоксии (альбумин, модифицированный ишемией — ischemia modified albumin, IMA [39,40] и интенсивности ангиогенеза в кишечной стенке (сосудистый эндотелиальный фактор роста A — vascular endothelial growth factor A, VEGF A [41, 42]. В качестве возможных биохимических маркеров повреждения кишечного эпителия у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС рассматривались только i-FABP [28, 29, 43], CLDN3 [43], анализ ассоциации уровней маркеров (i-FABP) с развитием НЭК проводился в одном исследовании [28]. Изучение дополнительных предикторов (биохимических маркеров) в совокупности с клиническими характеристиками позволит улучшить прогностические характеристики моделей прогнозирования НЭК у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС.

Цель исследования: разработка модели прогнозирования развития НЭК у новорожденных после кардиохирургического лечения дуктус-зависимых ВПС.

Материалы и методы

Проведено прогностическое когортное исследование. В исследование включали новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС, перенесших оперативное лечение ВПС в Перинатальном центре ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» (г. Санкт-Петербург) с января 2021 г. по сентябрь 2023 г. Наблюдение доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС проводилось в период с рождения до выписки из стационара. Исходом исследования являлось развитие / отсутствие развития НЭК стадии IV–III после оперативного лечения дуктус-зависимых ВПС на протяжении всего периода госпитализации. Для классификации и определения стадии НЭК применялись критерии Bell M.J. и соавт., предложенные в 1978 г. и модифицированные Walsh M.C., Kliegman R.M. в 1986 г [44].

Критерии включения: гестационный возраст ≥ 37 недель; подтвержденный постнатально

дуктус-зависимый ВПС; принятие решения об оперативном лечении ВПС в периоде новорожденности (первые 28 суток жизни).

Критерии не включения: отказ законного представителя ребенка от участия в исследовании; отмена инфузии PGE_1 по результатам уточнения анатомии ВПС; тяжелая асфиксия при рождении; наличие хромосомных аномалий; наличие врожденных пороков развития (ВПР) желудочно-кишечного тракта; наличие ВПР челюстно-лицевой области; развитие НЭК до оперативного лечения ВПС.

Критерии исключения: отсутствие возможности взятия образцов сыворотки крови (для анализа биохимических маркеров) перед оперативным лечением ВПС; проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации крови у детей в послеоперационном периоде; летальный исход в раннем послеоперационном периоде (первые 5 сут после операции); развитие динамической кишечной

непроходимости в раннем послеоперационном периоде; недостаточное количество сыворотки крови для проведения иммуноферментного анализа (ИФА).

С целью поиска предикторов развития НЭК у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС, перенесших оперативное лечение ВПС, проводился анализ клинических характеристик, биохимических маркеров НЭК, а также лабораторных и инструментальных данных, полученных в рамках рутинного обследования в дооперационном и раннем послеоперационном периодах.

Информация о клинических характеристиках новорожденных оценивалась по данным реанимационных карт историй болезни. Оценка соответствия массы тела при рождении гестационному возрасту проводилась по шкале Intergrowth-21. Задержку внутриутробного развития (ЗВУР) диагностировали при массе тела менее 10 перцентиля.

Иммуноферментный анализ биохимических маркеров НЭК

Концентрацию биохимических маркеров повреждения кишечного эпителия (i-FABP, CLDN3), воспаления (CALPR), гипоксии (IMA) и ангиогенеза (VEGF A) у детей с дуктус-зависимыми ВПС определяли перед оперативным лечением ВПС (не более 2 суток до операции), на следующее утро после оперативного лечения (через 12–14 часов после окончания операции), а также при развитии НЭК. Для уменьшения кровопотери у новорожденных и уменьшения болевых ощущений для анализа были использованы образцы сыворотки крови, взятые для биохимического анализа крови в рамках рутинного обследования новорожденных. Взятие образцов крови при рутинном обследовании проводили из вены в микропробирки (объем 0,5 мл) с активатором свертывания (SiO_2), затем центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин. Полученные в результате образцы сыворотки крови использовали для биохимического анализа крови в рамках рутинного обследования новорожденных, а оставшаяся сыворотка хранилась при -40°C до определения уровней биохимических

Учитывая различные сроки оперативного лечения, для оценки объема энтерального питания, который ребенок усваивал к моменту оперативного лечения ВПС, в день перед операцией рассчитывалось отношение объема одного кормления, который усваивал ребенок, к должному объему разового кормления для данных суток жизни (*100%). Должный объем кормления для суток жизни рассчитывался по формуле Финкельштейна (до 10 сут. жизни), формуле Гейбнера и Черни (после 10 сут.).

Оценку операционного риска в зависимости от вида операции проводили по шкале Aristotle. Значение вазоактивного инотропного индекса (ВИИ) в первые 24 ч после операции рассчитывалось по формуле: $\text{ВИИ} = \text{доза дофамина (мкг/кг/мин)} + \text{доза добутамина (мкг/кг/мин)} + 100 \times \text{доза эпинефрина (мкг/кг/мин)} + 10 \times \text{доза милринона (мкг/кг/мин)} + 10000 \times \text{доза вазопрессина (ед/кг/мин)} + 100 \times \text{доза норэпинефрина (мкг/кг/мин)}$ [45].

маркеров НЭК (i-FABP, CLDN3, CALPR, IMA, VEGF A) при помощи ИФА.

Для определения концентрации i-FABP применяли набор Human ELISA kit (HK406-02) (Hycult Biotech, Нидерланды), аналитическая чувствительность 47 пг/мл; концентрацию CLDN3 определяли набором ELISA Kit for Claudin 3 (HEF293Hu) (Cloud-Clone Corp., Китай), аналитическая чувствительность 0,035 нг/мл; CALPR — ELISA Kit for Calprotectin (SEK504Ca) (Cloud-Clone Corp., Китай), аналитическая чувствительность 13,3 пг/мл; IMA — ELISA Kit for Ischemia modified albumin (CEA825Hu) (Cloud-Clone Corp., Китай), аналитическая чувствительность 17,3 нг/мл; VEGF A — ELISA Kit for vascular endothelial growth factor A (SEA143Hu) (Cloud-Clone Corp., Китай), аналитическая чувствительность 6,2 пг/мл. ИФА образцов сыворотки крови новорожденных проводился Центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» после выписки новорожденных из стационара, результаты ИФА не влияли на тактику ведения и лечения новорожденных.

Анализ лабораторных данных, полученных в рамках рутинного обследования

В числе потенциальных предикторов развития НЭК учитывали данные о концентрации С-реактивного белка, а также количестве лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов крови, полученные в результате рутинного обследования новорожденных в 1-е сутки (через 12–14 часов) после окончания операции. Проводился анализ газового состава крови сразу при поступлении новорожденных из операционной в отделение реанимации. Измерение показателей газового состава крови в период исследования проводилось на анализаторе ABL800 FLEX (Radiometer, Дания). Лабораторные показатели, определяемые в рамках рутинной клинической практики, оценивались по данным историй болезни новорожденных.

По данным анализа газового состава артериальной и венозной крови, взятых при поступлении из операционной, проводился расчет отношения разницы вено-артериального напряжения CO_2 к разнице артерио-венозного содержания O_2 $P(v-a)\text{CO}_2/C(a-v)\text{O}_2$ по формуле [46]:

$$P(v-a)\text{CO}_2/C(a-v)\text{O}_2 = (Pv\text{CO}_2 - Pa\text{CO}_2)/(Ca\text{O}_2 - Cv\text{O}_2)$$

$$Ca\text{O}_2 = (1,34 \times Sa\text{O}_2\% / 100 \times Hb, \text{ г/дл}) + (0,003 \times Pa\text{O}_2)$$

$$Cv\text{O}_2 = (1,34 \times Scv\text{O}_2\% / 100 \times Hb, \text{ г/дл}) + (0,003 \times Pv\text{O}_2)$$
(где $Pv\text{O}_2$ — парциальное давление кислорода в центральной венозной крови (мм рт. ст.); $Pa\text{O}_2$ — парциальное давление кислорода в артериальной крови (мм рт. ст.); $Ca\text{O}_2$ — содержание кислорода в артериальной крови; $Cv\text{O}_2$ — содержание кислорода в центральной венозной крови; Hb — концентрация гемоглобина в крови (г/дл); $Sa\text{O}_2$ — сатурация кислородом артериальной крови (%); $Scv\text{O}_2$ — сатурация кислородом центральной венозной крови (%)).

$P(v-a)\text{CO}_2/C(a-v)\text{O}_2$ является показателем активизации анаэробного метаболизма [47], $\Delta P(v-a)\text{CO}_2/\Delta C(a-v)\text{O}_2 > 1$ при уровне лактата артериальной крови > 2 является маркером тканевой гипоксии [46].

Также в качестве предиктора НЭК оценивался максимальный уровень лактата артериальной крови в первые 24 часа после операции, а также уровень лактата через 24 часа после операции.

Анализ данных инструментальных исследований, полученных в рамках рутинного обследования

Новорожденным до оперативного лечения и в раннем послеоперационном периоде проводились эхокардиография (в 1–3 сутки после операции), УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и дуплексное сканирование верхней брыжеечной артерии (ВБА) (в первые сутки после операции).

В качестве потенциальных предикторов НЭК оценивался уровень фракции выброса левого желудочка / единственного желудочка сердца (ФВ ЛЖ / ЕЖС) (%), по Тейхольцу) в доопераци-

онном и раннем послеоперационном периодах; отсутствие перистальтики кишечника, а также утолщение кишечной стенки по данным УЗИ ОБП в первые сутки после операции; индекс резистентности (IR) кровотока в ВБА в дооперационном и раннем послеоперационном периодах. IR кровотока в ВБА >1 являлся показателем диастолического обеднения кровотока. IR более 0,83 и менее 1,0 являлся показателем высокорезистивного кровотока [48].

Статистический анализ данных

Анализ данных выполнен при помощи языка программирования R версии 4.3.2 (R Core Team, 2023) в программной среде RStudio версии 2023.03.1. Описание количественных переменных выполнено с указанием медианы (Me), 25-го (LQ) и 75-го (UQ) перцентилей, представлены в виде Me (LQ–UQ). Для оценки нормальности распределения данных выполнен тест Шапиро-Уилка: при $p < 0,05$ распределение считалось отличным от нормального. При нормальном распределении сравнение количественных переменных между группами проводилось при помощи критерия Стьюдента, при ненормальном распределении — при помощи критерия Манна-Уитни. Для анализа качественных показателей при частоте ожидаемого явления менее 5 применялся точный критерий Фишера, при частоте ожидаемого явления от 5 до 10 применялся критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса. Результаты сравнения считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку информативности биохимических маркеров перед операцией и в первые сутки после операции для прогнозирования НЭК проводили при помощи построения ROC-кривых с оценкой площади под кривой (AUC) (пакет “plotROC”). Поиск оптимального порога отсечения для биохимических маркеров проводили на основании индекса Youden при помощи пакета “cutpointR”.

На первом этапе с целью анализа ассоциации каждого из предикторов с развитием НЭК у новорожденных после коррекции ВПС выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ. Характер и выраженность ассоциации между предиктором и исходом оценивались при помощи расчета отношения шансов (ОШ) (пакет “oddsratio”). Визуализация ОШ проводилась при помощи форест-диаграммы (пакет “sjPlot”).

На втором этапе с целью коррекции ассоциации уровней биохимических маркеров и клинических характеристик пациентов с исходом выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ, в который были включены предикторы, имеющие $p < 0,2$ при однофакторном анализе. Перед выполнением анализа для выявления мультиколлинеарности между предикторами проводилась оценка коэффициентов корреляции Пирсона (пакет “corrplot”). Во избежание включения в модель логистической регрессии зависимых друг от друга предикторов отдельно проведен анализ параметров дооперационного и раннего послеоперационного периодов. Также мультиколлинеарность оценивалась при помощи коэффициента вздутия дисперсии (VIF). Далее при помощи метода пошагового отбора из моделей по одному исключались факторы с наибольшим значением p и наименьшим значением z -value. При каждом исключении предиктора проводился контроль изменения псевдо- R^2 (McFadden) и информационного критерия Акаике (AIC). Анализ гетероскедастичности регрессионной модели проводился при помощи теста Breusch-Pagan (пакет “lmtest”), отсутствие гетероскедастичности предполагалось при $p > 0,05$. Оценку способности моделей различать пациентов в зависимости от наступления исхода проводили при помощи построения ROC-кривой с оценкой площади под кривой (AUC) (пакет “ROCR”). Внутренняя проверка и оценка эффективности моделей проводилась при помощи 10-кратной перекрестной проверки. Показателем точности модели являлось среднее значение 10 итераций (функция trainControl(), метод “repeatedcv” пакета “caret”).

Исследование одобрено Этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова. От законных представителей получали подписанное информированное добровольное согласие на участие детей в исследовании.

Результаты

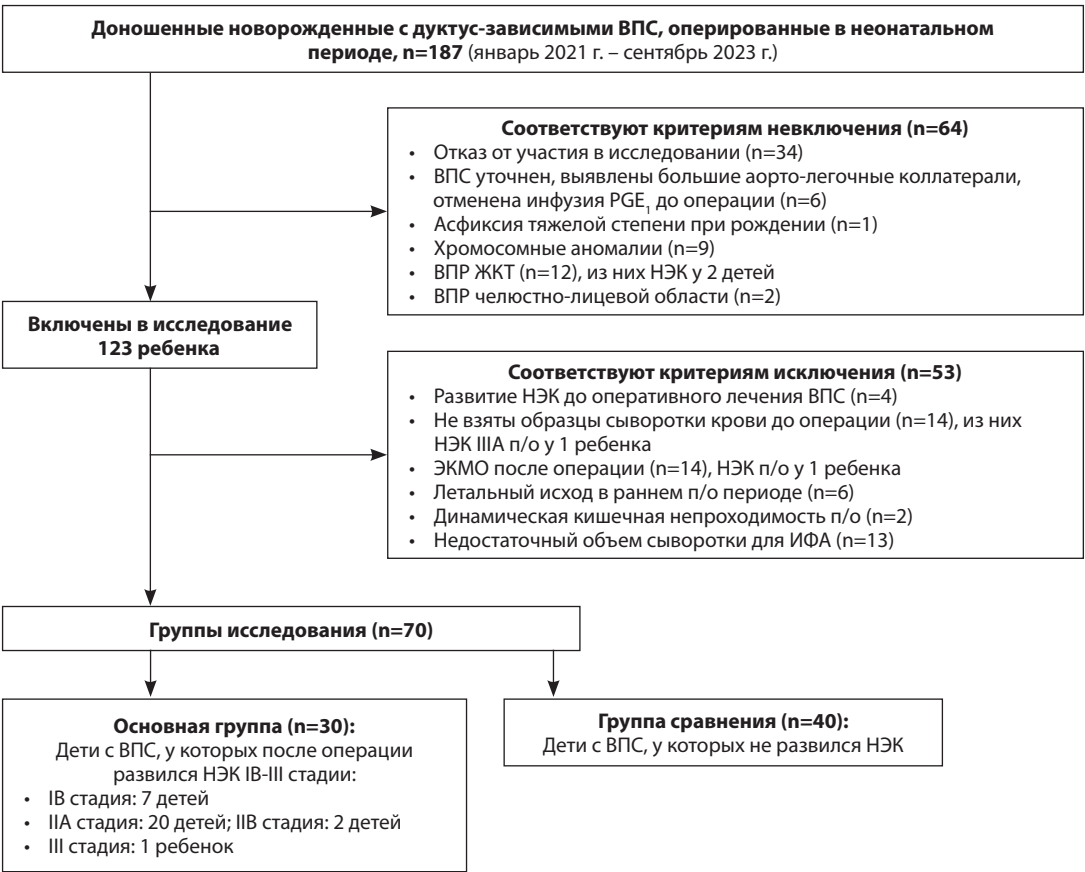
Формирование выборки исследования

В период с января 2021 г. по сентябрь 2023 г. в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» оперативное лечение дуктус-зависимого ВПС в неонатальном периоде выполнено у 187 доношенных новорожденных, из них 123 ребенка были включены в исследование (рис. 1). В последующем из исследования исключены 53 пациента. Все запланированные данные были получены

у 70 новорожденных: 30 пациентов с НЭК IV–III стадии в послеоперационном периоде и 40 пациентов без НЭК (рис. 1).

У новорожденных основной группы НЭК развился на 4 (2–12) сутки после операции, при этом у 18 детей НЭК развился в раннем послеоперационном периоде (с 1 по 5 сутки после операции), у 12 детей — с 7 по 26 сутки после операции.

Рисунок 1.
Формирование групп пациентов
Figure 1.
Flow diagram of patients groups formation



Примечание.
ВПС — врожденные пороки сердца; PGE₁ — простагландин E₁; ВПР — врожденные пороки развития; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; п/о — после операции; ИФА — иммуноферментный анализ.

Общая заболеваемость НЭК после операции составила 17,1% (32 ребенка из 187 детей); оперативное лечение НЭК за время наблюдения потребовалось двум детям с дуктус-зависимыми ВПС (6,3%), из них летальный исход наступил у одного ребенка.

Характеристика пациентов

Структура ВПС и видов кардиохирургического лечения новорожденных

Между группами отсутствовали значимые различия по частоте ВПС, видам оперативных вмешательств и частоте применения ИК во время операции, однако новорожденным основной группы значительно чаще требовалось выполнение процедур (процедура Рашкинда / баллонная вальвулопластика / стентирование) в дооперационном периоде (табл. 1).

Характеристики пациентов при рождении и в дооперационном периоде

Группы пациентов сопоставимы по полу, гестационному возрасту, срокам оперативного лечения ВПС (табл. 2). У новорожденных основной группы отмечалась более низкая масса тела при рождении и большая частота ЗВУР. У новорожденных основной группы в дооперационном периоде отмечена тенденция к большей частоте инотропной терапии, выявлена значимо большая частота искусственного вскармливания.

Особенности операций и характеристики новорожденных в послеоперационном периоде

Между группами отсутствовали различия по длительности операции и ИК во время операции. Новорожденные основной группы имели более выраженные нарушения гемодинамики в раннем послеоперационном периоде: отмечена тенденция к более низким уровням ФВ ЛЖ / ЕЖС и более высоким максимальным значениям ВИИ в первые 24 часа после операции, выявлен значимо больший уровень лактата артериальной крови через 24 часа после операции. Новорожденные основной группы имели значимо большие уровни IR в ВБА в 1 сутки после операции. Между группами отсутствовали различия по времени начала и стартовому объему ЭП после операции.

Таблица 1. Варианты врожденных пороков сердца и видов кардиохирургического лечения новорожденных основной группы и группы сравнения (n детей)
Table 1. Congenital heart defects and types of cardiac surgery of neonates of the main and comparison groups (n neonates)

Параметры	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=40	p
Врожденные пороки сердца			
ТМА	6 (20,0%)	12 (30,0%)	0,502
ТМА + стВОЛЖ	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 Ао	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 группы)	2 (6,7%)	2 (5,0%)	1,0
Виды оперативного лечения			
<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 аорты	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 Ао при ЕЖ и гипоплазии дуги Ао	-	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
Проведение процедур (процедура Рашкинда / баллонная вальвулопластика / стентирование) до оперативного лечения ВПС	12 (40%)	6 (15%)	0,036
Баллы по шкале Aristotle	7,0 (6,3–9,5)	7,9 (6,3–10,0)	0,189

Примечание. ТМА — транспозиция магистральных артерий; стВОЛЖ — стеноз выводного отдела левого желудочка; КоА — коарктация аорты; СГЛОС — синдром гипоплазии левых отделов сердца; ЛА — легочная артерия; ЕЖ — единственный желудочек сердца; ДОС ПЖ — двойное отхождение сосудов от правого желудочка; СЛШ — системно-легочный шунт; ИК — искусственное кровообращение.

Биохимические маркеры НЭК

Уровни биохимических маркеров НЭК в дооперационном периоде, в 1 сутки после операции и при развитии НЭК представлены в таблице 3. Более высокие уровни IMA (AUC=0,759, точка отсечения 111,9 нг/мл) и более низкие уровни CLDN3 (AUC=0,753, точка отсечения 2,6 нг/мл) перед операцией ассоциировались с развитием НЭК в послеоперационном периоде (рис. 2). Более высокие уровни IMA (AUC=0,735, точка отсечения — 107,6 мг/л) в первые сутки после операции ассоциировались с развитием НЭК в послеоперационном периоде (рис. 2). Отсутствовали значимые различия между группами по уровням i-FABP, CALPR и VEGF A (табл. 3). В первые сутки после операции уровни i-FABP и CALPR были значимо выше, чем до операции как у новорожденных основной группы (Δ i-FABP: $p=0,006$,

Δ CALPR: $p=0,001$), так и в группе сравнения (Δ i-FABP: $p=0,006$, Δ CALPR: $p=0,015$).

Проведен анализ коэффициентов корреляции Пирсона между уровнями биохимических маркеров (рис. 3) Уровень i-FABP перед операцией слабо положительно коррелировал с временем взятия образцов перед операцией (сут. жизни) ($r=0,34$), дозами PGE₁ ($r=0,22$). Уровень i-FABP в 1 сутки после операции положительно коррелировал с максимальными уровнями лактата в первые 24 ч. после операции ($r=0,46$) и уровнями лактата через 24 ч. после операции ($r=0,38$). Не выявлено корреляции с длительностью операции и ИК во время операции. Уровень IMA в 1 сутки после операции отрицательно коррелировал с уровнем РаО₂ после операции ($r=-0,44$), умеренно положительно коррелировал с максимальным уровнем лактата в первые 24 ч после операции ($r=0,42$).

Анализ ассоциации клинических характеристик дооперационного периода с развитием НЭК после операции у новорожденных с ВПС

При однофакторном логистическом регрессионном анализе характеристик дооперационного периода предикторами развития НЭК после операции были более низкая масса тела при рождении, ЗВУР, выполнение процедур до оперативного лечения ВПС (процедура Рашкинда /

баллонная вальвулопластика / стентирование), искусственное вскармливание (табл. 4). Более низкие уровни CLDN3 и более высокие уровни IMA в дооперационном периоде ассоциировались с развитием НЭК после операции (табл. 4). Нелинейность взаимосвязи между сроками

Таблица 2.
Сравнение групп
новорожденных
по исходным
характеристикам
Table 2.
Comparison of
groups of neonates
by baseline
characteristics

Параметры	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=40	p
Клинические характеристики при рождении и в дооперационном периоде			
Гестационный возраст, недели	39,1±1,13	39,5±1,16	0,127
Масса тела при рождении	3188±548	3458±439	0,030
ЗВУР, n (%)	6 (20%)	1 (2,5%)	0,037
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
Преждевременный разрыв плодных оболочек, n (%)	4 (13,3%)	5 (12,5%)	1,0
Хориоамнионит у матери (гистологически), n (%)	3 (10%)	6 (15%)	0,723
Антибактериальная терапия до операции, n (%)	20 (66,7%)	22 (55%)	0,460
Доза PGE ₁ , нг/кг/мин	15 (10–20)	12,5 (10–22,5)	0,816
Инотропная терапия в дооперационном периоде, n (%)	6 (20%)	2 (5%)	0,066
Фракция выброса ЛЖ / ЕЖ, (Тейхольц), %	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
Искусственное вскармливание до операции, n (%)	14 (46,7%)	8 (20%)	0,034
Питание грудным молоком перед операцией, n (%)	7 (23,3%)	17 (42,5%)	0,156
% от должного объема кормления в день перед операцией	41,4±20,43	44,2±18,47	0,569
Проведение ИВЛ в дооперационном периоде, n (%)	9 (30%)	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 жизни и позже, n (%)	5 (16,7%)	6 (15%)	1,0
Характеристики новорожденных в послеоперационном периоде			
Длительность операции, мин	210 (165–299)	240 (187, 330)	0,278
ИК во время операции, n (%)	23 (76,7%)	29 (72,5%)	0,786
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 периоде, n (%)	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 с 1 по 5 сут. п/о	1 (0–1)	1 (0–1)	0,724
ФВ ЛЖ / ЕЖ в раннем п/о периоде (Тейхольц), %	56 (48–65)	63 (52–74)	0,065
ФВ ЛЖ / ЕЖ ≤ 40% в раннем п/о периоде, n (%)	7 (23,3%)	3 (7,5%)	0,087
IR кровотока ВБА в первые сутки п/о	0,93 (0,88–1,00)	0,89 (0,83–0,93)	0,031
Обеднение кровотока в ВБА в 1 сутки п/о, n (%)	7 (23,3%)	4 (10%)	0,186
Отсутствие перистальтики в 1 сут. п/о (по УЗИ)	11 (36,7%)	8 (20%)	0,201
Утолщение кишечной стенки в 1 сут. п/о (по УЗИ)	18 (60%)	14 (35%)	0,066
Начало ЭП, сутки п/о	1 (1–3)	1 (1–2)	0,221
Начало ЭП в 1 сутки п/о, n (%)	18 (60%)	28 (70%)	0,537
Объем ЭП в первый день начала ЭП п/о, мл/кг/сут	6,8 (0,9–13,5)	11 (0–15,4)	0,450
Уровень СРБ в 1 сутки п/о, мг/л	42,0 (26,8–71,5)	37,0 (21,0–60,3)	0,437
Лейкоциты крови в 1 сутки п/о, *10 ⁹ /л	14,5 (10,9–19,1)	14,2 (10,7–18,2)	0,967
Нейтрофилы крови в 1 сутки п/о, *10 ⁹ /л	10,8 (7,7–14,4)	10,1 (7,9–13,3)	0,877
Тромбоциты крови в 1 сутки п/о, *10 ⁹ /л	164,5 (131,8–243,0)	185 (124,5–285,5)	0,378
РаО ₂ при поступлении из операционной,	65,2 (47,2–194,7)	81,1 (45,2–256,8)	0,476
Лактат артер. крови при поступлении из операционной	3,5 (2,2–4,8)	3,3 (2,1–4,6)	0,776
P(v-a)CO ₂ /C(a-v)O ₂ при поступлении из операционной	2,0 (1,5–2,7)	1,6 (1,0–2,4)	0,095
Лактат артер. крови max. в период 0–24 часа п/о, ммоль/л	5,1 (3,4–6,9)	3,6 (2,4–6,3)	0,068
Лактат артер. крови через 24 часа п/о, ммоль	2,3 (2,0–3,5)	2,0 (1,7–2,5)	0,043
Длительность пребывания в ОРИТН, сутки	8 (5–16)	6 (4–13)	0,054
Начало НЭК после операции, сутки п/о / сут. жизни	4 (2–12) / 15 (8–20)	–	–
Выписан домой, сутки п/о	38 (29–58)	28 (20–44)	0,006
Летальный исход, n детей (%)	2 (6,7%)	1 (2,5%)	0,573
Примечание. ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ЛЖ / ЕЖС — левый желудочек / единственный желу- дочек сердца; ЭП — энтеральное питание; IR — индекс резистентности кровотока; ВБА — верхняя брыжеечная артерия; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; п/о — после операции; ВИИ — вазоактивный инотропный индекс; ИК — искусственное кровообращение; СРБ — С-реактивный белок (референсный интервал 0–10 мг/л).			

Таблица 3. Биохимические маркеры НЭК у новорожденных перед операцией, в первые сутки после кардио-хирургического лечения, а также при развитии НЭК Table 3. Biochemical markers of NEC in neonates before surgery, on the first day after cardiac surgery, and at the onset of NEC

Параметры	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=40	p
i-FABP, нг/мл			
Перед операцией	1,899 (1,097–3,021)	1,230 (0,811–1,847)	0,097
1 сутки после операции	4,491 (1,417–14,255)	1,920 (1,137–8,665)	0,172
При развитии НЭК	2,117 (0,983–4,625)	-	-
Клаудин-3 (CLDN3), нг/мл			
Перед операцией	1,9 (0,7–2,5)	3,1 (2,2–3,4)	0,002
1 сутки после операции	1,4 (0,5–2,8)	2,0 (1,5–2,7)	0,094
При развитии НЭК	1,4 (0,5–2,1)	-	-
Кальпротектин (CALPR), нг/мл			
Перед операцией	30,6 (12,4–47,3)	28,5 (16,4–63,6)	0,794
1 сутки после операции	64,7 (42,3–120,1)	59,9 (30,9–110,1)	0,533
При развитии НЭК	62,6 (33,5–99,5)	-	-
Ишемией модифицированный альбумин (IMA), нг/мл			
Перед операцией	125,0 (112,3–131,7)	84,5 (34,9–119,5)	0,001
1 сутки после операции	123,3 (99,1–131,4)	85,5 (30,3–107,6)	0,001
При развитии НЭК	122,0 (97,2–130,5)	-	-
Сосудистый эндотелиальный фактор роста A (VEGF A), пг/мл			
Перед операцией	58,9 (39,9–140,4)	73,8 (49,4–112,6)	0,437
1 сутки после операции	60,4 (21,9–91,4)	73,8 (37,8–108,6)	0,158
При развитии НЭК	43,7 (15,9–84,5)	-	-

Таблица 4. Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа между предикторами дооперационного периода и исходом (развитие НЭК в послеоперационном периоде) Table 4. Results of univariate and multivariate logistic regression analysis between preoperative predictors and outcome (development of NEC in the postoperative period)

Предиктор	Однофакторная регрессия				Многофакторная регрессия			
	Est	z-val.	ОШ (95% ДИ)	p	Est	z-val.	ОШ (95% ДИ)	p
Гестац. 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 тела, кг	-1,15	-2,15	0,32 (0,10–0,86)	0,031	-0,86	-0,88	0,42 (0,06–2,89)	0,380
ЗВУР	2,28	2,05	9,75 (1,54–190,16)	0,040	2,17	2,01	8,94 (1,01–352,40)	0,048
Кесарево 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)	0,020	2,06	2,13	7,85 (1,18–52,44)	0,033
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 ₁ , 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				
Проведение ИВЛ	0,39	0,71	1,48 (0,50–4,39)	0,479				
Антибакт. терапия	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)	0,022	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 до опер.≥100 мл/кг/сут	0,16	0,27	1,18 (0,34–3,99)	0,790				
IR в ВБА до опер.	2,24	1,06	9,41 (0,16–716,00)	0,290				
Уровни биохимических маркеров перед операцией								
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)	0,003	-0,81	-2,41	0,45 (0,23–0,86)	0,016
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)	0,003	0,02	2,30	1,02 (1,00–1,04)	0,021
VEGF A, пг/мл, ln(x)	-0,07	-0,26	0,94 (0,57–1,53)	0,791				

Примечание: est — estimate (коэффициент переменной в модели регрессии); ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; п/о — после операции; ln(x) — трансформация переменной при помощи натурального логарифма; вск. — вскармливание; пренат. диагн. — пренатальная диагностика ВПС; с.ж. — сутки жизни; PGE₁ — простагландин E₁; антибакт. — антибактериальная; 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 — ишемией модифицированный альбумин; VEGF A — сосудистый эндотелиальный фактор роста A.

оперативного лечения, а также уровнями IMA до операции моделирована при помощи ограниченного кубического сплайна с 4 узлами (рис. 4). Проведение коррекции ВПС в 1–3 сутки жизни ассоциировалось с риском развития НЭК после операции, при коррекции ВПС после 12 суток жизни также нарастал риск НЭК (рис. 4).

С целью коррекции ассоциации между биохимическими маркерами с учетом клинических характеристик новорожденных с ВПС выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 4). Сформирована модель прогнозирования развития НЭК после операции (рис. 5). ЗВУР при рождении (p=0,023), искусственное вскармливание

Рисунок 4. Взаимосвязи между сроками оперативного лечения, уровнями IMA перед операцией, уровнем ФВ ЛЖ/ЕЖС в раннем послеоперационном периоде и отношением шансов развития НЭК после операции. Серым цветом показан 95% доверительный интервал отношения шансов Figure 4. Relationships between the timing of cardiac surgery, IMA levels before surgery, left / single ventricle ejection fraction in the early postoperative period and the odds ratio of NEC developing after surgery. The 95% confidence interval of the odds ratio is shown in gray color.

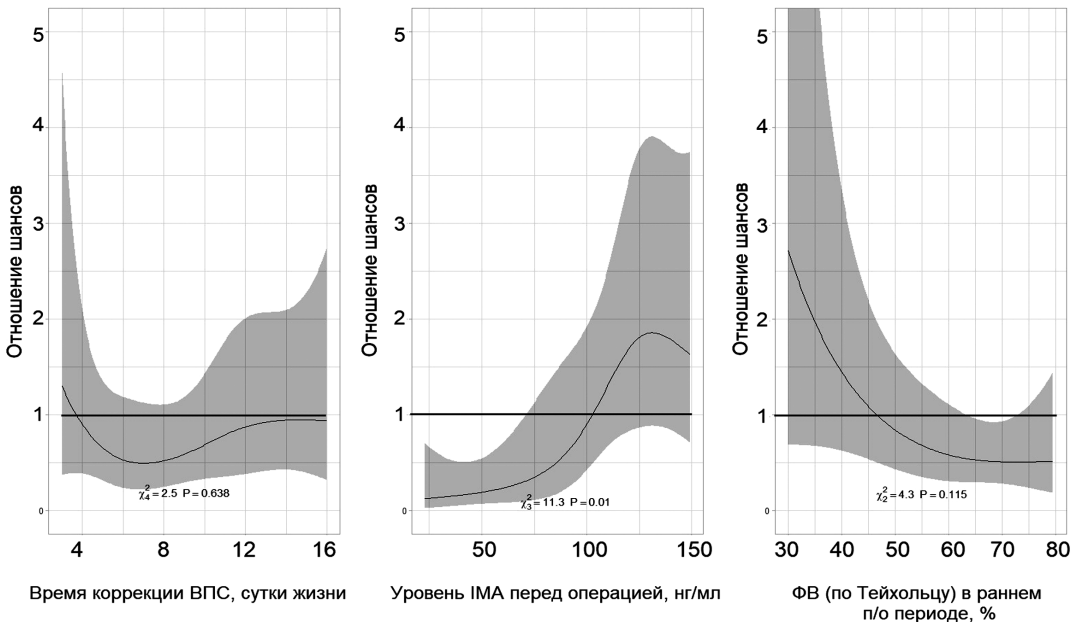
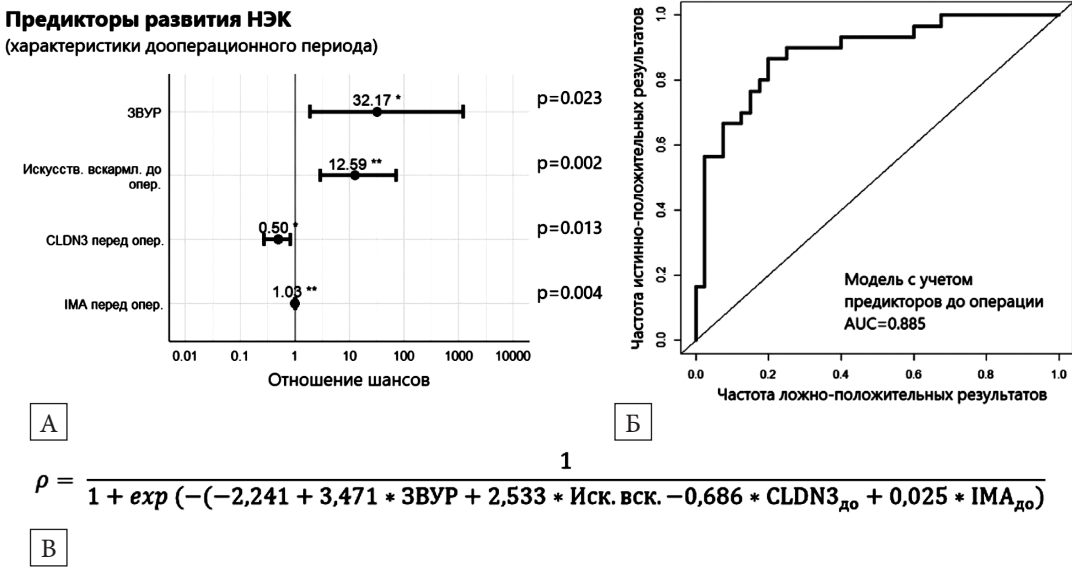


Рисунок 5. Предикторы развития НЭК (характеристики дооперационного периода) Figure 5. Predictors of NEC development (characteristics of the preoperative period)



А. Форест-диаграмма отношения шансов и его доверительного интервала между предикторами и исходом в полученной модели многофакторной логистической регрессии (характеристики дооперационного периода).
Б. ROC-кривая модели прогнозирования развития НЭК после операции с учетом клинических характеристик дооперационного периода.
В. Уравнение модели логистической регрессии. Порог отсечения (cutoff) — 0,389.
 p — вероятность развития НЭК в послеоперационном периоде, выраженная в долях;
ЗВУР — задержка внутриутробного развития (1 — да, 0 — нет);
Иск. вск. — искусственное вскармливание в дооперационном периоде (1 — да, 0 — нет);
CLDN3_{до} — уровень клаудина-3 перед коррекцией ВПС, нг/мл. Диапазон 0,1–6 нг/мл;
IMA_{до} — ишемией модифицированный альбумин перед коррекцией ВПС, нг/мл. Диапазон 17,3–233,7 нг/мл.

в дооперационном периоде ($p=0,002$), более высокие уровни IMA ($p=0,004$) и более низкие уровни CLDN3 перед операцией ($p=0,013$) являлись предикторами развития НЭК после операции. Уравнение и ROC-кривая полученной модели представлена на рисунке 5. $R^2(\text{McFadden})=0,37$; $\text{AIC}=70,09$, чувствительность 0,800, специфичность 0,867. $\text{Bptest}(\text{stud}) p=0,070$. При 10-кратной перекрестной проверке точность модели составила 0,77, $\text{kapra}=0,53$.

Анализ ассоциации характеристик раннего послеоперационного периода с развитием НЭК после операции у новорожденных с ВПС

Учитывая ненормальное распределение некоторых переменных, они были трансформированы. Данные регрессионного анализа и методы трансформации переменных представлены в таблице 5. При однофакторном логистическом регрессионном анализе характеристик послеоперационного периода предикторами развития НЭК после операции являлись более низкая ФВ ЛЖ / ЕЖС в раннем

Таблица 5. Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа характеристик операции и раннего послеоперационного периода

Предиктор	Однофакторная регрессия				Многофакторная регрессия			
	Est	z-val.	ОШ (95% ДИ)	p	Est	z-val.	ОШ (95% ДИ)	p
Параметры операции								
Aristotle, баллы	0,14	1,22	1,15 (0,90–1,08)	0,216				
Длит. операции	-0,01	-0,80	0,99 (0,99–1,00)	0,428				
Длит. ИК	-0,01	-0,08	1,0 (0,99–1,01)	0,935				
Клинические характеристики в 1 сутки после операции								
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 эритроц. взвеси	-0,01	-0,01	1,00 (0,38–2,63)	1,0				
Легочная 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				
Объем ЭП в 1 сут. п/о, мл/кг/сут	-0,24	-1,21	0,97 (0,91–1,02)	0,226				
Инструментальные данные в 1-2 сутки после операции								
IR в ВБА в 1 сут. п/о	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)	0,035				
IR в ВБА >0,93	1,74	3,02	5,67 (1,92–18,65)	0,003	2,55	2,36	12,81 (0,55–106,04)	0,018
IR в ВБА >1	0,17	0,35	1,184 (0,455–3,087)	0,728				
Отсутствие 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
Утолщение кишечной стенки	1,03	2,05	2,79 (1,06–7,59)	0,040	1,71	2,12	5,52 (1,14–26,82)	0,034
ФВ ЛЖ / ЕЖС в раннем п/о периоде	-0,03	-2,10	0,97 (0,93–0,99)	0,036	-0,01	-0,62	0,98 (0,94–1,03)	0,538
ФВ ЛЖ/ЕЖС ≤40%	1,32	1,79	3,75 (0,94–18,79)	0,074				
Лабораторные данные в 1 сутки после операции								
СРБ, мг/л	0,01	0,84	1,01 (0,99–1,02)	0,403				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,01	0,18	1,01 (0,93–1,09)	0,854				
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	0,02	0,32	1,02 (0,92–1,129)	0,747				
Тромбоциты, 10 ⁹ /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 ₂ /C(a-v)O ₂ пост. из опер-й	0,36	1,67	1,43 (0,98–2,28)	0,095				
P(v-a)CO ₂ /C(a-v)O ₂ пост. из опер-й, √x	0,96	1,69	2,62 (0,91–8,84)	0,092	2,86	2,86	17,53 (2,46–124,78)	0,004
Уровни биохимических маркеров в 1 сутки после операции								
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)	0,004	0,019	2,03	1,02 (1,01–1,04)	0,043
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: est — estimate (коэффициент переменной в модели регрессии); ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; п/о — после операции; ln(x) — трансформация переменной при помощи натурального логарифма, √x — трансформация переменной при помощи квадратного корня; Длит. — длительность; ИК — искусственное кровообращение; ВИИ — вазоактивный инотропный индекс; эритроц. взвесь; эритроцитарная взвесь; ЭП — энтеральное питание; IR в ВБА в 1 сут. п/о — индекс резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии в 1 сутки после операции; сут. — сутки; ФВ ЛЖ / ЕЖС — фракция выброса левого желудочка / единственного желудочка сердца; СРБ — С-реактивный белок; max. — максимальный; P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ — отношение разницы вено-артериального напряжения CO₂ к разнице артерио-венозного содержания O₂; пост. из опер-й — поступление из операционной; i-FABP — кишечный белок, связывающий жирные кислоты; CLDN3 — клаудин-3; CALPR — кальпротектин; IMA — ишемией модифицированный альбумин; VEGF A — сосудистый эндотелиальный фактор роста A.

послеоперационном периоде (AUC=0,630, точка отсечения 63%), более высокий IR в ВБА в 1 сутки после операции (AUC=0,652, точка отсечения 0,93), утолщение кишечной стенки по данным УЗИ органов брюшной полости в 1 сутки после операции, более высокие уровни IMA в 1 сутки после операции (AUC=0,735, точка отсечения 107,6 нг/мл) (табл. 5). Модель взаимосвязи между уровнем ФВ ЛЖ / ЕЖС в раннем послеоперационном периоде и отношением шансов развития НЭК после операции представлена на рисунке 4. При многофакторной логистической регрессии сформирована комбинация предикторов (имела

Рисунок 6.

Форест-диаграммы отношения шансов и его доверительного интервала между предикторами в раннем послеоперационном периоде и исходом по данным многофакторной логистической регрессии:

A — без трансформации переменных;

Б — с трансформацией переменных (модель).

Figure 6.

Forest plots of the odds ratio and its confidence interval between predictors in the early postoperative period and the outcome (multivariate logistic regression):

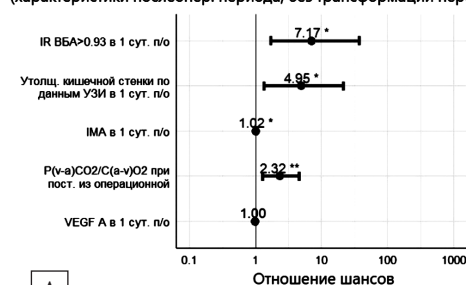
A — without variables transformation

Б — with variables transformation.

B — equation of prognostic model

Предикторы развития НЭК

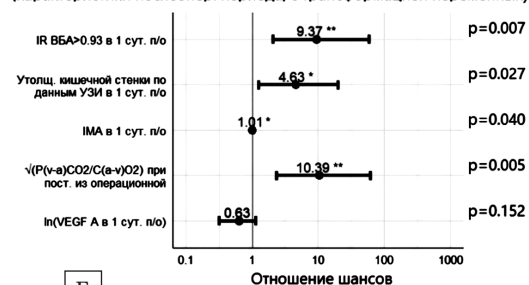
(характеристики послеопер. периода, без трансформации переменных)



A

Предикторы развития НЭК

(характеристики послеопер. периода, с трансформацией переменных)



Б

$$\rho = \frac{1}{1 + \exp(-(-4,403 + 2,238 * (\text{IR ВБ}A_1 > 0,93) + 1,533 * \text{Утолщ. ст.} + 0,015 * \text{I}MA_1 + 2,341 * \frac{\sqrt{\text{PvaCO}_2}}{\text{C}H_2O} - 0,456 * \ln(\text{VEGF } A_1))}$$

Примечание (рис. 6, А, Б): IR в ВБА — индекс резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии; утолщ. — утолщение; 1 сут. п/о — первые сутки после операции; IMA — ишемией модифицированный альбумин; при пост. — при поступлении; VEGF A — сосудистый эндотелиальный фактор роста A.

В. Уравнение модели логистической регрессии. Порог отсечения (cutoff) — 0,382.

p — вероятность развития НЭК в послеоперационном периоде, выраженная в долях;

IR ВБА₁>0,93 — IR в ВБА>0,93 в 1 сут. после операции (1 — да, 0 — нет);

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

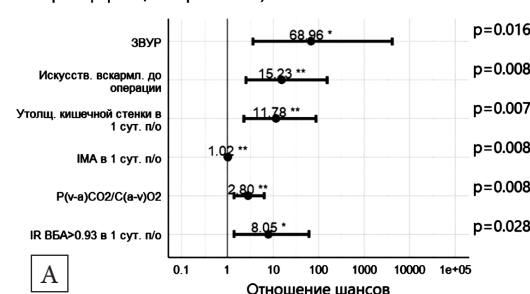
IMA, — ишемией модифицированный альбумин в 1 сутки после коррекции ВПС, нг/мл. Диапазон 17,4–212,4 нг/мл;

$\sqrt{\frac{P_{\text{v-aCO}_2}}{C_{\text{avO}_2}}}$ — квадратный корень из отношения $P(\text{v-a})\text{CO}_2/C(\text{a-v})\text{O}_2$, рассчитанного по данным анализа газов артериальной и венозной крови при поступлении из операционной после коррекции ВПС;

$\ln(\text{VEGF A})$ — натуральный логарифм значения уровня VEGF A (пг/мл) в 1 сутки после операции.

Предикторы развития НЭК

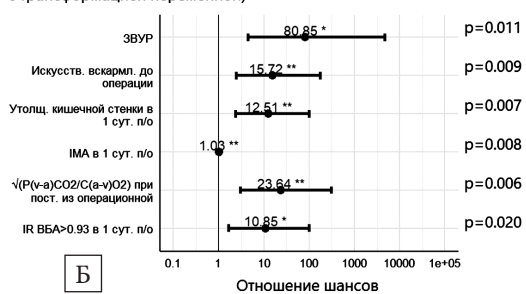
(характеристики дооперационного и послеоперационного периодов, без трансформации переменных)



A

Предикторы развития НЭК

(характеристики дооперационного и послеоперационного периодов, с трансформацией переменной)



Б

$$\rho = \frac{1}{1 + \exp(-(-10,007 + 4,393 * \text{ЗВР} + 2,755 * \text{Иск. вск.} + 2,384 * (\text{IR ВБА}_1 > 0,93) + 2,527 * \text{Утолщ. ст.} + 0,025 * \text{ИМА}_1 + 3,163 * \frac{\text{PvaCO}_2}{\text{CaO}}))}$$

Примечание (рис. 7 А, Б): ЗВУР — задержка внутриутробного развития; Искусств. вскармл. — искусственное вскармливание; Утощ. — утолщение; IMA — ишемией модифицированный альбумин; 1 сут. п/о — первые сутки после операции; IR ВБА — индекс резистентности кровотока в верхней брыжеечной артерии.

В. Уравнение модели логистической регрессии. Порог отсечения (cutoff) — 0,509.

p — вероятность развития НЭК в послеоперационном периоде, выраженная в долях;

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

Иск. вск. — искусственное вскармливание в дооперационном периоде;

IR ВБА₁>0,93 – IR в ВБА>0,93 в 1 сут. после операции (1 — да, 0 — нет);

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

IMA1 — ишемией модифицированный альбумин в 1 сутки после коррекции ВПС, нг/мл. Диапазон 17,4–212,4 нг/мл;

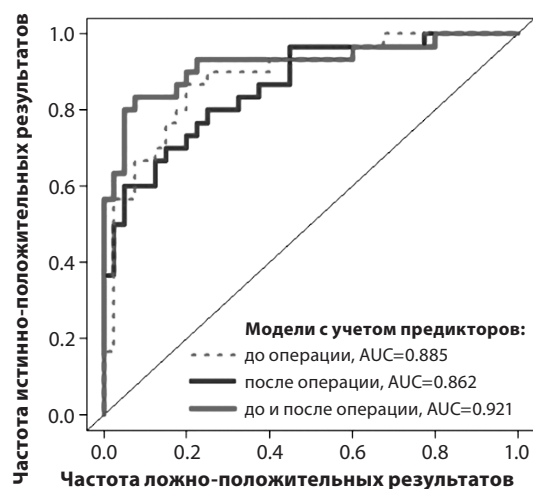
$\sqrt{\frac{P_{\text{v-a}}\text{CO}_2}{C_{\text{av}}\text{O}_2}}$ — квадратный корень из отношения $P(\text{v-a})\text{CO}_2/C(\text{a-v})\text{O}_2$, рассчитанного по данным анализа газов артериальной и венозной крови при поступлении из операционной после коррекции ВПС.

наибольший R^2 и наименьший AIC), которая прогнозировала развитие НЭК после операции (рисунк 6). Значимыми предикторами НЭК являлись более высокий уровень ИМА в 1 сутки после операции (точка отсечения 107,6 нг/мл), больший

уровень $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ (точка отсечения 1,7), уровень IR в ВБА $>0,93$ в 1 сутки после операции и утолщение кишечной стенки по данным УЗИ в 1 сутки после операции. Специфичность модели (с 0,60 до 0,80) повышало добавление переменной

Рисунок 8. ROC-кривые моделей прогнозирования развития НЭК у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС, перенесших кардиохирургическое лечение, с учетом характеристик дооперационного (рис. 5, В), раннего послеоперационного (рис. 6, В) периодов, а также общей модели, учитывающей независимые предикторы из дооперационного и раннего послеоперационного периодов (рис. 7, В). Figure 8.

ROC curves of models of NEC prediction in neonates with ductus-dependent CHD who underwent cardiac surgery by the characteristics of the preoperative (Fig. 5, B), early postoperative (Fig. 6, B) periods, and the general model with independent predictors from preoperative and early postoperative periods (Fig. 7, B).



VEGF A в 1 сутки после операции, но сам предиктор не являлся статистически значимым (рис. 6). Для удобства интерпретации результатов

Ограничения исследования

- ограничения, связанные с сопоставимостью групп:** группы новорожденных сопоставимы по вариантам ВПС и видам оперативного лечения, в связи с чем не были выявлены значимые различия по длительности операции и длительности ИК во время операции, и не установлена их взаимосвязь с развитием НЭК у новорожденных.
- ограничения, связанные со сроками взятия образцов в раннем послеоперационном периоде.** По данным исследований, посвященных анализу уровней i-FABP у новорожденных с ВПС после кардиохирургического лечения, взятие образцов проводилось в динамике в течение нескольких часов после операции — были

представлены форест-диаграммы отношения шансов с и без учета трансформации предикторов (рис. 6, А, Б). Уравнение полученной модели представлено на рисунке 6, В. Характеристики модели: $R^2(\text{McFadden})=0,34$, $\text{AIC}=75,6$, $\text{bptest}(\text{stud}) p=0,120$, $\text{AUC}=0,862$, чувствительность 0,75, специфичность 0,80, точность 0,771. При 10-кратной перекрестной проверке точность модели составила 0,743, $\text{карра}=0,47$.

При добавлении в модель независимых клинических предикторов из дооперационного периода (ЗВУР, искусственное вскармливание) (рис. 7) нарастала прогностическая ценность модели (рис. 7, Б): $R^2(\text{McFadden})=0,48$, $\text{AIC}=63,4$, $\text{bptest}(\text{stud}) p=0,121$, $\text{AUC}=0,921$, чувствительность 0,93, специфичность 0,83, точность 0,886. При 10-кратной перекрестной проверке точность модели составила 0,786, $\text{карра}=0,56$. Уравнение полученной модели представлено на рисунке 7, В. ROC-кривые полученных моделей прогнозирования НЭК представлены на рисунке 8.

отмечены значимо высокие уровни i-FABP после окончания операции, которые в динамике снижались [28, 29, 43]. В нашем исследовании проводилось взятие образцов на следующее утро после операции (через 12–14 часов после окончания операции), в связи с чем более высокие уровни i-FABP у детей могли быть не зафиксированы. Сроки взятия образцов после операции были сопоставимы между основной группой и группой сравнения.

- ограничения, связанные с доступностью применения анализа уровней биохимических маркеров в условиях обычной клинической практики,** отсутствием стандартизированных референсных интервалов.

Обсуждение

Новорожденные с дуктус-зависимыми ВПС имеют ряд особенностей, которые могут явиться факторами риска развития НЭК: необходимость постоянной инфузии PGE_1 в дооперационном периоде для поддержания функционирования ОАП, диастолическое обеднение мезентериального кровотока, снижение оксигенации артериальной крови на фоне особенностей гемодинамики ВПС, эпизодическая гипоперфузия кишечника при снижении сердечного выброса, шоке [49], необходимость кардиохирургического лечения, которое сопровождается реперфузионным повреждением энтероцитов [50, 51] и гемодинамическими нарушениями в раннем послеоперационном периоде.

В нашем исследовании за период наблюдения частота НЭК в послеоперационном периоде у новорожденных, перенесших оперативное лечение дуктус-зависимых ВПС, составила 17,1%, что соотносится с данными исследований (частота от 13,5–14,2% [52, 53] до 60,6% [5]). Хирургическое лечение НЭК потребовалось двум из 32 (6,3%) новорожденных

с НЭК, что ниже, чем представлено в результатах исследований (15%–31%) [5,12].

Выполнен комплексный анализ взаимосвязи уровней биохимических маркеров НЭК, а также клинических характеристик течения дооперационного и раннего послеоперационного периодов с развитием НЭК у доношенных новорожденных после оперативного лечения дуктус-зависимых ВПС. Сформированы модели прогнозирования развития НЭК в послеоперационном периоде у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС. Ранее в ряде исследований был проведен многофакторный анализ клинических предикторов развития НЭК у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС [13, 16, 18–21, 33], однако анализ с учетом биохимических маркеров (i-FABP) представлен только в одной публикации [28].

Из числа характеристик дооперационного периода независимыми предикторами НЭК (по полученным данным) являлись искусственное вскармливание, ЗВУР, более низкий уровень CLDN3

перед операцией, а также более высокий уровень IMA перед операцией. В раннем послеоперационном периоде независимыми предикторами НЭК являлись более высокий уровень $P(a-v)CO_2/C(a-v)O_2$ непосредственно после операции, более высокий уровень IMA в 1 сутки после операции, а также IR в ВБА $>0,93$ и утолщение кишечной стенки по данным УЗИ и дуплексного сканирования висцеральных артерий, которые проводились в первые сутки после операции.

Искусственное вскармливание является известным фактором риска НЭК у недоношенных новорожденных [54]. У новорожденных с ВПС питание небогащенным грудным молоком ассоциировалось со значимо более низким риском развития НЭК в дооперационном периоде [25]. По данным многоцентрового исследования K. Elgersma [26], питание исключительно грудным молоком у новорожденных с ЕЖС ассоциировалось со значимо более низким риском НЭК в дооперационном и послеоперационном периодах, более низким риском развития сепсиса, меньшей длительностью госпитализации после паллиативного оперативного лечения ВПС [26]. В экспериментальном исследовании L. Wang [55], воздействие экзосом, выделенных из грудного молока человека, на слизистую кишечника крыс в условиях ишемии-реперфузии, способствовало значимо меньшей выраженности воспалительных изменений и усилению пролиферации эпителия. Авторы предполагают протективную роль грудного молока при ишемическом-реперфузионном повреждении кишечника [55].

ЗВУР ассоциируется с высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности, обуславливая наряду с другими осложнениями и повышенный риск НЭК [56]. ЗВУР может являться следствием внутриутробной гипоксии в результате нарушения плацентарного кровотока [57]. ЗВУР, вероятно, может усугублять гемодинамические нарушения у новорожденных с ВПС. J. Darby и соавт. [56] указывают на нарушение систолической и диастолической функции сердца у плодов с ЗВУР, при этом выраженность дисфункции пропорциональна тяжести ЗВУР [56]. По данным экспериментального исследования С. М. Fung и соавт. [58], ЗВУР нарушала нормальную траекторию развития подвздошной кишки (выявлено уменьшение длины подвздошной кишки, меньшее количество бокаловидных клеток и клеток Панета, снижение пролиферации клеток) [58]. Мы не встретили исследований, выделяющих ЗВУР как фактор риска НЭК у новорожденных с ВПС, однако масса тела при рождении менее 2500 г. являлась предиктором НЭК у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС [8].

Более высокие уровни IMA перед операцией и в 1 сутки после операции являлись независимыми предикторами развития НЭК в послеоперационном периоде. S. ElMeneza и соавт. [40] выявили значимо большие уровни IMA при НЭК у недоношенных и доношенных детей, чем у детей без НЭК [40]. В экспериментальном исследовании показаны значимо более высокие уровни IMA при мезентериальной ишемии [59]. IMA является биохимическим маркером ишемии миокарда, но его уровень может также увеличиваться при ишемии

печени, головного мозга, почек и кишечника [60]. Свойства альбумина претерпевают изменения при ишемических атаках, связанных с окислительным стрессом, продукцией активных форм кислорода и развитием ацидоза, в результате происходит модификация и снижение сродства N-концевой молекулы альбумина к переходным металлам, особенно к кобальту — этот вариант альбумина является IMA. Модификация IMA является обратимой и IMA способен возвращаться к исходному уровню после эпизода ишемии [60]. Динамика IMA зависит от длительности ишемии: после длительной ишемии (25–60 мин) уровень IMA значительно выше, чем после кратковременной (15–21 мин) ишемии [60]. Мы не обнаружили данных исследований об уровнях IMA у детей с ВПС, также отсутствуют референсные значения IMA у здоровых новорожденных, в связи с чем интерпретация выявленных уровней IMA ограничена.

В нашем исследовании (по данным однофакторного анализа), НЭК ассоциировался с клиническими характеристиками, которые косвенно свидетельствуют о роли гипоксии в его патогенезе: необходимость проведения процедур до оперативного лечения ВПС (процедура Рашкинда / баллонная вальвулопластика / стентирование), более низкая фракция выброса ЛЖ / ЕЖС в раннем послеоперационном периоде, больший максимальный уровень ВИИ в первые 24 часа после операции, а также больший уровень IR в ВБА в 1 сутки после операции. По данным D.B. McElhinney и соавт. [18], эпизоды низкого сердечного выброса и шока ассоциировались с развитием НЭК у новорожденных с ВПС [18]. M. Van der Heide и соавт. [15] предположили роль гипоксии и ишемии в патогенезе НЭК у новорожденных с ВПС [15]. Гипоперфузия кишечника при снижении сердечного выброса, шоке приводит к мезентериальной ишемии и повреждению слизистого барьера [49]. В экспериментальном исследовании P. Lian и соавт. [61] показано, что воздействие гипоксии нарушало монослой клеток кишечного эпителия за счет увеличения парацеллюлярной проницаемости, изменения распределения белков плотных контактов [61].

Более высокий уровень $P(a-v)CO_2/C(a-v)O_2$ при поступлении из операционной после коррекции ВПС ассоциировался с развитием НЭК в послеоперационном периоде. Ряд исследований показали роль $P(a-v)CO_2/C(a-v)O_2$ как маркера тканевой гипоксии [62–64]. Увеличение данного отношения указывает на повышение продукции углекислого газа по сравнению с потреблением кислорода и применяется преимущественно у взрослых пациентов в качестве заменителя дыхательного коэффициента и показателя оксигенации тканей, однако данные о его применении в педиатрической практике ограничены. У детей, перенесших кардиохирургическое лечение с применением ИК, нарастание $P(a-v)CO_2/C(a-v)O_2$ после операции (в сравнении с уровнем до операции) ассоциировалось с развитием синдрома низкого сердечного выброса в послеоперационном периоде [65]. Уровень $P(a-v)CO_2/C(a-v)O_2$ после операции у детей с тетрадой Фалло, перенесших кардиохирургическое лечение, являлся независимым предиктором

острого повреждения почек в послеоперационном периоде [66]. Взаимосвязь уровня $P(a-v)CO_2/C(v-a)O_2$ с развитием НЭК после кардиохирургического лечения ранее не оценивалась.

В нашем исследовании IR в БВА $>0,93$ (свидетельствует о гипоперфузии кишечника) в 1 сутки после операции являлся независимым предиктором НЭК в послеоперационном периоде. По данным систематического обзора D. Rallis и соавт. [67], больший IR в БВА в первые сутки жизни являлся предиктором развития НЭК у новорожденных, однако на момент развития заболевания значимых отличий не было выявлено [67]. В нашем исследовании предиктором также являлось утолщение кишечной стенки в 1 сутки после операции (под утолщением понимали толщину 1,3 мм и более). В ретроспективном исследовании S. Diez и соавт. [34] (включало 88 доношенных и недоношенных новорожденных с НЭК, у 31 ребенка выполнено оперативное лечение врожденных пороков развития до развития НЭК) независимыми предикторами прогрессирования НЭК до стадии III были трансфузия эритроцитов, патологические находки по данным УЗИ брюшной полости (гиперперфузия, утолщение кишечной стенки или брыжейки, наличие свободной жидкости в брюшной полости, пневматоз), а также наличие персистирующего ОАП или ВПС [34].

В дооперационном периоде у новорожденных основной группы отмечены более низкие уровни CLDN3, чем в группе сравнения. По данным K.V. Турро [43], средний уровень CLDN3 у детей с ВПС в дооперационном периоде составил 2.7 ± 2 нг/мл, что выше, чем средние уровни CLDN3 у новорожденных в нашем исследовании [43]. Авторами не выявлено значимого влияния варианта ВПС на уровень CLDN3 в дооперационном периоде [43]. Высокие уровни CLDN3 были связаны с перегрузкой жидкостью, нарушением толерантности к ЭП и продолжительностью лечения антибиотиками [43]. По данным нашего исследования, уровни CLDN3 на момент развития НЭК, напротив, были более низкими, чем в группе сравнения. Данные об уровнях CLDN3 сыворотки крови у новорожденных с НЭК ограничены, однако у недоношенных детей низкая экспрессия CLDN3 в кишечнике была ассоциирована с повышением проницаемости кишечного эпителия и развитием НЭК [37]. Провоспалительные цитокины ($INF\gamma$ + $TNF-\alpha$) также способствуют снижению экспрессии CLDN3 в кишечном эпителии [68]. По данным экспериментальных исследований, экспрессия CLDN3 в динамике повышается в течение 2–3 недель жизни, что связано с созреванием кишечного эпителия [69]. Данные об экспрессии CLDN3 в кишечном эпителии у детей с ВПС отсутствуют.

В нашем исследовании уровни i-FABP в 1 сутки после коррекции ВПС не являлись предикторами развития НЭК в послеоперационном периоде. В первые сутки после операции уровни i-FABP были значимо выше, чем до операции как у новорожденных основной группы, так и в группе сравнения. J.D. Watson и соавт. [28] отмечено значимое нарастание уровней i-FABP при согревании после операции (в сравнении с дооперационным уровнем) которые продолжали незначительно

повышаться через 6 ч и затем снизились спустя 24 часа после операции. Новорожденные, у которых развился НЭК в послеоперационном периоде, имели значимо более высокий уровень i-FABP сыворотки крови спустя 6 часов после оперативного лечения ВПС [28]. В нашем исследовании проводился анализ уровней i-FABP через 12–14 часов после окончания операции, в связи с чем более высокие уровни i-FABP могли быть не зафиксированы, но также отмечено нарастание уровней i-FABP после кардиохирургического лечения в сравнении с уровнями перед операцией.

Уровни VEGF A значимо не различались между основной группой и группой сравнения перед операцией и в 1 сутки после операции. Уровень VEGF A в 1 сутки после операции отрицательно ассоциировался с развитием НЭК, однако влияние статистически не значимо. VEGF представляет собой гликопротеин, оказывающий мощное ангиогенное и митогенное действие, особенно на эндотелиальные клетки, обладает антиапоптотическим и противовоспалительным действием [42]. Гистопатологически избыточная экспрессия VEGF усиливала ангиогенез, уменьшала атрофию ворсин и отек тканей у детей с НЭК [42]. Высокие уровни VEGF A могут способствовать формированию коллатеральных сосудов; поддержание коллатералей в случаях тяжелой коарктации аорты важно для перфузии постстенозированных органов и тканей, особенно почек [70].

Не выявлено отличий между уровнями CALPR у новорожденных основной группы и группы сравнения до операции и в 1 сутки после операции, однако отмечено значимое нарастание уровней CALPR в 1 сутки после операции (в сравнении с дооперационными) как у пациентов основной группы, так и в группе сравнения. Ряд исследований посвящен анализу уровней фекального CALPR как маркера локального воспаления в кишечнике при НЭК [71], а также CALPR сыворотки крови при воспалительных заболеваниях кишечника [72], однако интерпретация уровней CALPR сыворотки у детей с ВПС имеет особенности. По данным K. Saatvedt K. и соавт. [73], уровни CALPR у детей с ВПС нарастали в течение 48 часов (общее время наблюдения) после кардиохирургического лечения, авторами отмечена положительная корреляционная связь с длительностью ИК во время операции [73]. CALPR высвобождается при активации нейтрофилов при ИК во время операции и может являться маркером активности нейтрофилов [73]. CALPR может активно продуцироваться и высвобождаться лейкоцитами (особенно нейтрофилами) и немиелоидными типами сердечно-сосудистых клеток [74]. Провоспалительные цитокины ($IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$), липополисахариды способны стимулировать выработку CALPR кардиомиоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов — при повреждении цитоплазматической мембраны CALPR может высвобождаться в кровотоки [74]. Учитывая данные исследований, а также отсутствие различий уровней CALPR в зависимости от развития НЭК, повышение уровня CALPR сыворотки крови у новорожденных с ВПС может быть неспецифичным показателем для

воспалительного процесса в кишечнике, и может также ассоциироваться с периоперационным повреждением кардиомиоцитов и сосудов.

Таким образом, согласно полученным данным, наибольший риск НЭК в послеоперационном периоде имеют новорожденные с дуктус-зависимыми ВПС, маловесные к сроку гестации, находившиеся на искусственном вскармливании в дооперационном периоде, которые перенесли воздействие гипоксии и мезентериальной гипоперфузии. В дооперационном периоде значимыми характеристиками, которые косвенно могут свидетельствовать

о воздействии гипоксии, являлись необходимость выполнения процедур (процедуры Рашкинда / вальвулопластики / стентирования), также необходимость оперативного лечения в 1–3 сутки жизни повышала риск развития НЭК. В послеоперационном периоде значимыми факторами, ассоциировавшимися с воздействием гипоксии, являлись больший $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ при поступлении из операционной, более низкая фракция выброса ЛЖ / ЕЖС и больший уровень IR в ВБА ($>0,93$) в 1 сутки после операции (свидетельствует о мезентериальной гипоперфузии).

Заключение

Выявленные независимые предикторы косвенно свидетельствуют о синергичном влиянии искусственного вскармливания, ЗВУР и гипоксии на повышение риска развития НЭК в послеоперационном периоде у доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС. Питание грудным молоком / смешанное вскармливание в дооперационном периоде может способствовать снижению риска НЭК в послеоперационном периоде. Низкие уровни CLDN3 операции ассоциировались

с развитием НЭК, однако трактовка результата неоднозначна.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 121031100287-8 «Разработка и внедрение новых высокотехнологичных методов диагностики, персонализированной терапии и профилактики жизнеугрожающих состояний и сердечной недостаточности у детей с нарушениями ритма и врожденной патологией сердца»).

Литература | References

1. Wu W., He J., Shao X. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(23):e20593. doi:10.1097/MD.00000000000020593
2. Bokerija E.L. Perinatal cardiology: the present and the future. Part I: congenital heart disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2019;64(3): 5–10. (in Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10.
Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(3):5–10. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10.
3. Bokeriya E.L., Shumakova O.V., Karpova A.L. [Taktika vedeniya novorozhdennykh pri podozrenii na vrozhdenny porok serdtsa]. In: Ionov O.V., Degtyarev D.N., Kirtbaya A.R., et al. Neotlozhnyye sostoyaniya u novorozhdennykh detey. *Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:123–130. (in Russ.) doi: 10.33029/9704-5458-9-NSD-2020-1-416.
Бокерия Е.Л., Шумакова О.В., Карпова А.Л. Тактика ведения новорожденных при подозрении на критический врожденный порок сердца. В книге: Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Киртбая А.Р., и др. Неотложные состояния у новорожденных детей. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:123–130. doi: 10.33029/9704-5458-9-NSD-2020-1-416.
4. Kırılı E.A., Ekinci S. Intestinal perforation in necrotizing enterocolitis: Does cardiac surgery make a difference? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2021;27(6):662–7. doi: 10.14744/tjtes.2020.80930.
5. Lau P.E., Cruz S.M., Ocampo E.C., Nuthakki S., Style C.C., Lee T.C., et al. Necrotizing enterocolitis in patients with congenital heart disease: A single center experience. *J Pediatr Surg.* 2018;53(5):914–7. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.02.014.
6. Biryukova S.R., Mokrushina O.G., Ilyin V.N. Efficiency of surgical care for neonates and infants with congenital heart disease and extracardiac comorbidities in a multi-field children's clinical hospital. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(1):5–10. (in Russ.) doi: 10.17116/kardio2021140115.
Бирюкова С.Р., Мокрушина О.Г., Ильин В.Н. Эффективность хирургической помощи новорожденным и младенцам с врожденными пороками сердца и сочетанной экстракардиальной патологией в многопрофильной детской клинической больнице. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(1):5–10. doi: 10.17116/kardio2021140115.
7. Spinner J.A., Morris S.A., Nandi D., Costarino A.T., Marino B.S., Rossano J.W., et al. Necrotizing enterocolitis and associated mortality in neonates with congenital heart disease: a multi-institutional study. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(3):228–34. doi: 10.1097/PCC.0000000000002133.
8. Choi G.J., Song J., Kim H., Huh J., Kang I.S., Chang Y.S., et al. Development of necrotizing enterocolitis in full-term infants with duct dependent congenital heart disease. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):174. doi:10.1186/s12887-022-03186-5.
9. Kessler U., Hau E.M., Kordasz M., Haefeli S., Tsai C., Klimek P., et al. Congenital heart disease increases mortality in neonates with necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr.* 2018;6:312. doi: 10.3389/fped.2018.00312.
10. Simeone R.M., Oster M.E., Cassell C.H., Armour B.S., Gray D.T., Honein M.A. Pediatric inpatient hospital resource use for congenital heart defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(12):934–43. doi: 10.1002/bdra.23262.
11. Varela-Chinchilla C.D., Sánchez-Mejía D.E., Trinidad-Calderón P.A. Congenital heart disease: the state-of-the-art on its pharmacological therapeutics. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 Jul;9(7):201. doi: 10.3390/jcdd9070201.
12. Siano E., Lauriti G., Ceccanti S., Zani A. Cardiogenic necrotizing enterocolitis: a clinically distinct entity from classical necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2019;29(1):14–22. doi: 10.1055/s-0038-1668144.

13. Mukherjee D., Zhang Y., Chang D.C., Vricella L.A., Brenner J.I., Abdullah F. Outcomes analysis of necrotizing enterocolitis within 11 958 neonates undergoing cardiac surgical procedures. *Arch Surg.* 2010;145(4):389-392. doi: 10.1001/archsurg.2010.39.
14. Burge K.Y., Gunasekaran A., Makoni M.M., Mir A.M., Burkhart H.M., Chaaban H. Clinical characteristics and potential pathogenesis of cardiac necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: a narrative review. *J Clin Med.* 2022;11(14):3987. doi:10.3390/jcm11143987.
15. van der Heide M., Mebius M.J., Bos A.F., Roofthoof M.T.R., Berger R.M.F., Hulscher J.B.F., et al. Hypoxic/ischemic hits predispose to necrotizing enterocolitis in (near) term infants with congenital heart disease: a case control study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):553. doi: 10.1186/s12887-020-02446-6.
16. Ferguson L.P., Gandiya T., Kaselas C., Sheth J., Hasan A., Gabra H.O.S. Gastrointestinal complications associated with the surgical treatment of heart disease in children. *J Pediatr Surg.* 2017;52(3):414-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.10.052.
17. Bazylev V.V., Shcheglova K.T., Shcheglov S.E., Magilevets A.I., Suleimanov Sh.F., Chernogriov A.E. Necrotic enterocolitis after cardio surgical operations in neonates: frequency, risk factors, results. *Children's Heart and Vascular Diseases.* 2021;18(1):17-24. (in Russ.) doi: 10.24022/1810-0686-2021-18-1-17-24.
Базылев В.В., Щеглова К.Т., Щеглов С.Е., Магилевец А.И., Сулейманов Ш.Ф., Черногров А.Е. Некротический энтероколит после кардиохирургических операций у новорожденных: частота, факторы риска, исходы. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2021;1(63):17-24. doi: 10.24022/1810-0686-2021-18-1-17-24.
18. McElhinney D.B., Hedrick H.L., Bush D.M., Pereira G.R., Stafford P.W., Gaynor J.W., et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics.* 2000;106(5):1080-7. doi:10.1542/peds.106.5.1080.
19. Scahill C.J., Graham E.M., Atz A.M., Bradley S.M., Kavarana M.N., Zyblewski S.C. Preoperative feeding neonates with cardiac disease: is the necrotizing enterocolitis fear justified? *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017;8(1):62-8. doi: 10.1177/2150135116668833.
20. ElHassan N.O., Tang X., Gossett J., Zakaria D., Ross A., Kona S.K., et al. Necrotizing enterocolitis in infants with hypoplastic left heart syndrome following stage 1 palliation or heart transplant. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(4):774-85. doi: 10.1007/s00246-018-1820-0.
21. Luce W.A., Schwartz R.M., Beauseau W., Giannone P.J., Boettner B.L., Cheatham J.P., et al. Necrotizing enterocolitis in neonates undergoing the hybrid approach to complex congenital heart disease*. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2011;12(1):46. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e3250c.
22. Carlo W.F., Kimball T.R., Michelfelder E.C., Border W.L. 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. *Pediatrics.* 2007;119(2):330-5. doi:10.1542/peds.2006-2640.
23. Menchaca A.D., Style C.C., Kyhl T.A., Chawla M., Texter K.M., Olutoye O.O. Inhaled nitric oxide and higher necrotizing enterocolitis rates in congenital heart disease patients. *Journal of Surgical Research.* 2023;288:166-71. doi: 10.1016/j.jss.2023.02.020.
24. Herridge J., Gray S., Wedde S., Parameswaran S., Frndova H., Floh A. Association between enteral nutrition and necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease. *Pediatrics.* 2021;147(3_MeetingAbstract):336. doi: 10.1542/peds.147.3MA4.336a.
25. Cognata A., Kataria-Hale J., Griffiths P., Maskatia S., Rios D., O'Donnell A., et al. Human milk use in the preoperative period is associated with a lower risk for necrotizing enterocolitis in neonates with complex congenital heart disease. *J Pediatr.* 2019;215:11-16.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.009.
26. Elgersma K.M., Wolfson J., Fulkerson J.A., Georgieff M.K., Looman W.S., Spatz D.L., et al. Human milk feeding and direct breastfeeding improve outcomes for infants with single ventricle congenital heart disease: propensity score-matched analysis of the NPC-QIC Registry. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e030756. doi: 10.1161/JAHA.123.030756.
27. Kaplina A.V., Petrova N.A., Nikiforov V.G., Pervunina T.M., Khavkin A.I., Markova Yu.A., Sukhotskaya A.A., Podgurskaya T.V., Sitkin S.I. Necrotizing enterocolitis in newborns with congenital heart defects: incidence and risk factors. *Vop. prakt pediatr (Clinical Practice in Pediatrics).* 2022;17(6):62-73. (in Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2022-6-62-73.
Каплина А.В., Петрова Н.А., Никифоров В.Г., Первунина Т.М., Хавкин А.И., Маркова Ю.А., Сухоцкая А.А., Подгурская Т.В., Ситкин С.И. Некротизирующий энтероколит у новорожденных с врожденными пороками сердца: частота и факторы риска. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(6):62-73. doi: 10.20953/1817-7646-2022-6-62-73.
28. Watson J.D., Urban T.T., Tong S.S., Zenge J., Khailova L., Wischmeyer P.E., et al. 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. *Front Pediatr.* 2020;8:267. doi: 10.3389/fped.2020.00267.
29. Salomon J., Ericsson A., Price A., Manithody C., Murry D.J., Chhonker Y.S., et al. Dysbiosis and intestinal barrier dysfunction in pediatric congenital heart disease is exacerbated following cardiopulmonary bypass. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(4):311-27. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.12.012.
30. Adkin D.V., Barinshteyn D.B., Nefedova I.E., Baryshnikova I.Yu., Berishvili D.O. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease after cardiac surgery. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov.* 2016;13(4):208-215 (in Russ.)
Адкин Д.В., Баринштейн Д.Б., Нефедова И.Е., Барышникова И.Ю., Беришвили Д.О. Некротический энтероколит у новорожденных с врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2016;13(4):208-15.
31. Baxi A.C., Josephson C.D., Iannucci G.J., Mahle W.T. Necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease: the role of red blood cell transfusions. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(6):1024-9. doi: 10.1007/s00246-014-0891-9.
32. Casals A.J., Spaeder M.C. Association of early postoperative regional oxygen saturation measures and development of necrotizing enterocolitis in neonates following cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2023 Feb 8. doi: 10.1007/s00246-023-03117-w.
33. Singhal N., Manlihot C., McCrindle B., Arsdell G.V., Sivarajan V.B. Abstract 13915: Risk factors and outcomes of necrotizing enterocolitis (nec) in congenital heart disease patients post-intervention. *Circulation.* 2013;128(suppl_22):A13915-A13915. doi: 10.1161/circ.128.suppl_22.A13915.

34. Diez S., Bell L.E., Moosmann J., Weiss C., Müller H., Besendörfer M. Prediction of high Bell stages of necrotizing enterocolitis using a mathematic formula for risk determination. *Children (Basel)*. 2022;9(5):604. doi:10.3390/children9050604.
35. Cheng S., Yu J., Zhou M., Tu Y., Lu Q. Serologic intestinal-fatty acid binding protein in necrotizing enterocolitis diagnosis: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:156704. doi:10.1155/2015/156704.
36. Kim L.V., Zhelev V.A., Slizovsky G.V. Diagnostic value of fatty acid-binding protein in newborns with necrotizing enterocolitis. *Vopr prakt pediatri (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(4):13–16. (in Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2022-4-13-16.
Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В. Диагностическое значение белка, связывающего жирные кислоты, при некротизирующем энтероколите новорожденных. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(4):13–16. doi: 10.20953/1817-7646-2022-4-13-16.
37. Griffiths V., Al Assaf N., Khan R. Review of claudin proteins as potential biomarkers for necrotizing enterocolitis. *Ir J Med Sci*. 2021;190(4):1465–72. doi: 10.1007/s11845-020-02490-2.
38. Shishkina T.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Kucherov Yu.I., Rekhviashvili M.G. C-reactive protein, procalcitonin and serum calprotectin in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2016;19(4):217–22. (in Russ.) doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(4)-217-222.
Шишкина Т.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Кучеров Ю.И., Рехвиашвили М.Г. С-реактивный белок, прокальцитонин и сывороточный кальпротектин при некротическом энтероколите у недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2016;19(4):217–22. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(4)-217-222.
39. Yakut I., Tayman C., Oztekin O., Namuslu M., Karaca F., Kosus A. Ischemia-modified albumin may be a novel marker for the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(3):170–7. doi: 10.1002/jcla.21661.
40. ElMeneza S., Okasha A., El-Hafez M.A., Hussein N. Ischemia-modified albumin as a novel marker for diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborn infants. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2021 May 25;10(2):e100205–e100205. doi: 10.7363/100205.
41. Bowker R.M., Yan X., De Plaen I.G. Intestinal microcirculation and necrotizing enterocolitis: the vascular endothelial growth factor system. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018 Dec;23(6):411–5.
42. Karatepe H.O., Kilincaslan H., Berber M., Ozen A., Saricoban H.E., Ustek D., et al. The effect of vascular endothelial growth factor overexpression in experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(3):327–32. doi: 10.1007/s00383-013-3460-z.
43. Typpo K.V., Larmonier C.B., Deschenes J., Redford D., Kiela P.R., Ghishan F.K. Clinical characteristics associated with postoperative intestinal epithelial barrier dysfunction in children with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(1):37–44. doi: 10.1097/PCC.0000000000000256.
44. Kliegman R.M., Walsh M.C. Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr*. 1987;17(4):219–88.
45. Gaies M.G., Gurney J.G., Yen A.H., Napoli M.L., Gajarski R.J., Ohye R.G., et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):234–238. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181b806fc.
46. Sánchez-Díaz J.S., Peniche-Moguel K.G., Rivera-Solís G., Martínez-Rodríguez E.A., Del-Carpio-Orantes L., Pérez-Nieto O.R., et al. Hemodynamic monitoring with two blood gases: “a tool that does not go out of style”. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2021;49(1):e928. doi: 0.5554/22562087.e928.
47. Mandel I.A., Podoksenov Yu.K., Mikheev S.L., Svirko Yu.S., Sukhodolo I.V., Shipulin V.M., et al. The effect of hypoxic-hyperoxic preconditioning on the development of postoperative complications and oxygen transport in coronary surgery with a cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i Reanimatologiya (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology)*. 2018;63(1):38–45. (in Russ.) doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-38-45.
Мандель И.А., Подоксенов Ю.К., Михеев С.Л., Свирко Ю.С., Суходоло И.В., Шипулин В.М., и др. Влияние гипоксическо-гипероксического preconditionирования на развитие периоперационных осложнений и транспорт кислорода в коронарной хирургии с применением искусственного кровообращения. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;63(1):38–45. doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-38-45.
48. Trihan J.E., Perez-Martin A., Guillaumat J., Lanéelle D. Normative and pathological values of hemodynamic and Doppler ultrasound arterial findings in children. *Vasa*. 2020;49(4):264–274. doi: 10.1024/0301-1526/a000860.
49. Kelleher S.T., McMahon C.J., James A. Necrotizing enterocolitis in children with congenital heart disease: a literature review. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(8):1688–99. doi: 10.1007/s00246-021-02691-1.
50. Dohle D.S., Bestendonk C., Petrat F., Tsagakis K., Wang M., Strucksberg K.H., et al. Serum markers for early detection of patients with mesenteric ischemia after cardiac surgery. *Innov Surg Sci*. 2018;3(4):277–283. doi: 10.1515/iss-2018-0035.
51. Mallick I.H., Yang W., Winslet M.C., Seifalian A.M. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci*. 2004 Sep;49(9):1359–77. doi: 10.1023/b:ddas.0000042232.98927.91.
52. Gong X., Chen X., Wang L., Zhang M., Nappi F., Zampi J.D., et al. Analysis of clinical features of neonates with congenital heart disease who develop necrotizing enterocolitis: a retrospective case-control study. *Ann Transl Med*. 2022;10(16):879. doi: 10.21037/atm-22-3248.
53. Schuchardt E.L., Kaufman J., Lucas B., Tiernan K., Lujan S.O., Barrett C. Suspected necrotizing enterocolitis after surgery for CHD: an opportunity to improve practice and outcomes. *Cardiol Young*. 2018;28(5):639–646. doi: 10.1017/S1047951117002815.
54. Shulhan J., Dicken B., Hartling L., Larsen B.M. Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different types of enteral nutrition products. *Adv Nutr*. 2017;8(1):80–91. doi: 10.3945/an.116.013193.
55. Wang L., Gao R., Li B., Alganabi M., He W., Shen C., et al. Human breast milk-derived exosomes protect against intestinal ischemia and reperfusion injury in neonatal rats. *J Pediatr Surg*. 2022;57(7):1264–1268. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.02.029.
56. Darby J.R.T., Varcoc T.J., Orgeig S., Morrison J.L. Cardiorespiratory consequences of intrauterine growth restriction: Influence of timing, severity and duration of hypoxaemia. *Theriogenology*. 2020;150:84–95. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.01.080.
57. Brown L.D., Hay W.W. Impact of placental insufficiency on fetal skeletal muscle growth. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;435:69–77. doi: 10.1016/j.mce.2016.03.017.

58. Fung CM, White JR, Brown AS, Gong H, Weitkamp JH, Frey MR, McElroy SJ. Intrauterine Growth Restriction Alters Mouse Intestinal Architecture during Development. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146542. doi: 10.1371/journal.pone.0146542.
59. Dundar Z.D., Cander B., Gul M., Karabulut K.U., Girisgin S. Serum ischemia-modified albumin levels in an experimental acute mesenteric ischemia model. *Acad Emerg Med*. 2010;17(11):1233-1238. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00916.x.
60. Shevtsova A., Gordiienko I., Tkachenko V., Ushakova G. Ischemia-modified albumin: origins and clinical implications. *Dis Markers*. 2021;2021:9945424. doi: 10.1155/2021/9945424.
61. Lian P., Braber S., Varasteh S., Wichers H.J., Folkerts G. Hypoxia and heat stress affect epithelial integrity in a Caco-2/HT-29 co-culture. *Sci Rep*. 2021;11(1):13186. doi: 10.1038/s41598-021-92574-5.
62. Güven G., Steekelenburg A.V., Akın Ş. Venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content ratio in different shock types and correlation with hypoxia indicators. *Tuberks Toraks*. 2022;70(3):221–30. doi: 10.5578/tt.20229701.
63. Mekontso-Dessap A., Castelain V., Anguel N., Bahloul M., Schauvliege F., Richard C., et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):272–7. doi: 10.1007/s00134-002-1215-8.
64. Dubin A., Pozo M.O., Hurtado J. Central venous minus arterial carbon dioxide pressure to arterial minus central venous oxygen content ratio as an indicator of tissue oxygenation: a narrative review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(1):115–22. doi: 10.5935/0103-507x.20200017.
65. Taiana M., Tomasella I., Russo A., Leroise A., Ceola Graziadei M., Corubolo L., et al. Analysis of P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ ratio and other perfusion markers in a population of 98 pediatric patients undergoing cardiac surgery. *J Clin Med*. 2023;12(17):5700. doi: 10.3390/jcm12175700.
66. Xu Y., Zhu X., Xu L., Li Z. Early post-operative P_{v-a}CO₂/C_{a-v}O₂ predicts subsequent acute kidney injury after complete repair of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2022;32(4):558-563. doi: 10.1017/S1047951121002559.
67. Rallis D., Kapetanidou K., Machas P., Balomenou F., Giapros V., Saliakellis E. 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. *Pediatr Radiol*. 2023;53(10):1989–2003. doi: 10.1007/s00247-023-05695-6.
68. Garcia-Hernandez V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1397(1):66–79. doi: 10.1111/nyas.13360.
69. Lu Z., Ding L., Lu Q., Chen Y.H. Claudins in intestines. *Tissue Barriers*. 2013;1(3):e24978. doi: 10.4161/tisb.24978.
70. El-Melegy N.T., Mohamed N.A. Angiogenic biomarkers in children with congenital heart disease: possible implications. *Ital J Pediatr*. 2010;36:32. doi: 10.1186/1824-7288-36-32.
71. Qu Y., Xu W., Han J., Zhou W., Wu H. Diagnostic value of fecal calprotectin in necrotizing enterocolitis: a meta-analysis. *Early Hum Dev*. 2020;151:105170. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105170.
72. Kalla R., Kennedy N.A., Ventham N.T., Boyapati R.K., Adams A.T., Nimmo E.R., et al. Serum calprotectin: a novel diagnostic and prognostic marker in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1796-1805. doi: 10.1038/ajg.2016.342.
73. Saatvedt K., Lindberg H., Geiran O.R., Michelsen S., Pedersen T., Seem E., et al. Release of interleukin-8 and calprotectin during and after paediatric cardiopulmonary bypass with and without ultrafiltration. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;30(2):53-59. doi: 10.3109/14017439609107242.
74. Montagnana M., Danese E., Lippi G. Calprotectin and cardiovascular events. a narrative review. *Clin Biochem*. 2014;47(12):996-1001. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.02.021.

К статье

Биохимические маркеры и предикторы развития некротизирующего энтероколита у новорожденных с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца, перенесших кардиохирургическое лечение: когортное исследование (стр. 81–101)

To article

Biomarkers and predictors of postoperative necrotizing enterocolitis in neonates with duct-dependent congenital heart defects undergoing cardiac surgery: a cohort study (p. 81–101)

Рисунок 2. ROC-кривые уровней биохимических маркеров перед коррекцией ВПС и в первые сутки после операции в качестве предикторов развития НЭК в послеоперационном периоде.

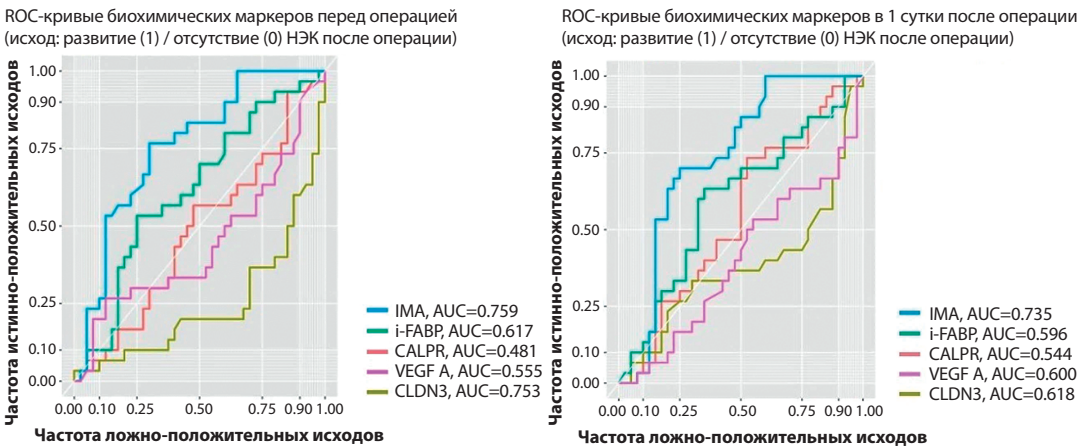


Рисунок 3. Тепловая карта коэффициентов корреляции Пирсона между клиническими характеристиками, параметрами операции и уровнями биохимических маркеров в дооперационном и послеоперационном периоде у новорожденных с ВПС (n=70). Значения коэффициентов корреляции с $p < 0,05$ выделены цветом согласно цветовой шкале.

