

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULANLARDA NEKROTİK ENTEROKOLİTİN DİAQNOSTİK PREDİKTORLARI

İ.İ. Hüseynova¹, S.Ş. Həsənov¹, S.A. Hüseynova², S.N. Muxtarova³

¹ATU, 1-ci Uşaq xəstəlikləri kafedrası,

²Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu,

³ATU, 2-ci Uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *vaxtından əvvəl doğulanlar, nekrotik enterokolit, NİRS, claudin-3*

Nekrotik enterokolit (NEK) vaxtından əvvəl doğulan (VƏD) və azçəkili yenidoğulmuşlarda rast gəlinən geniş yayılmış qastrointestinal xəstəlik olub, neonatal intensiv qulluq şöbələrində ölüm və xəstələnmə hallarının ən aparıcı səbəblərindəndir [1].

NEK-in rastgəlmə tezliyi çox az çəkili uşaqlarda 3-15% arası dəyişir, ölüm faizi isə yüksək olub, 15-30% arasındadır [2].

Son onilliklər ərzində NEK-in əmələ gəlməsində yüksək risk faktorları sayılan az çəkili VƏD-in sağ qalması hesabına xəstəliyin rastgəlmə tezliyi artmışdır [3]. Burada xəstəliyin törəməsi üçün bağırsaqlarda şərait həm onun morfoloji yetkin olmaması, həm də selikli qişa və onun altındakı qatlarda qanla pis təchizat nəticəsində işemik sahələrin əmələ gəlməsidir [4].

İntestinal mukozanın immatur və bağırsağın barьер funksiyasının aşağı olması bakterial kolonizasiyaya səbəb ola bilər. Bu zaman iltihab reqlyator mexanizmləri zəiflədir və hüceyrə ölümünə səbəb olur, nəticədə hüceyrə daxili komponentlər kimi tanınan sitokinlər ifraz olunur, bu iltihabi "fırtınaya" və kaskad mexanizmlərinin işə düşməsinə səbəb olur və sonda NEK-ə gətirib çıxarır [5].

Bu "dağıdıcı" xəstəlik səhiyyə sistemi xərclərini inanılmaz dərəcədə artırır. Bu, uzanmış hospitalizasiya və sağ qalmış yenidoğulanların sonrakı ağırlaşmaları (sinir-psixi inkişafın ləngiməsi, qısalmış bağırsaq sindromu, parenteral qidalanma ilə bağlı qaraciyər xəstəlikləri daxil olmaqla) ilə izah oluna bilər.

Buna görə də, erkən diaqnoz və müalicənin erkən başlanması bu xəstəliyin proqnozunun müəyyən edilməsində açar faktorlardır.

NEK diaqnozunun qoyulmasında hələ də xarakterik kliniki və radioloji göstəricilərdən istifadə olunur. Çox təəssüf ki, bu göstəricilər xəstəliyin gec mərhələsində aşkara çıxır.

NEK-in müalicəvi strategiyaları qidalanmanın kəsilməsi (nil per os), geniş spektrli antibiotikoterapiya və xüsusi hallarda cərrahiyyədir. Bütün sadalananlar erkən mərhələdə başlanarsa ən yüksək effektivlik əldə olunur.

Buna görə də, "həyəcan təbili çalan" yüksək ölüm faizini azaltmaq, erkən və düzgün diaqnoz qoymaq üçün yeni qabaqlayıcı tədbirlərə və qeyri-invaziv diaqnostik markerlərə ehtiyac var [3].

Belə bir perspektiv üsul regional toxuma oksigenasiyasının NİRS (Yaxın infraqırmızı spektroskopiyası/Near infrared spectroscopy) vasitəsilə ölçülməsi ola bilər.

Klinik təcrübəyə təqribən 40 il əvvəl daxil olmasına baxmayaraq, yalnız son onillikdə neonatal intensiv qulluq şöbələrində daha geniş istifadə olunmağa başlamışdır [6].

NİRS vasitəsilə regional toxuma oksigen saturasiyası davamlı, qeyri-invaziv ölçülür, onun istifadəsinin asan olması və praktikada yüksək potensiala malik olması kritik ağır xəstəliklərin, xüsusilə neonatal intensiv qulluq şöbələrindəki vaxtından əvvəl doğulanların idarə edilməsində geniş istifadəsinə şərait yaradır [7].

NİRS - oksigen daşınması və mənimsənilməsi arasındakı yerli balans əks etdirdiyindən yalnız toxumaya daxil olan oksigenin miqdarını ifadə edən və arterial qanın saturasiyasını təyin edən pulsoksimetriyaya alternativ deyil, möhtəşəm tamamlayıcı ola bilər [8].

Bir sıra fizioloji və patoloji vəziyyətlərin mezen-terik oksigen daşınması və mənimsənilməsində baş verən dəyişikliklərlə əlaqəli olması göstərilmişdir. Bu da NİRS-in bağırsaq hemodinamikasının fizioloji cavab reaksiyasının anlaşılmasında və intestinal hipoksiyanın yenidoğulanlarda aşkara çıxarılmasında NİRS-in mümkün rolunu dəstəkləyir [9].

Sıx əlaqə zülalları ilə stabilləşən epitelial qatdan təşkil olunmuş intestinal epitelial səth orqanizmi

gastrointestinal traktın patogen invaziyasından qoruyan əsas baryerdir [10]. Sıx əlaqə zülallarının önəmli nümayəndələrindən olan claudin-3 hüceyrələr arasında sıx əlaqə quraraq mübadilə materiallarının keçiriciliyinin azalmasına xidmət edir [11]. Son illər sıx əlaqə zülallarının NEK-in patogeneziyə rolunun öyrənilməsi geniş vüsət alsada, bu haqda tədqiqat işləri az saylıdır.

Bütün bunları nəzərə alaraq tədqiqat işimizdə NEK-ə şübhə olan VƏD-da onun erkən diaqnostikasi və gedişinin proqnozlaşdırılmasında NIRS vasitəsilə tədqiq olunan göstəriciləri (cFTOE, sFTOE, SCOR, r_sSO₂, r_cSO₂), həmçinin claudin-3 ün təyin olunmasına yer verdik.

Bütün yuxarıda göstərilənlər hazırkı tədqiqat işinin aktuallığını təsdiq edir və bu aspektdə tədqiqatın aparılmasına zəmin yaradır.

Tədqiqatın məqsədi: NEK-in erkən diaqnostikasında NEK-ə şübhə olan vaxtıdan əvvəl doğulanlarda serebral və abdominal oksimetriya göstəricilərinin və claudin-3 ün təyininəndən ibarətdir.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat perinatal ensefalopatiya əlamətləri qeyd olunmayan NEK-ə ilkin şübhə yaranan VƏD-la sağlam VƏD arasında müqayisəli NIRS oksimetriya göstəricilərinin və intestinal baryerin zədələnməsini göstərən claudin-3-ün öyrənilməsindən alınan nəticələrə əsaslanır.

İş K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun Anesteziologiya, Reanimatologiya və İntensiv Terapiya və Perinatologiya Mərkəzinin Reanimasiya şöbələrində, Baku Medical Plaza Klinikasında aparılmışdır (2020-2021). Tədqiqata vaxtıdan əvvəl doğulan 56 xəstə uşaq cəlb edilmişdir.

NEK-ə şübhə əlamətləri olan lakin perinatal ensefalopatiya əlamətləri qeyd edilməyən 56 uşaq əsas qrupda yerləşdirilmişdir. Bu uşaqların orta hestasiya yaşı minimal 26,00; maksimal 35,00 həftə, mean±SD (31,21±2,66 həftə); orta çəki minimal 800,0q; maksimal 2500q, mean±SD (1527,77±485,55) olmuşdur, claudin-3 göstəriciləri isə 30 kontrol (sağlam) qrup VƏD-da isə orta hestasiya yaşı - 34,03±1,97 həftə (mean±SD), minimal 28həftə, maksimal 36 həftə; orta çəki 2042±356,03 (mean±SD); minimal 900q, maksimal 2500q olmuşdur.

NEK diaqnozu klinik, laborator və instrumental göstəricilərə əsasən təsdiqlənmişdir. Bütün xəstələrdə NEK-in ilkin klinik əlamətləri olaraq qarında köp, gərginlik, qida mənimsənilməsinin pozulması, qusma, qaytarma (əsasən öd qarışıqlı), nəcisdə qan, apnoe və s. əlamətlər götürülmüşdür.

Tədqiqatdan çıxarıla kriteriyaları:

- anadangəlmə və xromosom anomaliyaları;
- ilk 3 həftə müddətində NEK-ə şübhəsi olmayan körpələr.

Abdominal və serebral oksimetriyanın qiymətləndirilməsi məqsədilə Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Grand layihəsi ilə əldə edilmiş oksimetrdən (Somanetics INVOS 5100C Covidien, Medtronic, USA, 2006) istifadə edilmişdir.

İntestinal saturasiya pediatrik somasensor vasitəsilə 2 saat müddətində infraumblikal nahiyədən, serebral saturasiya isə frontoparietal nahiyədən ölçülmüşdür və eyni zamanda xəstəyə davamlı pulsoksimetriya tətbiq edilmişdir; beyin və qarın boşluğunda serebral və splanxnik toxumaların oksigenlə saturasiyası (uyğun olaraq r_cSO₂ və r_sSO₂) ölçülmüş, splanxnik serebral oksigenasiya əmsalı SCOR (müayinə olunan regionun perfuziya və metabolizminin qiymətləndirilməsində geniş istifadə olunur: r_sSO₂/r_cSO₂ x100%) və FTOE (Fractional Tissue Oxygen Extraction/ Toxumalardan oksigenin fraksional ekstraksiyası: SpO₂-rSO₂/ SpO₂ (Sp-saturasiya)) hesablanmışdır.

İntestinal baryerin zədələnməsinin öyrənilməsi məqsədilə sidikdə İFA (immunoferment analiz) metodu ilə claudin-3 göstəriciləri qeyri-invaziv olaraq BT LAB şirkətinə məxsus reaktiv vasitəsilə sidik torbalarından istifadə etməklə ölçülmüşdür.

Göstəricilərimiz qeyri-bərabər paylandığından Mann - Whitney qeyri- parametrik testindən istifadə edilməklə işlənmiş, p<0,05 olması fərqin statistik dürüstlüyünü əks etdirmişdir. Göstəricilərin statistik işlənməsi Windows SPSS20 sistemində həyata keçirilmişdir. Orta arifmetik göstəricilər olaraq (bütün aldığımız kəmiyyət göstəricilərinə əsasən-mean (orta göstərici); SD-göstəricilərin orta kvadratik fərqdən nə qədər fərqlənməsi) və minimum, maximum göstəricilər verilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi.

Cədvəl.

NEK-ə şübhə olan xəstə uşaqların (əsas qrupu) sağlam (kontrol qrup) uşaqlarla müqayisəli serebral və abdominal oksimetriya göstəriciləri

Oksimetriya göstəriciləri	Əsas qrupu (n=56)			Kontrol qrup (n=30)		
	Mean±SD	Minimal	Maximal	Mean±SD	Minimal	Maximal
r _c SO ₂	73,29%±10,54*	55,00%	94,00%	80,66%±4,53	72,00%	89,00%
cFTOE	0,270±0,116*	0,00	0,70	0,218±0,17	0,10	1,13
r _s SO ₂	40,36%±16,46*	16,00%	89,00%	77,00%±8,82	62,00%	93,00%
sFTOE	0,595±0,167*	0,10	0,80	0,222±0,89	0,06	0,37
SCOR	0,55±0,21*	0,20	1,00	0,95±0,11	0,77	1,21

*Qeyd: Müqayisədə *p<0,001 qrupların göstəriciləri arasında fərqin statistik etibarlılığı (U-Mann Whitney meyarı)*

Cədvəldən göründüyü kimi, əsas qrupda r_cSO₂ göstəricilərinin güclü statistik dürüst aşağı olması qeyd olunur (kontrol qrup uşaqlarla müqayisədə) (73,29%±10,54; 80,66%±4,53;p=0,000).

cFTOE və sFTOE göstəricilərinin qiymətləndirilməsi zamanı əsas qrup uşaqlarda kontrol qrup uşaqlarla müqayisədə onların çox yüksək olması qeyd olunur (uyğun olaraq; 0,270±0,116;p=0,001 və 0,595±0,167; p=0,000); bu isə öz növbəsində abdominal və serebral toxumalara oksigen transportunun yavaşlamasını, hipoksik şəraitdə NEK-ə şübhə olan uşaqlarda oksigenin mənimsənilməsinin artmasını göstərir.

NEK-ə şübhə olan uşaqlarda bağırsağ divarının işemiya göstəricisi kimi qeyd oluna bilən SCOR göstəricilərinə gəldikdə isə, əsas qrup uşaqlarda kontrol qrup uşaqlara nisbətən xeyli aşağı olmuşdur, (uyğun olaraq 0,55±0,21 və 0,95±0,11), bu göstəricilər intestinal divarda qan axınının pozulmalarını əks etdirir. r_sSO₂ səviyyəsinin əsas qrup uşaqlarda təxminən 2 dəfə aşağı olması bir sıra tədqiqatlarda qeyd edildiyi kimi, regional toxuma perfuziyası və oksigen saturasiyasının, həmçinin bağırsağ peristaltikasının aşağı

olmasının göstəricisidir. Bu dəyişikliklər son nəticədə işemiya və NEK-ə gətirib çıxaran patoloji proseslər zəncirində mühüm yer tutur.

NEK-ə şübhə olan VƏD-da xəstə uşaqlarla sağlam uşaqların müqayisəsi zamanı NEK-ə şübhə olanlarda claudin-3 göstəricisinin güclü statistik dürüstlük göstərərək 3 dəfəyə qədər artması nəzərə çarpır.

- Əsas qrup (n=24) Mean±SD -31,39±4,83; min 22,60; max 39,60ng/ml;
- Kontrol qrup (n=24) Mean±SD- 10,89 ±1,62; min 7,90; max 13,80 ng/ml olmuşdur.

Qrupların göstəriciləri arasında fərqin statistik etibarlılığı- p=0,000 olmuşdur.

Beləliklə, tədqiqat işinin nəticələrinə əsasən, nekrotik enterokolitə şübhə olan vaxtıdan əvvəl doğulanlarda regional serebral və abdominal oksigenasiya göstəricilərinin (r_cSO₂, r_sSO₂) FTOE-nin artması və SCOR-un azalması fonunda yüksək dürüst aşağı olması bu göstəricilərin erkən diaqnostik əhəmiyyət kəsb etdiyini göstərir. Həmçinin, nekrotik enterokolitə şübhə olan vaxtıdan əvvəl doğulanlarda claudin-3 göstəricisinin statistik dürüst yüksək olması onun patoloji prosesin prediktoru kimi qəbul edilməsinə əsas verir.

РЕЗЮМЕ

Диагностические предикторы некротического энтероколита у недоношенных новорожденных

И.И. Гусейнова¹, С.Ш. Гасанов¹,
С.А. Гусейнова², С.Н. Мухтарова³
¹АТУ, Кафедра Детские болезни 1,
²НИИ акушерства и гинекологии
³АТУ, Кафедра Детские болезни 2,
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: недоношенные дети, некротический энтероколит, NIRS, клаудин-3

Цель исследования: Определить значение показателей NIRS и клаудина-3 в ранней диагностике некротического энтероколита у недоношенных детей с подозрением на НЭК без признаков перинатальной энцефалопатии. Материалы и методы исследования: В исследование было включено 56 недоношенных детей с подозрением на НЭК без признаков перинатальной энцефалопатии. Контрольную группу составили 30 условно здоровых недоношенных детей. Результаты исследования: Показатели NIRS у недоношенных детей с подозрением на НЭК, без признаков перинатальной энцефалопатии статистически достоверно отличались от показателей контрольной группы ($p < 0,001$). Также наблюдалась сильная статистическая достоверность между показателями клаудина-3 ($p = 0,000$).

SUMMARY

Diagnostic predictors of necrotizing enterocolitis in preterm infants

I.I. Huseynova¹, S.Sh. Hasanov¹,
S.A. Huseynova², S.N. Mukhtarova³
¹AMU, Department of Children's Diseases,
Scientific Research Institute of
²Obstetrics and Gynecology
³AMU, Department of Children's Diseases 2,
Baku, Azerbaijan

Keywords: preterm infants, necrotizing enterocolitis, NIRS, claudin-3

The aim of the study: Is to determine the significance of the NIRS and claudin-3 indicators in the early diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm infants with suspected of NEC without signs of perinatal encephalopathy. Materials and methods: The study included 56 preterm infants with suspected of NEC without signs of perinatal encephalopathy. The control group consisted of 30 apparently healthy premature infants. Results: The results of our study showed that NIRS indicators in preterm infants with suspected of NEC, without signs of perinatal encephalopathy, were statistically significantly different from those in the control group ($p < 0.001$). There was also strong statistical significance between claudin-3 scores ($p = 0.000$).

ƏDƏBİYYAT

1. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 2012;39:387-401.
2. Wendy H Yee¹, Amuchou Singh Soraisham, Vibhuti S Shah, Khalid Aziz, Woojin Yoon, Shoo K Lee; Canadian Neonatal Network/ Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants Pediatrics. 2012 Feb;129(2):e298-304. doi: 10.1542/peds.2011-2022. Epub 2012 Jan 23.
3. Hendrik J Niemarkt¹, Tim G J de Meij, Mirjam E van de Velde, Marc P van der Schee, Johannes B van Goudoever, Boris W Kramer, Peter Andriessen, Nanne K H de Boer/Necrotizing enterocolitis: a clinical review on diagnostic biomarkers and the role of the intestinal microbiota Inflamm Bowel Dis. 2015 Feb;21(2):436-44. doi: 10.1097/MIB.000000000000184.
4. N.Ə. Tağıyev. Neonatologiya /Dərslik/, Bakı 2007, 535 səh. (səh.245).
5. Steven X. Cho, Philip J. Berger, Claudia A. Nold-Petry, Marcel F. Nold /Author information Copyright and License information Disclaimer The immunological landscape in necrotising enterocolitis/ Expert Rev Mol Med. 2016; 18: e12. doi: 10.1017/erm.2016.13
6. Erica D. Sood¹, Julie S. Benzaquen, Ryan R. Davies, Edward Woodford, Christian Pizarro/Predictive value of perioperative near-infrared spectroscopy for neurodevelopmental outcomes after cardiac

- surgery in infancy // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Feb;145(2):438-445.e1; discussion 444-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.10.033. Epub 2012 Dec 6.
7. D.N. Sankovets, T.V. Gnedko, A. M.Vitushka, O. Ja.Svirskaya / A comprehensive program of optimization the brain oxygen status in newborns with respiratory disorders based on targeting regional oxygenation // *Vol 18, No 1 (2021).* <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-16-24>.
 8. Санковец Д.Н., Гнедько Т.В., Свирская О.Я/Близкая к инфракрасной спектроскопия (NIRS) – новая краска в палитре неонатолога// *Неонатология: новости, мнения, обучение. Республиканский Научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь, 2017. № 1. С. 58–71*
 9. Silvia Martini, Luigi Corvaglia Splanchnic NIRS monitoring in neonatal care: rationale, current applications and future perspectives // *J Perinatol.* 2018 May;38(5):431-443. doi: 10.1038/s41372-018-0075-1.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь
 10. Bożena Cukrowska, Agnieszka Sowińska, Joanna Beata Bierła, Elżbieta Czarnowska, Anna Rybak, and Urszula Grzybowska-Chlebowczyk/ Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease // *World J Gastroenterol.* 2017 Nov 14; 23(42): 7505–7518. doi: 10.3748/wjg.v23.i42.7505.
 11. Vicky Garcia-Hernandez, Miguel Quiros, and Asma Nusrat /Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation // *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Jun; 1397(1): 66–79. doi: 10.1111/nyas.13360.