

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULAN UŞAQLARDA NEKROTİK ENTEROKOLİTİN PROQNOSTİK ALQORİTMİ

İ.İ. Hüseynova, R.O. Bəylərov

Azərbaycan Tibb Universiteti, I Uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: vaxtından əvvəl doğuş, nekrotik enterokolit, yaxın infraqırmızı spektroskopiya, NİRS, klaudin-3, laktat

Neonatal nekrotik enterokolit (NEK) əsasən vaxtından əvvəl doğulanlarda (VƏD) rast gəlinən, mədə-bağırsağ sisteminin kəskin iltihabi xəstəliyi olub iltihabi reaksiyanın artması və bağırsağ epitelial qatının həddindən artıq zədələnməsi ilə xarakterizə edilir. Tibb sahəsində xəstəliyin diaqnostikası və müalicəsində əldə edilən əsaslı nailiyyətlərə əsasən VƏD uşaqların sağ qalmasının xeyli artmasına baxmayaraq NEK zamanı ölüm faizi əsasən dəyişilməmiş qalmışdır [1]. NEK hal-hazırda 28 həftəsindən tez doğulan yenidöğulmuşün həyatının 15-60-cı günləri arasında ölümün ən çox rast gəlinən səbəbidir [2]. Hal-hazırda parenteral qidalanma, antibiotikoterapiya və cərrahi müdaxilə (nekrotik bağırsağın rezeksiyası) NEK-in yeganə müalicə metodları olmasına baxmayaraq bəzi xəstələrin vəziyyətinin ağırlığı ilə əlaqədar cərrahi müdaxilə oluna bilmədiyindən konservativ müalicə almaq məcburiyyətində qalırlar. Xəstəlikdən sağalanlarda isə qısa bağırsağ sindromu kimi ağır fəsad əmələ gəlir ki, bu da gələcəkdə psixomotor inkişaf geriliyinə səbəb olur [3,4]. Xəstə uşaqların vəziyyəti saatlar içində ağırlaşma bildiyindən NEK ilə xəstə uşaqlarda nəticənin yaxşılaşdırılması məqsədilə yeni müalicə metodlarının və prediktiv biomarkerlərin tapılması vacibdir [2,5]. NEK-in mərkəzi xüsusiyyəti bağırsağ keçiriciliyidir ki, klaudin zülallarında baş verən dəyişikliklər nəticəsində bağırsağ iltihabına və NEK-ə gətirib çıxara bilər [6]. Bağırsağ işemiyasının erkən aşkarlanması lazımı tədbirlərin vaxtında görülməsi ilə yanaşı bağırsağ nekrozu və perforasiyasının qarşısını ala və beləliklə xəstələnmə və ölüm faizini azalda bilər. Bağırsağ işemiyası və zədələnmələri zamanı meydana çıxan perfuziya pozulmalarının təyin edilməsində son illərdə yaxın infraqırmızı spektroskopiya- NİRS (near infrared spectroscopy) üsulundan istifadə edilir [7]. NİRS infraqırmızı işıq şüalarından istifadə etməklə regional toxuma oksigenasiyasının (rSO_2) ölçülməsinin qeyri-invaziv metodudur [8].

Eyni zamanda qanda laktat turşusu toxuma hipoksiyası və perfuziyanın azalmasını əks etdirən

göstəricilərdən olduğundan NEK-in diaqnostikası və xəstəliyin proqnozlaşdırılmasında vacib göstəricilərdəndir [9].

Bütün bunları nəzərə alaraq, aparılan tədqiqat işimizdə NEK-ə şübhə olan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda onun erkən diaqnostikası və gedişinin proqnozlaşdırılmasında serebral və abdominal oksigenasiyanın, regional hipoksiyanın NİRS vasitəsilə tədqiq edilən göstəriciləri (cFTOE, sFTOE, SCOR, r_sSO_2 , r_cSO_2) ilə yanaşı, klaudin-3-ün və laktat turşusunun təyin olunmasını vacib hesab etdik. Bütün yuxarıda göstərilənlər məqalədə təqdim edilən tədqiqat işinin aktuallığını təsdiq edir və bu aspektdə tədqiqatın aparılmasına zəmin yaradır.

Tədqiqatın məqsədi. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin gedişinin proqnostik alqoritmını hazırlamaqdan ibarət olmuşdur.

Tədqiqatın material və metodları: Tədqiqat NEK-ə ilkin şübhə əlamətləri yaranan vaxtından əvvəl doğulanlarda abdominal və serebral oksimetriya göstəriciləri, bağırsağın baryer funksiyasının pozulmasının markeri olan klaudin-3 göstəricisi və hüceyrə səviyyəsində hipoksiyanı əks etdirən laktat xəstəliyin erkən diaqnostikası və proqnozlaşdırılmasından alınan nəticələrə əsaslanır.

İş K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu, Respublika Perinatal Mərkəz, "Baku Medical" Özəl Tibb Müəssisəsi və 5 saylı Doğum evində aparılmışdır (2020-2023-cü illər). Tədqiqata vaxtından əvvəl doğulmuş 88 NEK-ə şübhə əlamətləri olan xəstə uşaq cəlb edilmişdir. Orta hestasiya yaşı - $31,03 \pm 2,68$ həftə (mean \pm SD), median 31,50 həftə; (minimal 26həftə, maksimal 36 həftə); orta çəki $1478,3 \pm 464,35$ (mean \pm SD); median 1440,00; minimal 800q, maksimal 2500q olmuşdur.

69 uşaqda sidikdə klaudin-3 təyin edilmişdir. Onlar arasında 45-i NEK-ə şübhə olan, 24 uşaq isə kontrol qrup olmuşdur.

NEK diaqnozu klinik, laborator və instrumental göstəricilərə əsasən təsdiqlənmiş və 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 çıxarılma 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 oksimetrdə (Somanetics INVOS 5100C Covidien, Medtronic, USA, 2006) istifadə edilmişdir.

Bağırsaqların oksigenlə saturasiyası pediatrik somasensor vasitəsilə göbəkaltı nahiyədən, beyin damarlarının saturasiyası isə frontoparietal nahiyədən ölçülmüşdür və eyni zamanda xəstəyə davamlı pulsoksimetriya tətbiq edilmişdir

Bağırsağın baryer funksiyasının pozulmasının öyrənilməsi məqsədilə sidikdə İFA (immunoferment analiz) metodu ilə klaudivin-3 dəyərləri qeyri-invaziv ölçülmüşdür. Bütün xəstələrdə rutin olaraq qan qazları, laktat təyin edilmişdir.

Göstəricilərin statistik işlənməsi Windows SPSS20 sistemində həyata keçirilmişdir, $p < 0,05$ olması fərqlənən statistik dürüstlüyünü əks etdirmişdir. Eyni zamanda həssaslıq və spesifiklik göstəricilərinə əsasən binar klassifikasiyada (müsbət/mənfi nəticələr) ROC- analizi (Receiver operating characteristic analysis - Qəbuledicinin işləmə xarakteristikasının (ROC) təhlili) aparılmışdır. 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 müzakirəsi. Tədqiqat işi zamanı NIRS göstəricilərindən cFTOE-nin daha çox statistik fərqlənməsinə əsaslanaraq, NEK

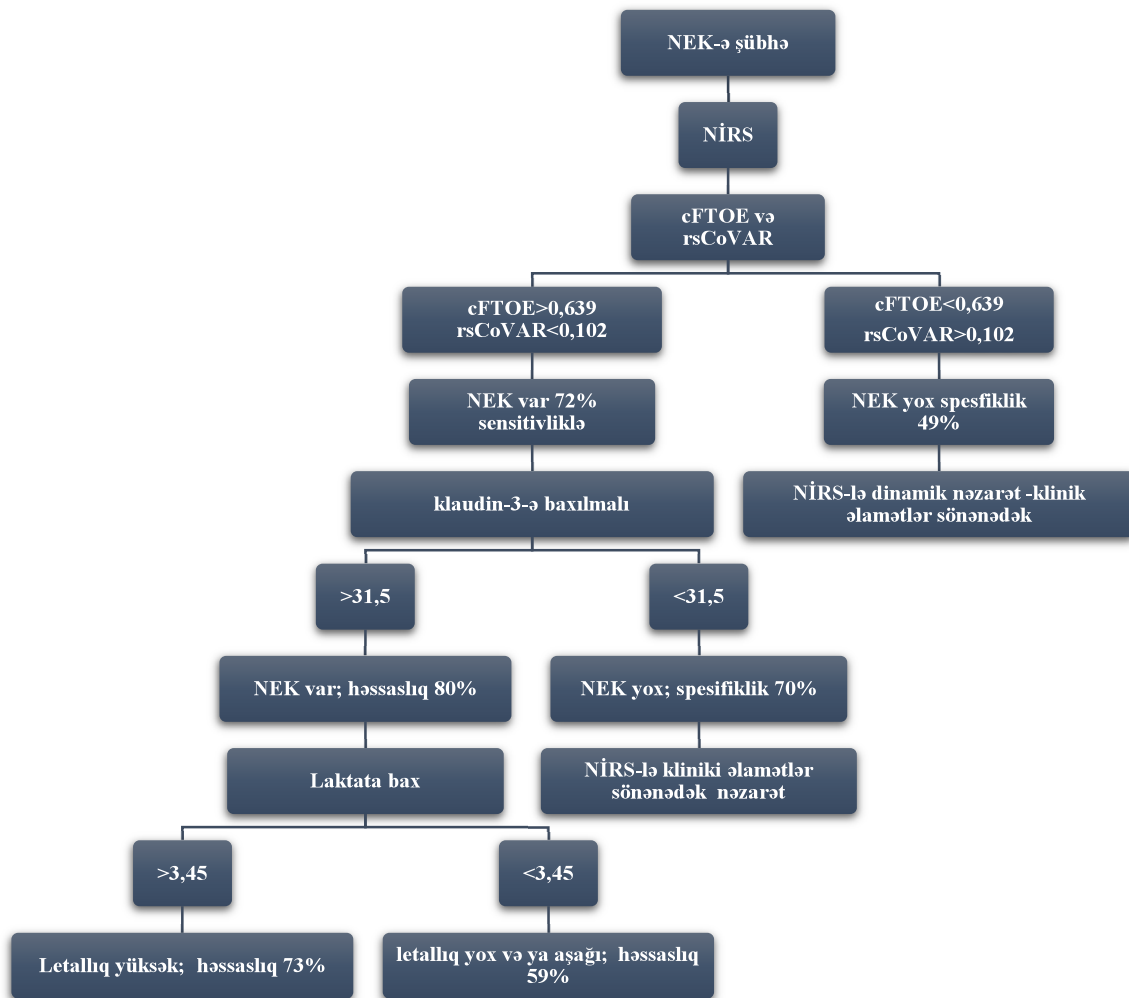
diaqnozunun təsdiqlənməsində rolunu aydınlaşdırmaq məqsədilə ROC əyrisini aldıq.

cFTOE üçün kəsmə səviyyə 0,25; sensitivlik 72%, spesifiklik isə 49% olmuşdur. Əyri altında qalan sahə (AUC) göstəriciləri cFTOE üçün 0,639 ($p=0,035$) olmuşdur. AUC nəticəsinin cFTOE-də daha yüksək olması bu göstəricinin daha yüksək proqnostik gücə malik olduğunu göstərir.

Kontrol qrupla müqayisədə NEK təsdiq olunan uşaqlarda klaudivin-3 dəyərləri 3 dəfədən çox artmışdır ($p < 0,05$). Qruplar arasında belə güclü statistik fərqlənən olması baxımından klaudivin-3 zülalının NEK diaqnozunun təsdiq edilməsi üçün kəsmə səviyyəsini araşdırdıq. Əyri altındakı sahənin nəticəsinin yüksək olması (0,769) klaudivinin yüksək proqnostik əhəmiyyətə malik olduğunu göstərir. Biz sensitivlik və spesifiklik göstəricilərinə əsasən orta xəttədən ən uzaq məsafədə olan göstəricini tapmaqla diaqnostik kəsmə səviyyəsini (cut off level) təyin etdik. Klaudivin-3 səviyyəsinin 31,5 ng/ml-dan yüksək olması 80 % sensitivliklə NEK diaqnozunu təsdiq etmişdir. Klaudivin-3 səviyyəsinin 31,5 ng/ml-dan aşağı olması zamanı isə 70% spesifikliklə diaqnoz inkar edilə bilər.

NEK-ə şübhə olan uşaqlarda ilkin Lactat turşusu səviyyəsinə əsasən ölümü proqnoz etmək üçün ROC analizini apardıq və bunun əsasında kəsmə səviyyəsini hesabladıq. ROC əyrisi altında sahə 0,672, $p=0,037$ olmuşdur. Kəsmə səviyyəsi isə 3,45 təyin edilmişdir, həssaslıq 73%, spesifiklik isə 59% təşkil etmişdir.

Tədqiqatın nəticələri əsasında vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda NEK-in erkən diaqnostikasını yaxşılaşdırmaq və bu xəstəliyin gedişini daha dəqiq proqnozlaşdırmaq üçün təcrübi əhəmiyyətli proqnostik alqoritm hazırlanmışdır.



İlk olaraq NEK şübhəsi olan xəstə NİRS üsulu ilə qiymətləndirilir. Burada cFTOE və rsCoVAR dəyərlərinə baxılır və cFTOE və rsCoVAR qiymətləndirilir. $cFTOE \leq 0.639$ və $rsCoVAR \geq 0.102$: NEK-in 72% həssaslıqla mövcudluğunu göstərir, $cFTOE > 0.639$ və $rsCoVAR < 0.102$ dəyərləri nekrotik enterokolitin olmadığını təsdiq edir. NEK mövcuddursa klauidin-3 dəyərlərinə baxılmalıdır: klauidin-3 > 31.5 dəyərində 80% həssaslıqla NEK mövcuddur; klauidin-3 ≤ 31.5 dəyəri isə NEK-in olmadığını göstərir, klauidin-3 > 31.5 olduqda isə laktat səviyyəsinə baxılır. Laktat > 3.45 dəyəri 73% həssaslıqla letallığı proqnoz edir;

Laktat ≤ 3.45 dəyəri qənaətbəxş nəticəni proqnozlaşdırır. Klauidin-3 ≤ 31.5 olduqda isə NİRS müayinəsi ilə kliniki əlamətlər azalanadək xəstəyə nəzarət davam etdirilir.

Yekun: Təqdim olunmuş model NEK şübhəsi olan xəstələrin proqnozlaşdırılması və izlənməsi üçün nəzərdə tutulmuş bir alqoritmdir. Dəyərlər və həssaslıq/spesiflik dəyərləri klinik qərar qəbul edilməsində kömək edir. Bu da öz növbəsində, erkən müalicə və müdaxilələr ilə nekrotik enterokolit ilə əlaqəli letallıq və xəstələnməni azaltmağa kömək edəcək.

РЕЗЮМЕ

Прогностический алгоритм некротического энтероколита у недоношенных детей

И.И. Гусейнова, Р.О. Байларов
Азербайджанский Медицинский Университет
Кафедра Детских болезней 1

Ключевые слова: преждевременные роды, недоношенные дети, некротический энтероколит (НЭК), ближняя инфракрасная спектроскопия (NIRS), claudin-3, лактат

С целью создания прогностического алгоритма течения некротического энтероколита у недоношенных детей, в наше исследование было включено 88 недоношенных детей с подозрением на НЭК. Всем детям были проведены церебральная и спланхническая оксиметрия с помощью метода ближней инфракрасной спектроскопии (NIRS). У 69 детей было определено содержание клаудина-3 в моче методом ИФА. Также у этих детей изучались уровни лактата для прогноза летальности. Анализ полученных результатов показал, что модель, являясь алгоритмом для прогнозирования и наблюдения больных с НЭК, помогает в ранней диагностике, своевременном лечении, а также прогнозировании заболевания, что способствует уменьшению смертности.

SUMMARY

Prognostic algorithm of necrotizing enterocolitis in preterm infants

I.I. Huseynova, R.O. Baylarov
Azerbaijan Medical University
Department of Children's Diseases 1
Baku, Azerbaijan

Key words: preterm birth, necrotizing enterocolitis (NEC), preterm infants, near infrared spectroscopy (NIRS), claudin-3, lactate

In order to create a prognostic algorithm for the course of necrotizing enterocolitis in preterm infants, 88 preterm infants with suspected of NEC were included in our study. All children underwent cerebral and splanchnic oximetry using the method of near infrared spectroscopy (NIRS). The content of claudine-3 in urine was determined in 69 children by the ELISA method. Lactate levels were also studied in these children for predicting of mortality. The analysis of the results showed that the model, being an algorithm for predicting and monitoring patients with NEC, improves early diagnosis, timely treatment, as well as disease prediction, which helps to reduce mortality.

ƏDƏBİYYAT

1. Xu, L., Ma, S., Qu, M. *et al.* Parthanatos initiated by ROS-induced DNA damage is involved in intestinal epithelial injury during necrotizing enterocolitis. *Cell Death Discov.* -2024. 10, 345.
2. Cho SX, Rudloff I, Lao JC, et al. Characterization of the pathoimmunology of necrotizing enterocolitis reveals novel therapeutic opportunities. *Nat Commun.* -2020. 11(1):5794.
3. Mimatsu H, Onoda A, Kazama T, et al. Dedifferentiated fat cells administration ameliorates abnormal expressions of fatty acids metabolism-related protein expressions and intestinal tissue damage in experimental necrotizing enterocolitis. *Sci Rep.* 2023;13(1):8266. Published 2023 May 22. doi:10.1038/s41598-023-34156-1
4. Xiao-Chen Liu, Lu-Quan Li Necrotizing enterocolitis in a Chinese perspective: a narrative review. *Pediatric Medicine*, February 28, 2024. Vol 7, -p.1-13.
5. Deianova, N., el Manouni el Hassani, S., Struijs, E.A. *et al.* Fecal amine metabolite analysis before onset of severe necrotizing enterocolitis in preterm infants: a prospective case-control study. *Sci Rep* 12, 12310 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16351-8>.
6. Griffiths, V., Al Assaf, N. & Khan, R. Review of claudin proteins as potential biomarkers for necrotizing enterocolitis. *Ir J Med Sci* 190, 1465–1472 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02490-2>.

7. Mishra V, Mathur AA, Mohamed S, Maheshwari A. Role of Near-infrared Spectroscopy in the Diagnosis and Assessment of Necrotizing Enterocolitis. *Newborn (Clarksville)*. 2022;1(1):177-181. doi:10.5005/jp-journals-11002-0001
8. Gan Y., Ying J., Qiu X. et al. Value of near-infrared spectroscopy in evaluating the risk of neonatal necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis *Early Human Development*, Volume 195, August 2024, 106083.
9. Wang Y, Lai L, Zhang Q, Zheng L. Lactate acid level and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis: a retrospective cohort study based on pediatric-specific critical care database. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99(3):278-283. doi:10.1016/j.jpmed.2022.11.005