

YENİDOĞULANLARDA NEKROTİK ENTEROKOLİT ZAMANI BİOKİMYƏVİ MARKERLƏRİN PROQNOSTİK ƏHƏMİYYƏTİ

Nəsirova S.R., Mehdiyeva S.A.

K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

Tədqiqatda yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit zamanı biokimyəvi markerlər olan MMP-2, MMP-9, MMP-17, katelisin, transferrin və fekal kalprotektinin proqnostik əhəmiyyəti öyrənilmişdir. Qarşıya qoyulan məqsədi həyata keçirmək üçün 110 NEK-lə xəstə yenidoğulan uşaq müayinə olunmuşdur. Bu uşaqlar NEK-in gediş mərhələlərinə görə aşağıdakı qruplara bölünmüşdür: I qrup –NEK-in I mərhələsi olan 49 xəstə, II qrup – NEK-in II mərhələsi olan 48 xəstə, III qrup –NEK-in III mərhələsi olan 13 xəstə. Sağlam qrupu praktik sağlam 30 yenidoğulan uşaq təşkil etmişdir. Tədqiqatda variasion, diskriminant, dispersion və ROC-analizlərdən istifadə olunmuşdur. Nekrotik enterokolit zamanı öyrənilən biokimyəvi markerlər arasında MMP-17, katelisin və transferrin daha yüksək həssaslığı və spesifikliyi ilə seçilmişdir. Proqnostik qiymətləndirmə zamanı molekulyar-biokimyəvi marker olan matriks metalloproteinazaların müayinəsində ümumi diaqnostik ağırlıq testi MMP-17 üçün 87,5 %, MMP-9 üçün – 85%, MMP-2 üçün isə -85% təşkil etmişdir ki, bu da bu markerlərin proqnostik dəyərinin yüksək olmasını göstərir.

Açar sözlər: yenidoğulan, nekrotik enterokolit, biokimyəvi markerlər.

Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit (NEK) qeyri-spesifik iltihabi xəstəlik olub, yerli müdafiə mexanizmlərinin yetişməzliyi fonunda infeksiya agentləri tərəfindən törədilən və/və ya bağırsağın selikli qişasının hipoksikişemik zədələnməsi nəticəsində iltihabi reaksiyaların generalizasiyası ilə gedən xəstəlikdir [1,2]. Muasir dövrdə bu sahədə müəyyən müvəffəqiyyətlərin əldə olunmasına baxmayaraq NEK həyatın ilk aylarında hələ də uşaq ölümünə səbəb olan xəstəliklərdən hesab olunur. Buna görə də əsas problemlərdən biri bu patologiya zamanı erkən diaqnostikanın və adekvat müalicənin təmin olunmasıdır. Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit zamanı xəstəliyin erkən mərhələlərində klinik əlamətlər qeyri-spesifik olaraq, hətta ağırlaşmaların inkişafına qədər dəqiq müəyyən olunmaya bilər. Buna görə də NEK-in patogenezinə prioritet istiqamətlərdən biri xəstəliyin erkən mərhələlərdə diaqnostikasi, müvafiq müalicə taktikasının seçilməsi və proqnozlaşdırılması üçün etibarlı molekulyar-biokimyəvi markerlərin axtarışı hesab edilir [3,4,5]. Yenidoğulanlarda NEK-in formalaşmasında matriks metalloproteinazalar (MMP), katelisin, fekal kalprotektin, transferrin və digər biokimyəvi markerlərin səviyyəsi yetəri qədər öyrənilməmiş, onların patogenetik əhəmiyyəti aydınlaşdırılmamışdır. Bu baxımdan NEK-in müxtəlif mərhələləri zama-

nı bu markerlərin dinamikada öyrənilməsi patologiyanın qiymətləndirilməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Vaxtından əvvəl doğulanlarda bağırsağın zədələnmələri və iltihabın aktivliyini müəyyən edən əhəmiyyətli patogenetik faktor hüceyrə-xarici matriks zülallarının sintezi ilə parçalanması arasındakı əlaqənin pozulmasıdır [3,6,7]. Bu dinamik prosesə matriks metalloproteinazalar tərəfindən nəzarət olunur. MMP-lərin aktivliyi isə onların toxuma inhibitorları tərəfindən tənzimlənir. NEK olan xəstələrdə prosesin generalizasiyası zamanı bağırsağın divarının zədələnməsi nəticəsində MMP-lər bazal membrana daxil olur [3,8,9]. Bu membranın destruksiyasında bir sıra proteolitik fermentlər iştirak etsə də, aparıcı rol jelatinazalara məxsusdur: onlar bazal membranın əsas komponenti olan IV tip kollagenləri hidrolizə edirlər [3]. Toxumalarda MMP və MPTI-nin bu xüsusiyyətləri nəzərə alınaraq, onların NEK-in gediş və proqnozlaşdırılma faktoru kimi öyrənilməsi aktual hesab olunur.

NEK zamanı qan zərdabında bir biomarkerin səviyyəsi bağırsağın zədələnmə və iltihabın aktivlik göstəricisi hesab edilmir [3,10,11,12,13]. Bu baxımdan xəstəliyin diaqnostika və gedişinin qiymətləndirilməsində bir neçə molekulyar-biokimyəvi markerin öyrənilməsi daha məqsədəuyğundur.

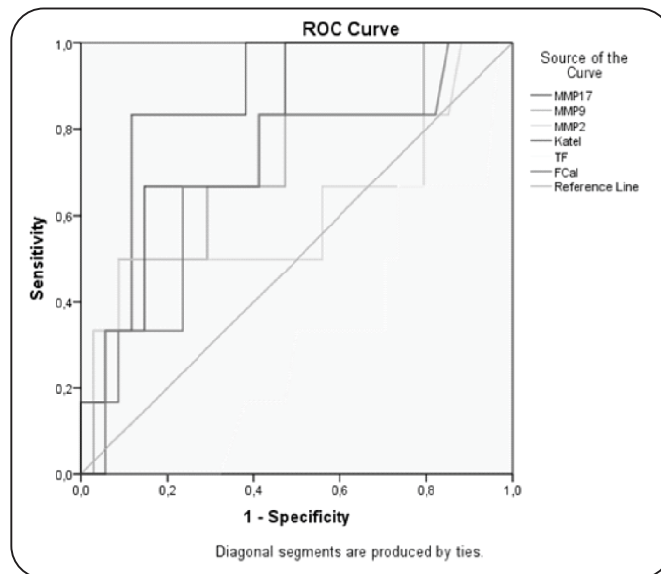
İşin məqsədi: yenidoğulanlarda NEK zamanı biokimyəvi markerlərin proqnostik əhəmiyyətini öyrənməkdir.

Qarşıya qoyulan məqsədi həyata keçirmək üçün 110 NEK-lə xəstə yenidoğulan uşaq müayinə olunmuşdur. Müayinə olunan uşaqlar Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna Bakı şəhərinin və rayonların doğum evlərindən daxil olmuşdur. Bu uşaqlar NEK-in gediş mərhələlərinə görə aşağıdakı qruplara bölünmüşdür: I qrup –NEK-in I mərhələsi olan 49 xəstə, II qrup –NEK-in II mərhələsi olan 48 xəstə, III qrup –NEK-in III mərhələsi olan 13 xəstə. Sağlam qrupu praktik sağlam 30 yenidoğulan uşaq təşkil etmişdir. Xəstələrdə biokimyəvi markerlər-MMP-2, MMP-9, MMP-17, katelisin, transferrin və fekal kalprotektin yoxlanılmış və nəzarət qrupu ilə müqayisə edilmişdir.

NEK zamanı biokimyəvi markerlərin proqnostik əhəmiyyətini öyrənmək və markerlər arasında qarşılıqlı əlaqənin qiymətləndirilməsi üçün tədqiqatın növbəti mərhələsində həmin

göstəricilər üçün ROC analizi aparılmışdır. ROC analizdə 0-hipotezi ROC əyrinin altında qalan sahənin $S=0,5$ olması əsas götürülür. Əgər etibarlılıq intervalının aşağı 95%-lik sərhədi də daxil olmaqla 0,5-dən böyükdürsə, öyrənilən göstəricinin nəticəsini qiymətləndirməklə kifayət qədər böyük ehtimalla diaqnostik rolunu qəbul etmək olar.

Bizim tədqiqatda biokimyəvi markerlər təyin edilən 40 yenidoğulan 2 qrupa bölünmüşlər: sağ qalanlar və tələf olanlar. Hər bir göstəricinin variasiya intervalını kiçik intervallara bölməklə hər nöqtədə spesiflik və həssaslıq qiymətləndirilmiş və ROC-əyrisi (receiver operating characteristic) qurulmuşdur. İdeal əyri "Γ" formasında olur. ROC-əyrisi nə qədər diaqonaldan uzaq olub, bu formaya yaxındırsa, göstəricinin spesiflik və həssaslığı o qədər yüksək qiymətləndirilir. ROC-əyrisinin sahəsi, standart xəta, asimptotik qiymət, asimptotik 95%-lik yuxarı və aşağı sərhədin etibarlılıq intervalı müəyyən edilmişdir.



Şək. 1. Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit zamanı biokimyəvi markerləri xarakterizə edən ROC-analizinin statistik nəticələri

Cədvəl 1.

Markerlər	Kriteriyalar	FTG	95% Aşağı sərhəd	95% Yuxarı sərhəd	FS	p
MMP-17	> 1350	59,9	55,5	64,2	56,7	0,000
MMP-9	> 510	20,4	11,8	29,0	9,7	0,001
MMP-2	> 470	20,4	11,8	29,0	9,7	0,001
Katelisidin	> 41,2	13,3	4,4	22,1	6,1	0,009
Transferrin	< 0,065	8,4	0,0	18,3	3,5	0,038
Fekal kalprotektin	> 625	12,7	3,3	22,1	5,5	0,012

ROC analizinə əsasən, MMP-17 markerinin sahəsi $S=0,863\pm 0,66$ (95%DI: 0,734-0,992; $p<0,005$), MMP-9 – $S=0,716\pm 1,22$ (95%DI: 0,477-0,954; $p=0,096$), MMP-2 – $S=0,610\pm 0,153$ (95%DI: 0,310-0,911; $p=0,0394$), katelisinidin – $S=0,794\pm 0,086$ (95%DI: 0,625-0,963; $p=0,023$), transferrin – $S=0,301\pm 0,106$ (95%DI: 0,094-0,509; $p=0,125$), fekal kalprotektin – $S=0,694\pm 0,120$ (95%DI: 0,459-0,929; $p=0,135$) təşkil etmişdir (şək. 1). Göründüyü kimi, öyrənilən göstəricilər arasında MMP-17, katelisinidin və transferrin daha yüksək həssaslığı və spesifikliyi ilə seçilmişdir. Digər göstəricilər də statistik dürüst diaqnostik əhəmiyyətə malikdir.

Sonra hər bir marker üçün «cut of point» («kəsişmə nöqtəsi») müəyyən edilmişdir. MMP-17 üçün optimal «kəsişmə nöqtəsi» 1350 nq/ml hesab olunur. Bu nöqtədə həssaslıq (Se) $83,3\pm 15,2\%$, spesifiklik (Sp) $88,2\pm 5,5\%$ bəra-

bərdir. Bu «nöqtə» MMP-9 üçün ≥ 510 nq/ml – Se= $50,0\pm 20,4\%$, Sp= $91,2\pm 4,9\%$, MMP-2 üçün ≥ 470 nq/ml Se= $50,0\pm 20,4\%$, Sp= $91,2\pm 4,9\%$; katelisinidin $\geq 41,2$ nq/ml Se= $100,0\pm 0,0\%$, Sp= $52,9\pm 8,6\%$; transferrin $\leq 0,065$ – Se= $66,7,4\pm 19,3\%$, Sp= $70,6\pm 7,8\%$, fekal kalprotektin üçün isə ≥ 625 – Se= $66,7\pm 19,2\%$, Sp= $76,5\pm 7,3\%$ təşkil etmişdir. Ümumi diaqnostik ağırlıq testi MMP-17 üçün $87,5\%$, MMP-9 üçün – 85% , MMP-2 üçün isə – 85% təşkil etmişdir ki, bu da bu markerlərin proqnostik dəyərinin yüksək olmasını göstərir. Digər markerlərin nəticələri aşağıdakı kimi olmuşdur: katelisinidin- 60% , transferrin- 70% , fekal kalprotektin- 75% .

Növbəti mərhələdə ANOVA (FS- Fisher-Snedecor) dispersion analizinin köməyi ilə hər bir faktorun nəticələrə təsiri qiymətləndirilmişdir.

Cədvəl 2.

Yenidoğularda nekrotik enterokolit zamanı göstəricilərin proqnostik əhəmiyyəti

Göstəricilər	Sahə	Standart xəta	Asimptotik qiymət	Asimptotik 95% etibarlıq intervalı	
				Aşağı sərhəd	Yuxarı sərhəd
MMP-17	,863	,066	,005	,734	,992
MMP-9	,716	,122	,096	,477	,954
MMP-2	,610	,153	,394	,310	,911
Katelisinidin	,794	,086	,023	,625	,963
Transferrin	,301	,106	,125	,094	,509
Fekal kalprotektin	,694	,120	,135	,459	,929

Cədvəl 1-dən göründüyü kimi, xəstəliyin gedişinə təsir gücünə görə daha yüksək göstərici MMP-17-də qeydə alınmışdır- faktorun təsir gücü (FTG)= $59,9$ (95% dürüslük intervalı (Dİ) $64,2-55,5$; $p<0,001$). Digər MMP-lərdə isə göstəricilər aşağıdakı kimi olmuşdur: MMP-9- FTG= $20,4$ (95% Dİ $29,0-11,8$; $p<0,001$), MMP-2- FTG= $20,4$ (95% Dİ $29,0-11,8$; $p<0,001$). MMP-in konsentrasiyasının dəyişikliyi septiki prosesin manifestasiyasını, bağırsaqdakı nekrotik zədələnmələrin ağırlaşmasını və beləliklə, qeyri-qənaətbəxş nəticənin yüksək ehtimalını göstərir.

Digər markerlərin təsir gücü aşağıdakı kimi olmuşdur: KS- FTG= $13,3$ (95% Dİ $22,1-4,4$; $p<0,009$), TF- FTG= $8,4$ (95% Dİ $18,3-0$; $p<0,038$), FK- FTG= $12,7$ (95% Dİ $22,1-3,3$; $p<0,012$).

Nəticə. Biokimyəvi markerlərin konsentrasiyasının dəyişməsi NEK-in başlanğıc dövrünün prediktoru hesab olunaraq, xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi, davam etmə müddətindən asılı olaraq dəyişir. Xəstələrdə kompleks müalicə fonunda bu markerlərin səviyyəsinin artması xəstəliyin qeyri-qənaətbəxş gedişinə və proqressivləşərək III mərhələyə keçməsinə dəlalət edir. Nekrotik enterokolit zamanı öyrənilən biokimyəvi markerlər arasında MMP-17, katelisinidin və transferrin daha yüksək həssaslığı və spesifikliyi ilə seçilmişdir. Proqnostik qiymətləndirmə zamanı molekulyar-biokimyəvi marker olan matriks metalloproteinazaların müayinəsində ümumi diaqnostik ağırlıq testi MMP-17 üçün $87,5\%$, MMP-9 üçün – 85% , MMP-2 üçün isə – 85% təşkil etmişdir ki, bu da bu markerlərin proqnostik dəyərinin yüksək olmasını göstərir.

Beləliklə, qeyd olunan markerlərin müayinəsi neonatal praktikada nekrotik enterokolitin diaqnostikası və gedişinin proqnoz-

laşdırılması üçün onların istifadəsinin yüksək dürüstlüyə malik olmasını göstərir.

ƏDƏBİYYAT:

1. Rzayeva A.Ə. Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolitin klinik-immunoloji xüsusiyyətləri və müalicə prinsipləri /Tibb ü.f. d. Dissertasiyası, Bakı, 2015, 138 səh.
2. Бениова С.Н., Столина М.Л., Руденко Н.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта у доношенных и недоношенных новорожденных // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3.- С.45-49.
3. Смирнов И.Е., Шишкина Т.Н., Кучеренко А.Г., Кучеров Ю.И. Цитокины и матриксные металлопротеиназы при некротическом энтероколите у недоношенных детей/ Российский педиатрический журнал. 2016; 19(6), стр. 342-350
4. Lim J.C., Golden J.M., Ford H.R. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int.* 2015; 31(6): 509—18.
5. Moore J.E. Newer monitoring techniques to determine the risk of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1): 125—34.
6. Giansanti F, Panella G, Leboffe L, Antonini G. Lactoferrin from Milk: Nutraceutical and Pharmacological Properties. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Sep 27; 9 (4)
7. Maheshwari A. Immunologic and hematological abnormalities in necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2015; 42(3): 567-85.
8. Bein A., Lubetzky R., Mandel D., Schwartz B. TIMP-1 inhibition of occludin degradation in Caco-2 intestinal cells: a potential protective role in necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Res.* 2015; 77(5): 649—55.
9. Moore C.S., Crocker S.J. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(1):12—6.
10. Khvorostov I.N., Smirnov I.E., Damirov O.N., Kucherenko A.G., Shramko V.N., Sinitsyn A.G. et al. Features of the prediction of the cause and outcomes of necrotizing enterocolitis in newborn infants. *Ros. pediatri. zhurn.* 2014; (2): 10—14. (in Russian)
11. Ng P.C., Chan K.Y., Poon T.C. Biomarkers for prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(1):149—59.
12. Stewart C.J., Nelson A., Treumann A., Skeath T., Cummings S.P., Embleton N.D. et al. Metabolomic and proteomic analysis of serum from preterm infants with necrotising enterocolitis and late-onset sepsis. *Pediatr. Res.* 2016; 79(3): 425—31.
13. Wilcock A., Begley P., Stevens A., Whatmore A., Victor S. The metabolomics of necrotising enterocolitis in preterm babies: an exploratory study. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29(5): 758—62.

РЕЗЮМЕ

Прогностическое значение биохимических маркеров при некротическом энтероколите у новорожденных

Насирова С.Р., Мехтиева С.А.

Научно-исследовательский Институт Педиатрии имени К.Фараджевой

Ключевые слова: новорожденный, некротический энтероколит, биохимические маркеры.

В исследовании было изучено прогностическое значение ММП-2, ММП-9, ММП-17, кателицидина, трансферрина и фекального кальпротектина, являющихся биохимическими маркерами при некротическом энтероколите у новорожденных. Для осуществления постав-

ленной цели были обследованы 110 больных новорожденных детей. Новорожденные были разделены на следующие группы: I группа-49 больных с I стадией НЭК, II группа-48 больных с II стадией НЭК, III группа-13 больных с III стадией НЭК. Здоровая группа состояла из 30 новорожденных. В исследовании использовались вариационный, дискриминантный, дисперсионный и ROC-анализ. Среди биохимических маркеров, изучаемых при некротическом энтероколите, выделялись ММП-17, кателицидин и трансферрин с более высокой чувствительностью и специфичностью. Во время прогностической оценки при исследовании матрикс-металлопротеиназ, являющихся молекулярно-биохимическими маркерами общий диагностический вес теста составил для ММП-17 87,5%, для ММП – 9 85%, а для ММП-2 85%, что свидетельствовало о высоком прогностическом значении этих маркеров

SUMMARY

Prognostic value of biochemical markers during necrotizing enterocolitis in newborns

Nasirova S.R., Mehdiyeva S.A.

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Farajova

Keywords: newborn, necrotizing enterocolitis, biochemical markers

During the study we examined the prognostic value of MMP-2, MMP-9, MMP-17, catelicide, transferrin and fecal calprotectin, which are biochemical markers in necrotizing enterocolitis in newborns. To achieve this goal, 110 sick newborns were observed. The newborns were divided into the following groups: Group I-49 patients with first stage of NEC, group II-48 patients with second stage of NEC, group III-13 patients with third stage of NEC. The control group consisted of 30 healthy newborns. The study used variational, discriminant, dispersive, and ROC- analysis. During the predictive evaluation in the study of matrix-metalloproteinase, which are molecular-biochemical markers, the total diagnostic weight of the test was for MMP-17 87.5%, for MMP – 9 85%, and for MMP-285%, which indicated the high predictive value of these markers.

Nəsirova Sevinc Ramiz qızı

K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

E-mail: sevincnesirova40@gmail.com

Redaksiyaya daxil olub: 15.02.2021

Çapa tövsiyə olunub: 10.03.2021

Rəyçi: t.ü.f.d. Qasımova Y.A.