

**АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА**

*На правах рукописи*

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ  
ВЕДЕНИЯ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА У  
ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Специальность: 3220.01 – Педиатрия

Отрасль науки: медицина

Соискатель: **Туказ Аскер кызы Маммадова**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора философии

**БАКУ – 2024**

Диссертационная работа выполнена в Научно-Исследовательском Институте Педиатрии им. К.Я. Фараджевой

Научный руководитель: заслуженный деятель науки,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Насиб Джафар оглы Гулиев**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
**Алекпер Газанфар оглы Гасанов**

доктор медицинских наук  
**Гюлнара Туджар кызы Маммедзаде**

доктор философии по медицине, доцент,  
**Санубар Таги кызы Велиева**

Диссертационный совет ED 2.27 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Председатель диссертационного совета:

\_\_\_\_\_ доктор медицинских наук, профессор  
**Васадат Али оглы Азизов**

Ученый секретарь диссертационного совета:

\_\_\_\_\_ доктор философии по медицине, доцент  
**Тора Акиф кызы Садыгова**

Председатель научного семинара:

\_\_\_\_\_ доктор медицинских наук  
**Нушаба Фархад кызы Панахова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Некротический энтероколит (НЭК) остается одной из основных угрожающих жизни приобретенных болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неонатального периода. Заболеваемость и смертность, связанные с этой болезнью остаются высокими. Материалы клинических исследований S.Gephart (2014 г.) и D. Watkins (2013 г.) показывают, что частота смертности от НЭК колеблется в пределах 15-30%, а если потребуется хирургическое вмешательство, то может достичь 50%. По мнениям различных авторов, имеется тенденция увеличения числа заболеваемости НЭК не только среди недоношенных, но и у доношенных новорожденных. Из работы O. Abbo (2013 г.) нам известно, что частота заболеваемости среди доношенных составляет 10-12,5% от общего количества детей, пораженных этой болезнью.

Улучшение качества неонатальной и реанимационной служб приводит к сохранению детей, перенесших глубокую гипоксию внутриутробно и при родах, имеющих тяжелые врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем<sup>1</sup>. M. Ahle в своей работе (2018 г.) сообщает, что этиология НЭК является многофакторной и зависит от гестационного возраста пациента. Фундаментальным этиологическим отличием НЭК у доношенных новорожденных, по сравнению с недоношенными детьми, является локализация патологического процесса в кишечнике, а также период начала болезни<sup>2</sup>. Высокий уровень летальности при НЭК является причиной активного изучения данного заболевания. Тенденция повышения заболеваемости НЭК среди доношенных детей ставит под сомнение роль недоношенности как основного

---

<sup>1</sup> Li Qiu-Yu et. al. Differences in the Clinical Characteristics of Early- and Late-Onset Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: A Retrospective Case-Control Study (PMID:28211488 PMID:pmc5314368). Sci Rep/ 2017; vol. 7, pp 430-442.

<sup>2</sup> Maayan-Metzger A. Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: Case Control Study and Review of the Literature/ Itzchak A., Mazkereth R. and Kuint J. Journal of Perinatology, - 2004. Vol. 24, pages 494-499.

предрасполагающего фактора риска в возникновении болезни<sup>3</sup>. Развитию НЭК у доношенных новорожденных способствуют следующие факторы: гипоксическое-ишемическое поражение центральной нервной системы, респираторный дистресс синдром, врожденные пороки сердца «синего» типа, анемия-гемотрансфузия<sup>4,5</sup>. Немалое значение имеют и характер энтерального питания, контаминация кишечника патологической микрофлорой<sup>6</sup>.

Подозрение на проявление НЭК возникает у пациентов из группы риска при сочетании одного неспецифического системного признака и одного симптома со стороны ЖКТ. Ранняя и своевременная диагностика НЭК остается трудной задачей из-за его внезапного начала и быстрого прогрессирования. Отсутствие специфических маркеров НЭК создает трудности в диагностике и определении стратегий профилактики и ведения больных<sup>7,8</sup>. Следовательно, необходимо выявление предиктивных биомаркеров для ранней и более точной идентификации болезни.

---

<sup>3</sup> Ahle M. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study/ Drott P., Elfvin A., Andersson R.E. – Linköping: journals.plos.org. - 2018 Mar 23. 13(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194352>

<sup>4</sup> Stefanutti G. Novel experimental therapies for intestinal ischaemia and reperfusion injury/ Stefanutti G. Doctoral thesis submitted for a PhD in Pediatric Surgery. UCL (University College London), - 2011. 315 p.

<sup>5</sup>Collin L. E. Intestinal microbiota and blue baby syndrome: probiotic therapy for term neonates with cyanotic congenital heart disease /John C. Rutledge&Mark A. Underwood. Journal “Gut Microbes”, - 2010, Volum 1, issue 6, pages 359-366.

<sup>6</sup> Yarıcıoğlu H. Zamanında doğan bebeklerde nekrotizan enterokolit/ Akçalı M., Özlü F. - İstanbul: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi., - 2015, 58: 157-160.

<sup>7</sup> Chang-Qing H. Novel biomarkers to determine neonates with necrotizing enterocolitis/ Xiao-ye Wei. – Yulin: Biomedical Research, - 2017. 28 (13): 6002-6006.

<sup>8</sup> Wang K. Recent Potential Noninvasive Biomarkers in Necrotizing Enterocolitis/Tao G., Sun Z., Sylvester K. G. Gastroenterology Research and Practice, - 2019. V. (5). P 1- 9.

**Цель исследования:** изучить факторы риска развития НЭК и выявить новые биомаркеры для оптимизации ранней диагностики и тактики ведения болезни у доношенных новорожденных.

**Задачи исследования:**

1. Выявить перинатальные факторы риска развития НЭК у доношенных новорожденных и установить взаимосвязь между ними и патогенезом болезни.
2. Изучить роль кесарева сечения, как фактора риска развития НЭК и установить влияние формы родоразрешения на клиническое течение заболевания у доношенных младенцев.
3. Определить значимость биохимических маркеров оксида азота (NO), эритропоэтина (ЭПО), ионов кальция ( $Ca^{+2}$ ) для ранней диагностики НЭК у доношенных новорожденных.
4. Разработать диагностический алгоритм для оптимизации ранней диагностики и тактики ведения НЭК у доношенных детей.

**Научная новизна работы.**

- Были изучены перинатальные предрасполагающие факторы риска развития НЭК и оценена роль кесарева сечения, как фактора риска в формировании болезни у доношенных детей.
- Эритропоэтин был применен в качестве биомаркера для ранней диагностики НЭК у доношенных новорожденных.
- Эритропоэтин, оксид азота и ионы кальция в сочетании были применены как новые биомаркеры, использование которых позволяет провести не только раннюю диагностику, но и выявить тяжёлые формы НЭК и развитие септического осложнения у доношенных новорожденных.
- Были составлены алгоритмы тестирования ранней диагностики, прогрессирования и развития септического осложнения НЭК у доношенных новорожденных.

**Практическая значимость исследования.** Выявленные новые биомаркеры могут быть использованы не только для оптимизации ранней диагностики, но и для выявления тяжёлых форм течения НЭК.

Оксид азота может быть применен для своевременного выявления септического осложнения и корректирования динамики тактики ведения и лечения данной патологии.

Математическая модель алгоритма тестирования позволит определить последовательность диагностических и лечебных мероприятий у доношенных новорожденных с НЭК.

**Основные положения диссертационной работы,** выдвигаемые на защиту:

- гипоксическое повреждение центральной нервной системы, являющееся основным предрасполагающим фактором риска развития НЭК у доношенных новорожденных, формирует основу патогенеза заболевания;

- кесарево сечение не является фактором риска НЭК, но усугубляет клиническое течение заболевания;

- у доношенных новорожденных с НЭК существует прямая связь между изменениями в сывороточных концентрациях эритропоэтина, оксида азота, ионов кальция и тяжестью заболевания;

- содержание параметров NO в сыворотке крови пациентов с НЭК значительно выше по сравнению с пациентами с НЭК с септическими осложнениями клинического течения заболевания;

- разработанные математические модели алгоритма тестирования позволяют оптимизировать раннюю диагностику, выявлять тяжелые случаи и септические осложнения НЭК у доношенных новорожденных.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации нашли отражение в докладах и дискуссиях: научно-практической конференции «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ», посвященной 100-летию Азербайджанской Народной Республики (2018), «Медицина: вызовы сегодняшнего дня», V Международной научной конференции, Россия (2018), Научно-практический международный конгресс Азербайджанского медицинского университета, посвященный 100-летию Тамерлана Алиева (2021), IX съезд педиатров Казахстана (2021), VI Международный национальный конгресс «Здоровые дети – будущее страны», Россия (2022), 1-й Международный конгресс

педиатрии, детской хирургии и медицинских сестер (2022), XXIV Международный конгресс «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ», Россия (2023).

Предварительное обсуждение диссертационной работы состоялось 29 сентября 2022 года на совместном собрании сотрудников кафедры «Детские болезни» Азербайджанского Медицинского Университета и Научно-Исследовательского Института Педиатрии им. К.Я. Фараджовой (протокол № 1). Диссертационная работа была обсуждена на собрании Научного Семинара Диссертационного Совета ED 2.27, действующего на базе АМУ 21 ноября 2023 года (протокол №2).

**Внедрение в практику.** Полученные результаты внедрены в практику в отделениях патологии доношенных новорожденных, интенсивной терапии и детской хирургии раннего возраста НИИ Педиатрии им. К.Я. Фараджевой.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из которых 8 статей (4 – зарубежом) и 6 тезисов (4 – зарубежом) и 1 выступление на международном конгрессе.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 162 (208.342 знаков) страницах машинописного текста и состоит из введения (6 страниц - 8.314), 6 глав (60.307 + 15.115 + 25.068 + 16.927 + 34.064 + 18.301 знаков), в четырёх из которых отражены результаты собственных проводимых исследований, заключения (24.489 знаков), выводов (1816 знаков), практических рекомендаций (991 знаков). Список литературы включает 4 отечественных и 131 источника зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицами, 5 графиками и 15 рисунками, выписками из историй болезни новорожденных.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диссертационная работа была проведена на базе Научно-Исследовательского Института Педиатрии имени К.Я. Фараджевой за период с 2016-2020 гг. Клиническая часть исследования была выполнена в отделениях реанимации и интенсивной терапии, патологии доношенных новорожденных,

детской хирургии раннего возраста, а лабораторная – в научно-диагностической лаборатории вышеуказанного института.

Дизайн научной работы представлен ретроспективным и проспективным исследованиями. В целях решения поставленных задач было обследовано 130 доношенных новорожденных. 100 из них были больные с некротическим энтероколитом (основная группа). Основная группа новорожденных была разделена на три группы в зависимости от стадии тяжести клинического течения НЭК согласно с классификацией J.M. Bell. I группу составили 53 (53,0%) больных с I стадией НЭК, у которых было подозрение на данное заболевание (средней тяжести). Во II группу включены 29 (29,0%) пациентов со II стадией НЭК (тяжелая форма), у которых заболевание, при отсутствии адекватной тактики ведения, чревато прогрессированием и возникновением осложнений. В III группе были исследованы 18 (18,0%) новорожденных с III стадией НЭК (крайне тяжелая форма), у которых развились различные осложнения в виде перфорации, перитонита, асцита, то есть экстренные состояния, требующие немедленного хирургического вмешательства. Контрольную группу составили 30 условно здоровые дети из родильного дома №7 города Баку. У этих новорожденных, родившихся от матерей с неосложненным течением беременности и родов, ante- и интранальный периоды протекали относительно благополучно.

Дополнительно нами было проведено исследование случай-контроль – группа больных с септическим осложнением течения НЭК.

Для выявления этиологической роли кесарева сечения в развитии НЭК у доношенных новорожденных, основная и контрольная группы были разделены на две подгруппы: младенцы, рожденные естественным и оперативным путями. 62 больных с НЭК родились путем естественных родов, а 38 – кесарева сечения. 16 новорожденных контрольной группы родились путем естественных родов, а 14 – кесарева сечения.

У всех обследованных новорожденных проанализированы анамнестические, демографические и антропометрические данные, в крови были определены уровни эритропэтина, оксида



азота и ионов кальция. Детям основной группы проводились рентгенография, ультразвуковое исследование внутренних органов, нейросонография, доплерография, клинические и биохимические анализы крови, мочи, кала, бактериологический анализ крови и кала.

Уровень ЭПО был определен с помощью ИФА. Результаты анализа оценивались визуально по изменению интенсивности окрашивания с помощью спектрометрического аппарата «ElisysUnoHuman». В сыворотке крови уровень  $Ca^{+2}$  определялся с помощью аппарата BioScreenMS-2000, фотометрическим тестом. Колориметрическим анализом проводилось измерение концентраций нитрат/нитритов простым двухэтапным способом с использованием реактива Грисса. Уровень метаболитов NO определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Интенсивность окраски определяли на приборе ELISYSUNO HUMAN, измеряя оптическую плотность образцов в стандартном 96-луночном планшете (для иммуноферментного анализа) при длине волны 540 нм (принцип действия – вертикальная фотометрия).

Статистический анализ выполнен использованием Python 3-sklearn 0.22, scipy 1.6.3 и MSExcel 2016. Определение разницы в средних числах между популяциями было выполнено по критерию Манна-Уитни. Для выяснения этиологической значимости предрасполагающих факторов риска НЭК, был использован критерий согласия Пирсона хи-квадрат. Для включения пациентов с НЭК в группу риска, была подготовлена статистическая модель – алгоритм тестирования. С помощью ROC (Receiver Operating Characteristic curve) анализа были определены правильные параметры модели.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате анализа предрасполагающих перинатальных факторов риска была выявлена этиологическая значимость акушерско-гинекологических причин, обуславливающих

развитие некротического энтероколита у обследованных нами доношенных новорожденных. Эти младенцы родились от женщин с осложненным течением беременности и родов. Из анамнестических данных известно, что антенатальным и интранатальным факторам, способствующим формированию НЭК, относятся: аборт, выкидыш, ранний токсикоз, угроза прерывания беременности и различные гинекологические и экстрагенитальные болезни женщин. У матерей больных НЭК в большинстве случаев (51,8%) наблюдались сочетание этих патологий. Вследствие воздействия вышеуказанных пренатальных факторов родились дети, перенесшие гипоксию и/или асфиксию внутриутробно и при родах. Для изучения влияния антенатальных и интранатальных факторов риска со стороны матери на развитие НЭК у новорожденных мы провели анализ анамнестических данных по критерию хи-квадрат Пирсона с 1-й степенью свободы ( $\alpha=0,05$ ). Сравнены анамнестические данные матерей больных НЭК и условно здоровых младенцев, а также больных с осложненным течением болезни (НЭК+Сепсис). Паритет беременности и родов, аборт, выкидыш, ранний токсикоз у матерей контрольной группы встречаются меньше, чем у матерей больных с НЭК. Угроза прерывания беременности и инфекции у этих женщин не наблюдались. Осложнение родов (31,9%) и экстрагенитальные заболевания (3,9%) встречаются чаще у матерей больных с НЭК. Согласно нашим данным, частота встречаемости паритета беременности (65%) и родов (53%), гинекологических (12%) и инфекционных заболеваний (29%), анемии (41%) и токсикоза (53%) у матерей детей «случай-контроль» в процентном отношении больше, чем у больных другой группы. Результаты исследований показывают, что во всех группах матерей наиболее распространенным патологическим состоянием течения беременности является ранний токсикоз ( $\chi^2 = 13,5$ ;  $p < 0.001$ ). Пациенты с НЭК+Сепсис антенатально подвергаются гипоксическому и инфекционному факторам чаще, чем другие больные.

**Клиническая характеристика факторов риска НЭК у доношенных новорожденных.** Ретроспективный анализ медицинских карт показал, что из постнатальных факторов риска, способствующих развитию НЭК в нашем исследовании были следующие: гипоксия и/или асфиксия (88%), внутриутробная инфекция (61%), пневмония (26%), анемия (18%), врожденный порок сердца (13%), гемолитическая болезнь новорожденных (10%), задержка внутриутробного развития (7%), аномалии ЖКТ (5%). Факторы риска, выявленные нами, были разделены на гипоксическую (67%), инфекционную (22%) и органическую (пороки развития ЖКТ; 11%) группы. К гипоксическим факторам относятся: гипоксия и/или асфиксия, врожденный порок сердца, анемия, гемолитическая болезнь новорожденных; инфекционным – внутриутробная инфекция, пневмония. Пороки развития ЖКТ у больных в исследуемой основной группе следующие: атрезия ануса, аномалия ротации и фиксации кишечника, анальный стеноз, врожденная кишечная непроходимость. Основное место среди факторов риска НЭК занимает гипоксия и/или асфиксия (88 больных). Наличие у большинства больных гипоксического поражения ЦНС подтверждает существование патогенетической взаимосвязанности между ним и развитием НЭК.

Частота встречаемости факторов риска развития НЭК были рассмотрены в зависимости от стадии заболевания. Гипоксический фактор встречался чаще у больных с тяжелой степенью патологического процесса.

Согласно таблице 1 гипоксия и/или асфиксия и инфекция являются основными и ведущими факторами риска НЭК у доношенных новорожденных. Выявлена корреляция между гипоксическим поражением ЦНС и развитием НЭК. Кроме того, была установлена связь между внутриутробными инфекциями и тяжелым течением болезни у этой популяции детей. Из внутриутробных инфекций (TORCH) у 61-го ребенка были выявлены: цитомегаловирус – 100%, токсоплазмоз – 26%, герпес II вирус – 23%. У доношенных новорожденных с ВУИ

септическое осложнение клинического течения НЭК встречается чаще, в отличие от пациентов с только лишь гипоксическим поражением.

**Таблица 1**  
**Факторы риска у доношенных новорожденных с НЭК в зависимости от стадии болезни**

Общее количество доношенных новорожденных с НЭК (n=100)						
Факторы риска	НЭК I (n=53)	НЭК II (n=29)	НЭК III (n=18)	p1	p2	p3
Гипоксия и/или асфиксия	45 (84,9%)	26 (89,6%)	18 (100,0%)	$\chi^2 = 0.070$ p = 0.791	$\chi^2 1.738$ p = 0.187	$\chi^2 = 0.635$ p = 0.426
ВУИ	38 (71,6%)	20 (68,9%)	3 (16,6%)	$\chi^2 = 0.000$ p = 0.995	$\chi^2 = 14.498$ p < 0.001	$\chi^2 = 10.154$ p < 0.001
Пневмония	14 (26%)	9 (31,0%)	3 (16,6%)	$\chi^2 = 0.035$ p = 0.851	$\chi^2 = 0.268$ p = 0.605	$\chi^2 = 0.569$ p = 0.451
Анемия	9 (16,9%)	5 (17,2%)	5 (27,7%)	$\chi^2 = 0.000$ p = 1.000	$\chi^2 = 0.425$ p = 0.514	$\chi^2 = 0.241$ p = 0.623
ВПС	9 (16,9%)	3 (10,3%)	1 (5,5%)	$\chi^2 = 0.236$ p = 0.667	$\chi^2 = 0.659$ p = 0.417	$\chi^2 = 0.001$ p = 0.973
ЗВУР	3 6%	1 3%	1 (5,5%)	$\chi^2 = 0.000$ p = 1.000	$\chi^2 = 0.000$ p = 1.000	$\chi^2 = 0.000$ p = 1.000
ГБН	0 00%	3 (10,3%)	1 (5,5%)	$\chi^2 = 3.134$ p = 0.077	$\chi^2 = 0.326$ p = 0.568	$\chi^2 = 0.001$ p = 0.973
Аномалии ЖКТ	0 00%	3 (10,3%)	2 (11,1%)	$\chi^2 = 3.134$ p = 0.077	$\chi^2 = 2.680$ p = 0.102	$\chi^2 = 0.000$ p = 1.000

Примечание: 1. В таблице указано среднее значение  $\mu$  и 95% ( $p=0.05$ ) доверительный интервал (нижняя и верхняя граница).  $\chi^2$ - результаты теста по критерию хи-квадрат Пирсона. Степень свободы (df) = 1.

При рассмотрении гипоксии с физиологического-физиопатологического аспекта выясняется, что самой большой

проблемой является регуляция мозгового кровотока. Первоначально существующая авторегуляционная система пытается компенсировать результаты гипоксии. Известно, что церебральная авторегуляционная система в различных ситуациях может увеличить или уменьшить объем мозгового кровообращения. Сначала низкий уровень кислорода в крови вызывает снижение мозгового кровотока, что провоцирует активацию авторегуляционной системы, которая до определенного времени стабилизирует состояние. В случаях продолжения условий снижения уровня кислорода, развивается метаболический ацидоз. Это составляет основу гипоксии. При развивающемся метаболическом ацидозе, падение кровяного давления и при несостоятельности функции авторегуляционной системы происходит централизация кровообращения за счет вазоконстрикции и снижения периферического кровообращения. Для улучшения кровообращения и обеспечения метаболических потребностей головного мозга происходит уменьшение кровотока в кишечнике. Это осуществляется путем компенсаторной вазоконстрикции сосудов, которой способствует повышение уровня ЭПО в сыворотке крови. В результате этого процесса возникает мезентериальная ишемия, являющаяся основным звеном патогенеза НЭК. В качестве защитной реакции, ишемия кишечника спровоцирует вазодилатацию, которая реализуется повышением синтеза NO. Так, как нам известно, что гиперпродукция NO приводит к персистирующей барьерной недостаточности слизистой оболочки кишечника и создает условия для бактериальной инвазии, в результате чего разворачивается клиническая картина НЭК. Одновременно, под воздействием этой повышенной продукции NO, происходит внутриклеточная миграция ионов кальция, чем объясняется снижение его уровня в сыворотке. Известно также, что внутриклеточный  $Ca^{+2}$  ингибирует продукцию NO в макрофагах, подверженных действию бактериального эндотоксина. При продолжении этого процесса и при отсутствии мер для предотвращения наступает некроз клеток и ткани соответственно. По этой причине мы ожидали повышение

уровней ЭПО и NO и понижение уровня ионов  $Ca^{+2}$ , что нами и наблюдалось.

**Влияние формы родоразрешения на клиническое течение некротического энтероколита у доношенных новорожденных.** Проспективно изучена этиологическая роль кесарева сечения в развитии НЭК у доношенных новорожденных. В результате проведенного клинко-лабораторного исследования было выявлено, что основной причиной болезни являются гипоксия и/или асфиксия независимо от формы родоразрешения. Из цифровых данных выясняется отсутствие статистически значимой разницы между уровнями исследуемых биомаркеров, как у больных (II EP; II KC), так и условно здоровых новорожденных (I EP; I KC), рожденных естественным и оперативным путями. Выявлены статистически незначительные высокие сывороточные уровни NO ( $p=0.636$ ), ЭПО ( $p=0.331$ ) и низкий уровень  $Ca^{+2}$  ( $p=0.317$ ) вовремя НЭК у больных новорожденных, рожденных путем естественных родов.

Для выявления влияния кесарева сечения на клинику НЭК нами также изучено клиническое течение болезни у детей обеих групп. Количество случаев клинических осложнений и смертности больше у новорожденных, родившихся оперативным путем. Известно, что этот метод родоразрешения применяется в основном, когда имеются антенатальные и/или интранатальные патологии со стороны матери и/или ребенка. В этой связи, сохраняются жизни детей, внутриутробно подверженных гипоксии и инфекции, с задержкой внутриутробного развития, с различными пороками развития органов и систем. Изучая клиническое течение болезни у обеих групп, выясняется, что оперативное вмешательство понадобилось семерым детям (11,3%), родившимся естественным путем, двое из которых умерли (28,6%). Хирургическое лечение применялось шестерым новорожденным (15,8%), родившимся путем кесарева сечения, из которых трое умерли (50,0%). Среди детей, родившихся путем кесарева сечения, случаи применения хирургического лечения в 1,4 раза больше, чем у младенцев другой группы. В группе II EP септическое осложнение наблюдается у 14,5% детей, а у

новорожденных II КС – 21,1%. Вдобавок, случаи смерти среди детей, родившихся оперативным путем сравнительно больше, чем у новорожденных, родившихся естественным путем.

Признаки некротического энтероколита у доношенных новорожденных, родившихся путем кесарева сечения, проявляются немного позже, чем у другой группы. Применяя тест Манна-Уитни, мы установили значение  $p < 0.001$  и выяснили, что существует статистически значимая разница во времени начала болезни между этими группами новорожденных. У детей, рождённых естественным и оперативным путем, разница во времени начала болезни составляет около двух суток.

По мнению многочисленных ученых увеличение количества НЭК среди доношенной популяции может иметь связь с увеличением числа рождаемости детей путем кесарева сечения. Основным фактором риска формирования НЭК у этих новорожденных, независимо от формы родоразрешения, является гипоксически-ишемический. Число случаев внутриутробной инфекции, пневмонии и задержки внутриутробного развития среди детей группы II КС также больше, чем у II EP. Выявленная разница цифровых данных между двумя исследуемыми группами (дети, родившиеся естественным и оперативным путями), даже без статистического доказательства, позволяет нам говорить об отрицательном влиянии кесарева сечения на клиническое течение НЭК. Среди детей, родившихся путем кесарева сечения, случаи хирургического лечения, септического осложнения клинического течения болезни, а также смерти больше, чем у младенцев другой группы. В сывороточном уровне NO, ЭПО и  $\text{Ca}^{+2}$  у больных доношенных новорожденных с НЭК не наблюдаются статистически значимых изменений в зависимости от родоразрешения. Однако, у больных, родившихся оперативным путём, по мере развития тяжести НЭК, различные осложнения клинического течения и чрезвычайно высокие уровни NO наблюдаются чаще по сравнению с пациентами другой группы.

Таким образом, оперативный метод родоразрешения не способствует формированию НЭК, но может создать

неблагополучные условия, влияющие на клиническое течение и исход болезни.

**Диагностическая ценность эритропоетина, оксида азота и ионов кальция при некротическом энтероколите у доношенных новорожденных.** Анализ проведенной нами работы позволяет считать, что гипоксическое поражение ЦНС и интестинальная ишемическая реперфузия, возникшая в результате гипоксии и/или асфиксии, являются наиболее важным звеном патогенеза НЭК у доношенных новорожденных. Дисбаланс вазоконстрикции и вазодилатации вносит свой вклад в этот патологический процесс. Гемодинамическое нарушение в кишечнике, возникшее вследствие централизации кровообращения на фоне гипоксического поражения нервной системы, воспалительная реакция, развившаяся в результате инфекционной контаминации и патологическая колонизация кишечника младенца в раннем неонатальном периоде, являются основными характерными субстратами НЭК у доношенных новорожденных. Сочетанное синергетическое воздействие гипоксии и эндотоксина, вырабатываемого инфекцией, способствуют кишечному ишемическому некрозу. В связи с этим мы изучили роль эритропоетина, оксида азота и ионов кальция – медиаторов гипоксии - в патологическом процессе при некротическом энтероколите, и исследовали взаимодействие этих биомаркеров.

По данным наших исследований при развитии НЭК у доношенных новорожденных, вызывается взаимосвязанное изменение уровней биомаркеров ЭПО, NO и  $Ca^{+2}$ . ЭПО, NO и  $Ca^{+2}$ , как медиаторы гипоксии, участвуют в модификации патологического процесса. С участием ЭПО вазоконстрикция периферических сосудов способствует централизации мозгового кровообращения при гипоксии. Компенсаторная вазодилатация возникает в результате вазоконстрикционного ишемического поражения кишечника, которая реализуется повышением продукции уровня NO. Устранение расстройства гемодинамики в подслизистом слое стенки сосудов кишечника осуществляется понижением сывороточного уровня ионов  $Ca^{+2}$ . Известно, что



низкие значения ионов  $\text{Ca}^{+2}$  способствует сбалансированию гиперпродукции NO. Выявлено, что все группы пациентов с НЭК имеют статистически значимое повышение уровней ЭПО на 95,65%, NO на 218,85% и понижение уровня иона  $\text{Ca}^{+2}$  на 62,32% по сравнению с контрольной группой. Изменение концентраций биомаркеров в сыворотке крови у больных наблюдался не только по сравнению их значений детей контрольной группы, но и в зависимости от стадии заболевания. По мере развития тяжести НЭК, то есть ухудшением состояния больного, происходило все большее изменение их уровней. Следовательно, корреляционное изменение значений этих трех маркеров можно использовать не только для идентификации болезни, но и для определения степени тяжести. Прямая зависимость отмечалась между повышением содержания ЭПО и NO и понижением уровня ионов  $\text{Ca}^{+2}$  в крови у больных и степенью тяжести патологического процесса, что позволяет предположить патогенетическую значимость этих биомаркеров в развитии и прогрессировании НЭК.

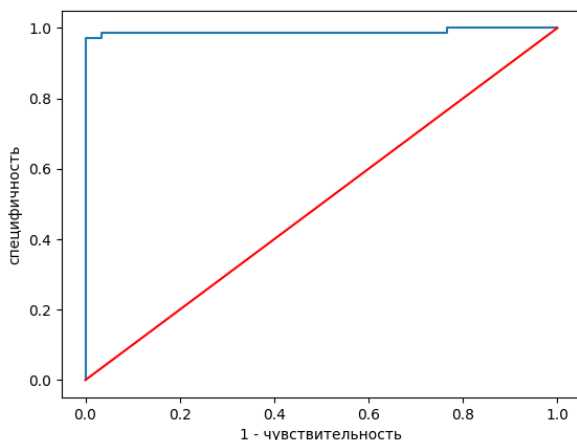
**Таблица 2**

**Изменение уровней NO, ЭПО и  $\text{Ca}^{+2}$  в зависимости от стадии НЭК**

Показатели	Контрольная группа (n=30)	НЭК I (n=49)	НЕК II (n=26)	НЕК III (n=8)	p1	p2	p3	p4	p5	p6
NO (мкмоль/л)	36.60 [34.53; 38.05]	54.40 [44.60; 82.20]	81.90 [58.79; 98.05]	116.70 [108.60 ;126.75 ]	p<0. 001	p<0. 001	p<0. 001	p=0. 012	p=0. 002	p=0. 056
ЭПО (ммоль/л)	11.50 [11.30; 11.60]	17.80 [14.90; 19.70]	19.45 [16.03; 21.20]	22.50 [20.63; 25.10]	p<0. 001	p<0. 001	p<0. 001	p=0. 086	p=0. 004	p=0. 042
$\text{Ca}^{+2}$ (ммоль/л)	2.07 [1.99; 2.19]	1.71 [0.82; 1.90]	0.80 [0.71; 1.24]	0.78 [0.50; 0.85]	p<0. 001	p<0. 001	p<0. 001	p=0. 030	p=0. 004	p=0. 155

Примечание – Медиан, нижний и верхний квартили значений биомаркеров для каждой группы. Данные были представлены в форме: медиана [1-ый квартил; 3-ий квартил].

Цифровые значения сывороточных уровней ЭПО, NO, Ca<sup>+2</sup> были использованы также для построения ROC-кривой. Путем расчета площади под кривой были получены лучшая точка отсечения, специфичность, чувствительность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность. Наибольшее значение площади под кривой достигла комбинация этих трех биомаркеров. Для выяснения диагностической ценности исследуемых маркеров в ранней идентификации, оценки тяжести и развитии септического осложнения течения НЭК был проведен ROC-анализ. Площади под кривыми, как предикторы заболеваемости и ухудшения клинического течения, были следующие: NO (AUC=94,78%; ДИ [90,95%; 98,61%];  $p=0,6735$ ); ЭПО (AUC=97,55%; ДИ [95,03%; 100,00%];  $p=0,7698$ ); Ca<sup>+2</sup> (AUC=96,87%; ДИ [93,83%; 99,92%];  $p=0,5151$ ); ЭПО, NO, Ca<sup>+2</sup> (AUC=98,90%; ДИ [97,15%; 100,00%];  $p=0,6416$ ).



**Рисунок 1. Кривая ROC комбинации ЭПО, NO, Ca<sup>+2</sup> у больных детей и контрольной группы**

**Таблица 3**

**Сравнение диагностических значений биомаркеров и их комбинаций между больными НЭК и контрольной группы**

Биомаркеры	ППК	Чувствительность	Специфичность	ППЦ	ОПЦ	<i>p</i>
NO	94.78%	89.16%	100.00%	100.00%	75.00%	0.673
ЭПО	97.55%	91.57%	100.00%	100.00%	76.92%	0.770
Ca <sup>+2</sup>	96.87%	98.63%	83.33%	93.42%	92.59%	0.515
NO, ЭПО	97.39%	92.77%	100.00%	100.00%	81.08%	0.661
NO, Ca <sup>+2</sup>	97.44%	94.52%	100.00%	100.00%	85.71%	0.572
ЭПО, Ca <sup>+2</sup>	99.68%	95.89%	100.00%	100.00%	88.24%	0.431
NO, ЭПО, Ca <sup>+2</sup>	99.90%	97.26%	100.00%	100.00%	90.91%	0.642

Примечание: ППК – площадь под кривой; ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность; *p* – сечение.

Таблица 3 была составлена для сравнения диагностических значений биомаркеров и их комбинаций. Как видно из таблицы, наибольшее значение площади под кривой достигла комбинация этих трех биомаркеров.

Для выявления диагностической ценности биомаркеров они были изучены не только в комбинации, но и по отдельности. Однако, как сказано выше, наилучшие результаты исследования были получены при использовании трёх маркеров одновременно. Это доказывает существование патогенетической взаимосвязанности между ними.

В результате исследования было выявлено, что повышение уровней ЭПО, NO и понижение Ca<sup>+2</sup> происходит в зависимости от тяжести клинической картины НЭК. Стадийное изменение уровней биомаркеров отражает состояние больного и характер

клинического течения болезни. В таблице 4 отражены результаты исследования.

**Таблица 4**

**Сравнение диагностических значений биомаркеров и их комбинаций между больными НЭК I и НЭК II, НЭК III групп**

Биомаркеры	ППК	Чувствительность	Специфичность	ППЦ	ОПЦ	<i>p</i>
NO	84.18%	87.50%	81.63%	40.00%	95.24%	0.134
ЭПО	83.04%	75.00%	87.76%	40.00%	91.49%	0.238
Ca <sup>+2</sup>	82.74%	100.00%	66.67%	33.33%	96.55%	0.195
NO, ЭПО	87.76%	75.00%	97.96%	83.33%	94.12%	0.371
NO, Ca <sup>+2</sup>	93.45%	100.00%	88.10%	58.33%	97.37%	0.240
ЭПО, Ca <sup>+2</sup>	92.26%	100.00%	78.57%	43.75%	97.06%	0.138
NO, ЭПО, Ca <sup>+2</sup>	94.64%	100.00%	78.57%	43.75%	97.06%	0.119

Примечание: ППК – площадь под кривой; ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность; *p* -сечение.

С помощью ROC - анализа были составлены следующие критические уровни исследованных биомаркеров, определяющие группу риска новорожденных по заболеванию НЭК: NO>41,70 мкмоль/л, ЭПО>13.10 ммоль/л, Ca<sup>+2</sup> <1,96 ммоль/л.

Стимуляция продукции NO в эндотелиальных клетках зависит от концентрации ЭПО, индуцированного рецепторами (EPOR) и eNOS. Действие ЭПО на eNOS может быть физиологически связанным механизмом уравнивания повышения гемоглобино-связанное разрушения NO в результате гипоксия индуцированном увеличении массы эритроцитарных клеток.

Кроме гипоксии, повышение уровня NO при низком содержании O<sub>2</sub> в крови у больных новорожденных с НЭК, индуцируется iNOS также провоспалительными цитокинами и бактериальными эндотоксинами.

Повреждающее действие гипоксии и/или асфиксии реализуется двумя фазами. Во время первой фазы острой гипоксии и/или асфиксии происходит повышение синтеза ЭПО, который стимулирует продукцию NO. Повышенный синтез NO не только индуцирует ускорение эпителиального повреждения, но и также тормозит восстановительные механизмы, путем супрессии пролиферации и миграции энтероцитов. Дисбаланс между повреждающими и восстановительными механизмами приводит к персистирующей барьерной недостаточности, бактериальной инвазии, устойчивой активации воспалительных медиаторов и, следовательно, внутриклеточной миграции Ca<sup>+2</sup>. Этот патологический процесс развивается в течение многих часов, повреждая, держится несколько дней.

Следовательно, достоверное изменение сывороточных уровней ЭПО, NO и ионов Ca<sup>+2</sup> по сравнению с их значениями у контрольной группой объясняет патогенез НЭК у доношенных новорожденных и может использоваться для оптимизации диагностики болезни.

Перспективным направлением современной медицины служит математическое моделирование патологических процессов. Предложенная нами модель тестирования способствует определению алгоритма действия специалистов (в данном случае неонатологов) и проведению анализов для принятия решения об оптимизации тактики ведения больных НЭК. Патогенез НЭК подходит для математического моделирования, вследствие многофакторности развития патологического процесса, сопровождающегося дисфункцией эндотелиального слоя сосудов (имеющей место при гипоксии) и вовлечением разных органов и систем.

Итогом работы явился создание математической модели для ранней идентификации НЭК и выявления тяжелых случаев болезни. Построенная модель может быть использована для

определения наличия НЭК и динамики развития тяжести патологического процесса. При поступлении в стационар у доношенного новорожденного с соответствующими анамнестическими и клиническими данными, определив сывороточные уровни NO, ЭПО, Ca<sup>2+</sup> можно выявить развитие НЭК на ранних стадиях. Предлагаемая модель для выявления НЭК: где e=2.7 – математическая константа. Точность модели составляет 95,83%.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-17.994 + 0.183 * NO + 0.994 * EPO - 1.292 * Ca^{+2})}}$$

Определяются уровни биомаркеров NO, ЭПО, Ca<sup>2+</sup>, затем их значения подставляются в соответствующие позиции в формуле. Если в результате  $p > 0.556$ , то можно говорить о формировании НЭК. Эта модель представлена для оценки тяжести некротического процесса, которую можно использовать в динамике ведения заболевания. Если в результате  $p > 0.447$ , то можно говорить об ухудшении состояния больного и развитии тяжелой степени НЭК. Точность модели составляет 86.89%

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0.033 * NO + 0.226 * EPO - 1.515 * Ca^{+2})}}$$

**Роль оксида азота в дифференциальной диагностике некротического энтероколита у доношенных новорожденных.** При проведении исследования было выявлено, что только у 83-х пациентов с НЭК наблюдалось повышение уровней NO, ЭПО и снижение показателей Ca<sup>2+</sup>. А у 17-ти больных с НЭК+Сепсис были определены низкие значения NO, ЭПО и Ca<sup>2+</sup>, которые и составили группу случай-контроль. Необходимо отметить, что у пациентов с НЭК с септическим осложнением, уровень NO был ниже его значений, чем у больных с НЭК I, НЭК II, НЭК III ( $p_1 < 0.001$ ). При сочетании НЭК+Сепсис, также наблюдается понижение уровня ЭПО и повышение уровня Ca<sup>2+</sup>. В уровне ЭПО были статистически значимое понижение по сравнению с его значением только у больных с НЭК III ( $p_6 = 0.01$ )

стадиями, а в уровне  $\text{Ca}^{+2}$  наблюдается незначительное повышение, только по сравнению его показателем с НЭК III ( $p_0 = 0.16$ ). То есть наибольшее изменение уровней биомаркеров в крови у больных наблюдалось только в значении показателей NO. Изменения уровня NO можно использовать не только для выявления группы риска по развитию НЭК, но и для обнаружения тяжелых форм и септического осложнения болезни.

Цифровые данные сывороточных уровней ЭПО, NO,  $\text{Ca}^{+2}$  были использованы также для построения ROC кривой. В связи с тем, что клиническая картина НЭК II, НЭК III и НЭК+Сепсис имеют сходства, для проведения ROC анализа были сравнены данные этих групп больных. ROC анализ проведен с учетом разных комбинаций биомаркеров у больных с НЭК+Сепсис. Результаты анализа показаны в таблице 5.

**Таблица 5**

**Сравнение диагностических значений биомаркеров и их комбинаций между больными НЭК и НЭК+Сепсис групп**

Биомаркеры	ППК	Чувствительность	Специфичность	ППЦ	ОПЦ	<i>p</i>
NO	82.42%	58.82%	93.98%	64.29%	90.70%	0.368
ЭПО	57.02%	41.18%	77.11%	24.00%	85.33%	0.194
$\text{Ca}^{+2}$	51.81%	92.86%	17.81%	16.90%	87.50%	0.155
NO, ЭПО	83.56%	70.59%	91.57%	61.11%	92.68%	0.329
NO, $\text{Ca}^{+2}$	86.69%	71.43%	95.89%	75.00%	93.33%	0.420
ЭПО, $\text{Ca}^{+2}$	61.79%	42.86%	84.93%	31.25%	87.32%	0.214
NO, ЭПО, $\text{Ca}^{+2}$	86.89%	71.43%	95.89%	75.00%	93.33%	0.422

Примечание: ППК – площадь под кривой; ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность; *p* -сечение.

Наибольшая диагностическая ценность наблюдается при использовании NO и сочетаний NO+ЭПО, NO+ЭПО+Ca<sup>+2</sup>. Таким образом, для проведения дифференциации НЭК от НЭК с септическим осложнением течения достаточно использовать NO. Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли NO в патогенезе НЭК, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного маркера, с целью выработки новых подходов к диагностике и тактики ведения данной патологии у доношенных новорожденных. Обнаруженные изменения свидетельствуют о клинической значимости определения NO у детей с НЭК, особенно в динамике заболевания. Подтверждением является повышение продукции NO при НЭК и понижение его при НЭК+Сепсис. Соответствующие пограничные значения уровней NO для каждого патологического процесса могут применяться в дифференциальной диагностике НЭК от НЭК с септическим осложнением и составления алгоритма тестирования у доношенных новорожденных. Из исследуемых маркеров для определения развития сепсиса наиболее специфичным является NO. Если уровень значения NO <37,80 мкмоль/л, то можно говорить о развитии септического осложнения клинического течения НЭК. Этот критический уровень NO в динамике может быть использован для выявления развития сепсиса, с помощью которого можно оптимизировать тактику ведения и своевременную коррекцию лечения больных.

Согласно нашему исследованию, достаточно определить уровень сывороточного NO. С помощью теста, предложенного ниже, можно выявить септическое осложнение клинического течения НЭК у доношенных новорожденных, где  $p > 0,368$ . Точность модели составляет 87.00%.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(1.573 - 0.056 * NO)}}$$

В рутинном исследовании крови у больных новорожденных с НЭК, кроме ионов Ca<sup>+2</sup>, также ретроспективно были изучены и другие параметры, такие как: калий, натрий, тромбоциты,



эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, общий билирубин, сахар, гематокрит. У всех пациентов наблюдались изменения значений показателей крови. При сравнении параметров этих показателей у больных с НЭК и НЭК+Сепсис статистически значимое различие отмечалось только в уровнях тромбоцитов и общего билирубина. Самое низкое значение тромбоцитов было выявлено у пациентов с НЭК III 65.00 [39.75; 109.75], тогда как у группы НЭК+Сепсис 197.00 [61.25; 326.75]. Наименьшее значение уровня общего билирубина наблюдается у группы случай-контроль 176.00 [104.00; 208.00] сравнительно с новорожденными с НЭК III 244,00 [220.00; 311.20].

Наличие явной разницы у пациентов в уровне общего билирубина можно объяснить его противовоспалительным и антиоксидантным свойствами. Вероятно, низкое значение общего билирубина в крови у больных НЭК с септическим осложнением связано с иммунодефицитным состоянием ребенка. Известно, что в основе гемолитической болезни новорожденных и трансфузионноассоциированной анемии лежит гемолитическая анемия, которая является одним из факторов риска развития НЭК у доношенных новорожденных. Повышенный эритропоэз и гипербилирубинемия у новорожденных с НЭК обладает причинноследственной связью с патогенезом болезни.

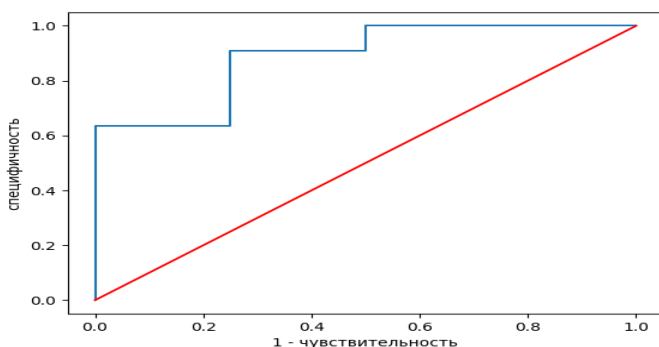
Для выявления диагностического значения TBill и PLT был применен ROC-анализ. Численные данные TBill и PLT были рассмотрены, как в отдельности, так и в сочетании. Наилучшие результаты получены при использовании TBill (AUC 89.09% DI [72.89%; 100.00%];  $p$  0.69) и комбинации TBill+PLT (AUC 88.64% DI [71.27%; 100%];  $p$  0.76). Диагностическая значимость PLT (AUC 76.29% DI [54.52%; 97.86%];  $p$  0.84) не оказалось достаточно эффективным. Результаты ROC-анализа показаны в таблице 6.

**Таблица 6**

**Сравнение диагностических значений TBill, PLT и их комбинаций у больных с НЭК III и НЭК+Сепсис**

Биомаркер	ППК	Чувствительность	Специфичность	ППЦ	ОПЦ	p
TBill	89.09%	90.09%	80.00%	90.00%	66.67%	0.69
PLT	76.19%	50.00%	100.00%	100.00%	42.86%	0.84
TBill + PLT	88.64%	90.09%	75.00%	90.00%	60.00%	0.76

ППК – площадь под кривой; ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность; p – сечение.



**Рисунок 2. Кривая – ROC TBill + PLT в дифференциальной диагностике НЭК с НЭК+Сепсис**

Медикаментозное лечение тяжелых форм НЭК часто бывает недостаточным для получения хороших результатов. Своевременное выявление прогрессирования и проведение дифференциальной диагностики НЭК от болезней со схожими симптомами, важно для оптимизации лечения и профилактики различных осложнений у новорожденных. Результаты нашего исследования показывают, что NO является биомаркером, которого можно использовать в качестве изолированной модели для проведения дифференциальной диагностики тяжелых форм некротического энтероколита от септического процесса в динамике лечения у доношенных новорожденных. Гиперпродукция NO при НЭК, вызванная гипоксическим поражением ЦНС и мезентериальной гипоперфузией, ускоряет

повреждение эпителия кишечника, замедляет восстановительные механизмы, приводит к персистирующей барьерной недостаточности, бактериальной инвазии, активации воспалительных медиаторов, в итоге развитию НЭК. Гипопродукция NO, вызванная eNOS, при генерализации инфекционного процесса тоже способствует повреждению кишечника у новорожденных. Следовательно, повышенная при НЭК и пониженная при НЭК+Сепсис продукция NO являются показателями патологического процесса в кишечнике новорожденного. Соответствующие пограничные значения уровней NO для каждого патологического процесса могут применяться в дифференциальной диагностике НЭК от НЭК с септическим осложнением и составлении алгоритма тестирования у доношенных новорожденных.

## ВЫВОДЫ

1. Анемия у матери (40%,  $p < 0,01$ ), осложнения родов (39%,  $p < 0,01$ ) и инфекционные заболевания матери (29%,  $p < 0,01$ ) являются перинатальными факторами риска, увеличивающими риск развития НЭК у доношенных новорожденных. Гипоксическое поражение ЦНС (67%) и инфекционная контаминация (22%) кишечника младенца в раннем неонатальном периоде являются основными факторами риска развития НЭК у доношенных новорожденных [2].
2. Кесарево сечение не является фактором риска НЭК, но создавая неблагоприятные предпосылки, способствует отягощению клинического течения и неблагоприятному исходу болезни [3].
3. ЭПО, NO и  $\text{Ca}^{+2}$  являются новыми биомаркерами в диагностике НЭК у доношенных новорожденных. Достоверное повышение уровней ЭПО ( $p < 0,001$ ), NO ( $p < 0,001$ ) в сочетании с понижением значений ионов  $\text{Ca}^{+2}$  ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови больных по сравнению с

контрольной группой, в зависимости от стадии заболевания, могут быть использованы для ранней идентификации и выявления тяжелых форм НЭК у доношенных новорожденных [4].

4. NO является специфическим биомаркером для проведения дифференциальной диагностики между НЭК и НЭК+Сепсис. При развитии сепсиса у группы случай-контроль происходило понижение уровня NO (35,60 мкмоль/л) даже ниже его значения, чем при I-ой стадии заболевания (54.40 мкмоль/л) [5].
5. Разработанные математические модели алгоритма тестирования на основе определения сывороточных уровней ЭПО, NO и  $Ca^{+2}$  позволяют проведение ранней идентификации НЭК, выявление тяжёлых форм и септического осложнения клинического течения болезни [9; 10].

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Новорожденных, рожденных от матерей с отягощенной беременностью и путем кесарева сечения, перенесших хроническую и тяжёлую гипоксию в анте и интранатальном периодах следует отнести к группе риска по развитию НЭК. Необходимо рекомендовать интенсивный мониторинг за этими детьми в раннем неонатальном периоде.
2. Для оптимизации ранней диагностики и тактики ведения НЭК у доношенных новорожденных, в комплекс методов диагностики необходимо включать определение уровней ЭПО, NO и  $Ca^{+2}$  в сыворотке крови. Высокие уровни NO, ЭПО и низкий уровень  $Ca^{+2}$  в первые дни неонатального периода, свидетельствуют о развитии НЭК. Систематический анализ изменений показателей маркеров могут помочь ранней идентификации НЭК и определению тяжёлых форм заболевания. Применение предлагаемых математических моделей тестирования позволит своевременному

корректированию тактики ведения и лечения данной патологии.

3. Низкий уровень биомаркера NO у больных с НЭК, позволяет установить наличие септического осложнения болезни. Для выявления НЭК+Сепсис рекомендуется использование разработанной нами математической формулы тестирования осложненного течения НЭК.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации.**

1. Гулиев Н.Д., Маммадова Т.А. Особенности течения некротического энтероколита у доношенных новорожденных// *Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı (Eimi-praktik jurnal)*. 2018, cild 4, №2, s. 95-103.
2. Маммадова Т.А. Факторы риска некротического энтероколита у доношенных новорожденных// *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020, №6, стр. 45-49.
3. Маммадова Т.А. Кесарево сечение – как фактор риска некротического энтероколита у доношенных новорожденных// *Azərbaycan təbabətin müasir nailiyyətləri*. 2020, №3, s. 87-91.
4. Маммадова Т.А. Биомаркеры ранней диагностики некротического энтероколита у доношенных новорожденных// *Педиатрия, журнал имени Г. Н. Сперанского*. 2021, Том 100, №1, стр. 23-29.
5. Маммадова Т.А. Новые биомаркеры для проведения дифференциальной диагностики некротического энтероколита от сепсиса у доношенных новорожденных: исследование случай-контроль// *Современные проблемы науки и образования*. 22.06.2021, №3, URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30898>. DOI:10.17513/spno.30898.
6. Маммадова Т.А. Влияние формы родоразрешения на клиническое течение некротического энтероколита у

- доношенных новорожденных// Медицинские новости. 2023, №5(344), стр. 72-74.
7. Маммадова Т.А. Специфичность оксида азота в дифференциации некротического энтероколита у доношенных новорожденных: случай-контроль// Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya. 2023, cild 9, №1, səh. 45-51.
  8. Məmmədova T.A., Nəsirova S.R. Vaxtında doğulan yenidoğulanlarda nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikasında yeni biomarkerlərin əhəmiyyəti// Sağlamlıq. 2023, №1, səh. 68-73.
  9. Qarayeva S.Z., Məmmədova T.Ə. Vaxtında doğulan azçəkili uşaqların postnatal dövründə sağlamlıq vəziyyəti/Azərbaycan Xalq Cümhuriyyətinin 100 İllik Yubileyinə həsr olunmuş TƏBABƏTİN AKTUAL PROBLEMLƏRİ elmi-praktik konfransın materialları. 2018, s. 88.
  10. Гараева С.З., Маммадова А.А., Маммадова Т. А., Велиева К.Т. Биомаркеры неонатального сепсиса при внутриутробных инфекциях/МЕДИЦИНА: вызовы сегодняшнего дня. V Международная научная конференция (г. Санкт-Петербург, июль 2018 г.), стр. 1-4.
  11. Маммадова Т.А. Алгоритм диагностики некротического энтероколита у доношенных новорожденных/Педиатрия и детская хирургия. Материалы IX съезда детских врачей Казахстана «Достижения и перспективы развития педиатрии и детской хирургии». 2021, №1 (стр. 107).
  12. Маммадова Т.А., Мусаев А.А. Алгоритм дифференциальной диагностики некротического энтероколита от сепсиса у доношенных новорожденных. Azərbaycan Tibb Universiteti Tamerlan Əliyevin 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın tezislər toplumu, 2021, s. 239.
  13. Маммадова Т. А. Диагностическая значимость оксида азота в дифференциации некротического энтероколита от сепсиса у доношенных новорожденных/Конгресс

«Здоровые дети – будущее страны» - СПбГПМУ (Санкт-Петербург). 01.06.2022. стр. 318-319.

14. Məmmədova T.A. Vaxtında doğulan yenidoğulmuşlarda nekrotik enterokolitin etiologiyası, patogenezi və diaqnostikası/1-ci Beynəlxalq Pediatriya, Uşaq Cərrahiyyəsi və Tibb Vasıtları Konqresi. 09.04.2022. Выступление на конгрессе.
15. Маммадова Т.А. Изменение сывороточного уровня кальция при некротическом энтероколите у доношенных новорожденных//АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ. Сборник материалов XXIV конгресса педиатров России к 150-летию Г.Н. Сперанского с международным участием (Москва, 3-5 марта 2023 г.), стр. 123.

## СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

<b>НЭК</b>	- некротический энтероколит
<b>НЭК+Сепсис</b>	- некротический энтероколит с септическим осложнением
<b>КС</b>	- кесарево сечение
<b>ЕР</b>	- естественные роды
<b>ЖКТ</b>	- желудочно-кишечный тракт
<b>ГБН</b>	- гемолитическая болезнь новорожденных
<b>ВУИ</b>	- внутриутробная инфекция
<b>ЗВУР</b>	- задержка внутриутробного развития
<b>ЦНС</b>	- центральная нервная система
<b>УЗИ</b>	- ультразвуковое исследование
<b>ИФА</b>	- иммуноферментный анализ
<b>ЭПО</b>	- эритропоэтин
<b>O<sub>2</sub></b>	- кислород
<b>NO</b>	- оксид азота
<b>eNOS</b>	- эндотелиальная синтаза оксида азота
<b>iNOS</b>	- индуцибельная синтаза оксида азота
<b>nNOS</b>	- нейрональная синтаза оксида азота
<b>NO<sub>2</sub></b>	- нитриты
<b>NO<sub>3</sub></b>	- нитраты
<b>NO<sub>c</sub></b>	- сумма нитратов и нитритов
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	- ионы кальция
<b>HGB</b>	- гемоглобин
<b>HCT</b>	- гематокрит
<b>WBC</b>	- лейкоциты
<b>RBC</b>	- эритроциты
<b>Tbil</b>	- общий билирубин







Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в «\_\_» часов на заседании Диссертационного совета ЕД 2.27, действующего на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Адрес: AZ 1022, г. Баку, Ул. А.Гасымзаде, 14 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте Азербайджанского Медицинского Университета (<http://www.amu.edu.az>)

Автореферат разослан по соответствующим адресам «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года.

Подписано в печать: 15.02.2024

Формат бумаги: 60 x 84 1/16

Объем: 37782 символов

Тираж: 100