

SEPSİSİN PATOGENEZİNDƏ VƏ DİAQNOSTİKASINDA ANTİMİKROB PEPTİDLƏR VƏ SİTOKİNLƏRİN PROQNOSTİK QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Kərimova N.T.

*Azərbaycan Tibb universiteti, Biokimya kafedrası,
K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu*

Tədqiqatın məqsədi sepsisin patogenezi və diaqnostikasında antimikrob peptidlərin (AMP)-alfa-defensinlər və sitokinlərin (İL-6 və İL-8) rolunu öyrənməkdir. Müayinələr Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun immunoloji laboratoriyasında İFA metodu ilə Elisys UNO-Human İFA tam avtomat analizatorunda aparılmışdır. Yenidoğulanlar 3 qrupa ayrılmışdır: I qrupa vaxtından qabaq doğulan 17 yenidoğulan xəstə, II qrupa vaxtında doğulan 33 yenidoğulan xəstə, III qrupa şərti sağlam qrupa daxil olan 30 xəstə daxil edilmişdir. Hal-hazırda vaxtından əvvəl və vaxtında doğulmuş uşaqlarda sepsisin erkən diaqnostikasında əsas rol AMP-Defensinlər, sitokinlər tutur. AMP-Defensinlərin, sitokinlərin təyini müxtəlif hestasiya yaşlı vaxtından əvvəl və vaxtında doğulan uşaqlarda sepsisin gedişinin, infeksiyon prosesin ağırlığının proqnozlaşdırılmasına imkan yaradır.

Açar sözlər: sepsis, vaxtından əvvəl və vaxtında doğulanlar, AMP, sitokinlər.

Sepsis, infeksiyaya qarşı immun reaksiyanın tənzimləyici mexanizmlərinin pozulması nəticəsində baş verən kliniki sindromdur [1]. Geniş yayılmış toxuma zədələnməsinə gətirib çıxaran çoxsaylı patobioloji proseslərlə səciyyələnir. Septiki şok və poliordan çatışmazlığı da daxil olmaqla, müxtəlif ağırlıq dərəcəsinə malik kliniki sindromlar spektrini əhatə edir [2]. Dünyada sepsis uşaqlar arasında xəstələnmə və ölümün aparıcı səbəbini təşkil edir. Neonatal sepsis (NS) vaxtında doğulan və vaxtından qabaq doğulan uşaqlar arasında üstünlük təşkil edən əsas xəstəliklərdən biridir [3]. Uşaqlara qulluq sahəsində müəyyən nailiyyətlər əldə edilsə də, iltihabın kəskinləşmə dərəcəsinin azalması və xəstə uşaqların sağalma ehtimalının artmasına baxmayaraq neonatal sepsis problemi tam həllini tapmamışdır. Bu problemə əsasən, çox az kütləli yenidoğulmuşlarda (<1500qr) rast gəlinir. NS-nin simptom və əlamətləri qeyri-spesifik olub, hipertermiya və ya bədən temperaturunun düşməsi, respirator distress sindromu, sianoz və apnoe tutmaları, hipotoniya, qıcolma, hepatomeqaliya, naməlum mənşəli sarılıq, əmmə refleksinin zəif olması kimi hallarla təzahür edə bilər.

Yoluxucu xəstəliklər yenidoğulmuş uşaqların ölümünün aparıcı səbəblərindən biridir [4-7]. Hər il dünyada 7 mln-a yaxın neonatal infeksiyalar qeydə alınır ki, bu da 600 mindən

artıq uşağın ölümünə səbəb olur [8]. Neonatal ölüm strukturunda bütün ölümcül nəticələrin təxminən üçdə biri infeksiyaların payına düşür [4]. Bu baxımdan, anadangəlmə immunitetin genlərinin polimorfizmi hüceyrə reaksiyalarının bütün spektri üçün həlledici və xəstəliyin proqnozlaşdırılması üçün çox az əhəmiyyət kəsb etmir. Onların azalmış aktivliyi, tədqiqatın göstərildiyi kimi, yüksək yaşlılıq riski ilə əlaqələndirilir [9, 10]. Yenidoğulmuşlarda sepsisdə patogenlərin aradan qaldırılmasında əsas rol ənənəvi olaraq adaptiv toxunulmazlıq hüceyrələri olan T və β -linfositlərdir [11, 12, 13]. Sepsisdə immunosupressiyanın səbəblərindən biri immunitet sisteminin hüceyrələrinin apoptozunun aktivləşdirilməsidir [13,14]. Proqramlaşdırılmış məhvə məruz qalmış həzm traktının epitel hüceyrələri, bu da bağırsağ mikroflorasının qan dövranına ötürülməsinə kömək edir, bu da öz növbəsində xəstənin vəziyyətini və xəstəliyin proqnozunu (septik şok, ikincil infeksiyalar və s.) bir sıra hallara gətirib çıxarır [15].

Antimikrob peptidlər (AMP) immun sistemin anadangəlmə humoral, qeyri-spesifik amillərinə aid olub, orqanizmin bakteriyalardan, patogen mikroblardan, göbələklərdən və viruslardan mühafizəsini təmin edir [16]. Onlar əsasən neytrofillərin lizosomunda yerləşir və geniş bioloji aktivliyə malik olub, makrofaqların, neytrofillərin, dentrid hüceyrələrinin

hemotaksisini, tosqun hüceyrələrin deqranulyasiyasını stimül edir. Bu hüceyrələr patogenlər, iltihablaşmış hüceyrələr tərəfindən əmələ gələn konservativ molekullarını tanımaq qabiliyyətinə malikdirlər. İmmun sistemin bu hüceyrələri “təhlükəli molekul” ilə rastlaşdıqda hemokin sintez edirlər. Bu hemokinlər hüceyrələri iltihab ocağına yönəltməklə faqositlərin, sitostatik hüceyrələrin, sitokinlərin həmçinin AMP-lərin birgə köməyi ilə təhlükəni aradan qaldırırlar [17-19]. AMP-lər yüzə qədər amin turşu qalığının birləşməsindən əmələ gələn xırda molekullu birləşmədir. AMP-lər bir-birindən qısa antipatik molekulların 10-50 amin turşuların yerləşməsinə görə fərqlənirlər. İnsanlarda AMP-nin 3 növü vardır:

1. Defensinlər;
2. Katelisinlər;
3. Histatinlər [19].

Son onilliklər nəticəsində əldə edilən məlumatlara əsasən defensinlər sepsisin laborator diaqnostikasında mühüm rol oynayır.

Defensinlər - anadangəlmə immunitetin əsas komponentlərindən biridir. Bu peptid molekul strukturunda olan 3 disulfid rabitəsi-nin yerləşməsindən və faza quruluşlarından asılı olaraq 3 yarımqrupa (tipə) bölünürlər: α , β , γ [19].

Defensinlər sepsisə səbəb olan bakteriyalara qarşı güclü antimikrob aktivliyə malikdir. Onlar qram (+) və qram (-) bakteriyaların çoxunu, göbələk və virusların isə bəzi növlərini məhv edə bilirlər.

Sitokin şəbəkəsi çoxlu sayda proteinlərdən və ya qlikoproteinlərdən ibarət olub, əsas etibarilə fəallaşmış leykositlərdə və monositarmakrofaq sistemində, həmçinin fibroblastlarda və endotel hüceyrələrində sintez edilir [20,21]. Sitokinlər orqanizm səviyyəsində immün, sinir, endokrin sistemlər arasındakı qarşılıqlı əlaqəni həyata keçirir və müdafiə reaksiyalarının tənzimlənməsində iştirak edir. [22,23].

Tədqiqatın məqsədi: Yuxarıda qeyd olunanlara əsaslanaraq tədqiqat işinin məqsədi sağlam və sepsisli xəstə yenidoğulanlarda AMP-Alfa-Defensinlərin, iltihabönü sitokin-

lərdən İL-6 və əks əlaqəli tənzimləyici sitokinlərdən İL-8 səviyyələrini müəyyən etmək, onlar arasında əlaqəni qiymətləndirməkdir.

Tədqiqatın material və metodları: Tədqiqata 80 yenidoğulan cəlb edilmişdir. Müayinələr K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun anesteziologiya, reanimasiya və intesiv terapiya şöbəsində sepsis diaqnozu ilə müalicə alan xəstə yenidoğulan üzərində aparılmışdır. Bunlar 3 qrupa bölünmüşdür:

- 1.VD 17xəstə.
2. VQD 33 xəstə.
- 3.Sağlam qrup 30 xəstə olmuşdur.

Sepsis xəstəliyi olan VQD yenidoğulanlarda 33 (54,5%) ,VD 17 (52,9) uşaqda ölüm ilə nəticələnmişdir.

Anamnestik məlumatlara əsasən uşaqların böyük əksəriyyəti yaşı 22-28-a qədər olan analardan doğulmuşdur.

Müşahidə və müayinələr xəstə klinikaya daxil olarkən və müalicənin sonunda aparılmışdır. Diaqnoz klinik baxış, əlavə müayinə üsulları və instrumental müayinələr əsasında qoyulmuşdur.

Müayinə olunan uşaqların ümumi vəziyyəti qiymətləndirilmişdir. Xəstəxanaya daxil olan uşaqların çəkili 900-4400qr, arasında tərəddüd etmişdir.

Xəstəxanaya daxil olan ananın yaşı (25,8 \pm 0,8), yenidoğulanların hestasiya yaşı (35,4 \pm 0,5), cəkisi (3166,1 \pm 87,1) olmuşdur.

Bundan əlavə, uşaqlara nevroloq, oftalmoloq, cərrah baxışı olmuşdur. Oftalmoloqun baxışızamanı VD2 xəstədə- 11,8% göz dibinə qansızma, DDL sindromu 3 xəstədə-17,6%, kəskin böyrək çatışmazlığı 2 xəstədə-11,8%, septiki şok 2 xəstədə-11,8%,VQD uşaqlarda oftalmoloqun baxışı zamanı 4 xəstədə- 12,1% göz dibinə qansızma, DDL sindromu 2 xəstədə-6,1%, kəskin böyrək çatışmazlığı 21 xəstədə-10,5%, septiki şok 1 xəstədə- 3,0%təşkil etmişdir.

Vaxtında süni mayalanma ilə doğulan 1 uşaq 5, 9% təşkil etmişdir,VQD 6 uşaqda-18,2% təşkil etmişdir.

Sağlam və sepsislə xəstə yenidoğulanların qan plazmasında AMP-alfa defensinlərin, IL-6 və IL-8 səviyyələrinin təyini.

| Parametrlər | Vaxtında doğulmuşlar | | p | Vaxtından qabaq doğulmuşlar | | p | p1 |
|---------------------|-------------------------|----------------------------|--------|-----------------------------|----------------------------|--------|-------|
| | Nəzarət qrupu (n=23) | I qrup (n=17) | | Nəzarət qrup (n=7) | II qrup (n=33) | | |
| alfa-defensin nq/ml | 48,4±1,3 (31,2-58,4) | 806,6±58,6 (397,2-1098) | <0,001 | 41,9±4,2 (25,8-58,4) | 740,3±40,1 (401,8-1076) | <0,001 | 0,771 |
| IL-6 p q/ml | 3,3±0,2 (1,7±5,6) | 51,7±5,3 (11,2±77,2) | <0,001 | 3,1±0,3 (3,8±2,1) | 50,7±3,2 (16,8±74,3) | <0,001 | 0,673 |
| IL-8 p q/ml | 11,8±0,37 (6,7±15,1) | 347,6±9,0 (236,3±398,4) | <0,001 | 12,3±0,4 (13,4±10,8) | 313, ±11,4 (134-396,1) | <0,001 | 0,202 |

Qeyd: Göstəricilər arasında fərqin standart dürüstlüyü:

1. p- kontrol qrup arasında fərq.
2. p1-əsas qruplar arasında fərq.

Tədqiqat zamanı I qrup qan serumundakı defensinlərin miqdarının (806,6±58,6 nq/ml) 16,6 dəfə, nəzarət qrupu ilə müqayisədə (48,4 ±1,3 nq/ml) artmışdır.

II qrupda 17,6 dəfə (740,3±40,1 nq/ml) nəzarət qrupu ilə müqayisədə (41,9±4,2 nq/ml) artdığı müəyyən edilmişdir.

I qrupda IL-6 miqdarı (51,7±5,3 p q/ml) müəyyən edilmiş, nəzarət qrupu ilə müqayisədə 17,4 dəfə artmışdır (3,3±0,2 p q/ml). II qrupda isə (50,7±3,2 p q/ml) nəzarət qrupu ilə müqayisədə (3,1±0,3 p q/ml) 1,06 dəfə artma müşahidə edilmişdir.

I qrupda IL-8 miqdarı (347,6±9,0 p q/ml) nəzarət qrupu ilə müqayisədə 21,8 dəfə (11,8 ±0,37 p q/ml), II qrupda isə 10,8 dəfə (313±11,4 p q/ml) nəzarət qrupu ilə müqayisədə (12,3 ±0,4 nq/ml) artmışdır.

Tədqiqatın nəticələri: Beləliklə, tədqiqatın nəticələrinə əsasən alfa-defensin, IL-6, IL-8-in səviyyəsi ilə sepsis arasında statistik dürüst əlaqə müəyyən edilmişdir. Markerlərin artan

konsentrasiyası sepsis zamanı diaqnostik əhəmiyyətə malikdir. Eyni zamanda, markerlər sepsisin ağırlıq dərəcəsini və proqnozunu qiymətləndirməkdə kömək edə bilər. Sepsis ilə vaxtında və vaxtından əvvəl doğulmuşlarda antimikrob peptidlərin miqdarının dəyişməsinə öyrənmək, onları sepsisin müalicəsində əlavə meyarlar kimi istifadə etməyə imkan verir. Defensinlər immun sistemi tərəfindən istehsal olunur, anadangəlmə immunitətdə mühüm rol oynayır. Buna əsaslanaraq demək olar ki, defensinlər yenidoğulmuşlarda immun çatışmazlığının dərəcəsini qiymətləndirməkdə istifadə edilə bilər. Yekun olaraq bir daha qeyd etmək lazımdır ki, defensinlər insan orqanizminin ən mühüm qoruyucu sistemidir və infeksiyanın qarşısını almaq üçün ilk maneədir.

Əldə edilmiş bütün məlumatlara əsasən IL-6 və IL-8 xəstəliyin patogenezinə mühüm rola malik olaraq sepsisin diaqnostikasında perspektiv markerlər kimi qəbul edilə bilər.

ƏDƏBİYYAT:

1. Bone R.C. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management // Clin Chest Med. 1996; 17:175-181. Abstrakt.
2. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // Pediatr Crit Care Med. 2005; 6:2-. Abstrakt.
3. Hornik C.P., Fort P., Clark R.H., Watt K., Benjamin D.K., Jr., Smith P.B., Manzoni P., Jacqz-Aigrain E., Kaguelidou F., Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight

- infants from a large group of neonatal intensive care units. // *Hum Dev.* 2012; 88 (Əlavə 2): S69–74. doi: 10.1016 / S0378-3782 (12) 70019.
4. . Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis / L. Liu, S. Oza, D. Hogan et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, No. 9966. – P. 430–40
5. Самсыгина, Г.А. Неонатальный сепсис: монография / Г.А. Самсыгина. – Москва: Педиатр, 2014. – 173 с
6. Сепсис у новорожденных ассоциирован с высоким риском смерти и развития тяжелых осложнений. Результаты метаанализа / С.Е. Бакхуйзен, Т.Р. Де Хаан, М.Д. Теюн и др. // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2015. – № 2. – С. 17-27.
7. Шабалов, Н.П. Неонатология: учебное пособие / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов: под ред. Н.П. Шабалова. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2016. – Т.2. – 733 с.
8. Serious bacterial infections in neonates: improving reporting and case definitions / S. Vergnano, A.C. Seale, E.J.A. Fitchet et al. // *Int. Health.* – 2017. – Vol. 9, No. 3 – P. 148-155
9. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock / C. Landell, A. Lepape, N. Voirin et al. // *Intensive care Med.* – 2010. – Vol. 36, No. 11. – P. 1859-1866.
10. Umlauf, V.N. Flow Cytometry in the Detection of Neonatal Sepsis / V.N. Umlauf, S. Dreschers, T.W. Orlikowsky // *International Journal of Pediatrics.* – 2013. – Vol. 2013. – 763191.
11. Hotchkiss, R.S. Immunosuppression in sepsis: novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach / R.S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Lancet Infect Dis.* – 2013. – Vol.13, No.3. – P. 260-68.
12. . Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection / G.T.J. van Well, L.A. Daalderop, T. Wolfs et al. // *Molecular and Cellular Pediatrics.* – 2017. – Vol. 4. – P. 4.
13. Boomer, J.S. The changing immune system in sepsis / J.S. Boomer, J. Green, R.S. Hotchkiss // *Virulence.* – 2014. – Vol. 5, No. 1. – P. 45-56.
14. Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches / S.L. Raymond, J.A. Stortz, J.C. Mira et al. // *Frontiers in Pediatrics.* – 2017. – Vol. 5. – P. 14.
15. Hotchkiss, R.S. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy / R.S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Immunology.* – 2013. – Vol. 13, No. 2. – P. 862-74
16. /Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины // *Теоретична медицина*, 2011, № 7, с.161-170.
17. /Лебедева О.П., Рудых Н.А., Полякова И.С. и др. Антимикробные пептиды - первая линия антиинфекционной защиты женских половых путей // *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация*, 2010, № 22, вып. 12, с. 25-30.
18. Эфендиев А.М., Азизова Г.И., Дадашова А.Р., Гусейнова Г.Р. -Эндогенные антимикробные пептиды при различных патологиях // *Azərbaycan Tibb jurnalı*, 2011, №4, Səh.115-122.
19. Алёшина Г.М., Кокряков В.Н., Шамова О.В., Орлов Д.С. и др. Современная концепция о антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета // *Медицинский академический журнал*, 2010, № 4, с.149-160.
20. /Vascular Endothelial Growth Factor B and 7ts signaling. Nathaniel Lai, Karanjit Puri, Brian Rodrigues *Front Cardiocisc. Med.* 2018, 5:39
21. Structure and function of vascular endothelial growth factor and its receptor system. Seong Ah-Park, M., SukJeong, Ki-Tae Ha and Se Bok Jong. *BMB Rep*, 2018. Feb; 51(2)73-78.
22. Benkoe T, Mechtler TP, Weninger M, et al. Serum levels of Interleukin-8 and gut-associated biomarkers in diagnosing necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Journal of Pediatric Surgery* 2014, 49(10), 1446-1451.
23. Reinsberg J, C.J. Dembinski, Dorn, D. Behrendt, P. Bartmann and H. van Der Ven. Determination of total interleukin-8 in whole blood after cell lysis. *Clin. Chem.* 200 046: 13 87 -1394.

РЕЗЮМЕ

Прогностическая оценка антимикробных пептидов и цитокинов в патогенезе и диагностике сепсиса

Керимова Н.Т.

*Кафедра Биохимии Азербайджанского Медицинского Университета,
Научно-Исследовательский Институт имени К.Фараджевой*

Ключевые слова: доношенные и недоношенные септические дети, АМФ-дефенсины, цитокины IL-6, IL-8.

Целью данного исследования явилось определение антимикробных пептидов (АМР)-альфа-дефенсинов, цитокинов (IL-6 и IL-8) в патогенезе и диагностике сепсиса. Обследования проводились в иммунологической лаборатории НИИ педиатрии методом ИФА на полностью автоматическом анализаторе Elisys UNO-Human IFA. Новорожденные с сепсисом были разделены на 3 группы: в I группу вошли 17 недоношенных новорожденных с сепсисом, во II группу - 33 пациента, родившихся недоношенными, в III группу - 30 пациентов, входящих в группу условно здоровых. В настоящее время цитокины АМР-дефенсины играют ключевую роль в ранней диагностике сепсиса у недоношенных и недоношенных детей. Определение АМФ-дефенсинов, цитокинов позволяет прогнозировать течение сепсиса, тяжесть инфекционного процесса у недоношенных детей и в срок разного гестационного возраста.

SUMMARY

Assessment of the prognosis of antimicrobial peptides and cytokines in the pathogenesis and diagnosis of sepsis

Karimova N.T.

*Department of chemistry of Azerbaijan Medical University.
Scientific-Research Institute of Pediatrics named after K.Y.Farajova*

Key words: sepsis, premature and premature births, AMP, immunocytokines.

Antimicrobial peptides (AMP) is to study the role of Alpha-Defensins, cytokines IL-6 and IL-8 in the pathogenesis and diagnosis of sepsis. Examinations were carried out in the immunological laboratory of the Scientific-Research Pediatric Institute by IFA method in Elisys UNO-Human IFA fully automatic analyzer. Newborns with sepsis were divided into 3 groups: group I included 17 newborns born prematurely with sepsis, group II included 33 patients born prematurely, group III included 30 patients in the conditionally healthy group. Currently, cytokines AMP-Defensins play a key role in the early diagnosis of sepsis in premature and premature infants. Determination of AMP-Defensins, cytokines allows to predict the course of sepsis, the severity of the infectious process in children born prematurely and on time of different gestational age.

Kərimova Nazilə Tələt qızı

*Azərbaycan Tibb universiteti, Biokimya kafedrası,
K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu
E-mail: etplaboratoriya@mail.ru*

*Redaksiyaya daxil olub: 11.01.2022
Çapa tövsiyə olunub: 14.01.2022.*