

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULAN UŞAQLARDA ATOPIK DERMATİTİN PROQNOZLAŞDIRILMASINDA İMMUNOLOJİ MARKERLƏRİN ROLU

Hacıyeva N.N.

Azərbaycan Tibb Universiteti, II uşaq xəstəlikləri kafedrası.

Tədqiqat işinin məqsədi vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda allergik patologiyaların formalaşmasında allerqomarkerlər PECAM, H4R və IgG1 prediktor kimi rolunu müəyyən etməkdir. Alınan nəticələr atopik xəstəliklərin proqnozlaşdırılmasında perinatal və neonatal risk faktorlarının öyrənilməsi ilə yanaşı ilk günlərdən immunoloji markerlərin təyin edilməsinin zərurətini vurğulayır. Göstərilən hər bir markerin erkən neonatal dövrdə səviyyəsi gələcəkdə atopik dermatit (AtD) formalaşan uşaqlarda diqər qruplara nisbətən daha yüksək olsa da, statistik dürrüst nəticə PECAM görə təyin edilmişdir. AtD ağırlıq dərəcəsinə görə isə H4R səviyyəsi daha yüksək informativliyə malikdir və xəstəliyin ağırlığının prediktiv markerləri kimi istifadəsi tövsiyə olunur.

Açar sözlər: atopik dermatit, allergiya, IgG1, H4R, PECAM (CD31).

Son ədəbiyyat məlumatlarına görə patoloji prosesləri bütövlükdə idarə edən perinatal faktorlar dölün orqan və sistemlərinin inkişafını, differensiasiyasını pozur və müxtəlif patologiyaların, o cümlədən allergiyanın inkişafına şərait yaradır [1,2]. Allergik xəstəliklər arasında daha erkən biruzə verilən patologiyalardan biri olan atopik dermatit (AtD) bütün yaş qruplarına təsir edə bilən ümumi xronik iltihablı bir dəri xəstəliyidir. Bu pasiyentlərin həyat keyfiyyətinə dramatik təsir ilə xarakterizə olunur və atopik marşın yaranmasına səbəb olur [3]. Xüsusən immun sistemi tam formalaşmamış vaxtından əvvəl doğulanlar bu xəstəliyə daha həssasdırlar. Bütün bu sadalanan dəlillər AtD-in qarşısının alınmasına doğru aparılan tədbirlərin böyük əhəmiyyət kəsb etdiyini bir daha sübut edir [4].

Müşahidələr göstərir ki, qeyri-spesifik immun faktorların yenidoğulanlarda miqdarı, onların immun reaksiyalarda iştirak etmə aktivliyi və bunun effektivliyi bir çox amillərdən asılı olur. Son illər allerqo-immunoloji proseslərin diaqnostikasındadaha həssasmolekulyar markerlərİgG1, H4R, PECAM (*platelet endothelial cell adhesion molecule*; digər adı - CD31, *cluster of differentiation 31*)hesab edilir [5,6].

Tədqiqat işinin məqsədi vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda allergik patologiyaların formalaşmasında allerqomarkerlərin prediktor kimi rolunu araşdırmaqdan ibarətdir.

Tədqiqatın material və metodları.

Müayinəyə cəlb edilən 114 nəfər vaxtından əvvəl doğulan uşaq əsas, müqayisə və nəzarət qrupu olmaqla 3 əsas qrupa bölünmüşdür. AtD formalaşan 48 uşaq əsas qrupu, digər allergik patologiyalar formalaşan 47 uşaq müqayisə qrupunu, 19 şərti sağlam uşaq isə nəzarət qrupunu təşkil etmişdir.

Yenidoğulanlarda həyatının 1-3-cü sutkasında periferik qandan götürülən rutin qan nümunəsi ilə yanaşı, ABS istehsalı olan (PENINSULA LABORATORİES İNC.) İgG1, H4R, CD31molekulyar markerlər immunoferment metodu ilə təyin olunmuşdur. Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri biostatistikanın variyasiya, diskriminant, dispersiya, korrelyasiya, ROC-analiz və reqressiya üsullarının tətbiqi ilə EXCEL-2019 və SPSS-24 proqramlarında aparılmışdır.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi.

Vaxtından əvvəl doğulanlarda allergik xəstəliklər zamanı genetik markerlərin səviyyəsinin statistik əhəmiyyətli fərqi qeyd edilməmişdir.

Son illərin dövrü ədəbiyyatında müəyyən edilmişdir ki, respirator, qastrointestinal, immun və sinir sistemin funksiyasında əhəmiyyətli olan H4R (H110) reseptor genetik marker 18 gendə lokalizasiya olunub. H4R markerinin molekulyar funksiyası G protein coupled reseptorunun vasitəçisi kimi, allergik

xəstəliklər zamanı eozinofillərdə və sümük iliylində müşahidə edilən ekstraselular siqnal-ları hüceyrəyə ötürməkdir [7,8]. İstənilən pa-tologiyanın erkən inkişaf dövründə patoloji prosesin hüceyrələrdə deyil, ekstraselyular matriksdə baş verdiyini nəzərə alaraq H4R genetik markerini tədqiqatımıza daxil etmək bizdə maraqlıdır. Aparılan tədqiqat za-manı müəyyən olundu ki, allergik proseslərin genetik markeri H4R-ün səviyyəsi əhəmiy-yətli dərəcədə dəyişmişdir ($p_{ku}=0,668$ (cədvəl 1).

CD31 hüceyrə adgeziya sisteminin məlum 3 növündən (inteqrinlər, selektinlər və im-munoqlobulinlər) immunoqlobulinlərə bənzər adgeziya sistemin markeridir. CD31 endotel tərəfindən sintez olunur və immun sistem hü-ceyrələrinin struktur-metabolik adgeziya mo-lekuludur. İmmuno-allergoloji proseslərə ca-vab verən hüceyrələrin sensorudur [9,10]. Bu marker həm də immunoloji toleranqlıq, im-mun yaddaş, ətraf mühit faktorlardan müda-fiə mexanizmində iştirak edir. Bu membran

zülalı hüceyrələri digər hüceyrələr və hüceyrə matriksi ilə əlaqələndirir. Statistika hesablamaların nəticələrindən aydın olur ki, görə CD31-in miqdarı müqayisə ($15,48 \pm 2,64$ mq/L) və əsas qrupda ($20,86 \pm 8,60$ mq/L), nəzarət qrupuna ($5,93 \pm 2,31$ mq/L) nisbətən müvafiq ola-raq 2,6 dəfə və 3,5 dəfə artmağa meyl edir.

IgG (Fc μ) ig G üçün reseptordur, humoral markerdir, faqositoza prosesinə həssasdır. IgG -immunoglobulin G “yad” cisimləri yadda saxlamaq üçün immun sistemi hüceyrələri tərəfindən sintez olunan maddədir və normal immun cavab reaksiyasının bir hissəsidir [10]. Allergik iltihabda həll edici rol oynadığına dəlalat edən IgG1-in miqdarının müqayisə və əsas qrupda artımı müşahidə edilir və müvafiq olaraq 79,8% və 51,9% təşkil edir.

Aparılan hesablamalardan müəyyən olun-du ki, CD31 ($p_{ku}=0,091$) və G1-in ($p_{ku}=0,646$) miqdarı AtD inkişaf edən uşaqlarda erkən neonatal dövrdən yüksəlməsi aydın nəzərə çarpır.

Cədvəl 1.

Vaxtından əvvəl doğulanların qanında allerqomarkerlərin miqdarı

Göstəricilər	Qruplar	n	M	m	Min	Max	P _F	P _{ku}
CD31, mq/L	Nəzarət	3	5,93	2,31	1,34	8,64	0,545	0,091
	Müqayisə	11	15,48	2,64	1,88	33,41		
	Əsas	12	20,86	8,60	0,78	111,29		
H4R, mq/L	Nəzarət	1	1,4				0,768	0,668
	Müqayisə	15	12,4	3,6	0,64	34,55		
	Əsas	15	12,2	4,0	0,29	34,64		
IgG1, mq/L	Nəzarət	2	37,0	15,0	21,98	51,97	0,652	0,646
	Müqayisə	10	66,5	13,4	18,66	130,72		
	Əsas	12	56,2	13,1	11,63	164,29		

Vaxtından əvvəl doğulmanın çoxsaylı sə-bəblərindən biri də məhz, xroniki iltihabi pro-sesdir. CD31 leykositlərin transmiqrasiyasına səbəb olaraq vaxtından əvvəl doğuşun poten-sial risk faktorudur. CD31 AtD olan uşaqların qanında yüksək səviyyəsi belə bir qənaətə gə-tirir ki, hamiləliyin vaxtından əvvəl pozul-masına səbəb olan perinatal iltihabi proseslər eyni zamanda AtD formalaşdırın risk amili kimi də qəbul oluna bilər.

Tədqiqat zamanı araşdırdığımız marker-lərin AtD ağırlıq dərəcəsinə təsiri öyrənil-di. Vaxtından əvvəl doğulan və AD formalaşan

uşaqlarda xəstəliyin klinik ağır gedişində H4R ($p_{ku}=0,185$) və G1-in miqdarının ($p_{ku}=0,508$) artmağa meyli olduğu müşahidə edilir. HR H4-ün miqdarı ($p_{ku}=0,185$) orta ağır qrupda $11,0 \pm 4,7$ mq/L ($1,22-34,64$ mq/L), ağır klinik gedişdə isə $34,0 \pm 0,0$ mq/L ($33,7-34,01$ mq/L) və G1-in miqdarı, müvafiq olaraq $45,8 \pm 10,2$ mq/L ($11,63-110,32$ mq/L) və $89,6 \pm 74,7$ mq /L ($14,81-164,29$ mq/L) təşkil edir.

Alınan nəticələrə əsaslanaraq, qeyd etmək lazımdır ki, AtD-in ağırlıq dərəcəsinə görə statistik əhəmiyyət kəsb edən marker H4R olmuşdur ($p=0,185$) (cədvəl 2).

Vaxtından əvvəl doğulanlarda genetik markerlərin miqdarının AD-in ağırlıq dərəcəsinə görə dəyişməsi

Göstəricilər	Qruplar	n	M	m	Min	Max	P _F	P _{ku}
CD31, mq/L	yüngül	1	6,24				0,801	0,414
	orta ağır	9	24,37	11,36	0,78	111,29		
	ağır	2	12,36	0,46	11,90	12,81		
H4R, mq/L	yüngül	3	1,6	0,7	0,29	2,87	0,050	0,185
	orta ağır	10	11,0	4,7	1,22	34,64		
	ağır	2	34,0	0,0	33,97	34,01		
IgG1, mq/L	yüngül	1	82,2				0,428	0,508
	orta ağır	9	45,8	10,2	11,63	110,32		
	ağır	2	89,6	74,7	14,81	164,29		

Beləliklə, alınan nəticələr AtD prognozlaşdırılmasında perinatal və neonatal risk faktorlarının öyrənilməsi ilə yanaşı ilk günlərdən immunoloji markerlərin təyin edilməsinin zərurətini vurğulayır. Erkən neonatal dövrdə öyrənilən patogenetik əsaslı sitokinlərin səviyyəsi gələcəkdə AtD formalaşan uşaqlarda

digər qruplara nisbətən daha yüksək olsa da, statistik düstür nəticə CD31 görə təyin edilmişdir. AtD ağırlıq dərəcəsinə görə isə H4R səviyyəsi daha yüksək informativliyə malikdir və xəstəliyin ağırlığının prediktiv markerləri kimi istifadə oluna bilər.

ƏDƏBİYYAT:

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016; 387 (10023): 1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(1515)00149-X.
2. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. British J Dermatol. 2014; 170: 501.
3. Global atlas of allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.
4. Mehta P, Miszta P, Rzodkiewicz P, Michalak O, Krzeczynski P, Filipek S. Enigmatic Histamine Receptor H4 for Potential Treatment of Multiple Inflammatory, Autoimmune, and Related Diseases. Life (Basel). 2020. Apr 24;10(4):50. doi: 10.3390/life10040050
5. Thurmond R.L. The histamine H4 receptor: From orphan to the clinic. Front. Pharmacol. 2015, 6, 65.
6. Ehling, S, Rossbach K, Dunston SM, Stark H, Baumer W. Allergic inflammation is augmented via histamine H4 receptor activation: The role of natural killer cells in vitro and in vivo. J. Dermatol. Sci. 2016,83, 106–115.
7. Grosicki M, Kieć-Kononowicz K. Human eosinophils potential pharmacological model applied in human histamine H4 receptor research. Curr. Med. Chem. 2015, 22, 2087–2099.
8. De Benedetto A, Yoshida T, Fridy S, Park JE, Kuo IH, Beck LA. Histamine and Skin Barrier: Are Histamine Antagonists Useful for the Prevention or Treatment of Atopic Dermatitis? J. Clin. Med. 2015, 4, 741–755.
9. Early M, Schroeder WG, Unnithan R, Gilchrist JM, Muller WA, Schenkel A. Differential effect of Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM-1) on leukocyte infiltration during contact hypersensitivity responses. 2017. PeerJ 5:e3555. doi.org/10.7717/peerj.3555

10. Lobner E, Traxlmayr MW, Obinger C, Hasenhindl C. The crystallizable fragment (Fc) of the immunoglobulin class G (IgG) is a very attractive scaffold for the design of novel therapeutics due to its quality of uniting all essential antibody functions. Immunol Rev. 2016 Mar;270(1):113-31. doi: 10.1111/imr.12385. Engineered IgG1-Fc--one fragment to bind them all.

РЕЗЮМЕ

Роль иммунологических маркеров в прогнозировании атопического дерматита у недоношенных детей

Гаджиева Н.Н.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра детских болезней II

Ключевые слова: атопический дерматит, аллергия, IgG1, H4R, PECAM (CD31).

Целью исследовательской работы явилось изучение предикторной роли аллергомаркеров PECAM, H4R и IgG1 при формировании аллергических патологий у недоношенных детей. Полученные результаты подчёркивают необходимость определения иммунологических маркеров с первых дней жизни наряду с изучением перинатальных и неонатальных факторов риска при прогнозировании атопических болезней. Будучи более высоким у детей, с формирующимся в будущем АтД в сравнении с другими группами детей, уровень каждого из указанных маркеров в неонатальный период определён в отношении статистически выверенного результата PECAM. Уровень H4R обладает более высокой информативностью в отношении степени тяжести АтД и, таким образом, рекомендуется к использованию в качестве предиктивного маркера тяжести заболевания.

SUMMARY

The role of immunological markers in predicting atopic dermatitis in premature infants

Hacıyeva N.N.

Azerbaijan Medical University, Department of Children Diseases

Key words: atopic dermatitis, allergy, IgG1, H4R, PECAM (CD31).

The aim of the research work was to study the predictor role of the PECAM, H4R and IgG1 allergomarkers in the formation of allergic pathologies in premature infants. The obtained results emphasize the need to determine immunological markers from the first days of life, along with the study of perinatal and neonatal risk factors in predicting atopic diseases. Being higher in children with a developing AtD in comparison with other groups of children, the level of each of these markers in the neonatal period is determined in relation to the statistically verified result of PECAM. The level of H4R is more informative with respect to the severity of AtD and is therefore recommended for use as a predictive marker of disease severity.

Hacıyeva N.N.

Azərbaycan Tibb Universiteti

E-mail: nurangizhaciyeva@gmail.com

Redaksiyaya daxil olub: 14.04.2020

Çapa tövsiyə olunub: 15.04.2020

Rəyçi: dos., t.e.d. Hacıyeva A.S.