

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULAN UŞAQLARDA SEPSİS ZAMANI ANADANGƏLMƏ İMMUNİTETİN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Əfəndiyeva M.Z., Qasımova E.A., Ağayeva X.A., Əşrəfova K.N.
K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

Tədqiqatın əsas məqsədi vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda sepsis zamanı qan zərdabında sitokinlərin (İL-1β, İL-6, TNF-α, İNF-α, İNF-γ), səviyyəsində baş verən dəyişiklikləri təyin etmək və bu göstəricilərin patogenetik, proqnostik əhəmiyyətini öyrənməkdən ibarətdir. Müayinəyə 36 nəfər sepsisli vaxtından əvvəl doğulan körpə cəlb olunmuşdur. Nəzarət qrupunu 25 şərti sağlam vaxtından əvvəl doğulan təşkil etmişdir. Anadangəlmə immunitətdə sepsis zamanı aşkar edilən dəyişikliklər sitokin göstəriciləri arasında disbalansın (interleykin İL-1β, İL-6, TNF-α, səviyyəsinin yüksəlməsi fonunda İNF-α, İNF-γ sintezinin azalması) inkişafı və immun cavabın effektor funksiyasının azalması ilə səciyyələnmişdir. Alınan elmi nəticələr vaxtından əvvəl doğulanlarda sepsisin patogenezinin yeni mexanizmlərini aşkar etməyə və immun korreksiya müalicəsinin işlənilməsinə imkan verir.

Qanda sirkulyasiya edən ferritin markerinin yüksəlməsi vaxtından əvvəl doğulanlarda infeksiyon prosesinin inkişafını, onun intensivliyinin göstərir.

Açar sözlər: vaxtından əvvəl doğulan uşaqlar, sepsis, sitokinlər.

Vaxtından əvvəl doğulanlar (VƏD) pediatriyanın aktual tibbi-sosial problemlərindən biridir. ÜST məlumatlarına görə hər il dünyada 1.5mln. yaxın vaxtından əvvəl doğuşlar qeydə alınır. VƏD körpələrin tezliyi müxtəlif ölkələrdə 5-18% arasında tərəddüd edir: Rusiyada 4-16% təşkil edir ki, bunlarında 80% 32-36 həftəsiyə həftəsində doğulan körpələrin payına düşür, ABŞ-da bu göstərici 9,62%, Avropanın inkişaf etmiş ölkələrində 5%, Afrikanın bir sıra ölkələrində isə bu rəqəm 18%-ə çatır. VƏD xüsusilə, çox az çəki və ekstremal az çəki ilə doğulan uşaqların reanimasiya və intensiv terapiyasında əldə edilən nailiyyətlərə baxmayaraq bu kontingent uşaqlar arasında kritik vəziyyətlər və poliorqan çatışmazlığı nəticəsində baş verən letallıq hələ də yüksək səviyyədə qalmaqdadır və 26-37% təşkil edir.

Sağ qalan uşaqların 25-40%-də isə müxtəlif dərəcəli əlillik müşahidə edilir. Neonatal ölümün səbəbləri arasında ağır infeksiyalar aparıcı mövqe tutur (26-37%). Septiki şok zamanı VƏD ölüm halları 40-60%-ə qədər yüksəlir. Aydındır ki, VƏD uşaqlarda sepsisin yaranma riski onların anatomik-fizioloji xüsusiyyətləri, anada olan kəskin infeksiyaların mövcudluğu, xronik infeksiyaların kəskinləşməsi ilə digər tərəfdən isə immun reaksiyaların disfunksiyası, yetkinsizliyi ilə bağlıdır [1].

Elmi araşdırmalar göstərir ki, bütövlükdə VƏD uşaqların immun sisteminin fəaliyyəti

iltihabönu proseslərin iltihabəleyhinə yönələn proseslərdən üstünlüyü ilə xarakterizə olunur ki, bu da infeksiyanın generalizasiyasına, sistemli iltihab reaksiyalarının formalaşmasına səbəb olur və nəticədə bir sıra üzv və sistemlərin zədələnməsinə poliorqan çatışmazlığı sindromunun inkişafına gətirib çıxarır [2].

Bütövlükdə immun sistem biri-biri ilə qarşılıqlı əlaqədə fəaliyyət göstərən 2 komponentdən ibarətdir: anadangəlmə və adaptiv. Neonatal dövrdə adaptiv immunitet yetkin deyildir, onun mexanizmləri hələ formalaşmamışdır. Ona görə də bu dövrdə infeksiyadan müdafiə əsasən anadangəlmə immunitet vasitəsilə həyata keçirilir, infeksiyanın erkən mərhələsində patogenlərin eliminizasiyasının qarşısının alınmasını təmin edir.

Anadangəlmə immun sistem orqanizmin infeksiyaya qarşı müdafiəsini faqositoz və iltihabə istinad etməklə həyata keçirir, həmçinin, adaptiv immun cavabın aktivləşməsində də aparıcı rol oynayır. Anadangəlmə immunitetin vacib mexanizmlərindən biri sitokinlər şəbəkəsidir. Sitokinlər immun sistemin aktivləşdirilmiş hüceyrələri tərəfindən sintez olunur və kiçik molekullu zülal təbiətli mediatorlardır. Sitokinlər yüksək aktivliyə malik olduqlarından onların sintezi qısamüddətlidir və ciddi tənzimlənir. Sitokinlər immun sistemin hüceyrələrinin böyümə və differensiasiyasına, aktivləşməsinə təsir göstərir [3,4].

Sitokinlər kaskadına interferonlar, kolo-stimullaşdırıcı amillər, transformasiya edən böyümə faktorları, şiş nekrozu faktoru, interleykinlər, hemokinlər və digər mediatorlar daxildir.

Müasir dövrdə sitokin ailəsinə mənsub olan mediatorlardan hər tərəfli daha geniş tədqiq edilənlər interleykin və interferonlardır.

Son illər ədəbiyyatda perinatal infeksiyaların reallaşmasında, onun inkişafında sitokinlərin immun tənzimlənmə rolunu, onların diaqnostik və proqnoz əhəmiyyətini təsdiq edən xeyli elmi işlərə rast olunur [5,6]. Lakin VƏD uşaqlarda bu problemlə bağlı elmi araşdırmalar tək-təkdir, yəni bu sahədə öz həllini gözləyən məsələlər hələ də qalmaqdadır. Bu baxımdan sitokin göstəricilərinin kompleks tədqiqi, onlar arasında tarazlığının, qarşılıqlı əlaqələrinin təyin edilməsi VƏD uşaqlarda infeksiyanın generalizasiyasının yeni patogenetik mexanizmlərinin araşdırılmasına, həmçinin immun korreksiya terapiyanın işlənilməsinə imkan verir.

Tədqiqatın məqsədi. VƏD sepsis zamanı qan zərdabında sitokinlər (İL-1β, İL-6, TNF-α, İNF-α, İNF-γ) səviyyəsində baş verən dəyişiklikləri təyin etmək və bu göstəricilərin patogenetik və proqnoz əhəmiyyətini öyrənməkdən ibarətdir.

Tədqiqatın materialı və metodları. Nəzarət altında doğularkən bədən kütləsi 980-2400 qr, boyu 35-44sm, hestasiya yaşı 28-37 həftə olan 36 nəfər sepsis diaqnozu müəyyən edilən VƏD uşaq olmuşdur. Nəzarət qrupunu hestasiya yaşı 31-36 həftə olan 25 şərtisiz VƏD təşkil etmişdir. Diaqnoz qoyulmasında pediatrik sepsis üzrə beynəlxalq konfransın tövsiyələrindən (Goldstein B. et al. 2005) istifadə edilmişdir.

Müayinəyə cəlb edilmiş uşaqların hazırkı hamiləliyin və doğuşların gediş xüsusiyyətləri, əvvəlki hamiləliklərinin nəticələri haqqında

anamnestik məlumatlar toplanmış, analarda xroniki ekstragenital patologiyaların və urogenital infeksiyanın mövcudluğu dəqiqləşdirilmişdir. Rutin müayinələrlə yanaşı bakterioloji müayinələr, Rentgen müayinə, USM aparılmışdır. Qanda sitokinlərin (İL-1β, İL-6, TNF-α və İNF-α, İNF-γ, ferritinin) səviyyəsi ELİSA immun ferment üsulu ilə təyin edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Tədqiqat zamanı tərəfimizdən müəyyən edilmişdir ki, vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda sepsisin etiologiyasında üstünlük təşkil edən törədici qızılı stafilokokkdu: beləki, qanın bakterioloji müayinəsi zamanı 36,2% hallarda St.aureus, 4,8% hallarda Sr.epidermidus aşkar edilmişdir. Nəcisin bakterioloji müayinəsində 4,8% halda St.aureus; 1,6% halda Protey aşkar olunmuşdur.

Əldə edilən nəticələr parametrik (t-Styudent) və qeyri-parametrik (U-Uilkokson) metodlarla statistik təhlil olunmuşdur.

İnfeksiyanın rastgəlmə tezliyinin və lokalizasiyasının təhlili zamanı müəyyən edilmişdir ki, vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda sepsisin klinik manifestasiyası bir neçə iltihab ocağın yaranması ilə səciyyələnir: körpələrin 33,3%-də pnevmoniya, 11,1% irinli meningit, 8,32%-də osteomyelit, 5,5% isə nekrotik enterokolit inkişaf etmişdir. Körpələrin 70%-də orqanizmin 3 və daha çox sisteminin funksiyasının pozulması, yəni, poliorgan çatışmazlığı hallarda qeydə alınmış, eyni zamanda orqan və sistemlərin müxtəlif dərəcəli zədələnməsi sepsisin gedişinin ağırlığını müəyyən etmişdir. Neonatal sepsis zamanı qan serumunda sitokinlərin səviyyəsinin nəticələri cədvəl 1-də verilmişdir.

Aparılan tədqiqat nəticəsində sitokinlərin qan zərdabındakı səviyyələrində nəzarət qrupu ilə müqayisədə əhəmiyyətli dəyişikliklər müəyyən edilmişdir.

Cədvəl 1.

VƏD-da sepsis zamanı qanda hüceyrəarası mediatorların (pg/ml) və ferritinin səviyyəsi (mkg/l)

Göstəricilər	Əsas qrup	Nəzarət qrupu
İL-1β	14,2±0,25	0,6±0,3
İL-6,	44,0±0,15	4,25±0,2
TNF-α	160,2±2,5	4,36*±1,8
İNF-α	8,5±0,5	16,3±0,8
İNF-γ	1,5±0,4	10,8±0,9
Ferritin	55,2±2,2	34,4±4,1

Cədvəldən görüldüyü kimi iltihabönü sitokinlərin neonatal sepsisli uşaqlarda qan zərdbindəki səviyyəsi nəzarət qrupu ilə müqayisədə yüksək olmuşdur-İL-1 β 23,1 dəfə, İL-6 10,2 dəfə, TNF- α isə 36,4 dəfə artması qeydə alınmışdır ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,01$).

Aparılan bazis müalicə nəticəsində körpələrin ümumi vəziyyətinin dinamikada yaxşılaşması iltihabönü sitokinlərin səviyyəsinin tədricən azalması ilə müşayiəd edilmişdir.

Tərəfimizdən aparılan tədqiqat nəticəsində İL-1 β , TNF- α ilə ağır keçən, fəsadlaşan neonatal sepsis arasında düz korrelyasiya əlaqəsi ($r=0,41$; $p<0,01$ və müvafiq olaraq $r=0,43$) aşkar edilmişdir.

Beləliklə, iltihabönü interleykinlərin qan zərdbindəki yüksək səviyyəsi neonatal sepsis zamanı vaxtından əvvəl doğulanların ümumi vəziyyətlərinin ağırlıq dərəcəsi ilə korrelyasiya olunur, ona görə də bu markerlərin sepsisin erkən diaqnostikasında və gedişinin proqnozlaşdırılmasında informativ meyar kimi istifadə olunmasını perspektiv hesab etmək olar.

Qeyd edək ki, sepsisli VƏD uşaqlarda iltihabönü sitokinlərin qan serumundakı yüksək səviyyəsi, ferritin markerinin qanda artması ilə müşayiət edilmişdir ($55,2 \pm 2,21$ mkg/l).

Ferritin molekul kütləsi 440.000 KD olan zülaldır, orqanizmdə dəmir ehtiyatını qiymətləndirmək üçün istifadə olunur. Hesab edilir ki, ferritin göstəricisi toxumalarda dəmir çatışmazlığının ən erkən və real əlamətidir ki, bu da dəmir defisitli anemiyanın inkişafına zəmin yaradır. Hal-hazırda ferritin markeri immun-sistem hüceyrələrinin aktivləşdirilməsində, orqanizmin iltihab reaksiyalarında fəal iştirak edən zülal hesab olunur [7].

Aparılan araşdırma qan serumunda ferritinin yüksək konsentrasiyası infeksiyon prosesin erkən mərhələsində onun aktivliyini, digər tərəfdən isə orqanizmin infeksiyaya qarşı immun cavabın intensivliyini göstərir. Bu baxımdan VƏD sepsis zamanı iltihabönü sitokinlər kimi, ferritin göstəricisində diaqnostik meyar hesab etmək olar.

Yuxarıda qeyd olunduğu kimi anadangəlmə immunitetin vacib mexanizmlərindən biri də interferon (İFN) sistemidir. İnterferonlar zülal qrupudur, infeksiya əleyhinə və iltihab əleyhinə sitokinlərin kaskasında mühüm rol oynayırlar, orqanizmin bütün kompleks müdafiə reaksiyalarını formalaşdırır və tənzimlə-

yən təşkilatçı sistemi kimi xidmət etməklə, orqanizmin anadangəlmə və adaptiv immun sistemi arasında əlaqə yaradırlar [8].

Müəyyən edilmişdir ki, α İFN təsiri ilə NK hüceyrələri aktivləşir, bu da öz növbəsində İFN- γ -nın sintezini artırmaqla infeksiyaya qarşı immun cavabı sürətləndirir. Aparığımız araşdırma nəticəsində sepsisli VƏD sağlam uşaqlarda müqayisədə α və γ interferon göstəricilərinin qanda səviyyəsi dürüst aşağı olması müəyyən edildi (müvafiq olaraq 2 və 7 dəfə). Aparılan təhlil zamanı hestasiya yaşı 29-32 həftə, MSS-nin hipoksik-işemik zədələnməsi olan VƏD dinamikada γ -İFN aşağı produksiyası davamlı xarakter daşmışdır, POC sindrom klinik əlamətləri daha kəskin qabarıq təzahür etmişdir-2 körpədə irinli meningit, 2 təsadüfdə osteomyelit kimi ağırlaşmalar inkişaf etmişdir. Bu baxımdan VƏD infeksiyanın generalizasiyası zamanı qan serumunda γ -İFN aşağı səviyyəsi infeksiyon prosesin qeyri-qənaətbəxş gedişinin markeri sayıla bilər. Aparılan kompleks bazis müalicə fonunda klinik sağalma dövründə İFN- α və İFN- γ göstəricilərinin səviyyəsi yüksəlməyə meyilli olsa da normal həddə çatmamışlar. İnterferon statusunda baş verən dəyişikliklər VƏD sepsis zamanı makrofaqların sitostatik təsirinin, onların infeksiya əleyhinə immun cavabın reduksiyası kimi mühüm funksiyasının azalmasını təsdiq edir.

Beləliklə, VƏD uşaqlarda neonatal sepsis zamanı immunitetin anadangəlmə həlqəsində yaranan dəyişikliklər sitokin ailəsinə mənsub mediatorların tarazlığının pozulması, disbalansın inkişaf etməsi- iltihabönü interleykinləri İL-1 β , İL-4, TNF- α qan zərdbində səviyyəsinin yüksəlməsi fonunda İFN- α , İFN γ göstəricilərinin sintezinin azalması ilə xarakterizə olunur. Qeyd edilən disbalans hüceyrəarası mediatorların qarşılıqlı əlaqə zəncirində pozulmalara səbəb olur ki, nəticədə VƏD uşaqlarda infeksiya əleyhinə immun cavabın effektor funksiyasının zəifləməsinə, onun depresiyasına gətirib çıxarır.

Sitokinlər şəbəkəsində aşkar edilən müxtəlif istiqamətli immunoloji dəyişikliklər infeksiyanın generalizasiyasının patogenetik mexanizmlərindən birini təşkil edir və immun korreksiya terapiyanın optimallaşmasına imkan verir.

ƏDƏBİYYAT:

1. Vogen J., Chawan Poliboon S., Moller A et al. The global epidemiology of preterm birth// Best Pract. Res. Clin. Obstet. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018 Oct;52:3-12. doi: 10.1016/j. bpubgyn. 2018.04.003. Epub 2018 Apr 26.
2. Strunk T., İnder T., Wang X et al. Infection induced inflammation and cerebral injuring in preterm infants. Lancet Infect. Dis. 2014. 751-62.
3. Berrinc A., Chebbil L., Ben H. In hospital mortality of very preterm infant in T-unision neonatal intensive care unit prevalence and risk factors Tunis. Med, 2018, v.96, №2, p.884-887.
4. Деглярова М.В. Функциональное состояние иммунной системы новорожденных при физиологическом и осложненном течении неонатального периода и иммунной адаптации. Автор. дис. доктора медицинских наук, 2018, Москва.
5. Рагимова Н.Д. Прогностическое значение определения цитокинового статуса у новорожденных с неонатальными инфекциями. Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı, Vol.2, №2, 2016, с.89-99.
6. Левкова А.Ю., Афонин А.А. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета у новорожденных с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией. Ростовский Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Педиатрии. 2020.
7. Смирнова Л.А., Марцев С.П. Ферритин и его клиническое значение. Белорусский институт усовершенствования врачей, Институт биоорганической химии АН РБ, 2014.
8. Лиокий А.А., Жирков А.А. и др. Интерфероновый статус у здоровых и больных с инфекционно-воспалительного заболевания недоношенных детей. Автореферат на дис. канд. Мед. нук., Москва 2018.

РЕЗЮМЕ

Особенности врожденного иммунитета у недоношенных детей с сепсисом

Эфендиева М.З., Гасимова Е.А., Агаева Х.А., Ашрафова К.Н.
Научно-Исследовательский Институт им. К.Я. Фараджевой

Ключевые слова: недоношенные дети, сепсис, цитокины.

Основной целью исследования было выявление изменений сывороточных уровней цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , İNF- α , İNF- γ) у недоношенных детей при сепсисе и изучение патогенетической и прогностической значимости этих показателей. Обследовано 36 недоношенных детей с сепсисом. Контрольную группу составили 25 недоношенных здоровых новорожденных. Изменения врожденного иммунитета при сепсисе характеризовались развитием дисбаланса между цитокиновыми показателями (интерлейкины IL-1 β , IL-6, TNF- α , снижение синтеза İNF- α , İNF- γ на фоне повышенных уровней) и снижением эффекторных функций иммунного ответа. Полученные научные результаты позволяют выявить новые механизмы патогенеза сепсиса у недоношенных детей и разработать иммунокорректирующую терапию.

Повышенный уровень циркулирующего ферритина в крови свидетельствует о развитии инфекционного процесса и его интенсивности у недоношенных детей.

SUMMARY

The features of innate immunity in preterm babies with sepsis

Efendieva MZ, Gasimova E.A., Agaeva HA, Ashrafova KN.

Scientific-Research Institute named after K.Y.Faradjeva

Keywords: *preterm babies, sepsis, cytokines.*

The main goal of the study was the detection of changes in serum levels of cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- α , INF- γ) in preterm babies with sepsis and the study of pathogenetic and prognostic significance. 36 preterm babies have been examined. The control group consisted of 25 healthy preterm babies. Changes in innate immunity in sepsis were characterized by the development of an imbalance between cytokine indicators (interleukins IL-1 β , IL-6, TNF- α , inhibition of the synthesis of INF- α , INF-ions and other INF- γ) and decreasing immune response of effector function. The obtained scientific results allow to reveal new mechanisms of pathogenesis of sepsis in preterm babies and to develop immunocorrective therapy.

Elevated levels of circulating ferritin in the blood testifies the development of the infectious process and its intensity in preterm babies.

Qasimova Yeganə Aydın qızı

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu.

E-mail: doctor.qasimova@bk.ru

Redaksiyaya daxil olub: 12.05.2022

Çapa tövsiyə olunub: 24.05.2022.