

PERİNATAL ENSEFALOPATİYA FONUNDA PNEVMONİYA İLƏ AĞIRLAŞAN VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULMUŞ UŞAQLARDA ANTİMİKROB PEPTİDLƏRİN SƏVİYYƏSİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Abbasova Zahidə Nadir, Qaraeva Sabinə Zöhrab

Azərbaycan Tibb Universitetinin I Uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *perinatal ensefalopatiya, defenzin, laktoferrin, kalprotektin, fekal kalprotektin və katelsidin*

Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda infeksiyon ağırlaşmalar səhiyyəsinin aktual problemlərindən biridir. Vaxtından əvvəl doğulan körpələrdə immun sistemi tam formalaşmadığından onların infeksiyalara qarşı həssaslığı daha yüksək olur [1]. Embrional dövrdə immun sistemin inkişafı əsasən üçüncü trimestrdə tamamlandığından, 37-ci həftədən əvvəl doğulan uşaqlarda həm humoral, həm də hüceyrəvi immun cavab reaksiyalarında çatışmazlıqlar müşahidə olunur [2, 3]. Vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrin respirator traktının müdafiə funksiyaları tam inkişaf etmir, mukosiliar klirensin effektivliyi azalır, antimikrob peptid (AMP) sintez edən hüceyrələrin sayı azalır. Bu da aşağı tənəffüs yollarının infeksiyon ağırlaşmaları riskini artırır. İltihabəleyhinə immun sisteminin zəifləməsi nəticəsində ağciyərlərdə yaranmış infeksiyon proses xronik iltihaba və ağciyərlərin xronik patologiyalarına, xüsusilə də pnevmoniyaya səbəb olur [2, 4].

Pnevmoniya uşaqlarda infeksiyon xəstəliklərdən ölüm hallarının əsas səbəblərindən biridir. Hər il təxminən 1,2 milyard pnevmoniya qeydə alınır və bunların 1,4 milyonu, xüsusilə də aşağı və orta gəlirli ölkələrdə kəskin ağırlaşmalara səbəb olur. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatına görə, dünya üzrə hər on körpədən biri vaxtından əvvəl (erkən doğuş) doğulur. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda pnevmoniya 5 yaşdan aşağı uşaqlar arasında ölümün əsas səbəbi sayılır, bütün ölüm səbəbləri arasında isə 2-ci yerdə qərarlaşır [5]. Bu körpələrin infeksiyon amillərə qarşı yüksək həssaslığı infeksiyon xəstəliklərin və ağırlaşmaların yaranmasına səbəb olur. Bu səbəbdən infeksiyon xəstəliklər vaxtında doğulmuşlarla müqayisədə daha ağır keçir və bəzən də letal sonluqla nəticələnə bilər. İmmun cavabın çatışmazlığı, morfofunksional yetkinliksizlik sindromunun ən vacib komponentlərindən biridir və vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrdə infeksiyon xəstəliklərin, xüsusilə də pnevmoniyanın yüksək tezliyi və ağır gedişini əsaslandırır.

Neonatal pnevmoniya – yenidoğulmuşlarda ağciyərlərinin invaziv bakterial infeksiyasıdır. Erkən pnevmoniya yenidoğulmuşlarda doğulan zaman, ya da doğulduqdan bir neçə saat sonra yaranır və inkişaf edərək sepsisə səbəb ola bilər. Gecikmiş pnevmoniya isə 7 gündən sonra inkişaf edir və əksər vaxtı yalnız ağciyərlərlə məhdudlaşır. Pnevmoniyanın törədiciləri dölün və ya körpənin orqanizminə ananın doğuş yollarından və ya intensiv terapiya şöbələrindən daxil olur. Bunlara əsasən qram-müsbət koklar (streptokoklar, metisillinə həssas qızılı stafilokoklar və metisillinə rezistent qızılı stafilokoklar) və qram-mənfi çöplər (bağırsaq çöpləri, klebsiella və Proteus növləri) aid edilir. Geniş spektrli antibiotik terapiya alan uşaqlarda Pseudomonas, Citrobacter və Serratia kimi digər bakteriyalara da rast gəlinir. Bundan əlavə, sitomeqalovirus, sadə herpes virusu və göbələklər də (Candida və Aspergillus) da neonatal pnevmoniyaya səbəb ola bilər [6]. İspaniyada aparılmış bir araşdırmaya əsasən, vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda insan adenovirusu (HAdV) və insan parainfluenza virusu (HPIV) infeksiyalarına daha yüksək nisbətdə rast gəlinir, bu göstəricilər tam vaxtında doğulan uşaqlarla müqayisədə daha yüksək olmuşdur. Pnevmoniya əsasən 28 həftədən az hestasiya yaşına malik körpələrdə daha çox müşahidə olunur [7]. Neonatal pnevmoniyanın əsas səbəblərindən biri də perinatal ensefalopatiya və onun fonunda yaranmış infeksiyon ağırlaşmalar ola bilər. Bu hal xüsusilə, vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda daha çox müşahidə olunur. Perinatal ensefalopatiya zamanı infeksiyon ağırlaşmaların yaranma səbəblərinə mərkəzi sinir sisteminin struktur zədələnməsi də səbəb ola bilər. Bu zaman hematoensefalik baryerin pozulması nəticəsində mikroorqanizmlərin beyinə nüfuzu asanlaşır [8]. Perinatal ensefalopatiya zamanı hipoksiya və toxuma perfuziyasının pozulması toxumalarda oksigen çatışmazlığı ilə yanaşı yerli immun cavabın zəifləməsinə gətirib çıxarır. Qeyd etmək lazımdır ki, perinatal ensefalopatiya ilə vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda bağırsaq və

agciyərlərdə mikrobiomun pozulması, tez-tez invaziv tibbi prosedurların (ventilyasiya, venoz kateterizasiya) tətbiqi xəstəxanadaxili infeksiyalarının (Klebsiella, Pseudomonas, MRSA) inkişaf riskini artırır [9, 10].

Perinatal ensefalopatiya olan vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda həm anadangəlmə, həm də qazanılmış immunitetin zəifləməsi, infeksiyon ağırlaşmaların, xüsusilə də pnevmoniyanın inkişafına gətirib çıxarır. Vaxtında doğulan uşaqlar ilə vaxtından əvvəl doğulan uşaqlar arasında immun sisteminin inkişafı arasında fərq yalnız 1 il ərzində saxlanılır. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda limfositlərin mütləq miqdarı, T-helper limfositlərin isə nisbi miqdarı çox aşağı olur və bu nisbət doğulandan bir il müddətində aşağı olaraq qalır. Vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda yaranmış bu cür immunodefisit vəziyyət xəstəxanadaxili infeksiya, eləcə də ağır pnevmoniya riskini artırır [5].

Bu uşaqların müalicəsinin nəticələri tənəffüs funksiyalarının erkən və effektiv bərpasından, eləcə də müvafiq antibiotik terapiyadan istifadə etməklə sistemli və ağciyər iltihabının qarşısının vaxtında alınmasından bilavasitə asılıdır. Təəssüf ki, antibiotik preparatlarının seçimi demək olar ki, empirik olur və əsasən qan nümunələrinin bakterial analizi və antimikrob preparatlarına həssaslıq əsasında təyin olunur. Xəstəliyin vaxtında və düzgün diaqnostikası üçün spesifik biomarkerlərin olmaması düzgün müalicə planının tərtibində əsas maneə hesab edilir. Hazırda istifadə olunan biomarkerlər pnevmoniyanın digər xəstəliklərdən (məsələn, aterosklerotik lövhələr və insan immun çatışmazlığı virusu – HIV) fərqləndirilməsində kifayət etmir. Bu baxımdan son zamanlar pnevmoniyanın etiologiyasında və patogenezinə anadangəlmə immunitetin əsas hallarından olan antimikrob peptidlərinin (AMP) roluna xüsusi diqqət yetirilir [11, 12].

Perinatal ensefalopatiya olan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda yaranmış immun çatışmazlığı fonunda kalprotektin, laktoferrin, katelisin (LL-37) və defenzinlər kimi AMP erkən dövrdə anadangəlmə immun sisteminin həlledici maddələri olub, ilkin müdafiə zəncirində klinik əhəmiyyətli mühüm rol oynayırlar. AMP qram-mənfi, qram-müsbət bakteriyalara, mikobakteriyalara, göbələk və viruslara qarşı təsir göstərən geniş spektrli infeksiyaəleyhinə maddələrdir. AMP-lər mikroorqanizmlərin membranını zədələməklə yanaşı, eyni zamanda iltihab törədici və immunomodulyasiya funksiyalarına da malikdirlər. Bu peptidlərin virus və bakterial pnevmoniya törədicilərinin reseptor zülallarını yüksək

dəqiqliklə tanımaq qabiliyyəti onların diferensial diaqnostikada istifadəsini əsaslandırır. Bu isə öz növbəsində antibiotiklərin məqsədsiz istifadəsinin, onların toksik təsirlərinin və bakterial rezistentliyin qarşısının alınması baxımından böyük elmi-praktik əhəmiyyət kəsb edə bilər [10, 11]. Perinatal ensefalopatiya ilə vaxtından əvvəl yenidoğulmuşlarda infeksiyon ağırlaşmaların, xüsusilə də pnevmoniyanın patofiziologiyasında AMP arasında kalprotektinin, defenzinin, katelisinin və laktoferrinin roluna xüsusi diqqət yetirilir.

Perinatal infeksiya və iltihab zamanı amniotik mayədə, tənəffüs yollarında və mədə-bağırsaq sisteminə kalprotektinin səviyyəsinin yüksəlməsi müşahidə olunur, belə ki, infeksiya zamanı neytrofillərin aktivləşməsi nəticəsində kalprotektinin sintezi və sekresiyası sürətlənir. Bakterial infeksiya zamanı əsasən α - və β -defenzinlər immun cavabın yaranmasında iştirak edirlər və onların sintezi NF- κ B signal yolu ilə stimulyasiya olunur. Katelisin (LL-37) peptidinin ekspressiyası, əsasən TLR (Toll-like reseptorlar) signal yollarının aktivləşdirilməsi ilə tənzimlənir və bu proses təbii immun cavabın başlanmasında mühüm rol oynayır. Katelisin (LL-37) endotoksinlərin neytrallaşdırılmasında, immun modulyasiya funksiyalarında iştirak edir, TNF- α səviyyəsini azaldır, immun hüceyrələrin miqrasiyasını stimulyasiya edir və nəticədə ölüm riskini azaldır. Laktoferrin IL-6 və digər iltihab törədici sitokinlərin sintez və sekresiyasını tənzimləməklə immun balansın yaranmasında iştirak edir [12].

Vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda perinatal ensefalopatiya fonunda yaranmış pnevmoniyanın patogenezinə AMP-nin funksional xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi, həmin körpələrin müalicə və profilaktik tədbirlərinin təşkilində böyük elmi-praktik əhəmiyyət kəsb edə bilər.

Tədqiqat işinin məqsədi perinatal ensefalopatiya ilə vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda yaranmış pnevmoniya zamanı AMP-in səviyyəsinin öyrənilməsidir.

Material və metodlar. Tədqiqat işində 64 nəfər vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrin qan və nəcis nümunələri analiz edilmişdir. Tədqiqat kontingenti 3 əsas qrupa bölünmüşdür. I qrupa vaxtından əvvəl doğulmuş (Me=35,3 həftə; Q1=31; Q2=36) 15 nəfər praktik sağlam körpələr, II qrupa perinatal ensefalopatiya olan, lakin pnevmoniya və digər infeksiyalar ilə ağırlaşmamış 29 nəfər vaxtından əvvəl doğulmuş körpələr (Me=33,0 həftə, Q1=32,0; Q3=35,0), III qrupa infeksiyon və iltihabi mənşəli perinatal ensefalopatiya

olan və pnevmoniya ilə ağırlamış 20 nəfər vaxtından əvvəl doğulmuş körpələr (Me=30,0 həftə, Q1=28,0; Q3=32,5) daxil edilmişdir. Kontrol qrupunu 16 nəfər vaxtından doğulmuş (Me=38,1 həftə; Q1=37; Q3=40) praktik sağlam körpələr təşkil etmişdir.

Tədqiqata daxil olan yenidə doğulmuşların qan serumunda β -defenzinin (hBD-2; "Cloud-Clone Corp"), laktoferrinin ("Cloud-Clone Corp"), LL-37-nin ("Eastbiopharm") və kalprotektinin ("Eastbiopharm") konsentrasiyası immunoferment üsulu ilə analiz olunmuşdur. Bununla yanaşı, tədqiqata daxil olan körpələrin nəcisində fekal kalprotektinin ("Eastbiopharm") səviyyəsi də öyrənilmişdir. Qan və nəcis nümunələrinin analizi yenidə doğulmuş körpələrin ilk 3 günündə aparılmışdır. Statistik təhlildə qeyri-parametrik üsullardan biri olan Mann-Whitney U testi tətbiq edilmişdir. Əldə olunan nəticələr median, birinci (Q1) və üçüncü (Q3) kvartil, həmçinin $M \pm m$ (orta $\pm$ standart xəta), minimum və maksimum göstəricilərlə təqdim edilmişdir. Statistik hesablamalar SPSS-26 proqram paketi vasitəsilə aparılmışdır. Qruplar arasında göstəricilər üzrə fərqlər $p < 0,05$ səviyyəsində statistik cəhətdən əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

Alınmış nəticələr və müzakirəsi. Vaxtından əvvəl doğulan praktik sağlam körpələrin (I qrup) qanında kalprotektinin konsentrasiyası 13,2%,

$p = 0,049$ (Me=133,8 nq/ml; Q1=110,4; Q3=157,4; kontrol – Me=151,5; Q1=132,3; Q3=174,7), β 1-defenzinin konsentrasiyası 11,2%, $p = 0,038$ (Me=67,8 pq/ml; Q1=48,6; Q3=75,8; kontrol – Me=75,4; Q1=65,6; Q3=92,6), katelisinin konsentrasiyası – 40,4%, $p < 0,001$ (Me=3,19 mkq/ml; Q1=2,38; Q3=3,85; kontrol – Me=4,48; Q1=4,20; Q3=5,00) kontrolə nisbətən azaldığı halda, laktoferrinin konsentrasiyası isə əksinə 53,2% $p = 0,005$ (Me=1,18 mq/ml; Q1=0,86; Q3=1,33; kontrol – Me=0,77; Q1=0,67; Q3=0,87) kontrolə nisbətən statistik baxımdan əhəmiyyətli artmışdır. Eyni zamanda bu qrupda olan uşaqların nəcisində fekal kalprotektinin konsentrasiyasının 53,4%, $p < 0,001$ (Me=145,7 nq/ml; Q1=133,7; Q3=165,8; kontrol – Me=95,0; Q1=88,0; Q3=109,0) kontrolə nisbətən əhəmiyyətli artması müşahidə edilmişdir (cədvəl).

Cədvəldən göründüyü kimi, perinatal ensefalitlə doğulan və infeksiya ilə ağırlaşmayan körpələrdə (II qrup) defenzin β 1-in ($p = 0,158$) və kalprotektinin ($p = 0,271$) konsentrasiyası vaxtından əvvəl doğulan praktik sağlam uşaqlarla müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə dəyişməmiş, katelisinin konsentrasiyası isə – 40,8% ($p < 0,001$); fekal kalprotektinin – 53,3% ($p < 0,001$); laktoferrinin – 2,3 dəfə ($p < 0,001$) əksinə artmışdır (cədvəl).

Cədvəl.

Perinatal ensefalopatiya fonunda pnevmoniya ilə ağırlaşan vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda antimikrob peptidlərin səviyyəsi

Göstəricilər	Qruplar	N	M	m	95% Etibarlılıq intervalı		Min	Max	P _H
					Aşağı sərhəd	Yuaxrı sərhəd			
Hestasiya, həftə	Ensefalopatiya	29	32,8	0,4	32,0	33,6	27	36	1,000
	Ensefalopatiya + Pnevmoniya	20	30,3	0,7	28,9	31,6	25	36	
	Praktik sağlam	15	35,3	0,4	34,4	36,1	31	36	
	Kontrol	16	38,1	0,2	37,7	38,5	37	40	
Laktoferrin, nq/ml	Ensefalopatiya	29	2,44	0,11	2,22	2,67	1,65	3,58	<0,001
	Ensefalopatiya + Pnevmoniya	20	4,71	0,31	4,06	5,36	2,18	6,98	
	Praktik sağlam	15	1,07	0,09	0,87	1,27	0,45	1,78	
	Kontrol	16	0,74	0,04	0,66	0,83	0,37	0,94	
Katelisi-din, nq/ml	Ensefalopatiya	29	4,38	0,19	3,99	4,78	2,89	6,94	<0,001
	Ensefalopatiya + Pnevmoniya	20	6,57	0,32	5,90	7,24	3,67	9,18	
	Praktik sağlam	15	3,11	0,20	2,69	3,54	1,95	4,38	
	Kontrol	16	2,09	0,11	1,85	2,32	1,54	2,76	

Kalprotektin, nq/ml	Ensefelopatiya	29	155,0	10,4	133,6	176,4	102	334	<0,001
	Enseflopatiya + Pnevmoniya	20	576,1	33,1	506,8	645,3	294	798	
	Praktik sağlam	15	130,7	7,2	115,2	146,2	80,6	165,4	
	Kontrol	16	80,5	3,4	73,2	87,8	60,5	105,7	
β 1 defenzin nq/ml	Ensefelopatiya	29	79,0	4,0	70,8	87,2	53,8	129,8	<0,001
	Enseflopatiya + Pnevmoniya	20	215,1	20,2	172,8	257,4	105,6	455,4	
	Praktik sağlam	15	66,5	4,3	57,4	75,6	38,5	96,4	
	Kontrol	16	40,5	2,9	34,2	46,8	26,8	65,4	
Fekal kalprotektin, mkq/qr	Ensefelopatiya	29	224,9	9,6	205,3	244,5	138	310	<0,001
	Enseflopatiya + Pnevmoniya	20	540,5	37,8	461,3	619,7	295	883	
	Praktik sağlam	15	146,7	5,0	136,1	157,4	117,6	180,5	
	Kontrol	16	101,6	4,9	91,2	112,0	79	148	

Alınmış nəticələr göstərdi ki, perinatal ensefalopatiya ilə vaxtından əvvəl doğulan və pnevmoniya ilə ağırlaşan uşaqların qanında kalprotektinin konsentrasiyası – 4,1 dəfə, $p<0,001$ (Me=550,0; Q1=436,5; Q3=716,0), β 1-defenzinin konsentrasiyası 3,2 dəfə, $p<0,001$ (Me=218,5; Q1=138,3; Q3=226,5), katelisidinin konsentrasiyası – 2,0 dəfə, $p<0,001$ (Me=6,39; Q1=5,53; Q3=7,50), laktoferrinin konsentrasiyası – 4,0 dəfə, $p<0,001$ (Me=4,75; Q1=3,51; Q3=5,81), fekal kalprotektinin konsentrasiyası isə - 3,9 dəfə, $p<0,001$ (Me=564,0; Q1=401,0; Q3=633,0) vaxtından əvvəl doğulan praktik sağlam körpələrə nisbətən statistik baxımdan əhəmiyyətli artmışdır. Bu nəticələr perinatal ensefalopatiya olan, lakin pnevmoniya ilə ağırlaşmamış vaxtından əvvəl yenidoğulmuş körpələrlə (II qrup) müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir. Bu artım III qrupda kalprotektin üçün - 3,9 dəfə, $p<0,001$ (Me=140,0; Q1=116,0; Q3=165,0), β 1-defenzin üçün - 3,1 dəfə, $p<0,001$ (Me=70,3; Q1=63,8; Q3=88,1), katelisidinin üçün – 52,9%, $p<0,001$ (Me=4,18; Q1=3,78; Q3=4,68), laktoferrinin üçün – 2,1 dəfə, $p<0,001$ (Me=2,27; Q1=1,87; Q3=2,97), fekal kalprotektinin üçün isə - 2,6 dəfə, $p<0,001$ (Me=218,0; Q1=185,0; Q3=265,0) təşkil etmişdir.

Əldə edilən nəticələrə görə, vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqların qanında AMP-in, xüsusilə də defenzinin, katelisidinin və kalprotektinin konsentrasiyası vaxtında doğulan uşaqlara nisbətən azalmışdır. Bu da onu göstərir ki, vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda immun sistemi tam formalaşmamışdır və belə uşaqların infeksiya ilə yoluxma riski daha yükəkdir. Məlumdur ki, yenidoğulmuşlarda infeksiya ilə ilkin təmas xətlərində, xüsusilə də ağciyərlərin, bağırsaqların selikli və dəridə AMP ilkin immun müdafiə zəncirini təşkil edir. Vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqların ağciyərlərində AMP-in

səviyyəsinin aşağı olması patogen orqanizmlərlə mübarizənin qeyri-effektiv olmasına və pnevmoniyanın inkişafına səbəb ola bilər [11, 13].

Məlumdur ki, AMP daimi olaraq qanda dövr edir, asanlıqla plazmaya nəql edilir və orqanizmin potensial patogenlərə qarşı qeyri-spesifik immun müdafiəsini təmin edir. İmmun sisteminin digər komponentləri (məsələn, immunoqlobulinlər) ilə müqayisədə AMP-lərin üstünlüyü ondadır ki, onlar nisbətən az enerji sərf olunmaqla çox sürətlə sintez olunur. Bundan əlavə, onların amin turşusu zəncirinin qısa olması hədəf mikroorqanizmə sürətli çatmasını və hüceyrə membranı vasitəsilə effektiv diffuziyanı təmin edir. AMP-in əsas antimikrob təsir mexanizmi – mikroorqanizmin hüceyrə membranını zədələnməsidir. AMP bakteriya hüceyrəsinə daxil olaraq DNT-nin replikasiyasını, zülal sintezini, fermentlərin aktivliyini, hüceyrə bölünməsinə və metabolik prosesləri inhibisiya edirlər [13, 14].

Beta-defenzinlər və katelisidin (LL-37/hCAP-18) anadangəlmə respirator immun sisteminin effektor molekullarıdır. Defenzinlər 18–45 amin turşusu qalığı olan kation xarakterli AMP-lər olub, neytrofillər və digər immun hüceyrələrində ekspressiya olunur. İnsan da dörd β -defenzin növü mövcuddur: 1-dən 4-ə qədər β -defenzinlər (HBD). Bu defenzinlər keratinositlərdə və tənəffüs, mədə-bağırsaq və sidik-cinsiyyət sisteminin epitel hüceyrələrində infeksiya amillərinə cavab olaraq sekresiya olunurlar. HBD-2-nin sintezini əsasən iltihab törədici sitokinlər, bakteriya və göbəkəklərin lipopolisaxaridləri stimulyasiya edir [13].

Katelisidinlər – amfipatik müsbət yüklü peptidlər olub, insanın bir çox toxumlarında, o cümlədən dəri, ağciyərlər və mədə-bağırsaq və s. sistemin epitel hüceyrələrində sintez olunur. Onların sintezi infeksiya amilləri və D vitamini ilə fəallaşır [10, 13].

Bəzi AMP-in, o cümlədən defenzinlərin və katelisin hüceyrədə ekspresiyası və sekresiyası TLR reseptorları vasitəsilə baş verir. Ədəbiyyat məlumatları göstərir ki, vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqların həm qanında, həm immun hüceyrələrinin daxilində, eləcə də epitel hüceyrələrində, bioloji mayelərində və nəcisində AMP-in səviyyəsi vaxtında doğulan uşaqlara nisbətən aşağı olur. AMP-in bu nisbi defisiti vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda invaziv bakterial infeksiya riskini artırır [11, 13].

Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda həyatının ilk həftəsində fekal kalprotektinin yüksək nəticəsi bakterial mikrofloranın formalaşması ilə əlaqədar ola bilər, eyni zamanda neytrofil qranullarının və yaxud makrofaqların bağırsaq mənfəzinə transeptelial miqrasiyasının artmasını əks etdirir. Buna səbəb bağırsaqların selikli qişasının yetişməzliyi ilə əlaqədar bağırsaq keçiriciliyinin artmasıdır [14].

Vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda laktoferrinin səviyyəsinin vaxtında doğulanlara nisbətən daha yüksək olması doğuşdan sonra infeksiyaya qarşı cavabın fəallaşması və ya postnatal olaraq immun sisteminin aktivləşməsi ilə əlaqədar ola bilər. Buna həmçinin, perinatal və erkən postnatal stressin yüksək olması da səbəb ola bilər. Belə ki, vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlar anabətnində və doğuş zamanı daha çox stress amillərinə, infeksiya risklərə və hipoksiyaya məruz qala bilərlər. Bu da iltihab törədici sitokinlərin və anadangəlmə immun sisteminin aktivləşməsinə səbəb olur, nəticədə laktoferrin kimi neytrofil mənşəli zülalların səviyyəsi yüksəlir. Vaxtından əvvəl doğulan körpələrdə subklinik infeksiya və ya bətn daxili iltihab (məs., chorioamnionit, funisit) da laktoferrinin səviyyəsinin artmasına səbəb ola bilər. Doğuşdan sonra hepatositlərdə və ya neytrofillərdə də laktoferrin sintezi arta bilər. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda adaptiv immun sistemi zəif olduğu üçün, doğuşdan sonra anadangəlmə müdafiə sisteminin komponentləri (məs., laktoferrin) ilkin müdafiə reaksiyası olaraq kompensator aktivləşə bilər [13, 15, 16]. Araşdırmalar göstərir ki, laktoferrin neonatal makrofaqlarda iltihab törədici cavabı azaldır. Bu, laktoferrinin yalnız immun stimulyasiya funksiyasını deyil, həm də immunmodulyator rolunu göstərir və onun səviyyəsinin artması reaktiv adaptasiya kimi izah edilir [17].

Pnevmoniya ilə ağırlaşmayan perinatal ensefalopatiya olan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda AMP-in səviyyəsi praktik sağlam uşaqlara nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə dəyişmədiyi halda, pnevmoniya ilə ağırlaşmış vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur.

Prenatal infeksiya ilə doğulmuş uşaqlarda AMP-in artması infeksiya amillərinə qarşı orqanizmin ilkin mübarizəsinin göstəricisidir, lakin, eyni zamanda AMP-in artması kəskin iltihabın yaranmasına səbəb ola bilər. Yenidə doğulmuşlarda ensefalopatiya fonunda immun sisteminin zəifləməsi orqanizmə mikroorqanizmlərin nüfuz etməsinə şərait yaradır.

Qeyd etmək lazımdır ki, ədəbiyyat məlumatları da vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda kəskin infeksiya, o cümlədən pnevmoniya zamanı bronxoalveollarda AMP-in (xüsusilə də, defenzinlər və LL-37) əhəmiyyətli dərəcədə artmasını təsdiqləyir [18]. Anadan cift vasitəsilə dölə ötürülən infeksiya yerli və ya sistemli immun cavabı aktivləşdirir, bu zaman hemoensefalik baryerin pozulması nəticəsində mikroorqanizmlər və iltihab törədici mediatorlar beyin toxumasına nüfuz edərək ensefalitə, daha sonra isə ağciyər toxumasında endotel və alveol hüceyrələrinin zədələnməsinə səbəb olur. Ensefalopatiya ilə doğulan uşaqlarda (məsələn, hypoxic-ischaemic encephalopathy) erkən pnevmoniya və sepsis riski 20–40 dəfə yüksək olur [13, 19]. İnsanlarda epidermisdə və selikli qişə örtüklərində (dəri, ağciyər, bağırsaq) katelisin (LL-37), β -defenzinlər və digər AMP-lər kontaminasiya və travmadan sonra sürətlə artaraq infeksiya əleyhinə təsir göstərir [20]. Bəzi hallarda amniotik infeksiyalar vaxtından əvvəl doğuşa və öz növbəsində həmin uşaqlarda AMP-in artmasına səbəb ola bilər. Bu baxımdan hestasiya vaxtının AMP-in səviyyəsinə təsirini öyrənərkən bu dəlili nəzərə almaq lazımdır. Hava-damcı yolu ilə yoluxan infeksiyalar insan orqanizminə tənəffüs yolları ilə daxil olduğu üçün ağciyər toxumasının epitel hüceyrələri AMP, xüsusilə də, defenzin, LL-37 ilə zəngin olur. Bu səbəbdən pnevmoniya zamanı selikli qişaların immun (məsələn alveolyar makrofaqlar) və epitel hüceyrələrində AMP-in sekresiyası əhəmiyyətli dərəcədə artır. Aparılmış tədqiqatlarda yenidoğulmuşların ağciyərlərində əsasən HBD-2 defenzini daha çox üstünlük təşkil edir. Defenzinlər göbək qanında monositlərin yetkin dentrit hüceyrələrinə diferensiasiyasını təmin edir, onların apoptozunun qarşısını alır [11, 12, 13].

Beləliklə, perinatal ensefalopatiya yalnız nevroloji disfunksiya ilə məhdudlaşmır, eyni zamanda doğuşdan sonrakı dövrdə infeksiyalara yüksək həssaslıq yaradır. Vaxtından əvvəl doğulan körpələr doğuşdan sonra yetkin immunitet hüceyrələrinə malik olmadıqları üçün, kompensator mexanizm olaraq AMP aktivləşərək birinci müdafiə xəttini təşkil edir [14]. AMP-in artması neonatal infeksiyaların inkişafında əsas patogenetik halqa kimi çıxış edir.

SUMMARY

Evaluation of Antimicrobial Peptide Levels in Preterm Infants with Pneumonia Complicated by Perinatal Encephalopathy

*Zahida Nadir Abbasova,
Sabina Zohrab Karaeva*

*I Department of Pediatrics, Azerbaijan Medical
University, Baku, Azerbaijan*

Keywords: *perinatal encephalopathy,
defensin, lactoferrin, calprotectin,
fecal calprotectin, cathelicidin*

This study focuses on the comparative analysis of antimicrobial peptide (AMP) levels in preterm infants with perinatal encephalopathy complicated by pneumonia. For this purpose, the concentrations of β 1-defensin, lactoferrin, calprotectin, fecal calprotectin, and cathelicidin were measured using the ELISA method in two groups: 29 preterm infants with perinatal encephalopathy without pneumonia or other infections, and 20 preterm infants with both perinatal encephalopathy and pneumonia. The results showed that in preterm infants with perinatal encephalopathy complicated by pneumonia, serum levels of calprotectin increased 4.1-fold ($p<0.001$), β 1-defensin 3.2-fold ($p<0.001$), cathelicidin 2.0-fold ($p<0.001$), lactoferrin 4.0-fold ($p<0.001$), and fecal calprotectin 3.9-fold ($p<0.001$), compared to practically healthy preterm infants.

Thus, in the context of perinatal encephalopathy, a heightened susceptibility to infections is observed in the postnatal period, increasing the risk of pneumonia. During pneumonia in preterm infants with perinatal encephalopathy, AMPs are activated as part of a compensatory mechanism, forming the first line of immune defense.

РЕЗЮМЕ

Оценка уровня антимикробных пептидов у недоношенных новорождённых с перинатальной энцефалопатией, осложнённой пневмонией

*Аббасова Захида Надир,
Караева Сабина Зохраб*

*I Кафедра детских болезней,
Азербайджанский медицинский университет
Баку, Азербайджан*

Ключевые слова: *перинатальная
энцефалопатия, дефензин, лактоферрин,
калпротектин, фекальный калпротектин,
кателицидин*

В данном исследовании проведено сравнительное изучение уровня антимикробных пептидов (АМР) у недоношенных новорождённых с перинатальной энцефалопатией, осложнённой пневмонией. С этой целью методом ИФА были проанализированы концентрации β 1-дефензина, лактоферрина, калпротектина, фекального калпротектина и кателицидина у двух групп: 29 недоношенных новорождённых с перинатальной энцефалопатией без пневмонии и других инфекций и 20 новорождённых с перинатальной энцефалопатией, осложнённой пневмонией. Полученные результаты показали, что у новорождённых с перинатальной энцефалопатией и пневмонией концентрация калпротектина в крови увеличена в 4,1 раза ($p<0,001$), β 1-дефензина – в 3,2 раза ($p<0,001$), кателицидина – в 2,0 раза ($p<0,001$), лактоферрина – в 4,0 раза ($p<0,001$), фекального калпротектина – в 3,9 раза ($p<0,001$) по сравнению с практически здоровыми недоношенными детьми.

Таким образом, при перинатальной энцефалопатии в постнатальном периоде наблюдается высокая восприимчивость к инфекциям, что увеличивает риск развития пневмонии. При пневмонии у недоношенных детей с перинатальной энцефалопатией антимикробные пептиды активируются как компенсаторный механизм, формируя первую линию иммунной защиты.

1. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 Jul;103(4):F391-F394. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29382648; PMCID: PMC6013388. Klirens AMP hüceyrə sayı azalır
2. Singh M, Alsaleem M, Gray CP (September 2022). *Neonatal Sepsis*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. PMID 30285373. NBK531478.
3. Moraes-Pinto MI, Suano-Souza F, Aranda CS. Immune system: development and acquisition of immunological competence. J Pediatr (Rio J). 2021 Mar-Apr;97 Suppl 1(Suppl 1):S59-S66. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.006. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181111; PMCID: PMC9432342.
4. van Duuren IC, van Hengel ORJ, Penders J, Duijts L, Smits HH, Tramper-Stranders GA. The developing immune system in preterm born infants: From contributor to potential solution for respiratory tract infections and wheezing. Allergy. 2024 Nov;79(11):2924-2942. doi: 10.1111/all.16342. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39382056.
5. Wang XR, Du J, Zhang SS, Zhang WX, Zhang XA, Lu QB, Ren L, Liu W, Liu EM. Preterm birth and detection of common respiratory pathogens among pediatric pneumonia. iScience. 2023 Jul 27;26(9):107488. doi: 10.1016/j.isci.2023.107488. PMID: 37636039; PMCID: PMC10448009.
6. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(3):195-203. doi:10.1016/j.prrv.2007.07.001
7. Coathup V., Carson C., Kurinczuk J.J., Macfarlane A.J., Boyle E., Johnson S., Petrou S., Quigley M.A. Associations between gestational age at birth and infection-related hospital admission rates during childhood in England: Population-based record linkage study. PLoS One. 2021;16:e0257341. doi: 10.1371/journal.pone.0257341. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Rocha-Ferreira E, Hristova M. Antimicrobial peptides and complement in neonatal hypoxia-ischemia induced brain damage. Front Immunol. 2015 Feb 12;6:56. doi: 10.3389/fimmu.2015.00056. PMID: 25729383; PMCID: PMC4325932.
9. Huang SS, Pavenski K, Lee TY, Jurkiewicz MT, Bharatha A, Thiessen JD, St Lawrence K, Théberge J, Mandzia J, Barth D, Licht C, Patriquin CJ. Blood-brain barrier permeability in survivors of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a pilot study. Blood Adv. 2021 Oct 26;5(20):4211-4218. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005317. PMID: 34521110; PMCID: PMC8945621.
10. Smith KJ, Gwyer Findlay E. Expression of antimicrobial host defence peptides in the central nervous system during health and disease. Discov Immunol. 2022 Jul 26;1(1):kyac003. doi: 10.1093/discim/kyac003. PMID: 38566904; PMCID: PMC10917193.
11. Battersby AJ, Khara J, Wright VJ, Levy O, Kampmann B. Antimicrobial Proteins and Peptides in Early Life: Ontogeny and Translational Opportunities. Front Immunol. 2016 Aug 18;7:309. doi: 10.3389/fimmu.2016.00309. PMID: 27588020; PMCID: PMC4989132.
12. Geitani R, Moubareck CA, Xu Z, Karam Sarkis D and Touqui L (2020) Expression and Roles of Antimicrobial Peptides in Innate Defense of Airway Mucosa: Potential Implication in Cystic Fibrosis. Front. Immunol. 11:1198. doi: 10.3389/fimmu.2020.01198.
13. Molloy, E.J., Branagan, A., Bearer, C. *et al.* Infection and neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04129-3>
14. Agakidou E, Agakidis C, Kontou A, Chotas W, Sarafidis K. Antimicrobial Peptides in Early-Life Host Defense, Perinatal Infections, and Necrotizing Enterocolitis-An Update. J Clin Med. 2022 Aug 29;11(17):5074. doi: 10.3390/jcm11175074. PMID: 36079001; PMCID: PMC9457252.
15. Rougé C, Butel MJ, Piloquet H, Ferraris L, Legrand A, Vodovar M, Voyer M, de la Cochetière MF, Darmaun D, Rozé JC. Fecal calprotectin excretion in preterm infants during the neonatal period. PLoS One. 2010 Jun 11;5(6):e11083. doi: 10.1371/journal.pone.0011083. PMID: 20552029; PMCID: PMC2884033.
16. Decembrino L, DeAmici M, De Silvestri A, Manzoni P, Paolillo P, Stronati M. Plasma lactoferrin levels in newborn preterm infants with sepsis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Dec;30(23):2890-2893. doi: 10.1080/14767058.2016.1266479. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27997265.

17. Mary T. Caserta (October 2015). "Overview of Neonatal Infections". Merck Sharp & Dohme Corporation. Retrieved January 16, 2015.
18. Wisgrill L, Wessely I, Spittler A, Förster-Waldl E, Berger A, Sadeghi K. Human lactoferrin attenuates the proinflammatory response of neonatal monocyte-derived macrophages. *Clin Exp Immunol*. 2018 Jun;192(3):315-324. doi: 10.1111/cei.13108. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29393509; PMCID: PMC5980625.
19. Schaller-Bals S, Schulze A, Bals R. Increased levels of antimicrobial peptides in tracheal aspirates of newborn infants during infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165(7):992-5. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.200110-020. PMID: 11934727
20. Dorschner, R., Lin, K., Murakami, M. *et al*. Neonatal Skin in Mice and Humans Expresses Increased Levels of Antimicrobial Peptides: Innate Immunity During Development of the Adaptive Response. *Pediatr Res* **53**, 566–572 (2003). <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000057205.64451.B7>