

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ КАТЕЛИЦИДИНА LL-37 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СОДЕРЖИМОМ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

ЖУРАВЛЕВА Л.Н.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 45-52.

THE SIGNIFICANCE OF THE CATHELICIDIN LL-37 LEVEL IN BLOOD SERUM AND TRACHEOBRONCHIAL ASPIRATE IN RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND CONGENITAL PNEUMONIA IN PREMATURE NEWBORNS

ZHURAVLEVA L.N.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(1):45-52.

Резюме.

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости новорожденных детей, а особенно среди группы недоношенных детей. И одним из наиболее тяжелых её проявлений являются врожденные пневмонии и респираторный дистресс-синдром (РДС).

Целью работы явилось определение уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови и аспирате из трахеи у недоношенных новорожденных с целью прогнозирования развития осложнённого течения респираторных нарушений. Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 43 новорожденных с дыхательными расстройствами (25 детей с врожденной пневмонией и 18 детей с респираторным дистресс-синдромом), группу сравнения составили 20 «условно здоровых» новорожденных без патологии респираторного тракта. Все дети с дыхательными расстройствами были недоношенные с гестационным возрастом 28-36 недель, массой тела при рождении 870-2280 граммов и длиной от 37 до 45 см.

Результаты. Уровень кателицидина LL-37 в сыворотке крови на 1-2 сутки жизни был значительно выше у детей с респираторными нарушениями, чем у детей группы сравнения (1,6 [0,8-2,3]), причем самая высокая концентрация отмечалась в группе детей с врожденной пневмонией (3,54 [2,48-4,87]). Содержание кателицидина на 10-14 сутки исследования было достоверно выше у детей с врожденной пневмонией ($p < 0,001$), чем у недоношенных без респираторных заболеваний и выше, чем у детей с РДС ($p < 0,001$). Нами была выявлена достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем кателицидина LL 37 в трахеальном аспирате в 1-2-е сутки жизни и длительностью искусственной вентиляции легких ($R=0,4$; $p=0,001$), антибактериальной терапии ($R=0,25$, $p=0,003$). Также мы определили, что уровень кателицидина LL-37 6,2 нг/мл в трахеальном аспирате недоношенных новорожденных может служить диагностическим критерием прогностически длительного и осложненного течения заболевания.

Ключевые слова: новорождённые, респираторный дистресс-синдром, пневмония, иммунный статус, кателицидин LL-37.

Abstract.

Pathology of the respiratory system is one of the major causes of morbidity in newborns, especially among the group of premature infants. And one of its severest manifestations is congenital pneumonia and respiratory distress syndrome (RDS). Objectives. To determine the cathelicidin LL - 37 level in blood serum and aspirate from the trachea in premature infants

for the prediction of complications development in respiratory disorders.

Material and methods. We observed 43 newborns with respiratory disorders (25 children with congenital pneumonia and 18 children with respiratory distress syndrome), the comparison group consisted of 20 “almost healthy” newborns without any pathology of the respiratory tract. All children with respiratory disorders were premature, with the gestational age of 28-36 weeks, birth weight of 870-2280 grams and the length of 37 - 45 cm.

Results. The cathelicidin LL - 37 level in blood serum on the 1st-2nd day of life was significantly higher in children with respiratory disorders than in those from the comparison group (1.6 [0.8-2.3]), the highest concentration being observed in children with congenital pneumonia (3.54 [2.48-4.87]). The cathelicidin concentration on the 10th -14th day of research was significantly higher in children with congenital pneumonia ($p<0.001$) than in premature infants without any respiratory diseases and higher than in children with RDS ($p<0.001$). We have revealed a reliable ($p<0.05$) positive correlation between the level of cathelicidin LL - 37 in the tracheal aspirate (TA) on the 1st-2nd day of life and the duration of artificial lung ventilation (ALV) ($R=0.4$; $p=0.001$), antibiotic therapy ($R=0.25$, $p=0.003$). We have also determined that the cathelicidin LL -37 level of 6.2 ng / ml in the tracheal aspirate of preterm infants can serve as a diagnostic criterion of the prognostically long and complicated course of the disease.

Key words: newborns, respiratory distress syndrome, pneumonia, immune status, cathelicidin LL-37.

Основная функция системы иммунитета заключается в защите организма от различных патогенных микроорганизмов – бактерий, вирусов и грибов. В ответ на внедрение инфекционного агента активизируются вначале механизмы врожденного иммунитета, в которых участвуют различные клетки организма, такие как нейтрофилы, макрофаги, естественные киллеры, дендритные и тучные клетки, а затем активизируется работа гуморальных факторов, таких как белки острой фазы и цитокины [1, 2]. При синергическом воздействии клетки и гуморальные факторы потенцируют развитие противовоспалительных реакций, направленных на уничтожение вторгающихся микроорганизмов. Также не вызывает сомнений чрезвычайно важная роль механизмов адаптивного иммунитета в антимикробной защите новорожденного, а именно участие В-клеток, различных подгрупп Т-лимфоцитов и антител. В настоящее время многие авторы демонстрируют все больше и больше данных, что в антимикробной защите принимают участие антимикробные пептиды, такие как кателицидины и дефензины [3, 4]. Среди этих антимикробных пептидов важное значение имеет кателицидин LL-37, единственный известный член семейства кателицидинов, экспрессируемых в человеческом организме [3, 5, 6].

Пептид LL-37 продуцируется эпителиальными клетками слизистой оболочки, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, тучными клетками, естественными киллерами, Т- и В-лимфоцитами, адипоцитами и кератиноцитами [6, 7]. Его экспрессия регулируется различными

эндогенными факторами, включая провоспалительные цитокины, факторы роста, а также активную форму витамина D. Кателицидин LL-37 обладает противомикробной, противовирусной и противогрибковой активностью [5, 6]. Данный антимикробный пептид напрямую действует на микроорганизмы, что приводит к разрушению структурных элементов мембраны и способствует нейтрализации эндотоксинов бактерий. К тому же кателицидин LL-37 участвует в реорганизации процесса формирования бактериальных биопленок и может предотвратить их образование [6, 7]. Кроме того, LL-37 обладает выраженным противовоспалительным эффектом, действует как хемоаттрактант для нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, эозинофилов и тучных клеток, стимулирует выработку хемокинов, повышает экспрессию хемокиновых рецепторов и индуцирует выработку моноцитами интерлейкина (ИЛ)-1b. Совместное воздействие с ИЛ-1b и пептида LL-37 приводит к активизации противовоспалительного ответа макрофагов [8, 9]. Кроме того, пептид LL-37 влияет на процессы врожденного и адаптивного иммунного ответа [10]. Он тормозит запрограммированную гибель клеток, усиливая экспрессию антиапоптотического белка Bcl-xl и блокируя активность активности каспазы-3 [11]. Это приводит к подавлению апоптоза нейтрофилов, что увеличивает продолжительность жизни нейтрофилов и способствует активизации системы фагоцитоза. Кателицидин LL-37 усиливает экспрессию генов в макрофагах и индуцирует образование аутофагосом, что также способствует уничтожению внутриклеточных бактерий. Пептид LL-37 влияет на

реакцию, опосредованную Toll-подобным рецептором (TLR), что приводит к активации TLR9 и продукции интерферонов I типа. Этот пептид может модулировать дифференцировку дендритных клеток и индуцированную дендритными клетками поляризацию Т-клеток и может усиливать экспрессию CD86 и HLA-DR в дендритных клетках. LL-37 также значительно увеличивает миграцию CD4+ Т-клеток [5, 6].

Кателицидин LL-37 вырабатывается эпителиальными клетками дыхательных путей и иммунными клетками, которые находятся в дыхательных путях или рекрутируются в них [11, 12]. LL-37 присутствует в содержимом трахеобронхиального дерева, носовой и ротовой полостей. Таким образом, очевидно, что данный антимикробный пептид играет важную роль в барьерной функции интактного эпителия и является важным компонентом защиты дыхательных путей от патогенных микроорганизмов [13, 14]. Следовательно, можно предположить, что LL-37 может участвовать в иммунном ответе в ходе заболеваний трахеобронхиального дерева воспалительной этиологии [14-16].

В последние годы у новорожденных уделяется большое внимание функционированию системы иммунитета при различных воспалительных заболеваниях. Также начато изучение различных антимикробных пептидов (кателицидин, дефензины) и их роли в патогенезе воспалительной реакции. Но количество проведенных исследований невелико и полученные данные неоднозначны. Всё вышеперечисленное диктует необходимость проведения дополнительных исследований в данной области.

В структуре заболеваемости недоношенных новорожденных заболевания трахеобронхиального дерева занимают одно из лидирующих позиций [16, 17]. Наиболее часто у них наблюдаются пневмонии и респираторный дистресс-синдром.

Цель исследования – определение уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови и аспирате из трахеи у недоношенных новорожденных с целью прогнозирования развития осложнённого течения респираторных нарушений.

Материал и методы

Данная работа проводилась в 2018-2019 годах на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического цен-

тра. Под нашим наблюдением находилось 43 новорожденных с респираторными нарушениями (25 детей с врожденной пневмонией и 18 детей с респираторным дистресс-синдромом), группу сравнения составили 20 «условно здоровых» новорожденных без патологии респираторного тракта. Все дети с дыхательными расстройствами были недоношенные, с гестационным возрастом 28-36 недель, массой тела при рождении 870-2280 граммов и длиной от 37 до 45 см.

В группу сравнения (контрольную) группу были включены недоношенные новорожденные дети (n=20) без признаков заболеваний дыхательной системы. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) составлял 34-36 недель гестации, масса тела при рождении 1890-2490 г, длина от 42 до 47 см. Дети данной группы имели нарушения в неврологическом статусе, по поводу которых они были переведены на второй этап выхаживания в ВОДКЦ.

Объектом исследования была сыворотка крови (у всех детей) и трахеобронхиальный аспират (ТА) новорожденных детей, забор ТА проводился только в группах детей с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией. У детей группы сравнения был проведен забор только сыворотки крови, т.к. они не находились на ИВЛ и провести забор аспирата из трахеи не было реальной возможности.

Забор венозной крови в объеме 1 мл для последующего определения уровня кателицидина LL-37 мы осуществляли в пробирки с этилендиамин тетраацетатом на 1-2 сутки и на 10-14 сутки жизни. После центрифугирования (2000 оборотов) в течение 10 мин мы производили забор сыворотки (0,5 мл). Данный биологический материал мы хранили в пробирках без использования консерванта при температуре -20°.

Забор трахеобронхиального аспирата у недоношенных новорожденных осуществлялся при санации дыхательных путей: в эндотрахеальную трубку вводилось 0,5 мл стерильного физиологического раствора с последующей его аспирацией. Забор трахеобронхиального аспирата осуществляли на 1-2 сутки жизни.

В сыворотке крови и ТА определяли кателицидина LL-37 методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов «Fine Test» фирмы «Wuhan Fine Biotech Co» (Китай). Учет реакции проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО «Витязь», Беларусь). Результат выражали в нг/мл.

Для выявления факторов риска формирования респираторных нарушений у новорожденных мы изучали соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей, наличие соматической патологии, особенности течения данной беременности и родов. Также мы анализировали состояние ребенка при рождении, выделяли группы риска по развитию осложнений в неонатальном периоде. Все исследуемые группы проходили стандартное и углубленное клинико-лабораторное исследование (при наличии показаний) согласно протоколам МЗ РБ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета «Statistica 6.0». Использовали методику расчета основных характеристик выборочных распределений: параметрические методы статистического анализа, полученные результаты отображались в виде медианы \pm 25-75 перцентилей (25-75 IQR), проводили корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена. Также мы выполнили ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

При углубленном изучении соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей новорожденных с респираторными нарушениями

мы определили следующие факторы риска: искусственное прерывание предыдущих беременностей, истмико-цервикальная недостаточность, наличие экстрагенитальной патологии, что привело к осложненному протеканию данной беременности и родов. Все вышеперечисленные факторы способствовали внутриутробному инфицированию и/или антенатальной хронической гипоксии.

При более тщательном изучении анамнеза группы матерей группы детей с врожденной пневмонией достоверно чаще наблюдались сведения о предшествующих искусственных прерываниях беременности и наличии преждевременных родов в анамнезе.

Исходя из данных таблицы 1, можно сделать вывод, что достоверно чаще дети с РДС рождались путем кесарева сечения. А в группе детей с врожденной пневмонией достоверно чаще у их матерей наблюдалась артериальная гипертензия и обострения инфекционных заболеваний во время беременности, а также преждевременное излитие околоплодных вод. Все вышеперечисленные факторы приводили к внутриутробному инфицированию, внутриматочной гипоксии и как следствие рождению детей в более тяжелом состоянии (низкая шкала Апгар и снижение рН венозной крови).

Пациенты с респираторными нарушениями получали искусственную вентиляцию легких

Таблица 1 – Клинико-анамнестические факторы риска развития респираторных нарушений у новорожденных детей исследуемых групп

Признаки	Дети с РДС (n=18)	Дети с врожденной пневмонией (n=25)	Группа сравнения (n=20)
Масса при рождении, г	1594,6 \pm 276,8	1451,7 \pm 315,4	2215,4 \pm 275,6
Гестационный возраст, нед.	32,8 \pm 2,1	31,7 \pm 1,5	34,5 \pm 1,2
Оценка по шкале Апгар на 1 мин	5,5 [3,5-6]	5 [4-6]	6 [5-7]
Родоразрешение путем операции кесарева сечения (%)	15 (83,3)**	13 (52)	9 (45)
Пренатальное использование стероидов (%)	14 (77,8)	18 (72)	11 (55)
Артериальная гипертензия во время беременности	4 (22,2)	11 (45,5)***	2 (10)
Инфекционные заболевания у матери во время беременности	5 (27,8)	13 (52)***	4 (20)
ПИОВ (%)	3 (16,7)*	8 (32)	4 (20)
рН венозной крови при рождении	7,31 \pm 0,03*	7,26 \pm 0,04	7,34 \pm 0,03
Эндотрахеальное введение сурфактанта	17 (94,4)	23 (92)	-
ИВЛ более 1 нед.	5 (27,8)	18 (72)*	-
Длительность пребывания в стационаре	35,4 \pm 11,7	47,5 \pm 8,2**	15,8 \pm 2,7

Примечание: * – $P_{1-2} < 0,001$; ** – $P_{1-3} < 0,01$; *** – $P_{2-3} < 0,001$.

Таблица 2 – Сравнение воспалительных показателей сыворотки крови у новорожденных с респираторными нарушениями и группы сравнения в возрасте 1-2 дней жизни

Показатели	Дети с РДС 1 группа (n=18)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=25)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	18,2 [13,5-23,6]	19,3 [13,5-25,5]	18,4 [14,2-21,4]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	5,6 [3,4-6,9]	5,8 [3,9-6,7]	4,7 [3,2-6,1]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	55,7 [37,2-64,6]	58,7 [33,4-63,8]	47,1 [39,2-57,6]
Лимфоциты (%)	25,6 [21,5-38,7]	27,8 [24,6-35,4]	24,4 [21,3-32,5]
СРБ (мг/л)	6,2 [5,5-7,0]**	6,5 [5,1-7,6]***	4,7 [3,2-6,1]

Примечание: ** – $P_{1,3} < 0,05$; *** – $P_{2,3} < 0,05$.

Таблица 3 – Сравнение воспалительных показателей сыворотки крови у новорожденных с респираторными нарушениями и группы сравнения в возрасте 10-14 дней жизни

Показатели	Дети с РДС 1 группа (n=18)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=25)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	14,8 [9,1-16,2]	16,2 [11,2-18,7]*	12,5 [6,7-16,4]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	4,8 [3,5-5,2]	5,4 [3,9-6,4]	3,7 [3,1-4,8]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	36,8 [31,4-48,4]	42,6 [25,7-47,4]	39,4 [29,4-42,4]
Лимфоциты (%)	46,5 [37,8-50,2]	37,9 [34,2-49,6]	40,2 [36,5-47,6]
СРБ (мг/л)	5,6 [4,0-6,2]	6,2 [3,4-7,9]	4,1 [3,2-6,1]

Примечание: * – $P_{2,3} < 0,05$.

(ИВЛ) в течение первых двух суток жизни: 24 ребенка были взяты на ИВЛ сразу после рождения, а 19 детей – в течение первых и/или вторых суток из-за нарастания дыхательной недостаточности и/или неэффективности назального СРАР. Продолжительность ИВЛ более 1 недели была достоверно выше в группе детей с врожденной пневмонией, а именно в группе детей с РДС составила $4 \pm 2,1$ дня, против $9 \pm 3,7$ дня у пациентов с врожденной пневмонией ($p < 0,05$).

Все дети с респираторными нарушениями получали этиотропную, патогенетическую и посиндромную медикаментозную терапию с учетом кислотно-щелочного состояния, уровня гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови.

При анализе полученных данных хотелось бы отметить, что мы не получили достоверной разницы между сравниваемыми группами детьми (табл. 2), в группе детей с врожденной пневмонией в показателях крови не было обнаружено ни статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, как и повышения СРБ. Показатель СРБ был незначительно повышен в группах детей с РДС и пневмонией по отношению к группе сравнения, но при внутривенном анализе мы не получили разницы

между детьми с РДС и пневмонией.

Исходя из представленных данных таблицы 3, мы не получили достоверных различий между показателями сыворотки крови у новорожденных исследуемых групп, за исключением незначительного повышения уровня лейкоцитов у детей с врожденной пневмонией.

Иммунная система новорожденных находится в состоянии транзиторной физиологической супрессии, которая усиливается в патологических ситуациях, особенно у недоношенных новорожденных [18, 19]. Кроме этого, нарушениям в иммунной системе новорожденного способствуют развитие тяжелых инфекций и использование инвазивных манипуляций, таких как ИВЛ, постановка центральных и периферических катетеров, а также применение антибактериальной терапии, особенно в качестве превентивного лечения.

Учитывая, что традиционные методы диагностики воспалительных изменений в сыворотке крови не отражали динамику воспалительного процесса, нами было исследовано содержание кателицидина LL-37 в сыворотке крови и содержанием трахеобронхиального дерева.

Анализ уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови, полученной в первые сутки жиз-

Таблица 4 – Концентрация кателицидина LL-37 в сыворотке крови у пациентов с респираторными нарушениями и группы сравнения

Дни наблюдения	Дети с РДС (n=18)	Дети с врожденной пневмонией (n=25)	Группа сравнения (n=20)
1-2 день	2,61 [1,25-4,03]*	3,54 [2,48-4,87]***	1,6 [0,8-2,3]**
10-14 день	3,45 [2,63-4,23]*	8,57 [6,57-10,25]***	1,9 [1,4-2,82]**

Примечание: * – $P_{1-2} < 0,05$; ** – $P_{1-3} < 0,05$; *** – $P_{2-3} < 0,01$.

ни, позволил установить, что данный показатель был значительно повышен у детей с врожденной пневмонией (табл. 4).

При оценке уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови у пациентов с респираторными нарушениями нами было установлено значительное увеличение данного показателя к 10-14 сутками жизни. Данный фактор можно трактовать как следствие усиления антигенного воздействия внешних факторов на организм недоношенного ребёнка.

У недоношенных новорожденных отмечается снижение функциональной активности нейтрофилов, а как было установлено, дефензины и кателицидин являются основными показателями общей активации нейтрофилов. Следовательно, повышение концентрации кателицидина LL-37 к концу второй недели жизни можно трактовать как увеличение функциональной активности нейтрофилов.

Также мы провели анализ содержания кателицидина LL-37 в ТА у 38 пациентов (на 1-2 сутки) и 16 новорожденных (на 10-12 сутки) с РДС и врожденной пневмонией, у которых по техническим причинам оказалось возможным выполнить забор содержимого трахеобронхиального дерева. Концентрацию кателицидина LL-37 в ТА у этих пациентов сравнили с концентрацией кателицидина LL-37 в плазме в те же сутки исследования. Были получены статические различия и была отмечена характерная тенденция к значительно более высокому содержанию кателицидина LL-37 в ТА по сравнению с содержанием в сыворотке крови.

Содержание кателицидина LL-37 при врожденной пневмонии в первые сутки исследования: ТА 6,8 нг/мл (25-75 IQR 4,3-9,2 нг/мл), сыворотка детей с врожденной пневмонией 3,54 нг/мл [25-75 IQR 2,48-4,87]. Содержание кателицидина LL-37 у детей с РДС на 1-2 сутки было также повышено, но статистически в меньшей концентрации: ТА 5,3 нг/мл (25-75 IQR 2,2-7,3 нг/мл), а в сыворотке крови 2,61 нг/мл (25-75 IQR 1,25-4,03 нг/мл). При исследовании уровня кателицидина в трахеальном аспирате на 10-12 день в обеих группах

данный показатель был повышен и составил 10,2 нг/мл (25-75 IQR 6,25-14,03 нг/мл) и 8,9 нг/мл (25-75 IQR 5,4-11,3 нг/мл). Мы не получили статистического достоверного различия по уровню кателицидина между исследуемыми группами пациентов. Это можно объяснить тем фактом, что все дети с РДС, у которых нам удалось забрать ТА (9 пациентов), к 10-12 суткам имели уже осложнения в виде двухсторонней пневмонии. При внутригрупповом анализе хотелось отметить тот факт, что дети с неблагоприятным исходом врожденной пневмонии (2 случая летального исхода) имели очень низкий уровень кателицидина LL-37 в ТА, чем у детей, выздоровевших от пневмонии и РДС. Можно сделать вывод, что данный факт может явиться результатом недостаточности факторов врожденного иммунитета у этой группы недоношенных детей [17, 18].

Данный факт можно объяснить защитным эффектом, а именно усилением синтеза антимикробного протеина кателицидина LL-37 и активации местной системы иммунитета в очаге воспаления у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией [16].

При анализе корреляции мы установили значительную ($p < 0,05$) положительную корреляцию между концентрацией кателицидина LL-37 в сыворотке крови на 1-2-й день и длительностью искусственной вентиляции легких ($R = 0,35$; $p = 0,04$), а также между уровнем кателицидина LL-37 в ТА в 1-2-е сутки жизни и числом дней антибактериальной терапии ($R = 0,25$, $p = 0,003$).

Также мы провели гос-анализ с целью ранней диагностики осложнений пневмонии у новорожденных детей (рис. 1).

Концентрация кателицидина LL-37 6,2 нг/мл в трахеобронхиальном аспирате на первые-вторые сутки жизни может служить диагностическим критерием прогностически длительного и осложненного течения заболевания.

Указанный предиктор характеризуется очень хорошей диагностической ценностью ($AUC = 0,79$ (25-75 IQR 0,63-0,92)). Данный тест позволяет вы-

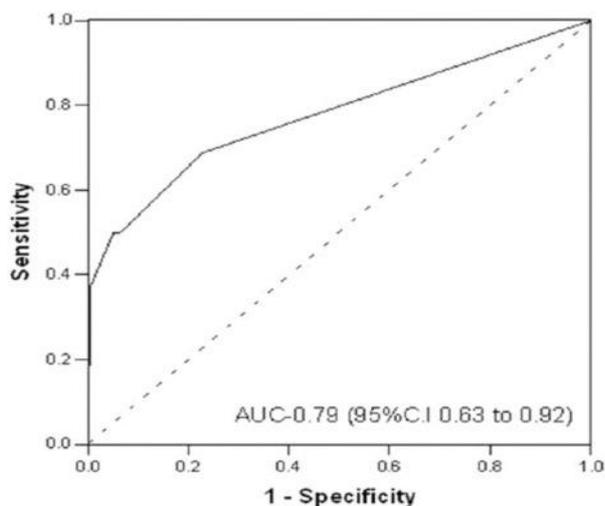


Рисунок 1 – Roc - кривая прогнозирования тяжелого течения пневмонии у новорожденных.

явить развитие осложнений при пневмонии и своевременно провести профилактические мероприятия и/или назначить адекватное лечение.

Заключение

Уровни антимикробного пептида кателицидина LL-37 в сыворотке крови и ТА отражают клиническое течение врожденной пневмонии и РДС.

Повышение уровня LL-37 в сыворотке крови и ТА выявлено при тяжелом течении врожденной пневмонии.

Уровень кателицидина LL-37 в трахеобронхиальном аспирате недоношенных новорожденных 6,2 нг/мл может служить диагностическим критерием прогностически длительного и осложненного течения заболевания, что позволяет своевременно назначить адекватное лечение.

Автор выражает благодарность Хотетовской Ж.В., научному сотруднику НИЛ, за помощь в проведении лабораторной части исследования.

The author expresses her gratitude to the research officer of the Research Laboratory Khotetovskaya Zh. V. for the help provided while conducting laboratory investigations.

Литература

1. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология : руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Москва : Мед.

лит., 2009. – 448 с.
 2. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection / T. Honda [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2016 Jun. – Vol. 457. – P. 46–53.
 3. Абатуров, А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2011. – № 7. – С. 161–171.
 4. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL 37/hCAP-18 / R. Koszulla [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003 Jun. – Vol. 111, N 11. – P. 1665–1672.
 5. Кулакова, Е. В. Эндогенные антимикробные полипептиды – факторы неспецифической защиты организма / Е. В. Кулакова, В. М. Елизарова, А. Н. Пампура // Рос. стоматол. журн. – 2012. – № 6. – С. 42–45.
 6. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide / D. Vandamme [et al.] // Cell. Immunol. – 2012 Nov. – Vol. 280, N 1. – P. 22–35.
 7. Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts via formyl-peptide receptors / G. S. Tjabringa [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 140, N 2. – P. 103–112.
 8. Bąbolewska, E. Human-derived cathelicidin LL-37 directly activates mast cells to proinflammatory mediator synthesis and migratory response / E. Bąbolewska, E. Brzezińska-Błaszczuk // Cell. Immunol. – 2015 Feb. – Vol. 293, N 2. – P. 67–73.
 9. LL-37 directs macrophage differentiation toward macrophages with a proinflammatory signature / A. M. van der Does [et al.] // J. Immunol. – 2010 Aug. – Vol. 185, N 3. – P. 1442–1449.
 10. Kahlenberg, J. M. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune diseases / J. M. Kahlenberg, M. J. Kaplan // J. Immunol. – 2013 Nov. – Vol. 191, N 10. – P. 4895–4901.
 11. Nagaoka, I. An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7 / I. Nagaoka, H. Tamura, M. Hirata // J. Immunol. – 2006 Mar. – Vol. 176, N 5. – P. 3044–3052.
 12. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity / M. Doss [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2010 Jan. – Vol. 87, N 1. – P. 79–92.
 13. Tecle, T. Defensins and cathelicidins in lung immunity / T. Tecle, S. Tripathi, K. L. Hartshorn // Innate Immun. – 2010 Jun. – Vol. 16, N 3. – P. 151–159.
 14. Majewski, K. Circulating cathelicidin LL-37 in adult patients with pulmonary infectious diseases / K. Majewski, P. Żelechowska, E. Brzezińska-Błaszczuk // Clin. Invest. Med. – 2017 Feb. – Vol. 40, N 1. – P. E34–E39.
 15. Cathelicidin and human β -defensin 2 in bronchoalveolar lavage fluid of children with pulmonary tuberculosis / E. Cakir [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014 Jun. – Vol. 18, N 6. – P. 671–675.
 16. Diagnostic value of anti-microbial peptide, cathelicidin in congenital pneumonia / G. I. Gad [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28, N 18. – P. 2197–2200.
 17. Прогностическая значимость кателицидина у новорожденных / С. В. Минаев [и др.] // Педиатр. фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 65–67.
 18. Levy, O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms

and clinical correlates / O. Levy // Nat. Rev. Immunol. – 2007 May. – Vol. 7, N 5. – P. 379–390.

19. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious

Diseases: Lessons from Immune Ontogeny / T. R. Kollmann [et al.] // Immunity. – 2017 Mar. – Vol. 46, N 3. – P. 350–363.

Поступила 20.11.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

- Novikov DK, Novikov PD. Clinical immunopathology: rukovodstvo. Moscow, RF: Med lit; 2009. 448 p. (In Russ.)
- Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. Clin Chim Acta. 2016 Jun;457:46-53. doi: 10.1016/j.cca.2016.03.017
- Abaturov AE. Cationic antimicrobial peptides of the nonspecific respiratory tract protection system: defensins and cathelicidins. Defensins are renaissance molecules. Zdorov'e Rebenka. 2011;(7):161-71. (In Russ.)
- Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL 37/hCAP-18. J Clin Invest. 2003 Jun;111(11):1665-72.
- Kulakova EV, Elizarova VM, Pampura AN. Endogenous antimicrobial polypeptides - factors of nonspecific defense of the body. Ros Stomatol Zhurn. 2012;(6):42-5. (In Russ.)
- Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. Cell Immunol. 2012 Nov;280(1):22-35. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.11.009
- Tjabringa GS, Ninaber DK, Drijfhout JW, Rabe KF, Hiemstra PS. Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts via formyl-peptide receptors. Int Arch Allergy Immunol. 2006;140(2):103-12. doi: 10.1159/000092305
- Bąbolewska E, Brzezińska-Błaszczyk E. Human-derived cathelicidin LL-37 directly activates mast cells to proinflammatory mediator synthesis and migratory response. Cell Immunol. 2015 Feb;293(2):67-73. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.12.006
- van der Does AM, Beekhuizen H, Ravensbergen B, Vos T, Ottenhoff TH, van Dissel JT, et al. LL-37 directs macrophage differentiation toward macrophages with a proinflammatory signature. J Immunol. 2010 Aug;185(3):1442-9. doi: 10.4049/jimmunol.1000376
- Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune diseases. J Immunol. 2013 Nov;191(10):4895-901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005
- Nagaoka I, Tamura H, Hirata M. An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7. J Immunol. 2006 Mar;176(5):3044-52. doi: 10.4049/jimmunol.176.5.3044
- Doss M, White MR, Teclé T, Hartshorn KL. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. J Leukoc Biol. 2010 Jan;87(1):79-92. doi: 10.1189/jlb.0609382
- Teclé T, Tripathi S, Hartshorn KL. Defensins and cathelicidins in lung immunity. Innate Immun. 2010 Jun;16(3):151-9. doi: 10.1177/1753425910365734
- Majewski K, Żelechowska P, Brzezińska-Błaszczyk E. Circulating cathelicidin LL-37 in adult patients with pulmonary infectious diseases. Clin Invest Med. 2017 Feb;40(1):E34-E39.
- Cakir E, Torun E, Gedik AH, Umutoglu T, Aktas EC, Topuz U, et al. Cathelicidin and human β -defensin 2 in bronchoalveolar lavage fluid of children with pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Jun;18(6):671-5. doi: 10.5588/ijtld.13.0831
- Gad GI, Abushady NM, Fathi MS, Elsaadany W. Diagnostic value of anti-microbial peptide, cathelicidin in congenital pneumonia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(18):2197-200. doi: 10.3109/14767058.2014.981806
- Minaev SV, Obedin AN, Bolotov YuN, Tovkan' EA, i dr. The prognostic significance of cathelicidin in newborns. Pediatr Farmakologija. 2012;9(3):65-7. (In Russ.)
- Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nat Rev Immunol. 2007 May;7(5):379-90. doi:10.1038/nri2075
- Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. Immunity. 2017 Mar;46(3):350-363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009

Submitted 20.11.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Журавлева Л.Н. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Zhuravleva L.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pediatrics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра педиатрии. E-mail: liudmilaz@mail.ru – Журавлева Людмила Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pediatrics. E-mail: liudmilaz@mail.ru – Lyudmila N. Zhuravleva.