

WHO Global Health Estimate. *Lancet Glob Health*. 2015. Vol. 27, N. 3. P. 13–20.

14. Tengberg L.T., Bay-Nielsen M., AHA study group et al. Multidisciplinary perioperative protocol in patients undergoing acute high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2017. Vol. 104, N. 4 – P. 463–471.

15. Visioni A., Shah R., Gabriel E. et al. Enhanced recovery after surgery for noncolorectal surgery? A systematic review and meta-analysis of major abdominal surgery. *Ann Surg*. 2018. Vol. 267, N. 1. P. 57–65.

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.21>

**ОЦІНКА ВМІСТУ АНТИМІКРОБНОГО ПЕПТИДУ
КАТЕЛЦИДИНУ LL-37 ТА ГІДРОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ
В СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ,
ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ**

Дудник В. М.

*доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри педіатрії № 2*

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Демянишина В. В.

аспірант кафедри педіатрії № 2

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова
м. Вінниця, Україна*

Прогресуюче ураження легень є найчастішою причиною високої летальності муковісцидозу (МВ) серед дітей. Проведення функціональних тестів для визначення тяжкості легеневих проявів хвороби грає важливу роль у клінічній оцінці пацієнта, адже допомагає вчасно виявити відхилення у функції легень. Спірометрія, зокрема показник ОФВ1 та ФЖЄЛ, найбільш широко використовуваний метод моніторингу хвороби легень при МВ. Порушення нормального показника об'єму форсованого видиху (ОФВ1) вважається предиктором смертності та рекомендований як первинний клінічний критерій оцінки респіраторної функції [4]. Визначення ступеня відхилення ОФВ1 протягом всього періоду розвитку захворювання дозволяє краще розуміти розвиток захворювання легень, а також дозволяє ідентифікувати фак-

тори, які можуть сповільнити, модифікувати або пришвидшити перебіг хвороби [3].

Бактеріальна колонізація легень являється однією з ведучих причин пошкодження легень. Сьогодні відома антимікробна активність кателіцидину людини LL-37, яка була показана у багатьох дослідженнях проти грам-позитивних, грам-негативних бактерій, вірусів та грибів. Вітамін Д грає ключову роль у активації антимікробного захисту через VDR (рецептори вітаміну Д), що стимулює ряд генів, які кодують антимікробні білки, у тому числі і кателіцидини [1].

Тому метою дослідження була оцінка вмісту антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та гідроксихолекальциферолу в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від функції зовнішнього дихання.

Матеріали та методи. Нами було обстежено 80 дітей, хворих на МВ. Верифікацію діагнозу проводили згідно рекомендацій з діагностики МВ Американської Фундації Муковісцидозу «Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation» [2]. Для усіх хворих була проведена оцінка скарг, даних анамнезу життя та захворювання.

Усім дітям досліджуваної групи було проведено визначення рівня 25-гідроксихолекальциферолу (25 (ОН) Д₃) в сироватці крові імуноферментним методом за набором “25-OH-Vitamin D-ELISA” (BioVendor, Німеччина). Оцінка рівня 25 (ОН) Д₃ була проведена згідно референтних значень, та відповідала наступним критеріям: 30 – 50 нг/мл – оптимальний рівень, 20 – 30 нг/мл – субоптимальний рівень, нижче 20 нг/мл – дефіцит вітаміну Д₃.

Усім дітям досліджуваної групи було проведено визначення вмісту антимікробного пептиду LL-37 в сироватці крові імуноферментним методом за набором “Human LL-37 ELISA kit” (Hycult Biotech, Нідерланди). Отримані дані було поділено на 4 квартилі: I квартиль (менше 18,90 нг/мл), II квартиль (18,91 – 25,60 нг/мл), III квартиль (25,61 – 31,50 нг/мл) та IV квартиль (більше 31,51 нг/мл).

Усім хворим була проведена спірометрія та оцінена функція зовнішнього дихання. Оцінювались наступні параметри: ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень), ПШВ (пікова швидкість видиху), індекс Тіффно, МОШ 25%, МОШ 50%, МОШ 75% (максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25%, 50% та 75% ФЖЄЛ) та ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за першу секунду).

Результати дослідження статистично оброблені за допомогою статистичної системи «IBM SPSS Statistics» версія 12 (20) із застосуванням параметричних і непараметричних методів.

Результати дослідження. Визначення вмісту протимікробного пептиду кателіцидину LL-37в групах дітей із різними показниками ОФВ1 показало, що діти з гіршими значеннями ОФВ1 мали достовірно вищі значення пептиду. Так, у хворих без порушень з боку ОФВ1 середній рівень LL-37 складав $21,96 \pm 1,02$ нг/мл, що достовірно нижче ($p=0,0006$) відносно групи дітей, що мали зниження ОФВ1 нижче 64% ($28,48 \pm 1,49$ нг/мл).

Щодо визначення рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сироватці хворих на МВ, то було показано, що кращі показники ОФВ1 достовірно частіше ($p=0,002$) реєструвались у дітей із оптимальним забезпеченням вітаміном D_3 . Середній рівень вітаміну у дітей із ОФВ1 вище 80% складав $31,27 \pm 1,16$ нг/мл, у дітей із зниженням ОФВ1 на рівні 65 – 79 % дорівнював $27,84 \pm 1,66$ нг/мл, а в групі хворих з показником ОФВ1 нижче 64% – $25,90 \pm 1,25$ нг/мл.

Аналіз показників спірометрії у дітей із різними рівнями $25(\text{OH})\text{D}_3$ показав, що в групі дітей із оптимальним рівнем вітаміну значення ОФВ1, ФЖЄЛ, індексу Тіффно, ПОШВ, МОШ 75%, МОШ 50% та МОШ 25% були достовірно вищими, порівняно із групою хворих із субоптимальним та недостатнім рівнем вітаміну. Так, серед дітей із оптимальним рівнем значення були наступними: ОФВ1 $83,67 \pm 2,79\%$, ФЖЄЛ – $87,91 \pm 2,39\%$, індекс Тіффно – $92,55 \pm 1,34\%$, ПОШВ – $90,45 \pm 3,02\%$, МОШ 75 – $71,67 \pm 4,02\%$, МОШ 50 – $72,06 \pm 3,77\%$ та МОШ 25 – $70,76 \pm 4,16\%$. В групі дітей із субоптимальним забезпеченням вітаміном D_3 були значно нижчі, та складала $72,98 \pm 2,63\%$ ($p=0,0067$), $79,29 \pm 2,49\%$ ($p=0,014$), $87,90 \pm 1,43\%$ ($p=0,02$), $77,90 \pm 2,81\%$ ($p=0,0032$), $49,59 \pm 3,57\%$ ($p=0,0001$), $50,85 \pm 3,64\%$ ($p=0,0001$) та $52,39 \pm 3,98\%$ ($p=0,002$) відповідно. У хворих із зниженням рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ нижче 20 нг/мл показники спірометрії були найнижчими: ОФВ1 – $67,40 \pm 7,06\%$ ($p=0,039$), ФЖЄЛ – $73,00 \pm 4,94\%$ ($p=0,01$), індексу Тіффно – $87,80 \pm 4,22\%$ ($p=0,29$), ПОШВ – $78,80 \pm 3,99\%$ ($p=0,026$), МОШ 75 – $44,60 \pm 8,84\%$ ($p=0,008$), МОШ 50 – $50,00 \pm 10,03\%$ ($p=0,047$) та МОШ 25 – $43,60 \pm 12,06\%$ ($p=0,04$).

Показники спірометрії також достовірно відрізнялись і за рівнем кателіцидину LL-37. В групі дітей I квартилю, де рівень пептиду складав менше 18,90 нг/мл, значення усіх вимірюваних параметрів спірометрії були достовірно вищими, порівняно з групою дітей IV квартилю (LL-37 більше 31,51 нг/мл). Середнє значення ОФВ1 та ФЖЄЛ у дітей I квартилю склало $83,30 \pm 3,78\%$ та $87,65 \pm 3,30\%$ відповідно, що значно вище, порівняно з цим показником у хворих IV квартилю – $68,28 \pm 3,03\%$ ($p=0,0036$) та $74,67 \pm 2,78\%$ ($p=0,0046$) відповідно.

Аналіз взаємозв'язків між показниками спірометрії та рівнем 25(OH)D₃ показав, що між цими показниками існує достовірний позитивний зв'язок. Для ОФВ1 $r_{xy} = 0,3885$ ($p=0,0004$), для ФЖЄЛ $r_{xy} = 0,3602$ ($p=0,001$), індекс Тіффно $r_{xy} = 0,3263$ ($p=0,0031$), ПОШВ $r_{xy} = 0,3617$ ($p=0,001$).

Також встановлено достовірний негативний зв'язок між рівнем кателіцидину LL-37 та ОФВ1 ($r_{xy} = -0,2916$; $p=0,0087$), ФЖЄЛ ($r_{xy} = -0,3187$; $p=0,004$) та ПОШВ ($r_{xy} = -0,2427$; $p=0,03$).

Висновки.

У дослідженні було показано, що діти, хворі на муковісцидоз, у яких визначено субоптимальний (20-30 нг/мл) та недостатній (менше 20 нг/мл) рівень гідроксихолекальциферолу в сироватці крові мали значимо нижчі показники ФЖЄЛ, ОФВ1, індексу Тіффно, ПОШВ, МОШ75, МОШ 50 та МОШ 25, порівняно з дітьми із оптимальним рівнем вітаміну D₃ (вище 30 нг/мл). Між цими показниками спірометрії та 25(OH)D₃ встановлено достовірний позитивний зв'язок.

Також визначено, що такі параметри як ОФВ1 та ФЖЄЛ серед дітей I квартилю кателіцидину LL-37 (менше 18,90 нг/мл) були достовірно вищими, порівняно із дітьми, у яких рівень даного пептиду перевищував 31,51 нг/мл. Встановлено достовірний негативний зв'язок між рівнем кателіцидину LL-37 та ОФВ1, ФЖЄЛ та ПОШВ.

Література:

1. Chaek Chung 1, Prashanta Silwal 2,3, Insoo Kim 2,3, Robert L. Modlin 4,5, Eun-Kyeong Jo (2020) Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020 Apr;20(2):e12
2. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064. Erratum in: *J Pediatr.* 2017 May;184:243. PMID: 28129811.
3. Harun SN, Wainwright C, Klein K, Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2016 Sep;20:55-66. doi: 10.1016/j.prrv.2016.03.002. Epub 2016 Mar 14. PMID: 27259460.
4. Stocks J, Thia LP, Sonnappa S. Evaluation and use of childhood lung function tests in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2012 Nov;18(6):602-8. doi: 10.1097/MCP.0b013e328358dfbe. PMID: 23026833.