



Камилова Алтиной Турсуновна

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава
Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Умарназарова Зулхумор Ерназаровна

д.м.н., Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава
Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Абдуллаева Дильрабо Абдуазизовна

к.м.н., Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики
Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Геллер Светлана Игоревна

младший научный сотрудник, Республиканский
специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Султонходжаева Шозода Саидбакиевна

младший научный сотрудник, Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава
Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Арипов Абдумалик Нигматович

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава
Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Худоёрова Зухра Саидмуратовна

младший научный сотрудник, Республиканский
специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

АКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ СМЕШАННОЙ ФОРМЕ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

For citation: Kamilova Altinoy Tursunovna, Umarnazarova Zulkhumor Ernazarovna, Abdullaeva Dilrabo Abduazizovna, Geller Svetlana Igorevna, Sultankhodjaeva Shozoda Saidbakievna, Aripov Abdumalik Nigmatovich, Khudoyorova Zuhra Saidmuratovna. The activity of antimicrobial peptides and pro-inflammatory cytokines in the mixed form of cystic fibrosis in children. Journal of hepato-gastroenterology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.56-62



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-1008-2020-1-12>

АННОТАЦИЯ

Цель работы. Определить активность фекальных β -дефензина-2 и кальпротектина и провоспалительных цитокинов у детей раннего возраста при смешанной форме муковисцидоза. Обследованы 37 детей, больных муковисцидозом в возрасте от 2 месяцев до 3 лет, находящихся на стационарном лечении в отделении гастроэнтерологии РСНПМЦП. Результаты. Было установлено четырехкратное повышение фекального кальпротектина у детей с муковисцидозом по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Показатели фекального β дефензина-2 были увеличены у больных с муковисцидозом в 1,6 раза ($p < 0,05$). Результаты измерения активности фактора некроза опухоли альфа у детей с муковисцидозом продемонстрировали повышение его значений у пациентов с муковисцидозом - $6,9 \pm 2,3$ нг/мл при норме $4,3 \pm 0,7$ нг/мл ($p < 0,05$). Наиболее высокие результаты отмечены у ИЛ1 $10,4 \pm 3,9$ нг/мл ($p < 0,001$), что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса. Таким образом, есть явные доказательства воспаления кишечника у детей со смешанной формой муковисцидоза, что может негативно повлиять на

состояние питания пациента, это, в свою очередь, отрицательно влияет на легочную функцию и выживание. Полученные данные являются основанием для оптимизации терапии, направленной на улучшение функции кишечника.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, фекальный β -дефензин-2, фекальный кальпротектин, провоспалительные цитокины.

Komilova Altinoy Tursunovna

Tibbiyot fanlari doktori, professor, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston..

Umarnazarova Zulxumor Ernazarovna

Tibbiy fanlar doktori, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston.

Abdullaeva Dilrabo Abduazizovna

Tibbiyot fanlari nomzodi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston.

Geller Svetlana Igorevna

Kichik ilmiy xodim, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston.

Sultonxodjaeva Shozoda Saidbakievna

Kichik ilmiy xodim, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston.

Aripov Abdumalik Nigmatovich

Tibbiyot fanlari doktori, professor, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston.

Xudoyorova Zuxra Saidmuratovna

Kichik ilmiy xodim, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston.

BOLALARDA MUKOVISSIDOZ ARALASHGAN SHAKLIDAGI ANTIMIKROB PEPTIDLAR VA YALLIG'LANISHGA QARSHI SITOKINLAR FAOLLIGI

ANNOTASIYA

Tadqiqot maqsadi. Kichik yoshli bolalarda mukovissidozni aralash shaklida fekal β -defenzin 2, fekal kal'protektin va yallig'lanishgacha sitokinlar miqdori faolligini aniqlash. RIPIATM gastroenterologiya bo'limida davolanayotgan mukovissidozli 2 oylikdan 3 yoshgacha 37 nafar bolalar tekshirildi. Mukovissidozli bolalarda fekal kal'protektin miqdorini ko'rsatkichlaridan 4,4 baravarga ortishi kuzatildi ($r < 0,001$). Mukovissidozli bemorlarda fekal V defenzin 2 miqdori 1,6 baravarga oshganligini ko'rsatdi ($> 0,05$). Mukovissidozli bemorlarda al'fa nekroz o'simtasi omili faolligini o'lchash, ushbu bemorlarda ko'rsatkichlar, normadagi 4,3+0,7 yed ($r < 0,05$) dan 6,9+2,3 gacha oshganligini ko'rsatdi. Eng yuqori oshgan ko'rsatkichlar IL1 10,4+3,9 ($r < 0,001$) da qayd etildi, bu yallig'lanish jarayonini qo'llab-quvvatlashda ishtirok etuvchi makrofaglar faolligini oshganligini ko'rsatadi. Shunday qilib, mukovissidozni aralash shaklida bolalarda ichaklar yallig'langanligini yaqqol isboti mavjud, buni bemorni ovqatlanishiga negativ ta'sir ko'rsatishi natijasida, o'pka funksiyasiga va yashab ketishga salbiy ko'rsatadi. Olingan natijalar ichaklar funksiyasini yaxshilashga qaratilgan davolashni optimallashtirish uchun asos bo'lib hisoblanadi.

Kalit so'zlar: bolalar, pufakchali fibroz, najas β -defensin-2, najasli kal'protektin, yallig'lanishga qarshi sitokinlar.

Kamilova Altinoy Tursunovna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Umarnazarova Zulxumor Ernazarovna

Doctor of Medical Sciences, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Abdullaeva Dilrabo Abduazizovna

PhD, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Geller Svetlana Igorevna

Junior Research Fellow, Republican Specialized Scientific and

Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Sultonkhodzhaeva Shozoda Saidbakievna

Junior Research Fellow, Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the
Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Aripov Abdumalik Nigmatovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized Scientific
and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Khudoyorova Zukhra Saidmuratovna

Junior Research Fellow, Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

THE ACTIVITY OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE MIXED FORM OF CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN

ABSTRACT

Determine the activity of fecal β -defensin-2 and calprotectin and pro-inflammatory cytokines in young children with a mixed form of cystic fibrosis. The study involved 37 children with cystic fibrosis aged 2 months to 3 years, who were hospitalized in the Department of Gastroenterology RSSPMC of Pediatrics. It was found a four-fold increase in fecal calprotectin in children with cystic fibrosis compared with the control ($p < 0.001$). Fecal β defensin-2 was increased 1.6 times in patients with cystic fibrosis ($p < 0.05$). The results of measuring the activity of tumor necrosis factor alpha in children with cystic fibrosis showed an increase in its values in patients with cystic fibrosis - 6.9 ± 2.3 ng / ml at a rate of 4.3 ± 0.7 ng / ml ($p < 0.05$). The highest results were observed in IL1 10.4 ± 3.9 ng / ml ($p < 0.001$), which reflects the increased activity of macrophages involved in maintaining the inflammatory process. Thus, there is clear evidence of intestinal inflammation in children with a mixed form of cystic fibrosis, which can negatively affect the patient's nutritional status, which in turn adversely affects pulmonary function and survival. The data obtained are the basis for optimizing therapy aimed at improving bowel function.

Key words: children, cystic fibrosis, fecal β -defensin-2, fecal calprotectin, pro-inflammatory cytokines.

Актуальность: Муковисцидоз (МВ) — моногенно наследуемая патология у детей, которая является важной медико-социальной проблемой в большинстве развитых стран. Социальная значимость в первую очередь связана с ранней инвалидизацией больных, и трудностями диагностики. Распространенность муковисцидоза в Республике Беларусь составляет 1:8000 новорожденных, в России — 1:4900, в большинстве стран Европы эти цифры колеблются от 1:2000 до 1:5000 [4, 14].

По статистическим данным отделения гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии удельный вес больных с муковисцидозом вырос в 5 раз за последние 5 лет. Антимикробные пептиды представляют собой пептидные антибиотики, которые действуют как важный эффектор врожденного иммунитета, и экспрессируются, в слизистой оболочке кишечника при постоянном контакте с кишечной микробиотой. [23, 16, 20]. Важными компонентами иммунной системы человека и животных являются β -дефензины-2. [6, 12]. β -дефензины-2 действуют антибактериально, связываясь с наружной оболочкой бактерий и образуя в ней микропоры, что в итоге нарушает ее целостность и ведет к их гибели [9].

Дефензины человека представлены 2 субсемействами: α - и β -дефензины. Альфа-дефензины, в своем большинстве, находятся в гранулах нейтрофилов. Поэтому, их назвали пептидами нейтрофилов человека. На данный момент у человека известно 6 β -дефензинов: hBD-1, hBD-2, hBD-3, hBD-4, hBD-5, hBD-6 [1, 5].

Известно, что β -дефензины образуются в эпителии слизистых во всех отделах ЖКТ, поджелудочной и слюнных железах, коже и в некоторых субпопуляциях лейкоцитов [24]. У здоровых людей в плазме

обнаруживается очень низкий уровень дефензинов (от неопределяемых величин до 50-100 нг/мл). В условиях воспалительных процессов в организме, например, сепсиса, содержание дефензинов может многократно возрастать [24]. В кишечнике β -дефензины-2 контролируют процессы прикрепления и проникновения микробов [9]. β -дефензины-2 соединяются с дендритными клетками кишечника, экспрессируют хемокиновый рецептор и, наряду с Т-лимфоцитами, регулируют хемотаксис к микробам. Таким образом, они принимают участие в адаптивной фазе иммунного ответа. Кроме того, стимулируют продукцию интерлейкина-8 и хемотаксис нейтрофилов, вызывая дегрануляцию тучных клеток. β -Дефензины-2 тормозят фибринолиз, способствующий распространению инфекции. β -Дефензин-2 представляет собой основной защитный фактор кишечного эпителия, предупреждая адгезию микроорганизмов в отсутствие воспаления. Его экспрессия является реакцией только на воспалительные и инфекционные стимулы [21]. Дефензины играют значительную роль в качестве регуляторного механизма, гармонизирующего отношения между макроорганизмом и микроорганизмами, обладают антибактериальным, противовирусным, антифунгальным, противовоспалительным, ранозаживляющим действием. Более того, β -дефензины-2 в современной литературе рассматриваются как лекарства нового поколения, которые можно будет использовать, как антибактериальные средства, как модуляторы воспаления и, возможно, при терапии рака. Кроме того, β -дефензины-2 играют важную роль в генезе аутоиммунных заболеваний [5].

Фекальный кальпротектин относится к эндогенным АМП и представляет собой цитозольный нейтрофильный кальций-связывающий белок S100, характеризуется

низким молекулярным весом (36 кДа). Фекальный кальпротектин высвобождается из нейтрофилов и тканевых макрофагов во время их активации или гибели и вовлекается в активный воспалительный процесс. Кроме того, он обнаруживается в моноцитах и в илеальных эозинофилах. Кальпротектин был впервые обнаружен в 1980 году М. К. Fagerhol с соавторами, которые первоначально назвали его "белок L1". Он составляет до 60 % от внутриклеточной жидкости в нейтрофилах, ответственных за первичную иммунную реакцию лейкоцитов, а также обладает противомикробными, фунгицидными и антипролиферативными свойствами [18]. При иммунном ответе на воспалительный процесс в кишечнике с участием нейтрофилов, фекальный кальпротектин высвобождается и затем выводится с калом в концентрации в 6 раз выше, чем в крови [3]. Фекальный кальпротектин является стабильным химическим веществом и медленно разлагается протеазами микроорганизмов. В результате прямое обнаружение кальпротектина в кале проясняет степень воспалительного иммунного ответа в различных регионах ЖКТ [10,7].

В настоящее время известна роль цитокинов в развитии и поддержании хронического воспалительного процесса, в том числе при муковисцидозе. Цитокины, являясь начальным звеном активации иммунного ответа, определяют эффективность и тип иммунологического реагирования на инфекционные и неинфекционные агенты, принимают непосредственное участие в развитии и регуляции воспалительных, иммунных реакций. Характер воспалительного ответа зависит от индивидуального ансамбля высоко- и низкопродуцирующих вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов. [13, 11,8,15].

Некоторые вопросы клинической диагностики муковисцидоза требуют дальнейшего изучения, есть немало нерешенных проблем, касающихся дифференциальной диагностики и прогнозирования исхода заболевания. Необходимость дальнейшего изучения патогенетических звеньев муковисцидоза у детей, уточнение особенностей его течения, а также разработка эффективных методов лечения очевидны, актуальны и имеют научную и практическую значимость.

В связи с этим, целью исследования явилось определение активности фекального β - дефензина-2, фекального кальпротектина и провоспалительных цитокинов у детей раннего возраста при смешанной форме муковисцидоза

Материалы и методы. Нами обследовано 37 детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 2 месяцев до 3 лет, находящихся на стационарном лечении в отделении гастроэнтерологии РСНПМЦП МЗ РУз. Показатели физического развития оценивались по стандартам физического развития детей, рекомендованным ВОЗ в 2006 г. Диагноз муковисцидоз был поставлен на основании типичной клинической картины заболевания, повышения трипсина в крови, установленного до 8 недель жизни, повышения хлоридов пота более 60 мэкв/л (по методу Гибсона-Кука), генетических исследований.

Общеклиническое обследование пациентов включало в себя сбор анамнеза, объективный осмотр, инструментально-лабораторные методы исследования.

Существовал ряд вопросов, которые были разработаны для детей с муковисцидозом. В анамнезе внимание обращалось на сроки отхождения мекония, продолжительность неонатальной желтухи, проводился ли неонатальный скрининг, были ли эпизоды выпадения прямой кишки, случаи диссеминированного внутрисосудистого свертывания в раннем детстве, уточнялось наличие родственного брака, случаи летальных исходов предыдущих детей.

Также пациенты были проконсультированы узкими специалистами по мере необходимости (генетик, аллерголог, пульмонолог, невропатолог и т.д.). При необходимости выполнялось МСКТ-исследование органов брюшной полости.

Из параклинических методов исследования нами были использованы: общий анализ крови, кала, кал на скрытое кровотечение, анализ мочи, биохимия крови.

Определение β - дефензина- 2 проводилось с помощью Иммуноферментного набора для количественного *in vitro* определения β -дефензина в образцах кала производства фирмы Immundiagnostics (Германия). Принцип метода заключался в следующем: β -дефензин- 2, содержащийся в стандартах и образцах, связывается с присутствующими в избытке поликлональными антителами к β -дефенину, отсорбированными в лунках микропланшета. При последующей промывке из лунок удаляются все не связавшиеся компоненты, а количественная оценка связавшегося β -дефензина-2 выполняется при добавлении биотинилированных поликлональных антител к β -дефенину 2. Эти антитела выявляют с помощью стрептавидина, конъюгированного с пероксидазой. Количество субстрата, конвертированного пероксидазой, прямо пропорционально количеству связавшегося β -дефензина -2 и может быть измерено фотометрически при длине волны 450 нм.

Измерение уровня фекального кальпротектина проводилось с использованием набора «Human Fecal Calprotectin» производства фирмы Hycult Biotech (Нидерланды) для его количественного определения в образцах кала. Метод – твердофазный иммуноферментный анализ (одностадийный «сэндвич»-вариант). При постановке анализа биотинилированные антитела захвата и конъюгированные с пероксидазой хрена меченные антитела будут связываться с кальпротектином, присутствующим в смеси стандарта и образца. Биотинилированные антитела захвата связываются с лунками, покрытыми стрептавидином, в комплексе со стандартом или образцами и конъюгированными с пероксидазой хрена мечеными антителами. Конъюгированное с пероксидазой хрена меченое антитело будет реагировать с субстратом, тетраметилбензидином (ТМБ). Ферментативную реакцию останавливают добавлением щавелевой кислоты.

Определение ФНО-альфа проводилось в сыворотке крови набором реагентов производства фирмы Вектор Бест (Россия). Метод определения основан на «сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ФНО-альфа.

Уровень интерлейкина 1β определялся в сыворотке крови набором реагентов для иммуноферментного анализа производства Вектор Бест (Россия). Метод

определения основан на трехстадийном «сэндвич» - варианте твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител к ИЛ-1бета.

Результаты и обсуждение.

Одним из характерных симптомов муковисцидоза у наших пациентов являлся кашель с отделением вязкой мокроты, который наблюдался у 34 (91,0%) детей, частота кашля от возраста не зависела и между группами достоверной разницы не было (таблица 1). Учащенное дыхание и втяжение нижней части грудной клетки у детей до 1 года зарегистрировано в 1,7 раза чаще по сравнению с детьми старше 1 года. Деформация грудной клетки и тяжелая белково-энергетическая недостаточность (-3СО) в обеих возрастных группах были зарегистрированы с одинаковой частотой. В группе детей в возрасте до 1 года у каждого 4-го пациента наблюдался дефицит веса -4СО, у детей старше 1 года этот показатель встречался 1,4 раза реже 5(25,0%) и 3(17,6) соответственно. Дефицит МРИ выявлен у 100% детей, но МРИ -3СО и -4СО зарегистрирован у 33(89,2%).

Таблица 1

Клинические признаки детей с муковисцидозом в зависимости от возраста детей

Признаки	до 1 года n=20		1-3 года n=17		n=37	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Кашель с густой, вязкой мокротой	18	90,0	14	82,3	34	91,0
учащенное дыхание	12	60,0	6	35,3	18	48,6
Втяжения грудной клетки	12	60,0	6	35,3	18	48,6
Деформация грудной клетки	7	35,0	6	35,2	13	35,1
Дефицит веса:	20	100	17	100	37	100
-2СО	7	35,0	8	47,1	15	40,5
-3СО	8	40,0	6	35,2	14	37,8
-4СО	5	25,0	3	17,6	8	21,6
МРИ -2 СО	2	10,0	2	11,7	4	10,8
МРИ -3СО	10	50,0	9	52,9	19	51,4
МРИ -4СО	8	40,0	6	35,2	14	37,8
Низкий рост	3	15	5	29,4	8	21,6
Метеоризм выраженный	17	85	9	52,9	26	70,3
Рвота	5	25,0	9	52,9	14	37,8
Потливость	20	100	17	100	37	100
Увеличение печени	6	30,0	9	47,3	15	40,5
Замаскообразный жирный стул	20	100	17	100	37	100
Полифекалия	15	75,0	11	64,7	26	70,3
Осмотическая диарея	17	85,0	14	82,3	31	83,8
Смешанная диарея (осмотическая +секреторная)	3	15,0	3	17,6	6	16,2

Метеоризм наблюдался у 100% детей, но выраженный метеоризм у детей в возрасте, до 1 года отмечался 1,6 раза чаще 17(85,0%) и 9(52,9%) соответственно. Рвота 2-3 раза в сутки, через 1-2 часа после приема пищи наблюдалась у каждого четвертого ребенка в возрасте до 1 года и более чем у каждого второго пациента старше 1 года - 5(25%) и 9(52,9%) соответственно.

Выраженная потливость, замаскообразный жирный стул и стеаторея были

характерны для каждого ребенка с муковисцидозом. У 31(83,8%) детей диарея была осмотического характера, в обеих возрастных группах встречалась с одинаковой частотой 17(85,0%) и 14(82,3%).

Длительная физиологическая желтуха после рождения были отмечены у 19 детей (51,4%). При исследовании биохимических параметров сыворотки крови у детей с муковисцидозом существовало преимущественное повышение АСТ, которое мы наблюдали у 23(62,2%) пациентов, повышение АЛТ встречалось 2,3 раза реже в 10 (27,0%) случаев (табл 2). Повышение общего билирубина нами зарегистрировано почти у каждого третьего пациента в основном за счет его прямой фракции 4(40,0%).

Снижение фибриногена в сыворотке крови установлено у 6(16,2%) пациентов. Анализ времени рекальцификации показал удлинение этого показателя у 14(37,8%) больных с муковисцидозом, у 6(16,2%) выявлена тромбоцитопатия.

Холестаз характеризовался увеличением в сыворотке крови конъюгированной фракции билирубина, что было зафиксировано у 15(40,5%) больных с муковисцидозом.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у детей с муковисцидозом

Признаки	Абс (%) n=37
Повышение АЛТ	10(27,0%)
Повышение АСТ	23(62,2)
Повышение билирубина	
-общего	10(27,0%)
-прямого	4(40,0%)
Снижение уровня фибриногена	6(16,2%),
Удлинение времени рекальцификации	14(37,8%)
Тромбоцитопения	6(16,2%)

Наши исследования продемонстрировали значимое повышение фекального кальпротектина у детей с муковисцидозом, у которых наблюдалось превышение его значений в 4,4 раза ($p<0,001$). Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования [17], которые были первыми исследователями, оценившими неинвазивные методы измерения кишечного воспаления с использованием фекального кальпротектина.

Показатели фекального β -дефенина- 2 были увеличены у больных с муковисцидозом в 1,6 раза (таб 3). Известно, что β -дефенины образуются в эпителии слизистых во всех отделах ЖКТ, поджелудочной и слюнных железах, коже и в некоторых субпопуляциях лейкоцитов [24]. Учитывая тот факт, что β -дефенины- 2 синтезируются эпителиоцитами слизистой желудочно-кишечного тракта, в том числе, желудка, в ответ на какой-либо повреждающий фактор, ученые считают, что β -дефенин-2 можно рассматривать в качестве молекулярного маркера воспаления слизистой оболочки [25].

Таблица 3
Показатели АМП и провоспалительных цитокинов
при синдроме мальабсорбции у детей

Показатели	Муковисцидоз n=37	Контрольная группа. n=20	Достоверность
Фекальный кальпротектин нм кг/кг	87,7±18,1	19,95±1,1	<0,001
Фекальный β- дефензин нг/мл	108,2±11,3	64,3±2,4	>0,05
Сывороточный ФНО пг/мл	6,9±2,3	4,28±0,67	>0,05
Сывороточный ИЛ1 пг/мл	10,4±3,9	2,05±0,03	<0,001

Результаты измерения активности фактора некроза опухоли альфа у детей продемонстрировали повышение его значений у пациентов с муковисцидозом, которые составили 6,9±2,3 при норме 4,3±0,7 ед ($p<0,05$), но наиболее высокие цифры повышения отмечены у ИЛ1, что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании

воспалительного процесса. Таким образом, полученные данные демонстрируют, что кишечный микрососудистый эндотелий слизистой оболочки кишечника может реагировать на локально генерируемые цитокины и продуцировать сильные провоспалительные медиаторы.

Высокая концентрация цитокинов в сыворотке крови свидетельствует о выраженности активности воспаления [2]. В связи с полученными данными представляет интерес результаты исследований [19,22].

Palomo J и соавт., которые предположили, что одним из факторов, объясняющих неоднородность тяжести заболевания легких при муковисцидозе, являются вариации в семействе генов, влияющих на биологию интерлейкина-1 (IL-1), который способствует обнаружению и поддержанию инфекции *Pseudomonas aeruginosa* на животных моделях муковисцидоза.

Выводы. Таким образом, есть явные доказательства воспаления кишечника у детей со смешанной формой муковисцидоза, которое может негативно повлиять на состояние питания пациента, что, в свою очередь, отрицательно влияет на легочную функцию и выживание. Полученные данные являются основаниям для оптимизации терапии, направленной на улучшение функции кишечника.

Список литературы/Iqtiboslar/References

- Абатуров, А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1) / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2011. – № 7. – С. 161–171.
- Акбиева Д.С. Роль цитокинов в развитии заболеваний гастродуоденальной зоны//Современные проблемы науки и образования.- 2017. - №2.
- Баранов А. А., Потапов А. С., Цимбалова Е. Г. Современные технологии диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2011. - №6. - С. 36-41.
- Бельмер С. В. и др. Болезни поджелудочной железы у детей / -М.:Медпрактика-М, 2015. -452 с.
- Будиниха, А. С. β-дефензины: свойства и функции / А. С. Будиниха, Б. В. Пинегин // Рос.аллергол. журн. – 2008. – № 3. – С. 15-21.
- Ващенко, В. И. Противомикробное и противовирусное действие дефензинов человека: патогенетическое значение и перспективы применения в лекарственной терапии / В. И.Ващенко, В. Н. Вильянинов, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 3-37.
- Геллер С.И., Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Дустмухамедова Д.Х., Султанходжаева Ш.С. Диагностическая значимость антимикробных пептидов при синдроме мальабсорбции у детей. Материалы XXVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 26–28 марта 2019 г. Стр. 157-159.
- Иванова, О.Н. Муковисцидоз у детей / О. Н. Иванова // Успехи соврем. науки. -2017. -№7. -С. 180-183.
- Ильяшенко, М. Г. Клинико-диагностическое значение антимикробных пептидов у больных язвенным колитом: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.04 / Ильяшенко Мария Георгиевна; [Ростовский гос. мед. университет]. – Ростов-на-Дону, 2014. – 26 с
- Камилова А.Т. Ахмедова И.М. Геллер С.И. Диагностическое значение фекального кальпротектина и лактоферрина при различных вариантах ААД у детей. Журнал теоретической и клинической медицины, 2018, №6, стр57-61.
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Российское общество медицинских генетиков Российское респираторное общество Союз педиатров России Общероссийская общественная организация «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом». Москва, 2016г.
- Мамчур, М. И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами / М. И. Мамчур, А. Э. Левых // Таврический мед.биол. вестн. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 315–321.
- О. И. Симонова и др. Муковисцидоз [Электронный ресурс]: руководство для врачей / Москва :ПедиатрЪ, 2014. -84 с. -(Болезни детского возраста от А до Я; вып. 5). (616-056.7-053.2(035) М 90)
- Шагинян И. А., Чернуха М. Ю., Капранов Н.И. и др. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» // Педиатр. -2016. -№1. -С. 80-96.
- Шерман В. Д., Каширская Н. Ю., Кондратьева Е. И. и др. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Раздел «Диагностика муковисцидоза» (печатается с сокращением) // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. -2017. -№2. -С. 90-98.

16. Antimicrobial peptides in clinical developmen: Peptide trends June 2016. Mode of access: <http://www.bakhem.com/service-support/newsletter/peptide-trends-june-2016/>.
17. E. Bruzzese, V. Raia, G. Gaudiello et al., "Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 20, no. 7, pp. 813–819, 2004
18. El-Badry A., Sedrak H., Rashed L. FaecalCalprotectin in Differentiating between Functional and Organic Bowel Diseases // *Arab Journal of Gastroenterology*. - 2010. - Vol.11. - P.70-73.
19. Hara Levy, MD1,2,3,* , AmyMurphy, PhD2,4, FeiZou, PhD5, Craig Gerard, MD, PhD1,2, Barbara Klanderman, PhD3, Brooke Schuemann, BS3 IL1B Polymorphisms Modulate Cystic Fibrosis Lung Disease *Pediatr Pulmonol*. 2009 June ; 44(6): 580–593.,
20. Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC, Sollo N, Strausbaugh S, Graff G, Jain R, Witte S, Forssmann K. Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial. *JPediatr*. 2016; 176: 156-61.
21. J. Keohane, C. O'Mahony, S. O'Mahony et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? // *Am. J. Gastroenterol*. – 2010. – № 8. – P. 1788, 1789-1794; quiz 1795.
22. Palomo J, Marchiol T, PiotetJ, Fauconnier L, Robinet M, et al. (2014) Role of IL-1b in Experimental Cystic Fibrosis upon *P. aeruginosa* Infection. *PLoSONE* 9(12): e114884
23. Pasupuleti M, Schmidtchen A, Malmsten M. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. *Crit Rev Biotechnol*2012; 32:143-171.
24. Sumako, Y. Alpha-defensin enhances expression of HSP47 and collagen-1in human lung fibroblasts / Y. Sumako, M. Hiroshi, I. Hiroshi // *Life Sci*. – 2007. – № 20. – P. 1736–7817.
25. T. Ohara, T. Morishita, H. Suzuki et al. Investigation of the possibility of human-beta defensin 2 (hBD2) as a molecular marker of gastric mucosal inflammation // *Hepatogastroenterology*. – 2005. – № 52. – P. 1320–1324.