



Місце ендогенних антимікробних пептидів в патогенетичних механізмах розвитку пневмонії, викликаній *Streptococcus pneumoniae*, у дітей раннього віку

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:459-64. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107626

Резюме. Проведено комплексне обстеження 30 дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, віком від 2 місяців до 3 років, серед яких у 18 дітей захворювання було викликано *Streptococcus pneumoniae*, а в інших 12 пацієнтів — грамнегативною флорою. Всім дітям проводилася оцінка тяжкості стану за шкалою PRESS, за результатами якої встановлено, що перебіг пневмонії пневмококової етіології в більшості випадків був тяжким. Проведений аналіз показав, що розвиток пневмококової пневмонії у дітей на відміну від пневмоній, етіологічним чинником яких були грамнегативні патогени, відбувався на фоні зниження вмісту в сироватці крові метаболітів вітаміну D та активності антимікробних пептидів. В сироватці крові дітей з пневмококовою пневмонією встановлено зниження вмісту β_1 -дефензину в 2,6 раза, LL-37 — в 3,7 раза та hBPI — в 2,8 раза порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Доведено, що недостатня активність антимікробних пептидів на фоні дефіциту метаболітів вітаміну D у дітей раннього віку, хворих на пневмонію, викликану *Streptococcus pneumoniae*, є однією з патогенетичних ланок, що призводить до тяжкого перебігу захворювання.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія; *Streptococcus pneumoniae*; 25-гідроксивітамін D; β_1 -дефензин; кателіцидин LL-37; бактерицидний білок, що підвищує проникність клітин (hBPI); діти раннього віку

Вступ

Відомо, що бактеріальна пневмонія є основною причиною смертності дітей у всьому світі поряд з недоїданням, тому Дитячим фондом Організації Об'єднаних Націй (ЮНІСЕФ) і Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) пневмонія була відзначена як «забутий вбивця дітей» [1]. Найбільш поширеною причиною пневмонії у всьому світі на сьогодні залишається *Streptococcus pneumoniae* [2]. *Streptococcus pneumoniae* є частим мешканцем верхніх дихальних шляхів близько половини дитячого населення, що призводить до збереження його природного резервуару та забезпечує механізм передачі від людини до людини [3]. Дихальний епітелій

слизової оболонки виступає ефективним бар'єром проти інвазії патогенів та допомагає підтримувати стерильність цих ділянок. Вроджені імунні молекули, що продукуються епітеліальними клітинами, забезпечують господареві конститутивну або негайно індуковану систему захисту, яка здатна ефективно протистояти дії різних патогенів на епітеліальних поверхнях слизової оболонки [4]. Крім того, оскільки розвиток адаптивного імунітету відбувається в пізньому дитинстві, вроджена імунна відповідь відіграє особливо важливу роль у захисті дітей раннього віку від патогенних мікроорганізмів [5].

Мета дослідження: визначити місце ендогенних антимікробних пептидів в патогенезі позалікарня-

ної пневмонії у дітей раннього віку, викликані бактеріями *Streptococcus pneumoniae*.

Матеріали та методи

У спостереженні брали участь 30 дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, віком від 2 місяців до 3 років (середній вік пацієнтів становив $1,6 \pm 0,3$ року). Оцінку тяжкості стану хворих на пневмонію під час надходження до стаціонару проводили за шкалою PRESS (табл. 1), відповідно до якої легкий стан діагностується при сумі балів 0–1, середньої тяжкості — 2–3 та тяжкий — при 4–5 балах [6].

Обов'язковий комплекс обстеження включав рентгенографію органів грудної клітки, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження мазків зі слизової ротоглотки. Дослідження мікробного спектра біоматеріалу зі слизової оболонки ротоглотки проводилося до призначення антибактеріальної терапії при надходженні дитини до стаціонару на бактеріологічному аналізаторі VITEK 2 Compact (BioMérieux, Франція) з використанням програмного забезпечення AES: Global CLSI-based + Phenotypic. Зважаючи на те, що основними шляхами інфікування нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку виступають аспірація з рото- та носоглотки та вдихання мікробного аерозолу, а також беручи до уваги дані літератури, що мікрофлора дихальних шляхів має ідентичний склад та її біомаса зменшується від верхнього до нижнього тракту [8, 9], виділений мікроорганізм при бактеріологічному дослідженні засівів із слизової ротоглотки вважали етіологічним збудником пневмонії. Залежно від етіологічного збудника діти були розподілені на дві групи. В основну групу увійшли 18 (60,0 %) пацієнтів, у яких при бактеріологічному дослідженні був виділений *Streptococcus pneumoniae*. Групу порівняння становили інші 12 (40,0 %) пацієнтів, у яких була встановлена діагностично значуща коло-

нізація верхніх дихальних шляхів грамнегативними бактеріями *Haemophilus influenzae* — 6 (20,0 %) дітей, *Klebsiella pneumoniae* — 5 (16,7 %) дітей та *Haemophilus haemolyticus* — 1 (3,3 %) дитина. Контрольну групу становили 17 здорових дітей, репрезентативних за віком.

Дослідження 25-гідроксिवітаміну D проводилося методом ІФА за допомогою комерційного набору IDS OSTEIA тесту 25-Hydroxy Vitamin D. Вміст β_1 -дефензину в сироватці крові досліджували за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору Defensin Beta 1 (Elisa, Німеччина). Визначення рівня кателіцидину LL-37 проводили методом імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору LL-37 (Hyculbiotech, Нідерланди). Вміст бактерицидного білка, що підвищує проникність клітин (hBPI), вивчався методом імуноферментного аналізу з використанням тест-наборів Human BPI (Hyculbiotech, Нідерланди).

Отримані результати опрацьовано методом варіаційної статистики з використанням пакета аналізу програми Statistica for Windows 6.0 з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (σ) і середніх помилок (m). Для оцінки відмінностей показників у порівнюваних групах використовувався t-критерій Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

При визначенні ступеня тяжкості стану дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, звертало на себе увагу, що інфекційний процес, який був викликаний *Streptococcus pneumoniae*, мав переважно тяжкий перебіг. Так, серед хворих основної групи у 5 (27,8 %) дітей був діагностований тяжкий стан, а середня оцінка за шкалою PRESS в даній групі хворих становила $3,00 \pm 0,18$ бала. У той же час у хворих

Таблиця 1. Критерії шкали PRESS [6]

Критерій	Визначення	Оцінка (бали)
Частота дихання	Частота дихання в стані спокою, при кімнатній температурі*	0 або 1
Свистяче дихання	Експіраторні шуми при аускультції легень	0 або 1
Участь у диханні допоміжної мускулатури	Будь-яка видима участь допоміжної мускулатури в акті дихання	0 або 1
SpO ₂	Насичення киснем < 95 % при кімнатній температурі	0 або 1
Труднощі при годуванні	Відмова від годування/прийому їжі	0 або 1
Критерії тахіпное		
Вік (місяців)	Частота дихання	Бали
Менше 12	Понад 60	1
12–35	Понад 40	1
36–155	Понад 30	1
156 та більше	Понад 20	1

Примітка: * — частота дихання оцінюється відповідно до рекомендацій Американської кардіологічної асоціації [7].

групи порівняння оцінка за шкалою PRESS не перевищувала 3 балів і в середньому по групі становила $2,40 \pm 0,14$ бала ($p < 0,05$).

Відомо, що вітамін D відіграє важливу роль у контролі запалення в легенях [10], а його низький рівень пов'язаний із ризиком розвитку інфекцій дихальних шляхів [11]. Численні дослідження свідчать про те, що вітамін D, впливаючи на декілька імунних шляхів, призводить до підвищення захисту слизової оболонки, одночасно послаблюючи надмірне запалення в дихальних шляхах [12, 13]. Вітамін D має здатність модулювати реакцію господаря на пневмококи із запальної відповіді Th_1/Th_{17} на антитіла, регульовану IL-10 [14]. Тому наступним етапом роботи було дослідження вмісту метаболітів вітаміну D та антимікробних пептидів в сироватці крові дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, залежно від етіологічного чинника. Результати проведених досліджень наведено в табл. 2.

Проведений аналіз вмісту метаболітів вітаміну D в сироватці крові показав, що у дітей основної групи концентрація 25-гідроксивітаміну D була в 1,7 раза нижче порівняно із здоровими дітьми і в середньому становила $61,4 \pm 7,0$ мМО/мл проти $104,8 \pm 6,7$ мМО/мл відповідно ($p < 0,05$). В той же час у дітей групи порівняння спостерігалася тенденція до підвищення рівня вітаміну D в сироватці крові порівняно з контрольною групою, що свідчить про активацію його синтезу (табл. 2).

Відомо, що активація вітаміну D відбувається через 1-альфа гідроксилазу (CYP27B1), яка експресується в бронхіальних епітеліальних клітинах та індукується запальними стимулами [15]. Реактивність вітаміну D залежить від активності цього ферменту, а також від експресії ядерного рецептора вітаміну D, який зв'язується з конкретними елементами відповіді вітаміну D в промоторах приблизно 200 генів-мішеней в геномі людини [16]. Cyp27B1 та рецептор вітаміну D експресуються в ряді різних імунних клітин, серед яких провідне значення мають дендритні клітини (DC), активовані T-лімфоцити, моноцити та макрофаги [17–19]. Ефекти, пов'язані з вітаміном D, можуть впливати на адаптивну імунну систему або безпосередньо — через T-клітини, або побічно — за допомогою модуляції DC-відповідей. У відповідь на пневмококовий пептидоглікан вітамін D посилює дозрівання дендритних клітин [14], що служать основною зв'язуючою ланкою між вро-

дженою та адаптивною імунною системою [20, 21]. Таким чином, ланцюг «вітамін D — антимікробний пептид» може активуватися локально після інфікування, що додатково передбачає роль вітаміну D у захисті господаря. В той же час більшість імунних клітин експресують вітамін D-рецептори, головним чином після того, як вони самі зазнали стимулювання [19]. Тобто можна припустити, що при розвитку пневмонії у дітей раннього віку, викликаній *Streptococcus pneumoniae*, в умовах зниження рівня вітаміну D в сироватці крові повною мірою не відбувається активація адекватної імунної відповіді, що призводило до зниження запальної імунореактивності організму та було однією з причин більш важкого перебігу захворювання.

Беручи до уваги, що вітамін D відіграє важливу роль в регуляції експресії β -дефензинів та кателіцидину LL-37 [15], ми дослідили рівень останніх в сироватці крові дітей раннього віку (табл. 2).

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що в групі дітей, у яких етіологічним чинником розвитку пневмонії виступав *Streptococcus pneumoniae*, спостерігалася зниження в 2,6 раза вмісту β_1 -дефензину порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). В той же час в групі порівняння відбувалися процеси, що мали протилежну спрямованість, тобто ми спостерігали помірне підвищення зазначеного антимікробного пептиду щодо групи здорових дітей, але без статистичної значущості ($p > 0,05$). Отримані результати виглядають логічними, якщо прийняти до уваги той факт, що індукція β_1 -дефензину відбувається в дендритних клітинах у відповідь на бактеріальну стимуляцію, в першу чергу грамнегативних бактерій [22, 23]. Наведене припущення узгоджується з даними Н.У. Lee et al. (2004), в роботі яких було показано, що β_1 -дефензин *in vitro* проявляв мінімальну активність щодо *Streptococcus pneumoniae*. Авторами за допомогою електронної мікроскопії показано, що під дією β_1 -дефензину відбувалося руйнування менше ніж 6 % клітин *Streptococcus pneumoniae* [5]. За результатами проведеного дослідження зроблено висновок, що для досягнення максимального антимікробного ефекту β_1 -дефензину щодо бактеріальних агентів, у тому числі і *Streptococcus pneumoniae*, необхідні, з одного боку, відносно високі його концентрації, а з іншого — синергічна дія з іншими компонентами вродженої імунної системи [5].

Таблиця 2. Вміст ендогенних антимікробних пептидів у сироватці крові дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію, залежно від етіологічного чинника ($M \pm m$)

Показник	Хворі на пневмонію		Контрольна група, n = 17
	Основна група, n = 18	Група порівняння, n = 12	
25(OH)D, мМО/мл	$61,4 \pm 7,0^*$	$179,0 \pm 39,5^{**}$	$104,8 \pm 6,7$
β_1 -дефензин, пг/мл	$47,8 \pm 2,9^*$	$153,6 \pm 4,8^{**}$	$123,6 \pm 15,9$
LL-37, нг/мл	$0,08 \pm 0,01^*$	$0,11 \pm 0,02^*$	$0,30 \pm 0,08$
hBPI, нг/мл	$1257,5 \pm 207,2^*$	$2441,7 \pm 613,4$	$3534,2 \pm 649,7$

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з показниками контрольної групи; ** — $p < 0,05$ порівняно з показниками хворих основної групи.

Дослідження вмісту LL-37 в сироватці крові дітей, які перебували під спостереженням, показало його зниження в обох групах хворих на пневмонію (табл. 2). При цьому найбільш низькі значення LL-37 були встановлені у дітей, хворих на пневмококову пневмонію. Можливо припустити, що зниження вмісту LL-37 в сироватці крові дітей раннього віку є однією з основних причин підвищеної сприйнятливості до *Streptococcus pneumoniae*. Одним із можливих факторів, що сприяють зниженню активності LL-37, є те, що катіони зазначеного антимікробної пептиду взаємодіють з аніонами муцину, який є компонентом слизу дихальних шляхів, внаслідок чого відбувається зниження антимікробної активності LL-37 [24]. Іншим фактором недостатньої активації LL-37 є дефіцит вітаміну D, внаслідок чого інфіковані макрофаги не здатні продукувати достатню кількість 1,25-(ОН)₂D₃ для регулювання виробництва кателіцидину [19]. Існує думка, що в умовах дефіциту LL-37 спостерігається інверсія його дії, тобто замість очікуваного бактеріцидного ефекту відбувається підвищення вірулентності мікроорганізму, що може призвести до більш важкого перебігу захворювання [25].

В процесі подальшої роботи ми дослідили вміст бактерицидного білка, що підвищує проникність клітин (hBPI) в сироватці крові дітей, які знаходилися під спостереженням. Доведено, що означений антимікробний пептид виступає ключовою ефекторною ланкою вродженого імунітету. Виборча активність hBPI визначається його взаємодією з ендотоксином — компонентом зовнішньої мембрани та основним молекулярним патерном грамнегативних бактерій [26, 27]. Незважаючи на те, що антиінфекційні властивості BPI найкраще реалізуються щодо грамнегативних бактерій, рекомбінантні кон'югати BPI, такі як gBPI21, також проявляли активність щодо грампозитивних бактерій [28]. В експерименті було продемонстровано, що gBPI21 поліпшує асоціацію грампозитивного збудника *Streptococcus pneumoniae* з макрофагами шурів, що вказує на те, що BPI за певних умов може також зв'язувати і грампозитивні бактерії [29].

Обговорення

Проведений аналіз, результати якого подані в табл. 2, показав, що у випадку пневмококової етіології пневмонії у дітей раннього віку відбувалося зниження hBPI в сироватці крові в 2,8 раза порівняно зі значеннями контрольної групи ($p < 0,05$), тоді як в групі дітей, у яких пневмонія була викликана грамнегативними бактеріями, тенденція до його зниження спостерігалася, але не мала статистичної значущості ($p > 0,05$). Враховуючи той факт, що початкова фаза гострої пневмонії характеризується масивною інфільтрацією нейтрофілів [30], можна припустити наявність високих локальних концентрацій BPI в нижніх дихальних шляхах, дія якого спрямована на безпосереднє знищення патогенів [31] та зниження його вмісту в сироватці крові. З ін-

шого боку, на думку C.D. Bingle et al. (2004), hBPI, найбільш високі базальні рівні якого виявлені в проксимальних відділах дихальних шляхів, є потужним бар'єром, що попереджає вторгнення патогенів в дистальні відділи респіраторного тракту. В подальшому, якщо інфікування відбулося, вміст BPI може знижуватися, що, як наслідок, повинно призводити до активації інших захисних функцій дихальної системи для усунення бактеріальної респіраторної інфекції [32]. На цьому фоні hBPI діє синергічно з іншими факторами вродженої імунної системи, такими як LL-37 та дефензини [31]. Проте, оскільки терапевтичні ефекти BPI внаслідок певних труднощів дослідження його функції під час інфекції у людей досліджувались лише в моделях на тваринах, на сьогодні взаємодія hBPI з іншими антимікробними пептидами *in vivo* до кінця не визначена [33].

Висновки

1. Розвиток позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку, викликаной *Streptococcus pneumoniae*, відбувається на фоні зниження активності антимікробних пептидів, а її перебіг в більшості випадків характеризується як важкий.

2. Провідним патогенетичним фактором недостатньої активації антимікробних пептидів (β_1 -дефензину та LL-37) у сироватці крові дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію пневмококової етіології, виступає дефіцит метаболітів вітаміну D, що в сукупності зі зниженням вмісту hBPI є однією з патогенетичних ланок, що призводять до важкого перебігу захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. UNICEF. *Pneumonia: The Forgotten Killer of Children*; United Nations Children's Emergency Fund: New York, NY, USA, 2006. A from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43640/1/9280640489_eng.pdf
2. Blasi F, Mantero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 (Suppl. 5):7-14. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03937.
3. Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, Chonmaitree T, compilers. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics.* 2006;117:1823-9. doi: 10.1086/521833.
4. Majchrzykiewicz JA, Kuipers OP, Bijlsma JJ. Generic and Specific Adaptive Responses of *Streptococcus pneumoniae* to Challenge with Three Distinct Antimicrobial Peptides, Bacitracin, LL-37, and Nisin. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2010;61(7):440-51. doi: 10.1128/AAC.00769-09.
5. Lee HY, Andalibi A, Webster P. Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *BMC infectious diseases.* 2004;4(1):12. doi: 10.1186/1471-2334-4-12.
6. Yumiko M, Kazuko S, Asako N. Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS) for Respiratory Tract Infections in Children. *Austin Virol and Retrovirology.* 2015;2(1):1009.
7. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2005;112:IV1-203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.166550.

8. Pikuza OI, Samorodnova EA. *Sovremennyye osobennosti vnebolnichnykh pnevmoniy u detey rannego vozrasta [Contemporary peculiarities of community-acquired pneumonia in children of tender age]. Prakticheskaya meditsina.* 2013;6(75):35-41.
9. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR. *Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract. Amer J Respir and Crit Care Med.* 2011;184(8):957-63. doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
10. Cantorna MT. *Vitamin D and lung infection. Infection and immunity.* 2016;84(11):3094-6. doi: 10.1128/IAI.00679-16.
11. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. *Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PloS one.* 2013;8(6):e65835. doi: 10.1371/journal.pone.0065835.
12. Pfeiffer PE, Hawrylowicz CM. *Vitamin D and lung disease. Thorax.* 2012;67:1018-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202139.
13. Subramanian K, Bergman P, Henriques-Normark B. *Vitamin D Promotes Pneumococcal Killing and Modulates Inflammatory Responses in Primary Human Neutrophils. Journal of Innate Immunity.* 2017;9(4):375-86. doi: 10.1159/000455969.
14. Olliver M, Spelmink L, Hiew J. *Immunomodulatory effects of vitamin D on innate and adaptive immune responses to Streptococcus pneumoniae. The Journal of infectious diseases.* 2013;208(9):1474-81. doi: 10.1093/infdis/jit355.
15. Hansdotter S, Monick MM, Hinde SL. *Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. J Immunol.* 2008;181(10):7090-9. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.7090.
16. Holick MF. *Vitamin D deficiency. N Engl J Med.* 2007;357:266-81. doi: 10.1056/NEJMr070553.
17. Brennan A, Katz DR, Nunn JD. *Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. Immunology.* 1987;61(4):457-61. PMID: PMC1453440.
18. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. *Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. Arch Biochem Biophys.* 2000;374:334-8. doi: 10.1006/abbi.1999.1605.
19. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti, F, Malaguarnera L. *Vitamin D3: a helpful immuno modulator. Immunology.* 2011;134(2):123-39. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
20. Lu YJ, Gross J, Bogaert D. *Interleukin-17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization. PLoS Pathog.* 2008;4:e1000159. doi.org/10.1371/journal.ppat.1000159.
21. Sun K, Salmon SL, Lotz SA, Metzger DW. *Interleukin-12 promotes gamma interferon-dependent neutrophil recruitment in the lung and improves protection against respiratory Streptococcus pneumoniae infection. Infect Immun.* 2007;75:1196-202. doi: 10.1128/IAI.01403-06.
22. Yin L, Chino T, Horst OV. *Differential and coordinated expression of defensins and cytokines by gingival epithelial cells and dendritic cells in response to oral bacteria. BMC immunology.* 2010 Jul 9;11:3. doi: 10.1186/1471-2172-11-37.
23. Mishlanov VYu. *Defenziny i drugie protivomikrobynye peptidy: rol narusheniy beloksinteziruyushey sposobnosti neytrofilov v patogeneze zabolevaniy organov dyihaniya [Defensins and other antimicrobial peptides and a role of neutrophil protein-synthesizing function disorders for pathogenesis of respiratory diseases]. Pulmonologiya.* 2014;3:104-12.
24. Felgentreff K, Beisswenger C, Griese M. *The antimicrobial peptide cathelicidin interacts with airway mucus. Peptides.* 2006;27(12):3100-6. doi: 10.1016/j.peptides.2006.07.018.
25. Wang G, Epan RF, Mishra B. *Decoding the functional roles of cationic side chains of the major antimicrobial region of human cathelicidin LL-37. Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:845-56. doi: 10.1128/AAC.05637-11.
26. Guinan E, Avigan DE, Soiffer RJ. *Pilot experience with opebacan/rBPI 21 in myeloablative hematopoietic cell transplantation. F1000Res.* 2015;4:1480. doi: 10.12688/f1000research.7558.1.
27. Jog NR, Rane MJ, Lominadze G. *The actin cytoskeleton regulates exocytosis of all neutrophil granule subsets. Am J Physiology.* 2007;292:1690-700. doi: 10.1152/ajpcell.00384.2006.
28. Horwitz AH, Williams RE, Liu PS, Nadell R. *Bactericidal/permeability-increasing protein inhibits growth of a strain of *Acholeplasma laidlawii* and *L* forms of the Grampositive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2314-6. PMID: PMC89470.
29. Srivastava A, Casey H, Johnson N. *Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein rBPI21 protects against pneumococcal disease. Infection and immunity.* 2007;75(1):342-9. doi: 10.1128/IAI.01089-06.
30. Balamayooran G, Batra S, Fessler MB, Happel KI, Jeyaseelan S. *Mechanisms of neutrophil accumulation in the lungs against bacteria. Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;43(1):5-16. doi: 10.1165/rccb.2009-0047TR.
31. Rogan MP, Geraghty P, Greene CM, O'Neill SJ, Taggart CC, McElvaney NG. *Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defence. Respiratory research.* 2006;7(1):29. doi: 10.1186/1465-9921-7-29.
32. Bingle CD, LeClair EE, Havard S. *Phylogenetic and evolutionary analysis of the plunc gene family. Protein Sci.* 2004 Feb;13(2):422-30. doi: 10.1110/ps.03332704.
33. Holweg A, Schnare M, Gessner A. *The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in the innate defence of the lower airways.* 2011;39(4):1045-50. doi: 10.1042/BST0391045.

Отримано 20.05.2017 ■

Леженко Г.А., Пашкова Е.Е., Крайняя А.В.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Место эндогенных антимикробных пептидов в патогенетических механизмах развития пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, у детей раннего возраста

Резюме. Проведено комплексное обследование 30 детей, больных внебольничной пневмонией, в возрасте от 2 месяцев до 3 лет, среди которых у 18 детей заболевание было вызвано *Streptococcus pneumoniae*, а у остальных 12 пациентов — грамотрицательной флорой. Всем детям проводилась оценка тяжести состояния по шкале PRESS, по результатам которой установлено, что пневмония пневмококковой этиологии в большинстве случаев характеризовалась тяжелым течением. Проведенный анализ показал, что развитие пневмококковой пневмонии у детей, в отличие от пневмоний, этиологическим фактором которых являлись грамотрицательные патогены, происходило на фоне снижения содержания в сыворотке крови метаболитов витамина D и активно-

сти антимикробных пептидов. В сыворотке крови детей с пневмококковой пневмонией установлено снижение содержания β_1 -дефензина в 2,6 раза, LL-37 — в 3,7 раза и hBPI — в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Показано, что недостаточная активация антимикробных пептидов на фоне дефицита метаболитов витамина D у детей раннего возраста, больных пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, является одним из патогенетических звеньев, приводящих к тяжелому течению заболевания.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; *Streptococcus pneumoniae*; 25-гидроксивитамин D; β_1 -дефензин; кателицидин LL-37; бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток (hBPI); дети раннего возраста

G.O. Lezhenko, O.E. Pashkova, H.V. Kraynya
Zaporizhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

**The place of endogenous antimicrobial peptides
in the pathogenetic mechanisms of the development
of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* among infants**

Abstract. A comprehensive survey was carried out in 30 children with community-acquired pneumonia aged 2 months to 3 years old, among them in 18 children the disease was caused by *Streptococcus pneumoniae*, and in the remaining 12 patients — by Gram-negative flora. All children underwent the evaluation of the severity of the condition using the PRESS scale, according to which it was found that most patients had severe course of pneumococcal pneumonia. The analysis showed that the development of pneumococcal pneumonia in children occurred against the background of a decrease in the serum content of vitamin D metabolites and the activity of antimicrobial peptides, in contrast to pneumonia caused by Gram-negative pathogens.

In the blood serum of children with pneumococcal pneumonia, there was detected a decrease in the content of β 1-defensins by 2.6 times, LL-37 — by 3.7 times and human bactericidal permeability-increasing protein — by 2.8 times in comparison with the control group ($p < 0.05$). It has been proved that inadequate activation of antimicrobial peptides against the background of a deficiency of vitamin D metabolites in infants with pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* is one of the pathogenetic links leading to a severe course of the disease.

Keywords: community-acquired pneumonia; *Streptococcus pneumoniae*; 25-hydroxyvitamin D; β 1-defensin; cathelicidin LL-37; bactericidal permeability-increasing protein; infants