

Статус витамина D и уровень $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов у детей и подростков с различными формами туберкулеза органов дыхания

Л.В. Панова^{1✉}, averbakh2013@yandex.ru, М.М. Авербах¹, Е.С. Овсянкина¹, И.Н. Захарова², А.В. Карасев³, Ю.Ю. Хохлова¹, С.С. Стерликова¹,

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ ООО Лаборатория «АБТ»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3

Резюме

Введение. Фундаментальные исследования показали важную роль витамина D в усилении иммунного ответа на микобактерии туберкулеза, доказано его влияние на продукцию антимикробных пептидов. Исследований, посвященных изучению взаимосвязи уровня витамина D и дефензинов ($\beta 1$ и $\beta 2$) с характером течения туберкулеза у детей и подростков, не проводилось.

Цель. Изучить взаимосвязь уровня витамина D и $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов у детей и подростков с различными формами туберкулеза органов дыхания.

Материалы и методы. Когортное проспективное исследование 2021–2023 гг., 75 больных туберкулезом органов дыхания от 2 до 17 лет (впервые выявленные – 52, поступившие на повторное лечение – 23). При поступлении определяли уровни 25(OH)D, дефензинов $\beta 1$ и $\beta 2$.

Результаты. Из 75 пациентов, адекватно обеспеченных витамином D (более 30 нг/мл), – 2,7%, с недостаточностью (от 20 до 30 нг/мл) – 13,3%, с дефицитом (от 10 до 20 нг/мл) – 34,7%, с тяжелым дефицитом (менее 10 нг/мл) – 49,3%. Установлена прямая зависимость между 25(OH)D и $\beta 1$ -дефензином ($p = 0,004766$) и отсутствие таковой с $\beta 2$ -дефензином. Обнаружены значимые различия уровня 25(OH)D и дефензина $\beta 1$ в группах впервые выявленных пациентов и поступивших на повторное лечение: $13,10 \pm 1,04$ нг/мл и $8,74 \pm 1,07$ нг/мл ($p = 0,004644$) и $6,66 \pm 0,79$ нг/мл и $4,0 \pm 0,85$ нг/мл ($p = 0,024816$) соответственно.

Выводы. Различие уровня кальцидиола и $\beta 1$ -дефензина у впервые выявленных пациентов и поступивших на повторное лечение свидетельствует о нарушении функционирования одного из компонентов врожденного неспецифического иммунитета при длительно текущем распространенном туберкулезе органов дыхания у детей и подростков.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, витамин D, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензины

Благодарности: Статья подготовлена в рамках выполнения НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» по теме «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

Для цитирования: Панова ЛВ, Авербах ММ, Овсянкина ЕС, Захарова ИН, Карасев АВ, Хохлова ЮЮ, Стерликова СС. Статус витамина D и уровень $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов у детей и подростков с различными формами туберкулеза органов дыхания. *Медицинский совет.* 2024;18(1):90–96. <https://doi.org/10.21518/ms2024-006>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The vitamin D status and the levels of $\beta 1$ - and $\beta 2$ -defensins in children and adolescents with different forms of pulmonary TB

Lyudmila V. Panova^{1✉}, averbakh2013@yandex.ru, Mikhail M. Averbakh¹, Elena S. Ovsyankina¹, Irina N. Zakharova², Alexander V. Karasev³, Yulia Yu. Khokhlova¹, Svetlana S. Sterlikova¹

¹ Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ ABT Laboratories LLC; 20, Bldg. 3, Nauchny Proezd, Moscow, 117246, Russia

Abstract

Introduction. The basic research demonstrated an important role of vitamin D in strengthening the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* and proved its effect on the production of antimicrobial peptides. However, the correlation between the levels of vitamin D and defensins ($\beta 1$ and $\beta 2$) in children and adolescents with different forms of pulmonary TB was not studied.

Aim. To study the correlation between the levels of vitamin D and β 1- and β 2-defensins in children and adolescents with different forms of pulmonary TB.

Materials and methods. We carried out a prospective study of 75 patients with pulmonary TB aged 2–17 years (52 new cases and 23 retreatment cases) in 2021–2023. The levels of 25(OH)D and β 1- and β 2-defensins were determined at admission to hospital.

Results. Out of 75 patients 2.7% had adequate levels of vitamin D (more than 30 ng/mL), 13.3% had insufficient levels of vitamin D (20 to 30 ng/mL), 34.7% had deficient levels of vitamin D (10 to 20 ng/mL), and 49.3% had severe deficiency of vitamin D (less than 10 ng/mL). We established a direct correlation between 25(OH)D and β 1-defensin levels ($p = 0.004766$) and lack of correlation between 25(OH)D and β 2-defensin levels. We discovered significant differences in the levels of 25(OH)D and β 1-defensin between new and retreatment cases: 13.10 ± 1.04 ng/mL and 8.74 ± 1.07 ng/mL ($p = 0.004644$) and 6.66 ± 0.79 ng/mL and 4.0 ± 0.85 ng/mL ($p = 0.024816$), respectively.

Conclusion. The differences in the levels of calcidiol and β 1-defensin between new and retreatment cases witness an impaired function of one of the innate non-specific immunity components during long-lasting advanced pulmonary TB in children and adolescents.

Keywords: tuberculosis, children, adolescents, vitamin D, β 1- and β 2-defensins

Acknowledgements: This article has been prepared as part of research work by the Federal State Scientific Institution – Central Scientific Research Institute of Tuberculosis on the topic: Integrated Approach to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents.

For citation: Panova LV, Averbakh MM, Ovsjankina ES, Zakharova IN, Karasev AV, Khokhlova YuYu, Sterlikova SS. The vitamin D status and the levels of β 1- and β 2-defensins in children and adolescents with different forms of pulmonary TB. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(1):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-006>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия появляется все больше данных, подтверждающих роль витамина D в иммунном ответе на туберкулезную инфекцию. Обнаружены иммуномодуляторные эффекты витамина D, также изучается связь между дефицитом витамина D и заболеванием туберкулезом [1–4]. Витамин D – прогормон (витамон), секостероидная сигнальная молекула смешанного, дистантного и местного действия. Витамин D играет прямую противомикробную роль за счет индукции в моноцитах, макрофагах и нейтрофилах антимикробных пептидов (АМП) – кателицидина и дефензинов. Антимикробные пептиды – это амфифильные (т. е. имеющие гидрофильную и гидрофобную части) молекулы, состоящие всего из 12–50 аминокислотных остатков с выраженным бактерицидным действием. АМП представляют эволюционно наиболее древнюю противои инфекционную систему, которая эффективно противодействует, преимущественно на эпителиальных поверхностях слизистых оболочек и кожных покровов, широкому кругу патогенных бактерий, грибов и вирусов [5–7]. Современные эпидемиологические и лабораторные исследования свидетельствуют о том, что недостаточность витамина D коррелирует с повышенной восприимчивостью к туберкулезу, и раскрывают механизм давно подмеченной клиницистами связи. Согласно полученным результатам, дефицит витамина D служит предиктором риска заболевания туберкулезом [8, 9].

Фундаментальные исследования показали важную роль витамина D в усилении иммунного ответа на микобактерии. Кальцитриол существенно ограничивал внутриклеточный рост микобактерий в моноцитах человека,

в то время как γ -интерферон (ИНФ γ), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 и вовсе утрачивали антимикобактериальный эффект без витамина D. Макрофаги регулируются витамином D при участии ИЛ-1 β , который значительно увеличивает выживаемость инфицированных макрофагов и снижает нагрузку микобактериями. Эффекты ИЛ-1 β осуществляются при участии эпителиальных клеток дыхательных путей – именно совместное культивирование макрофагов и клеток эпителия при достаточных уровнях витамина D повышает выживание макрофагов. Защитный эффект витамина D на клетки макрофагов, «работающих» совместно с клетками эпителия дыхательных путей, проявляется в увеличении относительного количества макрофагов, прикрепленных к клеткам эпителия легких. При отсутствии витамина D макрофаги значительно слабее удерживаются на эпителии дыхательных путей [10, 11]. Помимо этого, показано, что у больных туберкулезом наблюдается значительная положительная корреляция витамина D с провоспалительными цитокинами, такими как ИНФ γ , фактор некроза опухоли (ФНО α) и интерлейкин-17А, а также с противовоспалительным цитокином – интерлейкином-4 и адипокиновым белком резистинном, что может быть использовано в качестве прогностического биомаркера для диагностики туберкулеза [12].

Предполагается, что использование витамина D у детей с латентной туберкулезной инфекцией позволит уменьшить медикаментозную нагрузку на растущий организм и сроки превентивного лечения. В связи с этим авторы исследования предлагают при постановке диагноза латентной туберкулезной инфекции у детей определять уровень витамина D в крови и назначать препараты витамина D вне зависимости от времени

года, наряду с превентивной химиотерапией туберкулеза для предупреждения развития активных форм заболевания [13, 14].

Проведенный литературный поиск показал, что в настоящее время отсутствуют научные исследования, посвященные изучению взаимосвязи уровня витамина D и дефензинов ($\beta 1$ и $\beta 2$) с характером течения туберкулезного процесса у детей и подростков.

Цель исследования – изучить взаимосвязь уровня витамина D и $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов у детей и подростков с различными формами туберкулеза органов дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе детско-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ» проведено когортное наблюдательное исследование за период с 2021 по 2023 г., в которое включены 75 пациентов, больных туберкулезом органов дыхания, в возрасте от 2 до 17 лет (Me – 15 [12–16]), из них 46 девочек и 29 мальчиков. Из 75 больных: впервые выявленные – 52 (69,3%), поступившие на повторное лечение – 23 (30,7%), из них – 19 неэффективно леченные, 3 – рецидивы, 1 – с хроническим течением туберкулеза.

При поступлении в клинику родители/законные представители и дети 15 лет и старше дали информированное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с соблюдением правил врачебной тайны. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Критерии включения в исследование: возраст от 2 до 17 лет, диагностированный в результате комплексного обследования туберкулез органов дыхания. Критерии невключения: исключение у детей активного туберкулезного процесса (остаточные изменения после излеченного туберкулеза органов дыхания: фиброзные, фиброзно-очаговые, мелкие единичные кальцинаты в легких и лимфатических узлах).

При поступлении на стационарное лечение проводили опрос пациентов на наличие жалоб, сбор анамнеза жизни, болезни, эпидемического анамнеза. Применялся комплекс клинических, лабораторных, микробиологических и рентгенологических методов исследования. Лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Рентгенологическое исследование: КТ органов грудной клетки (ОГК) при поступлении и далее с интервалом в два-три месяца.

На основании КТ ОГК оценивалась распространенность туберкулезного процесса. Характеристика ограниченного процесса: изменения в пределах 1–2 сегментов легкого, односторонняя локализация процесса, поражение до 2 групп внутригрудных лимфатических узлов.

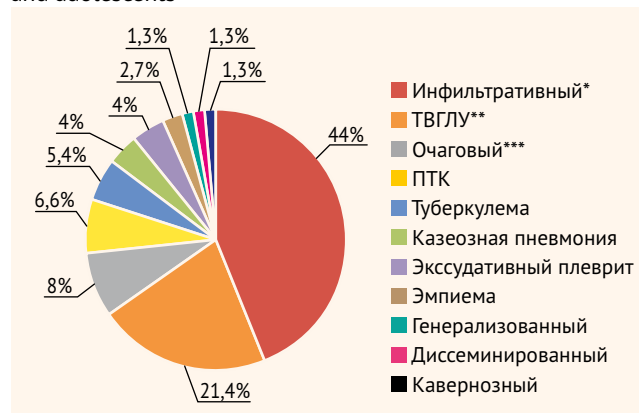
Распространенный процесс: туберкулезные изменения в объеме одной и более долей, двусторонняя локализация процесса, поражение более 3 групп внутригрудных лимфатических узлов, наличие плеврита или эмпиемы плевры. Из 75 пациентов у 54 (72%) процесс распространен, у 21 (28%) – ограниченный. Структура клинических форм туберкулеза пациентов представлена на *рис. 1*.

В структуре клинических форм преобладали инфильтративный туберкулез – 44,0% и ТВГЛУ – 21,4%, следует отметить наличие таких тяжелых форм, как казеозная пневмония, эмпиема плевры, генерализованный и диссеминированный туберкулез. Из 75 пациентов МБТ обнаружены у 15 (20%), распространенные процессы диагностированы в 54 (72,0%) случаях.

При поступлении всем пациентам проводился забор венозной крови натощак для определения уровня сывороточного витамина D и дефензинов $\beta 1$ и $\beta 2$. Определение суммарной концентрации витамина D проводили в лаборатории методом иммунохемилюминисцентного анализа из сыворотки крови, отобранной в вакуумные пробирки с активатором свертывания и гелем GreinerBio-One (Австрия), с длительностью хранения не более 24 ч при температуре 8°C. Определение иммунохимическим методом осуществлялось на автоматическом анализаторе Maglumi 2000 Plus (Snibe, КНР) с использованием оригинальных реагентов и калибратора. Интерпретация результатов для детей и подростков до 18 лет: уровень 25(OH)D < 10 нг/мл – тяжелый дефицит; от 10 до 20 нг/мл – дефицит; от 20 до 30 нг/мл – недостаточность; от 30 до 100 нг/мл – адекватный уровень. Для оценки уровня дефензинов венозную кровь больных отбирали в пробирки с КЭДТА. Уровень дефензинов $\beta 1$ определяли методом ИФА с помощью набора реактивов SEB373Hu (Cloud-Clone Corp., КНР), дефензинов $\beta 2$ – набором реактивов SEA072Hu (Cloud-Clone Corp., КНР). Для оценки уровней $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов нет общепринятых референсных значений.

● **Рисунок 1.** Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей и подростков

● **Figure 1.** Pattern of respiratory TB clinical forms in children and adolescents



* в 3 случаях в сочетании с ТВГЛУ; в 1 с эмпиемой

** в 1 случае в сочетании с туберкулемой; в 1 с эмпиемой

*** в 1 случае в сочетании с эмпиемой

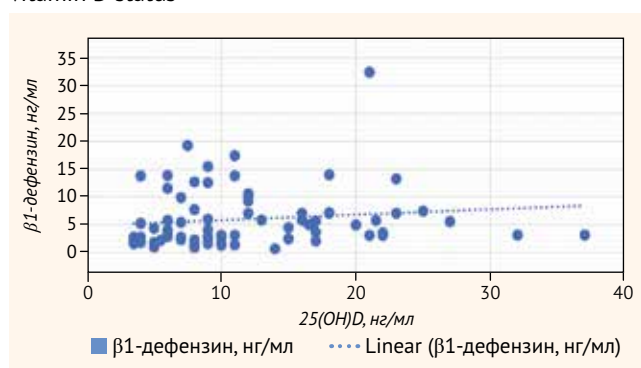
Сбор данных, их последующую коррекцию, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1-Q3]). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). При сравнении совокупностей по количественным признакам (параметрический анализ) использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей. Для оценки связи между показателями использовали коэффициент парной корреляции Спирмена (ρ). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ результатов исследования уровня витамина D у 75 больных различными формами туберкулеза в возрасте от 2 до 17 лет: адекватно обеспеченных витамином D (уровень кальцидиола более 30 нг/мл) – 2 (2,7%), с недостаточностью (от 20 до 30 нг/мл) – 10 (13,3%), дефицитом витамина D (от 10 до 20 нг/мл) – 26 (34,7%) и тяжелым дефицитом (менее 10 нг/мл) – 37 (49,3%). Исследование уровня АМП (n = 75): медиана уровня β1-дефензина составила 4,1 [2,43–7,38] нг/мл, β2-дефензина – 0,43 [0,22–0,92] нг/мл. Проанализирована зависимость концентрации β-дефензинов от обеспеченности витамином D, полученные данные демонстрируют наличие прямой зависимости между показателями 25(OH)D и β1-дефензином (коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0,321; связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – умеренная; t-критерий Стьюдента равен 2,912, критическое значение t-критерия Стьюдента составляет 1,993. $t_{\text{набл.}} > t_{\text{крит.}}$ зависимость признаков статистически значима ($p = 0,004766$)) (рис. 2) и отсутствие зависимости между показателями 25(OH)D и β2-дефензином (коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0,094; связь

● **Рисунок 2.** Взаимосвязь между уровнем β1-дефензина и обеспеченностью витамином D

● **Figure 2.** Relationship between β1-defensin levels and vitamin D status



между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – слабая; t-критерий Стьюдента равен 0,808, критическое значение t-критерия Стьюдента составляет 1,993. $t_{\text{набл.}} < t_{\text{крит.}}$ зависимость признаков статистически не значима ($p = 0,421977$)).

В табл. 1 представлены результаты исследования уровня АМП в зависимости от обеспеченности кальцидиолом, группа с нормальным уровнем витамина D не сформирована в связи с малым числом пациентов (n = 2). Анализ данных демонстрирует отсутствие прямой зависимости между исходными показателями 25(OH)D и β2-дефензином.

Проведено сравнение уровня кальцидиола, β1- и β2-дефензинов в группах впервые выявленных больных и поступивших на повторное лечение (табл. 2).

Обнаружены статистически значимые различия уровня 25(OH)D у впервые выявленных и пациентов, поступивших на повторное лечение: среднее значение 13,10 ± 1,04 нг/мл и 8,74 ± 1,07 нг/мл соответственно (значение t-критерия Стьюдента: 2,92, критическое значение t-критерия Стьюдента = 1,993, при уровне значимости $\alpha = 0,05$; различия статистически значимы, $p = 0,004644$). Сравнение значений содержания дефензина β1 в изучаемых группах также выявило статистически значимые различия: среднее значение в группе впервые выявленных пациентов – 6,66 ± 0,79 нг/мл, в группе поступивших на повторное лечение – 4,0 ± 0,85 нг/мл (значение t-критерия Стьюдента: 2,29, критическое значение t-критерия Стьюдента = 1,993, при уровне значимости $\alpha = 0,05$; различия

● **Таблица 1.** Зависимость уровней β-дефензинов от обеспеченности витамином D (n = 73)

● **Table 1.** Dependence of β-defensin levels on vitamin D status (n = 73)

Уровень витамина D	Всего	β1-дефензин, нг/мл	β2-дефензин, нг/мл
		Me [25Q–75Q]	Me [25Q–75Q]
Тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл)	37	2,93 [2,05–6,9]	0,43 [0,24–0,98]
Дефицит (от 10 до 20 нг/мл)	26	5,35 [2,6–7,25]	0,5 [0,19–1,01]
Недостаточность (от 20 до 30 нг/мл)	10	5,7 [3,6–7,5]	0,21 [0,17–0,33]

● **Таблица 2.** Сравнение уровней кальцидиола, β1- и β2-дефензинов в группах впервые выявленных больных и поступивших на повторное лечение (n = 75)

● **Table 2.** Comparative analysis of levels of calcidiol, β1- and β2-defensins in groups of incident patients and re-treating patients (n = 75)

Группа больных	25(OH)D, нг/мл M ± m	β1-дефензин, нг/мл M ± m	β2-дефензин, нг/мл M ± m
Впервые выявленные, n = 52	13,10 ± 1,04	6,66 ± 0,79	0,64 ± 0,10
Поступившие на повторное лечение, n = 23	8,74 ± 1,07	4,0 ± 0,85	0,73 ± 0,14
p	0,0046	0,0248	0,602

статистически значимы, $p = 0,024816$). В то же время не обнаружено статистически значимых различий при сравнении уровня $\beta 2$ -дефензина в группах сравнения: среднее значение в группе впервые выявленных больных – $0,64 \pm 0,10$ нг/мл, в группе ранее леченных – $0,73 \pm 0,14$ нг/мл (значение t -критерия Стьюдента: 0,52, критическое значение t -критерия Стьюдента = 1,993, при уровне значимости $\alpha = 0,05$; различия статистически не значимы, $p = 0,602501$).

Интересным и важным являлся анализ зависимости уровней витамина D и АМП от распространенности специфического процесса (табл. 3).

В группах с распространенным и ограниченным специфическим поражением легочной ткани и ВГЛУ выявлены статистически значимые различия уровня кальцидиола – $10,54 \pm 0,87$ нг/мл и $14,90 \pm 0,87$ нг/мл (значение t -критерия Стьюдента: 2,21, критическое значение t -критерия Стьюдента = 1,993, при уровне значимости $\alpha = 0,05$; различия статистически значимы, $p = 0,030237$). При этом различия в уровнях содержания дефензинов $\beta 1$ и $\beta 2$ в группах с распространенными и ограниченными процессами статистически не значимы ($p = 0,271$ и $p = 0,181$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании тяжелый дефицит и дефицит витамина D наблюдался в 84% случаев, что, вероятно, объясняется наличием у 72% пациентов распространенных процессов, свидетельствующих о длительном течении туберкулезной инфекции. Среднее значение концентрации 25(OH)D у пациентов с распространенными туберкулезными процессами составило $10,54 \pm 0,87$ нг/мл. Подтверждением факту влияния длительно текущего заболевания на формирование дефицита витамина D служат статистически значимые различия уровня 25(OH)D у впервые выявленных больных и пациентов, поступивших на повторное лечение: среднее значение $13,10 \pm 1,04$ нг/мл и $8,74 \pm 1,07$ нг/мл соответственно ($p = 0,004644$). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, опубликованных в зарубежной литературе. Так, в метаанализе X. Gou et al. представляют результаты исследований, подтверждающих широкое распространение дефицита витамина D среди детей, больных туберкулезом легких, по сравнению со здоровыми [15]. Установлена связь

● **Таблица 3.** Зависимость уровней витамина D, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов от распространенности специфического процесса ($n = 75$)

● **Table 3.** Dependence of the levels of vitamin D, $\beta 1$ - and $\beta 2$ -defensins on the prevalence of a specific process ($n = 75$)

Характер специфического процесса	25(OH)D, нг/мл $M \pm m$	$\beta 1$ -дефензин, нг/мл $M \pm m$	$\beta 2$ -дефензин, нг/мл $M \pm m$
Распространенный, $n = 54$	$10,54 \pm 0,87$	$6,35 \pm 0,78$	$0,73 \pm 0,11$
Ограниченный, $n = 21$	$14,90 \pm 0,87$	$5,03 \pm 0,90$	$0,52 \pm 0,11$
p	0,030	0,271	0,181

между гиповитаминозом D с наличием клинических симптомов, бактериовыделения и обширными поражениями на рентгенограмме грудной клетки у больных туберкулезом [16, 17]. По данным ряда исследований, концентрация витамина D в сыворотке крови ≤ 25 нмоль/л (10 нг/мл) была значимо связана с повышенным риском развития активного туберкулеза, диапазон между 26–50 нмоль/л (10,4–20 нг/мл) может представлять риск активного туберкулеза, а диапазон 51–75 нмоль/л (20,4–30 нг/мл) не был связан с повышенным риском заболевания туберкулезом [18].

Экспериментальные исследования показали, что 1,25-дигидроксивитамин D, активная форма витамина D, оказывает иммунологическое действие на многочисленные компоненты врожденной и адаптивной иммунной системы, а также на стабильность эндотелиальных мембран. Установлена связь между низким уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и повышенным риском развития ряда заболеваний, в т. ч. туберкулеза [19]. Наши данные демонстрируют наличие прямой зависимости между показателями обеспеченности витамином D и концентрацией $\beta 1$ -дефензина ($p = 0,004766$) и отсутствие таковой с уровнем $\beta 2$ -дефензина ($p = 0,421977$). Отсутствие различий в уровнях АМП при сравнении групп с распространенными и ограниченными процессами может объясняться дефицитом кальцидиола в обеих группах. Однако в исследовании, проведенном у детей раннего возраста, представленные объективные лабораторные данные демонстрируют, что в результате коррекции гиповитаминоза D и на фоне пролонгированного приема профилактической дозы 1000 МЕ/сут уровни $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов достоверно повышаются. Индукция синтеза антимикробных пептидов характерна для детей всех возрастных интервалов на фоне как профилактических, так и лечебных доз витамина D. Показано, что витамин D относится к числу важных нутритивных факторов, прием которых обеспечивает увеличение концентрации β -дефензинов, положительно влияя на показатели врожденного иммунитета [20]. Учитывая имеющиеся данные, можно предположить, что в комплексе факторов, необходимых для инициации синтеза АМП, необходимо создание оптимальной обеспеченности 25(OH)D. У пациентов, вошедших в наше исследование, только в 2,7% случаев уровень витамина D до начала лечения соответствовал адекватному, что не позволило сформировать группу сравнения и оценить концентрации $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов.

ВЫВОДЫ

Представленные в нашей работе данные, демонстрирующие значимое различие уровня кальцидиола и $\beta 1$ -дефензина в группах впервые выявленных пациентов и поступивших на повторное лечение, свидетельствуют о нарушении функционирования одного из компонентов врожденного неспецифического иммунитета, представленного цитолитическими молекулами,

при длительно текущем распространенном туберкулезе органов дыхания у детей и подростков. Вероятно, формируется «порочный» круг, когда снижение витамина D приводит к снижению уровня АМГ и прогрессированию туберкулеза, а это влечет за собой истощение резерва кальцидиола и факторов врожденного иммунитета. Результаты нашего исследования могут быть полезными

для планирования исследований у детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией с целью доказательства роли применения витамина D при его дефиците для предотвращения развития заболевания.

Поступила / Received 04.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2023
Принята в печать / Accepted 15.01.2024

Список литературы / References

1. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37(1):113–119. <https://doi.org/10.1093/ije/dym247>.
2. Buonsenso D, Pata D, Turriziani Colonna A, Ferrari V, Salerno G, Valentini P. Vitamin D and tuberculosis in children: a role in the prevention or treatment of the disease? *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022;92(4). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2022.2112>.
3. Papagni R, Pellegrino C, Di Gennaro F, Patti G, Ricciardi A, Novara R et al. Impact of Vitamin D in Prophylaxis and Treatment in Tuberculosis Patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3860. <https://doi.org/10.3390/ijms23073860>.
4. Shah I, Shetty NS, Chigari P, Pradhan V, Chougule D, Poojari VS et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms in severe and recurrent tuberculosis in children. *Indian J Tuberc.* 2023;70(2):239–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2022.05.011>.
5. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of vertebrates. *C R Biol.* 2004;327(6):539–549. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2003.12.007>.
6. Захарова ИН, Климов ЛЯ, Касьянова АН, Курьянинова ВА, Долбня СВ, Иванова АВ и др. Современные представления об иммуноотропных эффектах витамина D. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(1):7–17. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-7-17>.
7. Zaharova IN, Klimov LY, Kasyanova AN, Kur'yaninova VA, Dolbnya SV, Ivanova AV et al. Modern conception about vitamin D immunotropic effects. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2019;14(1):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-7-17>.
8. Yegorov S, Bromage S, Boldbaatar N, Ganmaa D. Effects of vitamin D supplementation and seasonality on circulating cytokines in adolescents: Analysis of data from a feasibility trial in Mongolia. *Front Nutr.* 2019;6:166. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00166>.
9. Wu HX, Xiong X, Zhu M, Wei J, Zhuo K, Cheng D. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0677-6>.
10. Wang J, Feng M, Ying S, Zhou J, Li X. Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation for Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2018;47:466–472. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900130>.
11. Neme A, Nurminen V, Seuter S, Carlberg C. The vitamin D-dependent transcriptome of human monocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:180–187. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.018>.
12. Verway M, Bouttier M, Wang TT, Carrier M, Calderon M, An BS et al. Vitamin D induces interleukin-1 β expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls M. tuberculosis infection. *PLoS Pathog.* 2013;9(6):e1003407. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003407>.
13. Moideen K, Nathella PK, Madabushi S, Renji RM, Srinivasan P, Ahamed SF et al. Plasma Vitamin D levels in correlation with circulatory proteins could be a potential biomarker tool for pulmonary tuberculosis and treatment monitoring. *Cytokine.* 2023;168:156238. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2023.156238>.
14. Петрушина АД, Слащева ДМ, Брынза НС, Пирогова НД, Сосновская СВ, Чернова АП. Влияние витамина D на течение латентной туберкулезной инфекции у детей школьного возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2019;22(6):344–348. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vitamina-d-na-techenie-latentnoy-tuberkuleznoy-infektsii-u-detey-shkolnogo-vozrasta/viewer>.
15. Petrushina AD, Slasheva DM, Brynza NS, Pirogova ND, Sosnovskaya SV, Chernova AP. Vitamin D and latent tuberculosis infection in schoolchildren. *Russian Pediatric Journal.* 2019;22(6):344–348. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vitamina-d-na-techenie-latentnoy-tuberkuleznoy-infektsii-u-detey-shkolnogo-vozrasta/viewer>.
16. Middelkoop K, Stewart J, Walker N, Delpont C, Jolliffe DA, Coussens AK et al. Vitamin D supplementation to prevent tuberculosis infection in South African schoolchildren: multicenter phase 3 double-blind randomized placebo-controlled trial (ViDiKids). *Int J Infect Dis.* 2023;134:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.05.010>.
17. Gou X, Pan L, Tang F, Gao H, Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(35):e12179. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012179>.
18. Tamara L, Kartasasmita CB, Alam A, Gurnida DA. Effects of Vitamin D supplementation on resolution of fever and cough in children with pulmonary tuberculosis: A randomized double-blind controlled trial in Indonesia. *J Glob Health.* 2022;12:04015. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04015>.
19. Jaimni V, Shasty BA, Madhyastha SP, Shetty GV, Acharya RV, Bekur R, Doddamani A. Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Pulm Med.* 2021;2021:5285841. <https://doi.org/10.1155/2021/5285841>.
20. Zeng J, Wu G, Yang W, Gu X, Liang W, Yao Y, Song Y. A serum vitamin D level <25nmol/L pose high tuberculosis risk: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0126014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126014>.
21. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020;12(7):2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.
22. Захарова ИН, Цуцаева АН, Климов ЛЯ, Курьянинова ВА, Долбня СВ, Заплатников АЛ и др. Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2020;(1):158–169. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-158-169>.
23. Zaharova IN, Cucaeva AN, Klimov LY, Kur'yaninova VA, Dolbnya SV, Zaplatnikov AL et al. Vitamin D and defensins production in infants. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(1):158–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-158-169>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Л.В. Панова, М.М. Авербах, Е.С. Овсянкина

Написание текста – Л.В. Панова, М.М. Авербах

Сбор и обработка материала – Ю.Ю. Хохлова, С.С. Стерликова

Обзор литературы – Л.В. Панова, М.М. Авербах

Редактирование – Е.С. Овсянкина, И.Н. Захарова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Панова, И.Н. Захарова, А.В. Карасев

Contribution of authors:

Study concept and design – Lyudmila V. Panova, Mikhail M. Averbakh, Elena S. Ovsyankina

Text development – Lyudmila V. Panova, Mikhail M. Averbakh

Collection and processing of material – Yulia Yu. Khokhlova, Svetlana S. Sterlikova

Literature review – Lyudmila V. Panova, Mikhail M. Averbakh

Editing – Elena S. Ovsyankina, Irina N. Zakharova

Approval of the final version of the article – Lyudmila V. Panova, Irina N. Zakharova, Alexander V. Karasev

Информация об авторах:

Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>; averbakh2013@yandex.ru

Авербах Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7706-3841>; amm50@mail.ru

Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>; detstvociit@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Карасев Александр Владимирович, генеральный директор, ООО Лаборатория «АБТ»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7484-4992>; a.karasev@abtlab.ru

Хохлова Юлия Юрьевна, к.м.н., врач детского отделения детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8877-2261>; yuyuhh97@mail.ru

Стерликова Светлана Сергеевна, врач детского отделения детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9885-4108>; s.sterlikova@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila V. Panova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Child and Adolescent Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>; averbakh2013@yandex.ru

Mikhail M. Averbakh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principal Researcher of Immunology Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7706-3841>; amm50@mail.ru

Elena S. Ovsyankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principle Scientist, Head of Children and Adolescents Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>; detstvociit@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Alexander V. Karasev, General Director, ABT Laboratory LLC; 20, Bldg. 3, Nauchny Proezd, Moscow, 117246, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7484-4992>; a.karasev@abtlab.ru

Yulia Yu. Khokhlova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Children's Department of the Child and Adolescent Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8877-2261>; yuyuhh97@mail.ru

Svetlana S. Sterlikova, Doctor of the Children's Department of the Child and Adolescent Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9885-4108>; s.sterlikova@mail.ru