



УДК 616.24-002-053.4/.66-085-078:57.083.3

О. С. Бородіна

## НЕГОСПІТАЛЬНА НЕУСКЛАДНЕНА ПНЕВМОНІЯ У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЦИТОКІНОВИХ МАРКЕРІВ У ХЛОПЧИКІВ І ДІВЧАТОК У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.24-002-053.4/.66-085-078:57.083.3

О. С. Бородіна

### НЕГОСПИТАЛЬНАЯ НЕОСЛОЖНЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВЫХ МАРКЕРОВ У МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина*

Представлены результаты исследования содержания цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у детей разного пола, больных негоспитальной неосложненной пневмонией (ННП) в динамике лечения по сравнению со здоровыми мальчиками и девочками. Установлены гендерные особенности цитокинового ответа на воспалительный процесс: у мальчиков наблюдается повышенный уровень ИЛ-1 $\beta$  как до, так и после лечения в отличие от динамики данного показателя у девочек, что свидетельствует о более интенсивном вовлечении ИЛ-1 $\beta$  в иммунный ответ на воспаление. У девочек с ННП как до, так и после лечения наблюдается повышенный уровень ИЛ-4, что свидетельствует о более существенном привлечении оппозиционного ИЛ-4 в регуляции воспалительного процесса в легких у девочек в отличие от мальчиков.

У всех детей, больных ННП, независимо от пола, в остром периоде заболевания, происходит повышение уровня ФНО- $\alpha$ . Установленные изменения показателей про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей, больных ННП, свидетельствуют о необходимости учета гендерных особенностей при оценке данных показателей и возможность их использования при прогнозировании течения заболевания.

**Ключевые слова:** внебольничная неосложненная пневмония, дети, интерлейкины, гендерные особенности.

UDC 616.24-002-053.4/.66-085-078:57.083.3

O. S. Borodina

### COMMUNITY-ACQUIRED UNCOMPLICATED PNEUMONIA IN CHILDREN: PARTICULARITIES OF CHANGES OF CYTOKINE MARKERS IN BOYS AND GIRLS IN THE DYNAMICS OF TREATMENT

*The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

The study represents results of the investigation of IL-1 $\beta$ , IL-4 and TNF- $\alpha$  cytokines content in the blood serum of children of different gender with community-acquired uncomplicated pneumonia (CAUP) in the dynamics of treatment as compared to healthy boys and girls. The established gender specifications of cytokine response on inflammatory process: boys have an increased level of IL-1 $\beta$  not only prior but also after the treatment in distinction from the dynamics of the present rate in girls, which fact proves the more intensive involvement of IL-1 $\beta$  in the immune response on inflammatory process. Girls with community-acquired uncomplicated pneumonia have an increased level of IL-4 not only prior but also after the treatment, which fact proves the more intensive involvement of opposite IL-4 in regulation of inflammatory process in lungs of girls as compared to boys.

The increase of TNF- $\alpha$  occurs in all children with CAUP regardless of their gender during the acuity of the disease. The established changes of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood serum of children with CAUP prove the necessity of taking into account the gender specifications during the assessment of these indications and the ability to use them for prediction of disease course.

**Key words:** community-acquired pneumonia, children, interleukins, gender specifications.



## Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у структурі дитячої смертності 16 % становить пневмонія. Протягом 2015 р. це захворювання стало причиною 920 136 летальних випадків дітей у всьому світі [1]. Отже, незважаючи на світові досягнення в удосконаленні діагностики та лікування цього захворювання, рівень захворюваності та летальності не має тенденції до зменшення. Саме тому пошук нових інформативних критеріїв прогнозу та профілактики розвитку ускладнень негоспітальної пневмонії є актуальним.

Сьогодні з'ясовано, що провідне значення в регуляції імунної відповіді на захворювання мають медіатори запалення, незалежно від їхнього клітинного джерела: монокіни, лімфокіни, інтерферони, інтерлейкіни, фактори, що модулюють активність макрофагів та ін. [2; 11]. Особливу роль у підтримці імунного захисту організму людини під час захворювання відводять про- та проти-запальним факторам системи цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4) [3; 10; 20]. Відомо, що ІЛ-1 $\beta$  синтезується макрофагами та має принципово важливий вплив на розвиток як специфічних, так і неспецифічних імунних реакцій [5], тобто є головним медіатором запалення та гострофазової відповіді організму дитини. ІЛ-1 $\beta$  координує запалення і, відповідно, підвищує захисні функції організму, спрямовані на обмеження поширення інфекції, елімінацію збудників, а також впливає на відновлення цілісності ушкоджених тканин [11; 19].

Встановлено, що ФНП- $\alpha$  має досить широкий спектр біологічної активності, у тому числі

може розглядатись як маркер ранньої діагностики інфекційних ускладнень [4], а його підвищена продукція сприяє розвитку ускладнень запальних процесів [11]. Доведено, що ІЛ-4 є одним із гуморальних факторів, здатних пригнічувати розмноження, принаймні частини активованих Т-лімфоцитів [12–14].

Проте слід зазначити, що більшість досліджень у цьому напрямі присвячені негоспітальній пневмонії у дорослих пацієнтів, тимчасом як роль цитокінів у генезі ураження легень при пневмонії у дітей, питання ідентифікації найбільш інтегральних маркерів розвитку патологічного процесу в легенях ще й досі не мають чітко сформованих прогностично значущих критеріїв.

Залишається мало висвітленим питання щодо ролі та координації ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4 у запальному процесі при негоспітальній неускладненій пневмонії (ННП) у дітей, а також питання гендерних особливостей перебігу захворювання. Усе вищезазначене зумовило актуальність проведення даного дослідження.

**Мета** роботи — визначення гендерних особливостей рівнів цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4) у регуляції імунної відповіді при негоспітальній неускладненій пневмонії у дітей на тлі лікування.

Робота виконана у межах НДР кафедр педіатричного профілю ХНМУ за темою «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією у сучасних екологічних умовах» (№ державної реєстрації 0114U003393).

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 151 дитину віком 3–14 років (81 дівчинка і 70

хлопчиків), хворих на ННП, і 21 практично здорову дитину відповідної вікової групи (9 дівчаток і 12 хлопчиків), які увійшли до контрольної групи. У всіх хворих дітей перебіг ННП був розцінений як середньотяжкий. Верифікацію діагнозу та лікування ННП проводили згідно з наказом МОЗ України «Про погодження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча пульмонологія” (Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р.)» [15].

Обстеження передбачало біохімічне дослідження, а саме — визначення рівнів цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 і ФНП- $\alpha$ ) у сироватці крові, яке проводили на 3-тю–4-ту добу від початку захворювання та в динаміці — на 7–8-му добу від початку захворювання. У дослідженні використовували твердофазний імуноферментний аналізатор “BioTek” Elx800 (США, 2012) і стандартні набори реагентів: «ИФА-TNF-ALPHA»; «ИФА-IL-4»; «ИФА-IL-1 $\beta$ » ТОВ «Цитокин» (Санкт-Петербург, РФ). Одержані результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica Stat Soft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері. Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено методами непараметричної статистики за допомогою пакета загального призначення. Використовували тест Уїлкоксона для порівняння досліджуваних параметрів до та після лікування. Для попарного порівняння груп використовували критерій Манна — Уїтні. Тест Уїлкоксона використовували для порівняння досліджуваних параметрів до та після лікування [16–18].

Дослідження виконували у відповідності з принципами Гельсінської декларації прав людини, Європейської конвен-



ції щодо захисту прав і гідності людини в аспекті біомедицини та відповідних законів України з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. У дослідженні брали участь діти, батьки або законні представники яких дали письмову згоду на обробку персональних даних і взяли участь в анкетуванні.

### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що в усіх дітей, хворих на ННП, рівень ФНП- $\alpha$  на момент першого дослідження (до початку лікування) був підвищеним ( $p=0,0029$ ) порівняно з показниками здорових дітей, тимчасом як за вмістом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та їхнім співвідношенням ці групи не відрізнялися (табл. 1).

У динаміці захворювання (друге дослідження, після лікування) в усіх дітей з ННП вміст ФНП- $\alpha$  не відрізнявся від вмісту ФНП- $\alpha$  у здорових дітей, що, можливо, пов'язано зі зниженням активності патологічного процесу на тлі лікування, яке сприяє пригнічуванню активації макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів та ендотеліальних клітин і зменшенню активності процесів запалення. Це може розглядатися як прогностичний показник активності перебігу пневмонії. Після лікування у дітей з ННП рівень ІЛ-4 ( $p=0,045$ ) був збільшений, а відтак зменшене співвідношення ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 ( $p=0,035$ ), що свідчить про переважання вмісту протизапальних цитокінів над прозапальними у досліджуваних пацієнтів (див. табл. 1).

Порівняння досліджуваних параметрів у всіх дітей, хворих на ННП, до та після лікування за допомогою критерію Уїлксона виявило статистично вірогідні зміни концентрації всіх біомаркерів запалення, а саме

зменшення рівнів ІЛ-1 $\beta$  ( $p=0,000$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $p=0,000$ ) і зростання ІЛ-4 ( $p=0,000$ ).

Поряд з цим встановлено певні гендерні особливості цитокінової відповіді у дітей, хворих на ННП, як до, так і після лікування, а саме, більш високі концентрації ІЛ-1 $\beta$  у хлопчиків ( $p=0,0099$ ) порівняно з дівчатками ( $p=0,0018$ ). Слід зазначити, що при розподілі хворих дітей за ознакою статі зміни концентрації ІЛ-1 $\beta$  збігалися зі змінами клінічних проявів захворювання. Так, гарячка фебрильного характеру в 1,9 та 2,2 рази тривала більш ніж 7 діб від початку лікування у хлопчиків, на відміну від дівчаток: ( $38,2\pm 3,9$ ) % та ( $19,3\pm 1,8$ ) % ( $p<0,05$ ) і ( $36,1\pm 3,7$ ) % та ( $16,3\pm 1,7$ ) % ( $p<0,05$ ) відповідно — на тлі високого рівня ІЛ-1 $\beta$ .

Щодо характеру та тривалості кашлю, особливостей фізикальних даних, у групах розподілу за ознакою статі вірогідних відмінностей не відмічалось. Однак слід зазначити, що за даними результатів рентгенографії органів грудної клітки, у більшості хворих чо-

ловічої статі процес запалення легень мав двобічний характер.

Серед пацієнтів, у яких відмічали погіршення клінічного стану або відсутність позитивної динаміки на тлі лікування ( $10,4\pm 0,6$ ) % становили пацієнти чоловічої статі та ( $7,1\pm 0,6$ ) % — жіночої. Це можна пояснити низькою стимулювальною дією ІЛ-1 $\beta$  в експресії адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин і нейтрофілів, унаслідок чого порушується функція міграції лейкоцитів до вогнища запалення [2; 3; 10].

Встановлено різні співвідношення показників про- та протизапального цитокінів ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 у хлопчиків і дівчаток, а саме — вірогідно вище їхнє співвідношення у хлопчиків, ніж у дівчаток, як до, так і після лікування ( $p=0,00069$  та  $p=0,000024$  відповідно), що може свідчити про збереження активності легеневого запалення у хлопчиків, хворих на ННП, незважаючи на однакові принципи проведеного лікування. Рівень ФНП- $\alpha$  у хлопчиків, хворих на ННП, до лікуван-

Таблиця 1

#### Рівень цитокінів (пкг/мл) та їхнє співвідношення у дітей з негоспітальною неускладненою пневмонією до та після лікування

Показник	ІЛ-1 $\beta$	ІЛ-4	ФНП- $\alpha$	ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4
Здорові діти, n=21				
Медіана Ме	30,80	19,64	0,05	0,002
Квартилі 25 %; 75 %	26,32; 33,75	14,50; 21,85	0,01; 0,09	0,00052; 0,0067
Діти, хворі на ННП, n=151				
До лікування				
Медіана Ме	32,02	25,00	0,10*	1,09
Квартилі 25 %; 75 %	18,40; 45,81	13,80; 31,90	0,04; 6,00	0,84; 2,12
Після лікування				
Медіана Ме	27,30**	25,90*. **	0,08**	0,98*. **
Квартилі 25 %; 75 %	15,05; 39,60	15,00; 34,0	0,02; 2,60	0,71; 1,49

Примітка. \* —  $p<0,05$  порівняно зі здоровими дітьми; \*\* —  $p<0,05$  порівняно з хворими дітьми до лікування.



**Рівень цитокінів (пкг/мл) та їхнє співвідношення  
у сироватці крові здорових дітей і хворих на негоспітальну  
неускладнену пневмонію на тлі лікування**

Досліджувані параметри	Медіана Ме	Квартили 25 %; 75 %	Досліджувані параметри	Медіана Ме	Квартили 25 %; 75 %
Здорові хлопчики, n=12			Здорові дівчатка, n=9		
ІЛ-1β	32,70	28,31; 34,19	ІЛ-1β	29,52	24,02; 33,20
ІЛ-4	19,73	15,26; 25,34	ІЛ-4	19,60	13,38; 20,58
ФНП-α	0,05	0,02; 0,13	ФНП-α	0,05	0,01; 0,08
ІЛ-1β/ІЛ-4	1,49	1,19; 2,34	ІЛ-1β/ІЛ-4	1,75	1,34; 1,78
Хворі хлопчики до лікування, n=71			Хворі дівчатка до лікування, n=80		
ІЛ-1β	35,42	23,11; 77,33	ІЛ-1β	27,90	17,43; 34,11
ІЛ-4	21,10	16,70; 31,64	ІЛ-4	25,32*	13,71; 33,00
ФНП-α	0,09#	0,04; 4,62	ФНП-α	0,19*	0,04; 7,88
ІЛ-1β/ІЛ-4	1,58	1,03; 3,39	ІЛ-1β/ІЛ-4	1,05*	0,84; 1,45
Хворі хлопчики після лікування, n=71			Хворі дівчатка після лікування, n=80		
ІЛ-1β	33,50##	20,00; 50,60	ІЛ-1β	23,75**	14,23; 0,30
ІЛ-4	24,00##	16,74; 32,00	ІЛ-4	27,76*,**	14,75; 35,20
ФНП-α	0,06##	0,01; 1,50	ФНП-α	0,09**	0,03; 3,75
ІЛ-1β/ІЛ-4	1,21##	0,86; 2,46	ІЛ-1β/ІЛ-4	0,83**	0,57; 1,05

*Примітка.* # —  $p < 0,05$  порівняно зі здоровими хлопчиками; ## —  $p < 0,05$  порівняно з хворими хлопчиками після лікування; \* —  $p < 0,05$  порівняно зі здоровими дівчатками; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з хворими дівчатками після лікування.

на був вищим ( $p=0,044$ ) порівняно з хлопчиками контрольної групи (табл. 2). За рівнями ІЛ-1β, ІЛ-4 та їхнім співвідношенням ці групи не відрізнялися (див. табл. 2).

Після лікування у хлопчиків, як і у дітей загальної групи хворих до початку лікування, вміст ФНП-α не відрізнявся від рівня ФНП-α здорових хлопчиків. Втім, на відміну від загальної групи хворих, у якій після лікування спостерігалось зростання рівня ІЛ-4 та зменшення співвідношення ІЛ-1β/ІЛ-4 порівняно зі здоровими дітьми ( $p=0,019$  та  $p=0,0008$  відповідно), у групі хворих хлопчиків після лікування не було виявлено відмінностей за цими параметрами порівняно зі здоровими (див. табл. 2).

Порівняння досліджуваних параметрів у групі хворих хлопчиків до та після лікування за допомогою критерію Уїлкоксона виявило ті ж закономірнос-

ті, що й у загальній групі хворих, незалежно від статі, а саме — статистично вірогідні зміни вмісту всіх параметрів: зменшення ІЛ-1β ( $p=0,000$ ) та ФНП-α ( $p=0,000$ ), зростання ІЛ-4 ( $p=0,000$ ).

У дівчаток, як і у дітей загальної групи до лікування, спостерігався вищий, порівняно зі здоровими дівчатками, рівень ФНП-α ( $p=0,028$ ). Слід зазначити, що при порівнянні показника в групах хворих на ННП дітей, розподілених за статтю, концентрація показника ФНП-α у хворих хлопчиків була значно вищою ( $p=0,044$ ), ніж у дівчаток. Водночас у групі хворих дівчаток, порівняно з хлопчиками, спостерігався вищий рівень ІЛ-4 ( $p=0,045$ ), а відтак зменшене співвідношення ІЛ-1β/ІЛ-4 ( $p=0,035$ ).

У дівчаток після лікування спостерігалися ті ж закономірності, як і у хлопчиків, при порівнянні вмісту цитокінів ІЛ-1β

та ІЛ-4 зі здоровими дівчатками, але за рівнем ФНП-α вони не відрізнялися від здорових.

При порівнянні досліджуваних параметрів у хворих дівчаток до та після лікування за допомогою критерію Уїлкоксона доведено, що, як і у загальній групі дітей, відбувалися статистично вірогідні зміни концентрації всіх досліджуваних показників цитокінової відповіді: зменшення рівня монокінів (ІЛ-1β ( $p=0,000$ ) та ФНП-α ( $p=0,000$ )) та зростання рівня лімфокину (ІЛ-4 ( $p=0,000$ )).

У всіх дітей, хворих на ННП, незалежно від статі, до лікування спостерігався вищий, порівняно зі здоровими дітьми, вміст ФНП-α. Після лікування вміст ФНП-α (як у групі без розподілу за гендерною належністю, так і в окремих групах хворих дівчаток і хлопчиків) не відрізнявся від показника ФНП-α умовно здорових дітей, тобто це є загальною законо-





мірністю, яка не має гендерної специфічності.

Поряд із цим у хворих дівчаток до лікування відмічався збільшений рівень інтерлейкіну ІЛ-4 ( $p=0,045$ ) та зменшення співвідношення ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 ( $p=0,035$ ), порівняно зі здоровими, на відміну від відповідних показників у хлопчиків.

Вищенаведені результати свідчать про більш істотне залучення інтерлейкіну ІЛ-4 в регуляції запального процесу в легенях у дівчаток, що проявляється зростанням його концентрації та зменшенням співвідношення ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 у загальній групі хворих після лікування. На думку деяких авторів, це можна пояснити гальмуванням активності Th1 унаслідок підвищення рівня ІЛ-4 у дівчаток на тлі лікування, що дозволяє розірвати міграційний шлях лімфоцитів у вогнищі розвитку запального процесу та може бути причиною порушення імунної відповіді [6–9].

Хоча порівняння досліджуваних параметрів до та після лікування за допомогою критерію Уїлкоксона виявило статистично вірогідні зміни концентрації всіх цитокінів (зменшення в динаміці лікування ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  та зростання показника ІЛ-4) як у загальній групі дітей (див. табл. 1), так і окремо у хворих хлопчиків і дівчаток (див. табл. 2), а хлопчики і дівчатка, хворі на ННП, як до, так і після лікування відрізнялися за вмістом ІЛ-1 $\beta$  (вищий — у хлопчиків) та співвідношенням ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 (вищий у хлопчиків) (див. табл. 2).

Отримані гендерні особливості цитокінової відповіді на запалення при ННП у дітей узгоджуються з даними літературних джерел і можуть бути пояснені залученням статевих гормонів і статевозалежних ло-

кусів у хромосомах до формування цієї відповіді [19; 21].

Встановлені особливості показників цитокінової відповіді ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-4 у сироватці крові дітей з ННП залежно від гендерної належності може мати прогностичне значення та слугувати додатковим критерієм прогнозу перебігу захворювання.

Таким чином, гендерні особливості цитокінової відповіді дозволяють припустити різний ступінь участі цитокінів у запальному процесі при ННП у хворих різної статі.

### Висновки

1. Реакція на запалення при негоспітальній неускладненій пневмонії з боку прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  у дітей як до, так і після лікування не має гендерних особливостей.

2. Хлопчики, хворі на негоспітальну неускладнену пневмонію, реагують на запалення більш інтенсивним продукуванням ІЛ-1 $\beta$ , про що свідчить відсутність різниці за цим параметром між здоровими хлопчиками і дівчатками та підвищений рівень ІЛ-1 $\beta$  у хворих хлопчиків як до, так і після лікування порівняно з відповідними групами дівчаток (до лікування 35,42 [23,11; 77,33] пкг/мл проти 27,90 [17,43; 34,11] пкг/мл;  $p<0,05$ ; після лікування 33,50 [20,00; 50,60] пкг/мл проти 23,75 [14,23; 0,30] пкг/мл;  $p<0,05$ ), що може бути використано як діагностичний та прогностичний предиктор перебігу негоспітальної пневмонії.

3. У дівчаток, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, як до, так і після лікування спостерігається підвищений рівень ІЛ-4 порівняно з умовно здоровими дівчатками (до лікування 25,32 [13,71; 33,00] пкг/мл проти 19,60 [13,38; 20,58] пкг/мл;  $p<0,05$ );

після лікування 27,76 [14,75; 35,20] пкг/мл проти 19,60 [13,38; 20,58] пкг/мл;  $p<0,05$ ), чого не відмічається у хворих хлопчиків порівняно з умовно здоровими хлопчиками як до, так і після лікування (до лікування 21,10 [16,70; 31,64] пкг/мл проти 19,73 [15,26; 25,34] пкг/мл;  $p<0,05$ ); після лікування 24,00 [16,74; 32,00] пкг/мл проти 19,73 [15,26; 25,34] пкг/мл;  $p<0,05$ ), що свідчить про більш істотне залучення ІЛ-4 до імунної відповіді у дівчаток.

4. Аналіз цитокінової відповіді на запалення у дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, свідчить про необхідність урахування її гендерних особливостей з метою отримання валідних результатів у динаміці лікування та прогнозуванні перебігу захворювання.

**Ключові слова:** негоспітальна неускладнена пневмонія, діти, інтерлейкіни, гендерні особливості.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Viral and Atypical Bacterial Detection in Acute Respiratory Infection in Children Under Five Years / Patrícia G. M. Bezerra et al. *PLoS one*. 2011. Vol. 6, № 4. P. e18928. Doi: 10.1371/journal.pone.0018928.
2. Беспалова И. Д., Рязанцев Н. В., Калюжин В. В. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2013. № 2. С. 5–9.
3. Griffith J. W., Sokol C. L., Luster A. D. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Annual Review of Immunology*. 2014. Vol. 32. С. 659–702.
4. Гур'єв С. О., Соловйов О. С., Танащенко П. В. ВІЛ-позитивні постраждали з політравмою: діагностика інфекційних ускладнень. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. Т. 18, № 1/2. С. 195–198.
5. Симбирцев А. С., Тотолян А. А. Цитокины в лабораторной диагностике. *Инфекционные болезни: новости*



ми. *Мнения. Обучение*. 2015. № 2 (11). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-v-laboratornoy-diagnostike> (дата обращения: 25.08.2018).

6. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Особенности продукции фактора некроза опухоли при туберкулезе легких и внелегочных локализаций. *Цитокины и воспаление*. 2010. № 1. С. 45–18.

7. Маркелов Е. В., Костюшко А. В., Красников В. Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008. № 3. С. 24–29.

8. Бажанова Е. Д. Роль TNF в механизмах апоптоза. *Естественные науки*. 2010. № 4. С. 100–109.

9. Марущак М. И. Система фактора некроза опухолей альфа в патогенезе экспериментального острого поражения легень. *Туберкулез, легочные болезни, ВИЛ-инфекция*. 2012. № 2. С. 27–31.

10. Dembic Z. The Cytokines of the Immune System. The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. Elsevier, 2015. 315 p.

11. Уровень провоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса при бронхолегочной патологии у детей / Я. С. Гущина и др. *Цитокины и воспаление*. 2018. Т. 2006, № 4.

12. Прогностическое значение исследования IL-4, IFNG и IgE в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и аллергическом рините у детей / Т. Н. Суровенко и др. *Цитокины и воспаление*. 2018. Т. 2002, № 4.

13. Knipper J. A. Interleukin-4 Receptor  $\alpha$  Signaling in Myeloid Cells Controls Collagen Fibril Assembly in Skin Repair. *Immunity*. 2015. Vol. 43 (20). P. 803–816. URL: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.005>.

14. The interleukin-13 receptor- $\alpha$ 1 chain is essential for induction of the alternative macrophage activation pathway by IL-13 but not IL-4 / F. Sheikh et al. *Journal of innate immunity*. 2015. T. 7, № 5. С. 494–505.

15. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»: Наказ МОЗ України від 13.01.2005 № 18. URL: <http://www.moz.gov.ua>.

16. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort /

Hesla H. M. et al. *Microbiol Ecol*. 2014. Vol. 90 (3). P. 791–801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434.

17. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease / C. L. Boulange et al. *Genome Medicine*. 2016. Vol. 8 (42). P. 1–12. DOI: 10.1186/s13073-016-0303-2.

18. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? / P. F. Perez et al. *Pediatrics*. 2007. Vol. 119 (3). P. 724–732. DOI: 10.1542/peds.2006-1649.

19. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells / Laffont S. et al. *J Exp Med*. 2017. Vol. 214 (6). P. 1581–1592. doi: 10.1084/jem.20161807.

20. Kawai T., Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Internat. Immunol*. 2009. Vol. 21 (4). P. 317–337.

21. Salem M. L. Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004. Vol. 3 (1). P. 97–104.

22. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells / Laffont S. et al. *J Exp Med*. 2017. Vol. 214 (6). P. 1581–1592. doi:10.1084/jem.20161807.

## REFERENCES

1. Bezerra Patricia G.M., Britto Murilo C.A., Correia Jailson B. et al. Viral and Atypical Bacterial Detection in Acute Respiratory Infection in Children Under Five Years. *PloS one* 2011; 6; № 4: P. e18928. Doi: 10.1371/journal.pone.0018928.

2. Bespalova I.D., Riazantsev N.V., Kaliuzhyn V.V. Systemic inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome and associated diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2013; № 2: 5-9.

3. Griffith J.W., Sokol C. L., Luster A. D. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Annual Review of Immunology* 2014; 32: 659-702.

4. Huriev S.O., Soloviov O.S., Tanasienko P.V. HIV-positive people with polytrauma: diagnosis of infectious complications. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu* 2014; 18, 1/2: 195-198.

5. Symbyrtsev A.S., Totolian A.A. Cytokines in laboratory diagnostics. *Infektsionnye bolezni: novosti. Mneniya*.

*Obucheniye* 2015; 2 (11): URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-v-laboratornoy-diagnostike> (25.08.2018).

6. Salina T.Yu., Morozova T.I. Features of the production of tumor necrosis factor in pulmonary tuberculosis and extrapulmonary localizations. *Tsitokiny i vospaleniye* 2010; 1: 45-18.

7. Markelov E.V., Kostushko A.V., Krasnikov V.E. Pathogenetic role of disorders in the cytokine system in infectious and inflammatory diseases. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 3: 24-29.

8. Bazhanova E.D. The role of TNF in the mechanisms of apoptosis. *Estestvennye nauki* 2010; 4: 100-109.

9. Marushchak M.I. System of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of experimental acute lung injury. *Tuberkulyoz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya* 2012; 2: 27-31.

10. Dembic Z. The Cytokines of the Immune System. The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. Elsevier 2015. 315 p.

11. Hushchyna Ya.S. et al. The level of proinflammatory cytokines in assessing the activity of the inflammatory process in children with bronchopulmonary pathology. *Tsytokiny i vospaleniye* 2018; 2006 (4).

12. Surovenko T.N. et al. The prognostic value of the study of IL-4, IFNG and IgE in exhaled breath condensate in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Tsytokiny i vospaleniye* 2018; 2002 (4).

13. Knipper J.A. Interleukin-4 Receptor  $\alpha$  Signaling in Myeloid Cells Controls Collagen Fibril Assembly in Skin Repair. *Immunity* 2015; 43 (20): 803-816. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.005>.

14. Sheikh F. et al. The interleukin-13 receptor- $\alpha$ 1 chain is essential for induction of the alternative macrophage activation pathway by IL-13 but not IL-4. *Journal of innate immunity* 2015; 7 (5): 494-505.

15. Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy dityam za spetsialnistyu "Dytyacha pulmonolohiya": Nakaz MOZ Ukrainy vid 13.01.2005 № 18 : <http://www.moz.gov.ua>.

16. Hesla H.M., Stenius F., Jaderlund L., Nelson R., Engstrand L., Alm J. et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *Microbiol Ecol* 2014; 90 (3): 791-801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434

17. Boulange C.L., Neves A.L., Chilton J., Nicholson J.K., Dumas M. Im-



pact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine* 2016; 8 (42): 1-12. DOI: 10.1186/s13073-016-0303-2.

18. Perez P. F., Dore J., Leclerc M., Levenez F., Benyacoub J., Serrant P. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007; 119 (3): 724-732. DOI: 10.1542/peds 2006-1649.

19. Laffont S., Blanquart E., Savignac M., Cénac C., Laverny G., Metzger D.,

Girard J.P., Belz G.T., Pelletier L., Seillet C., Guery J.C. Androgensignalingnegativelycontrolsgroup 2 innatelymphoidcells. *J Exp Med* 2017; 214 (6): 1581-1592. doi: 10.1084/jem 20161807.

20. Kawai T., Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Internat. Immunol* 2009; 21 (4): 317-337.

21. Salem M.L. Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of

TH1/TH2 cytokine production. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3 (1): 97-104.

22. Bardoel B.W. Molecular battle between host and bacterium: recognition in innate immunity. *J. Mol. Recognit* 2011; 24 (6): 1077-1086.

Надійшла до редакції 18.10.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Н. В. Котова,  
дата рецензії 26.10.2018

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

А. О. Колотвін

## ЗАСТОСУВАННЯ СТЕРИЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ, ПРОСОЧЕНОГО РОЗЧИНОМ ГЕМОСТАТИЧНОГО ПОРОШКУ НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ, ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна  
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

А. А. Колотвін

**ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРИЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА, ПРОПИТАННОГО РАСТВОРОМ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОРОШКА НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА, ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА**

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,*

*Военно-медицинский клинический центр Южного региона, Одесса, Украина*

Обобщены сведения, представленные в научной литературе, и приобретенный собственный опыт применения стерильного гемостатического материала, пропитанного раствором гемостатического порошка на основе хитозана, при лапароскопической холецистэктомии у больных острым калькулезным холециститом на фоне хронического вирусного гепатита в клинике неотложной хирургии. Из 1832 прооперированных больных с острым калькулезным холециститом у 82 (4,5 %) пациентов отмечалось сопутствующее хроническое вирусное заболевание печени. У 4 (4,9 %) пациентов пришлось прибегнуть к использованию стерильного гемостатического материала, пропитанного раствором гемостатического порошка на основе хитозана, в виде сигароподобного тампона для остановки кровотечения из ложа желчного пузыря. Применение сигароподобного марлевого тампона из гемостатического материала способствует более тщательной остановке кровотечения, а также улучшению течения послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, острый калькулезный холецистит, хронические вирусные гепатиты, хитозан, гемостаза.

© А. О. Колотвін, 2018

