



УДК 616.24-002:079.6:153

DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.81-86

## ОЦІНКА УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

*Дудник В. М., Пасік В. Ю.*

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії №2,  
м. Вінниця*

**Резюме.** *Вступ.* У всьому світі пневмонія залишається основною причиною дитячої смертності й захворюваності. Патогенетичними особливостями позалікарняної пневмонії у дітей є розвиток інфекційно-запального процесу. Печінка безпосередньо або опосередковано може бути задіяна в інфекційно-запальному процесі при пневмонії.

*Мета дослідження.* Оцінити ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на пневмонію.

*Матеріали та методи.* Проаналізовано дані 338 дітей (167 дівчаток (49,4%) та 171 хлопчик (50,6%)) віком від 1 місяця до 3-х років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу позалікарняної пневмонії у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. Контрольна група – 40 практично здорових дітей. Верифікація діагнозу позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку проводилась згідно з рекомендаціями Британського торакального товариства (British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011). Клінічний діагноз було підтверджено результатами лабораторно-інструментальних досліджень.

*Результати досліджень.* У роботі досліджено зміни гепатобіліарної системи при ультразвуковому дослідженні, протеїни гострої фази запалення – С-реактивного білку (СРБ) і фібриногену в сироватці крові дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію, а також зміни концентрації аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, секреторного інгібітору протеази лейкоцитів (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI).

*Висновки.* Ураження гепатобіліарної системи простежується у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію. За результатами ультразвукового дослідження більш ніж половина (55,1%) обстежених дітей основної групи мали збільшення розмірів печінки, біліарний сладж виявлений у 41 хворого (12,1%), гіперрефлексивна стінка жовчного міхура – у 281 хворого (83,2%), у 56 пацієнтів (16,7%) виявлено потовщення стінки жовчного міхура. Також мали місце зміни концентрації АлАТ (25,2±21,9) Од/л та АсАТ (43,9±34,9) Од/л, що було достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим за показник групи контролю.

**Ключові слова:** гепатобіліарна система, С-реактивний білок, фібриноген, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, позалікарняна пневмонія у дітей, ранній вік.

### **Assessment of lesions of the hepatobiliary system children with community-acquired pneumonia**

*Dudnyk Veronica, Pasik Valentyna*

**Abstract.** *Introduction.* Worldwide, pneumonia remains the leading cause of infant mortality and morbidity. Pathogenetic features of community-acquired pneumonia in children are the development of infectious-inflammatory process. The liver can be directly or indirectly involved in the infectious-inflammatory process in pneumonia.

*Goal.* Assess lesions of the hepatobiliary system in children with community-acquired pneumonia.

*Materials and methods.* Data from 338 children (167 girls (49.4%) and 171 boys (50.6%) aged 1 month to 3 years who were hospitalized with community-acquired pneumonia at Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital were analyzed. Control group - 40 healthy children. Verification of the diagnosis of community-acquired pneumonia in young children was performed according to the recommendations of the British Thoracic Society (British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011). The clinical diagnosis was confirmed by the results of laboratory and instrumental studies.

*Results.* We were studied changes in the hepatobiliary system during ultrasound, acute phase proteins - C-reactive protein (CRP) and fibrinogen in the serum of young children with community-acquired pneumonia, as well as changes in the concentration of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI).

*Conclusions.* Impressions of the hepatobiliary system occur in young children with community-acquired pneumonia. According to the results of ultrasound, more than half (55.1%) of the examined children of the main group had an increase in liver size, biliary sludge was found in 41 patients (12.1%), hyperreflective gallbladder



wall - in 281 patients (83.2%) , in 56 patients (16.7%) there was a thickening of the gallbladder wall. There were also changes in the concentration of ALT ( $25.2 \pm 21.9$ ) U / l and AST ( $43.9 \pm 34.9$ ) U / l, which was significantly ( $p < 0.05$ ) higher than the control group.

**Key words:** hepatobiliary system, C-reactive protein, fibrinogen, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, community-acquired pneumonia in children, early age.

### Вступ

Патогенетичними особливостями позалікарняної пневмонії у дітей є розвиток інфекційно-запального процесу. Це робить необхідним різнобічне вивчення активності запалення. В основі патогенезу пневмонії у дітей лежить інфекційно-запальний процес, який індукує специфічну реакцію організму, відому як гострофазна реакція [1]. Вивчення активності запального процесу при позалікарняній пневмонії за клінічними, цитологічними, біохімічними, імунологічними та функціональними показниками допоможе не лише зрозуміти особливості патогенезу позалікарняної пневмонії, але й передбачити вплив цього захворювання на інші органи і системи, зокрема на гепатобіліарну систему. Печінка безпосередньо або опосередковано може бути задіяна в інфекційно-запальному процесі при пневмонії. Протеїни гострої фази, що продукуються гепатоцитами, мають пряму ефекторну функцію та відповідають за формування системного запалення, що сприяє знешкодженню патогенів. виникає необхідність різнобічного вивчення активності запалення у дітей раннього віку. Відомо, що імунологічний дисбаланс є одним із провідних факторів розвитку запального процесу при пневмонії, який визначається як впливом збудника захворювання на організм, так і станом та реактивністю макроорганізму [2, 3]. Знання механізмів ушкодження клітин легень при пневмонії дозволить попередити не лише розвиток ендотоксикозу, але й знизить деструктивні зміни у віддалених органах, зокрема в органах гепатобіліарної системи (ГБС)

### Мета дослідження

Оцінити ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на пневмонію.

### Матеріали та методи

У дослідження було включено 338 дітей (167 дівчаток (49,4%) і 171 хлопчик (50,6%)) віком від від 1 місяця до 3-х років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу позалікарняної пневмонії у Вінницькій

обласній дитячій клінічній лікарні. Контрольна група – 40 практично здорових дітей. Верифікація діагнозу позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку проводилася згідно з рекомендаціями Британського торакального товариства (British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011). Клінічний діагноз підтверджено результатами лабораторно-інструментальних досліджень. З імунологічних методів проводили кількісне визначення інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH (Франція) за загально визнаною методикою. Для оцінки синдрому цитолізу визначали активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові. Вміст секреторного інгібітора протеїнази лейкоцитів (SLPI) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «ELISA» (США) у відповідності до інструкції фірми-виробника Ультразвукове дослідження органів гепатобіліарної системи проводили за допомогою сканера Mindray. Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics (версія 20), із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

### Результати досліджень

При об'єктивному обстеженні дітей, хворих на пневмонію, у 23,1% (78 дітей) під час пальпації було виявлено виступ нижнього краю печінки з-під реберної дуги на 2,5 см. У всіх обстежених пацієнтів основної групи при проведенні біохімічного аналізу крові було виявлено збільшений рівень С-реактивного білку, показник якого варіював від 12,0 мг/л до 64,4 мг/л. При цьому, показник його середньої концентрації був достовірно ( $p < 0,05$ ) вище у дітей, хворих на пневмонію порівняно з групою контролю ( $34,43 \pm 14,08$  та  $2,7 \pm 1,3$ ) Од/л відповідно. У 200 дітей (43,2%) встановлено збільшення концентрації аланінамінотрансферази (АлАТ), рівень якої коливався від (2,7 до 131,2) Од/л, а середній показник концентра-



ції складав (25,2±21,9) Од/л і був достовірно ( $p<0,05$ ) вищим за показник групи контролю – (5,8±1,7) Од/л. Збільшення концентрації аспартатамінотрансферази (АсАТ) було у більш, ніж половини (59,2%) хворих основної групи та варіював від (10,0 до 304,5) Од/л, а середній показник його концентрації був достовірно ( $p<0,05$ ) вище у порівнянні з групою контролю (43,9±34,9 та 11,6±3,0) Од/л відповідно. Підвищення рівня білірубину за рахунок непрямой його фракції мали 17 хворих (5,0%).

Рівень лейкоцитів однаковою мірою підвищувався у пацієнтів з пневмонією та з супутнім ураженням гепатобіліарної системи

(ГБС) та без нього (табл. 1). Причому з підвищенням ступеня тяжкості пневмонії підвищується і рівень лейкоцитів. Що стосується показників лейкоцитарної формули, то у пацієнтів з ураженням ГБС знижується рівень еозинофілів порівняно з показниками контролю. Еозинопенія свідчить про розвиток інфекційно-токсичного процесу в організмі, що зумовлено не лише розвитком пневмонії, але й зниженням детоксуючої функції печінки. Чим тяжчий перебіг пневмонії, тим еозинопенія посилюється у пацієнтів з ураженнями ГБС: (0,944±0,903) % – при середньотяжкій пневмонії та (0,526±0,077) % – при тяжкій пневмонії.

Таблиця 1

**Лейкоцитарна формула крові у дітей раннього віку з пневмонією залежно від ступеня тяжкості та наявності ураження гепатобіліарної системи (M±m)**

Всі хворі, n=338						Здорові діти, n=40
Показники	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС			
	Тяжкий	Середній	Тяжкий	Середній		
Лейкоцити, ×10 <sup>9</sup> клітин/л	8,37±1,36*	10,06±0,78*	9,765±0,92*	10,07±1,29*	4,82±0,65	
<b>Показники лейкоцитарної формули</b>						
Еозинофіли, %	0,944±0,903*	0,526±0,077*	1,667±0,38	1,8±0,711	1,13±0,11	
Нейтрофіли, %	п/я	4,5±0,871*	5,367±0,632*	3,833±0,52	2,25±0,198	3,5±0,298
	с/я	46,06±4,652*	47,58±3,681*	37,38±3,52*	31,5±0,35	31,5±0,35
Моноцити, %	4,556±0,746*	5,947±0,589*	4,041±0,942*	5,333±0,602*	2,57±0,27	
Лімфоцити, %	43,72±4,914	48,57±3,591*	44,08±3,93	44,67±4,904	39,5±2,77	

\* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей,  $p<0,05$ .

У пацієнтів із пневмонією та ураженнями ГБС у крові підвищується рівень паличкоядерних нейтрофілів, що може вказувати не лише про розвиток пневмонії, але й на ураження ГБС, оскільки у пацієнтів без ураження ГБС рівень паличкоядерних нейтрофілів залишається на рівні контролю. Щодо сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів, то їхні

значення однаковою мірою підвищуються у пацієнтів з ураженнями ГБС та без ураження ГБС. Очевидно, переважаючим фактором у підвищенні сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів є саме розвиток пневмонії.

Результати проведених досліджень показали зниження рівня фібриногену в крові у міру розвитку тяжкості захворювання (рис. 1).

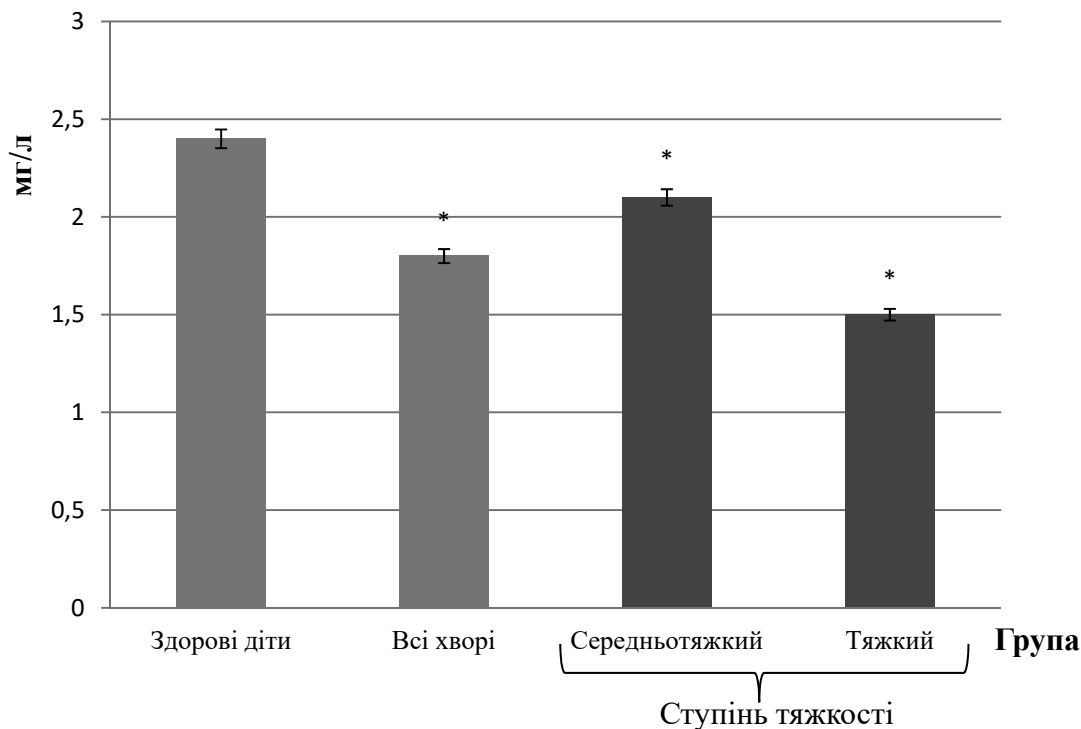


Рис. 1. Концентрація фібриногену в крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання.

\* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей,  $p < 0,05$ .

Залежно від ступеня тяжкості перебігу позаликарняної пневмонії спостерігається виражене збільшення рівня СРБ у крові, що свідчить про розвиток запального процесу в організмі. Зниження концентрації фібриногену може свідчити про порушення протеїнсинтезуючої функції печінки, оскільки саме в цьому органі синтезується фібриноген. Проте при цьому знижується концентрація іншого гострофазного білку – фібриногену. Імовірно, збудник, що викликає пневмонію у дітей раннього віку, в організмі стимулює розвиток складних каскадних запальних та імунних реакцій, які призводять до поступового розвитку патологічних проявів, що посилюються при тяжкому перебігу захворювання [4].

Результати проведених досліджень показали, що у дітей раннього віку з пневмонією у крові значно підвищувався рівень ІЛ-1, який досягав значення ( $28,3 \pm 0,74$ ) пг/мл, що у 2,2 разу перевищувало показник здорових дітей ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи рівень ІЛ-6 у крові дітей раннього віку з пневмонією, нами встановлено його підвищення порівняно з показником, характерним для здорових дітей. У

міру збільшення ступеня тяжкості захворювання рівень ІЛ-6 у крові дітей раннього віку з пневмонією підвищувався з максимальними показниками при тяжкому перебігу пневмонії ( $24,9 \pm 0,981$ ) пг/мл, що у 10,3 разу перевищувало відповідний показник здорових дітей. У пацієнтів з ураженнями ГБС у крові значно підвищується рівень ІЛ-1 та ІЛ-6. Так, рівень ІЛ-1 у пацієнтів із пневмонією середнього ступеня тяжкості у 11,4 разу, а у хворих із тяжкою пневмонією у 12,1 разу перевищує показник здорових дітей (табл. 2). Підвищення спостерігалось і для рівня ІЛ-6, значення якого у 1,6 разу та в 1,9 разу перевищувало показник контролю при середньому та тяжкому ступенях пневмонії відповідно. Імовірно, ураження печінки додатково стимулює синтез прозапальних цитокінів в організмі, що є маркером розвитку інфекційно-запального процесу в організмі. Додатково розвиток інфекційно-запального процесу в організмі підтверджує підвищення СРБ до показника ( $36,94 \pm 4,36$ ) мг/л – при пневмонії середнього ступеня тяжкості та ( $39,72 \pm 3,05$ ) мг/л – при пневмонії тяжкого ступеня.



Таблиця 2

**Показники активності інфекційно-запального процесу, залежно від ступеня тяжкості захворювання та наявності уражень гепатобіліарної системи (M±m)**

Всі хворі, n=338					Здорові діти, n=40
Показники	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС		
	Середній	Тяжкий	Середній	Тяжкий	
IL-1 (пг/мл)	26,66±1,77*	29,72±1,609*	21,5±1,562*	26,88±1,48*	2,4±0,332
IL-6 (пг/мл)	21,39±2,983*	26,02±1,858*	18,97±1,824*	23,25±2,18*	13,8±0,654
C-реактивний протеїн (мг/л)	36,94±4,36*	39,72±3,05*	33,18±2,684*	36,79±3,86*	5,6±0,451

Примітка: \* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей,  $p < 0,05$ .

У пацієнтів із пневмонією, але без ураження ГБС рівні IL-1, IL-6 та СРБ також підвищуються з тяжчим перебігом пневмонії, проте не досягають значень пацієнтів, у яких, поряд із пневмонією, спостерігалось ураження гепатобіліарної системи.

При порівнянні рівня цитокінів IL-1 та IL-6 в плазмі крові дітей з пневмонією різних вікових груп встановлено, що у дітей першого року життя (1-12 місяців) рівні IL-1 та IL-6 вищі, ніж у дітей віком 13-36 місяців.

Есім дітям, хворим на пневмонію, було проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, а саме: акцент робили на дослідження гепатобіліарної системи. Згідно з отриманими нами даними, більш ніж половина (55,1%) обстежених дітей основної групи мали збільшення розмірів печінки за результатами ультразвукового дослідження. Біліарний сладж був виявлений у 41 хворого (12,1%). Гіперрефлективна стінка жовчного міхура – у 281 хворого (83,2%). У 56 пацієнтів (16,7%) було наявним потовщення стінки жовчного міхура, що свідчить про запальний процес цього органу.

Зміни рівня SLPI у плазмі крові дітей з пневмонією при різних ступенях захворювання можуть вказувати на порушення протеазо-антипротеазного балансу в організмі та передбачити місцеву регуляцію протеолітичної активності. Виявлені зміни можуть зменшуватись або посилювати-

ся за умов супутньої патології ГБС, тому відкритими залишаються питання залежності рівня SLPI у сироватці крові дітей із пневмонією від наявності патології ГБС. При порівнянні рівня SLPI в сироватці крові пацієнтів із пневмонією і ураженнями ГБС та без уражень ГБС встановлено, що за умов наявності ураження ГБС рівень SLPI був рівний (1144±51,33) пг/мл, а без ураження ГБС – (1261±42,36) пг/мл, що у 4,95 та у 5,45 рази перевищувало відповідний показник здорових дітей ( $p < 0,05$ )

Аналіз результатів показав, що у пацієнтів з ураженнями печінки вміст SLPI підвищувався як при середньотяжкому, так і при тяжкому перебігу пневмонії. Проте якщо при середньотяжкій пневмонії рівень SLPI становив (807,8±54,24) пг/мл, що у 3,49 рази перевищувало показник групи порівняння (231,3±13,67) пг/мл ( $p < 0,05$ ), то при тяжкому перебігу пневмонії рівень SLPI становив (1496±174,9) пг/мл, що у 6,47 рази перевищувало показник групи порівняння ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.) Підвищення рівня SLPI відбувалося не лише по мірі збільшення тяжкості пневмонії, але залежало від віку пацієнтів. Визначалось суттєве зростання рівня SLPI у пацієнтів першого року життя, що свідчить про підвищення ступеня вираженості запального процесу в легенях. Різниця рівня SLPI залежно від статі не виявлено.



Таблиця 3

**Вміст SLPI у дітей, хворих на пневмонію,  
залежно від ступеня тяжкості захворювання (M±m)**

Показник	Всі хворі, n=338				Здорові діти, n=40
	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС		
	Середній	Тяжкий	Середній	Тяжкий	
SLPI (пг/мл)	807,8±54,24*	1496±174,9*	1172±62,94*	1303±46,1 <sup>3*</sup>	231,3±13,67

Примітка: \* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей,  $p < 0,05$

Очевидно, при тяжкій формі пневмонії у легеневій тканині більшою мірою відбуваються деструктивні процеси екстрацелюлярного матриксу в легеневій тканині із залученням протеолітичних ензимів, у відповідь на що синтезуються відповідні інгібітори протеаз, зокрема SLPI [5].

Отже, ми можемо стверджувати, що ураження гепатобіліарної системи має місце у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію. Більш ніж половина (55,1%) обстежених дітей основної групи мали збільшення розмірів печінки за результатами ультразвукового дослідження. Біліарний сладж був виявлений у 41 хворого (12,1%). Гіперрефлексивна стінка жовчного міхура – у 281 хворого (83,2%). У 56 пацієнтів (16,7%) було потовщення стінки жовчного міхура, що свідчить про запальний процес цього органу. Середні показники концентрації АлАТ (25,2±21,9) Од/л були достовірно ( $p < 0,05$ ) вищими за показник групи контролю – (5,8±1,7) Од/л. Збільшення концентрації АсАТ простежувалося у більш ніж половини хворих основної групи, а середній показник його концентрації (43,9±34,9) Од/л був достовірно вище порівняно з групою контролю (11,6±3,0) Од/л ( $p < 0,05$ ). Ви-

значення рівня інгібітора протеаз у сироватці крові дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією показало, що перебіг захворювання супроводжується ризиком екстрацелюлярного пошкодження в легеневій тканині, у відповідь на що підвищується продукція SLPI (у дітей з ураженням ГБС рівень SLPI у 4,94 разу, а у пацієнтів без ураження ГБС – у 5,45 разу перевищував показник здорових дітей). Під час ураження ГБС рівень SLPI у плазмі крові знижується. У пацієнтів з ураженнями печінки рівень SLPI підвищувався як при середньому, так і при тяжкому перебігу пневмонії (у 3,49 та 6,47 разу, відповідно) порівняно з групою контролю. У пацієнтів із пневмонією без ураження печінки рівень SLPI в крові однаковою мірою підвищувався як при середньому, так і при тяжкому ступені позалікарняної пневмонії (у 5,07 та 5,63 разу, відповідно) порівняно з показниками здорових дітей.

У дітей віком 1-12 місяців із пневмонією й ураженням ГБС рівень SLPI у 5,49 разу, а без ураження ГБС – у 6,0 разу перевищував показник групи контролю. У дітей 13-36 місяців досліджуваний показник у 3,64 разу при пневмонії з ураженням ГБС та 3,38 разу (без ураження ГБС) був вищим за показник здорових дітей.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Shiba D., Hifumi T., Watanabe Y., Shimizu M., Isokawa S., Toya N., Iwasaki T., Otani N., Ishimatsu S. Association between inflammation in acute phase and early onset pneumonia in patients with out-of-hospital cardiac arrest treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Acute Med Surg.* 2020;7(1):e610.
- Metzger D.W., Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. *J Immunol.* 2013;191(5):2047-52.
- Shi S., Zhang X., Zhou Y., Tang H., Zhao D., Liu F. immunosuppression reduces lung injury caused by mycoplasma pneumoniae infection. *Sci Rep.* 2019;9(1):7147.
- Polepalle T., Moogala S., Boggarapu S., Pesala D.S., Palagi F.B. Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):ZE01-5.
- Brands X, Haak BW, Klarenbeek AM, Otto NA, Faber DR, Lutter R, Scicluna BP, Wiersinga WJ, van der Poll T. Concurrent immune suppression and hyperinflammation in patients with community-acquired pneumonia. *Front Immunol.* 2020;11:796.

Отримано 16.12.2021 р.