

УДК 616.24-002:079.6:153

В.М. Дудник, В.Ю. Пасік

Порушення функції печінки в дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією: роль маркерів інфекційно-запального процесу

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 32-38. doi 10.15574/SP.2022.122.32

For citation: Dudnyk VM, Pasik VYu. (2022). Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 32-38. doi 10.15574/SP.2022.122.32.

Пневмонія на сьогодні залишається основною причиною дитячої смертності та захворюваності в усьому світі. При пневмонії підвищуються запальні процеси, що супроводжуються активацією медіаторів запалення та можуть спровокувати значні порушення метаболічних процесів в організмі.

Мета — визначити порушення функції печінки в дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією на основі вивчення маркерів інфекційно-запального процесу.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати клініко-лабораторного обстеження 338 дітей віком від 1 місяця до 3 років, хворих на позалікарняну пневмонію. Діти перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Верифікацію діагнозу проведено з використанням рекомендацій Британського торакального товариства. Усі пацієнти мали пневмонію різного ступеня тяжкості, залежно від чого їх розподілено на дві групи: I група — 129 дітей з позалікарняною пневмонією середнього ступеня тяжкості; II група — 209 пацієнтів із тяжкою пневмонією. Група порівняння — 40 здорових дітей.

Результати. Досліджено маркери інфекційно-запального процесу за визначенням рівнів прозапальних цитокінів — інтерлейкіну (IL-1, IL-6) та протеїнів гострої фази запалення — С-реактивного білка (СРБ) і фібриногену в сироватці крові дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію. Гіперферментемія амінотрансфераз тісно корелює з активністю інфекційно-запального процесу, на що вказує позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IL-1 та АЛТ ($r_{xy}=+0,047$) і АСТ ($r_{xy}=+0,111$). Водночас спостерігається негативний кореляційний зв'язок між рівнями IL-1, СРБ та активністю амінотрансфераз у плазмі крові.

Висновки. Встановлено, що перебіг позалікарняної пневмонії супроводжується підвищенням у сироватці крові дітей концентрації IL-1 та IL-6 паралельно зі ступенем тяжкості захворювання. Синтез прозапальних цитокінів стимулює вироблення гострофазового СРБ, проте знижується концентрація фібриногену в крові хворих дітей. Виявлені зв'язки між вмістом досліджуваних цитокінів на системному рівні та різноспрямованими змінами показників гострої фази запалення свідчать про порушення стану печінки, де синтезуються досліджувані білки.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: цитокіни, С-реактивний білок, фібриноген, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, печінка, позалікарняна пневмонія в дітей, ранній вік.

Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers

V.M. Dudnyk, V.Yu. Pasik

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Today, pneumonia remains the leading cause of infant mortality and morbidity worldwide. Pneumonia increases inflammatory processes, accompanied by the activation of inflammatory mediators, and can provoke significant metabolic disorders in the body.

Purpose — to determine liver dysfunction in young children with community-acquired pneumonia based on the study of markers of infectious-inflammatory process.

Materials and methods. The results of clinical and laboratory examination of 338 children aged 1 month to 3 years with community-acquired pneumonia were analyzed. The children were hospitalized in the Infectious Diseases Boxed Department for Young Children of the Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital. Verification of the diagnosis was made using the recommendations of the British Thoracic Society. All patients had pneumonia of varying severity, depending on which they were divided into two groups: group I — 129 children who were diagnosed with community-acquired pneumonia of moderate severity; group II — 209 patients with severe pneumonia. Comparison group — 40 healthy children.

Results. Markers of infectious-inflammatory process were studied to determine the levels of pro-inflammatory cytokines — interleukin (IL-1, IL-6) and proteins of the acute phase of inflammation — C-reactive protein (CRP) and fibrinogen in the serum of young children with outpatients. Aminotransferase hyperenzymemia is closely correlated with the activity of the infectious-inflammatory process, which indicates a positive correlation between the level of IL-1 and ALT ($r_{xy}=+0.047$) and AST ($r_{xy}=+0.111$). At the same time, there is a negative correlation between the levels of IL-1, CRP and the activity of aminotransferases in blood plasma.

Conclusions. It was found that the course of community-acquired pneumonia is accompanied by an increase in the serum of children with concentrations of IL-1 and IL-6 in parallel with the severity of the disease. The synthesis of pro-inflammatory cytokines stimulates the production of acute CRP, but reduces the concentration of fibrinogen in the blood of sick children. The identified links between the content of the studied cytokines at the systemic level and multidirectional changes in the acute phase of inflammation indicate a violation of the liver, where proteins are synthesized.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

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

Вступ

Пневмонія залишається основною причиною дитячої смертності та захворюваності в усьому світі [2,7]. У пацієнтів із цією патологією, окрім клінічних ознак, інтенсивно підвищуються запальні процеси на основі імунної відповіді організму, що супроводжується підвищенням медіаторів запалення та може спровокувати значні порушення метаболічних процесів в організмі [10]. Будучи складовою реакцій організму на інфекційне запалення, зміни метаболізму мають патологічний характер, призводячи до непоправних пошкоджень клітинних структур і порушення роботи окремих органів та систем [8]. При цьому біохімічні маркери запалення та функціонального стану органів, зокрема печінки, нерідко випереджають морфологічні зміни в тканинах і органах, тому можуть розглядатися як ранні критерії розвитку патологічного процесу при різних захворюваннях [19].

Запалення при позалікарняній пневмонії поряд із гіпоксією належить до найпоширеніших типових патологічних процесів [2]. Слід зазначити, що захисна роль запалення незаперечна, проте така реакція має і патологічний характер, оскільки механізми запалення призводять до вторинного самопошкодження тканин [9]. Саме вираженість запалення поряд з іншими факторами визначає ступінь тяжкості й прогноз захворювання при пневмонії, особливо в дитячому віці [2]. Пневмонія супроводжується системною відповіддю організму на запалення в легеневій тканині, а компоненти, які беруть у цьому участь, визначають патогенетичні механізми розвитку захворювання і відіграють важливу роль у перебігу пневмонії [18].

Печінка посідає особливе місце в розвитку запальної реакції, оскільки є органом, що забезпечує гомеостаз усього організму та бере безпосередню участь у процесах детоксикації та елімінації продуктів життєдіяльності інфекційних агентів, посідає центральне місце в регуляції гострофазового запалення, метаболізму біологічно активних та антибактеріальних речовин [16]. Тому розвиток позалікарняної пневмонії може впливати на стан печінки, ураження якої знизить метаболізм лікарських препаратів, що спричинятиме більшу інтоксикацію організму.

Мета дослідження — визначити порушення функції печінки в дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією на основі вивчення маркерів інфекційно-запального процесу.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано результати клініко-лабораторного обстеження 338 дітей віком від 1 місяця до 3 років, хворих на позалікарняну пневмонію. Серед пацієнтів було 171 (50,6%) хлопчик і 167 (49,4%) дівчаток.

Діти перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Верифікацію діагнозу проведено з використанням рекомендацій Британського торакального товариства та Клінічної настанови, заснованої на доказах, «Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця» [3]. Діагноз встановлено за даними скарг, анамнезу, клінічних ознак, рентгенологічного дослідження грудної клітки, лабораторних методів дослідження. До надходження до стаціонару в пацієнтів не проведено попереднього антибактеріального лікування.

Усі пацієнти мали пневмонію різного ступеня тяжкості, залежно від чого їх розподілено на дві групи: I група — 129 дітей з позалікарняною пневмонією середнього ступеня тяжкості; II група — 209 пацієнтів із тяжкою пневмонією. До дослідження не залучено дітей з виявленою комбінованою патологією. Група порівняння — 40 здорових дітей.

У сироватці крові визначено маркери інфекційно-запального процесу — прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6) та білки гострої фази запалення (С-реактивний білок (СРБ), фібриноген).

Вміст IL-1 та IL-6 в плазмі крові визначено методом імуноферментного аналізу з використанням діагностичної тест-системи фірми «IMMUNOTECH» (Франція). Рівень СРБ у плазмі крові визначено імуноферментним методом із використанням тест-системи High Sensitivity CRP Enzyme Immunoassay Test (hsCRP-DA-США). Концентрацію фібриногену в плазмі крові визначено за методом Клауса з використанням набору реагентів ФІБРИНОГЕН-ТЕСТ (ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна).

Функціональний стан печінки оцінено за ензиматичною активністю аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ). Активність цих амінотрансфераз у плазмі крові визначено денітрофенілгідразиновим методом (методом Райтмана та Фраскеля) [14].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою системи «IBM SPSS Statistica» 12 із використанням параметричних

та непараметричних методів. Різницю визнано достовірною при коефіцієнті вірогідності $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Запалення є неспецифічною захисною реакцією організму на пошкодження тканин та основою більшості патологічних процесів. Однією з груп модуляторів запалення та імунної відповіді є цитокіни, які володіють ендокринною, паракринною і аутокринною активністю та являють собою ключовий елемент імунної системи в розвитку запалення при пневмонії [17].

Цитокіни виробляються в перші хвилини розгортання запальної реакції і можуть слугувати надійним діагностичним критерієм інфекційно-запального процесу в дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію [15]. Провідне місце серед прозапальних цитокінів належить ІЛ-1, який продукується макрофагами, меншою мірою — фібробластами, дендритними клітинами, ендотелієм і стимулює еміграцію поліморфноядерних лейкоцитів із кісткового мозку [4].

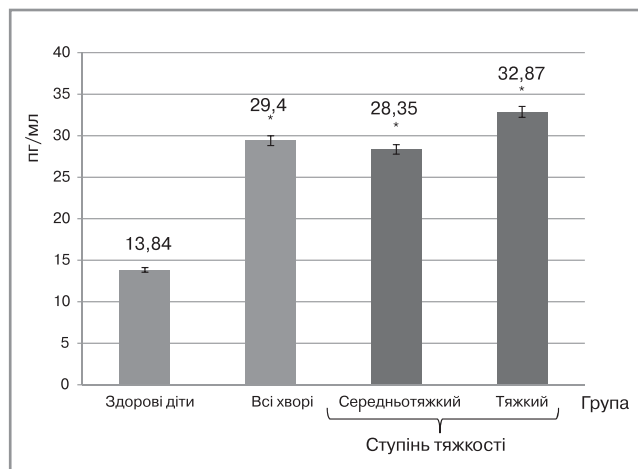
Результати досліджень показали, що в дітей раннього віку з пневмонією в сироватці крові значно підвищувався рівень ІЛ-1, який досягав значення $28,3 \pm 0,74$ пг/мл, що у 2,2 раза пе-

ревищувало показник здорових дітей, ($p < 0,05$) (рис. 1).

Дослідження рівня ІЛ-1 у плазмі крові пацієнтів із різним ступенем тяжкості пневмонії показало, що досліджуваний показник підвищувався паралельно з тяжкістю захворювання. Встановлено, що в пацієнтів із середньотяжким ступенем пневмонії рівень ІЛ-1 становив $28,35 \pm 0,641$ пг/мл, а в пацієнтів із тяжким перебігом — $32,87 \pm 0,472$ пг/мл (рис. 1), що може супроводжуватися ускладненнями з боку інших органів. Так, клітинами-мішенями дії ІЛ-1 є гепатоцити, кісткові клітини, міоцити, синовіоцити, лімфоцити, нейроцити [5]. ІЛ-1 здатний викликати екзоцитоз лізосомальних ферментів і вільних радикалів фагоцитами; стимулює дегрануляцію тучних клітин із вивільненням медіаторів запалення, активує продукцію простагліцину та стимулює утворення гепатоцитами білків гострої фази, у результаті чого виявляє прозапальну й пірогенну дію [4].

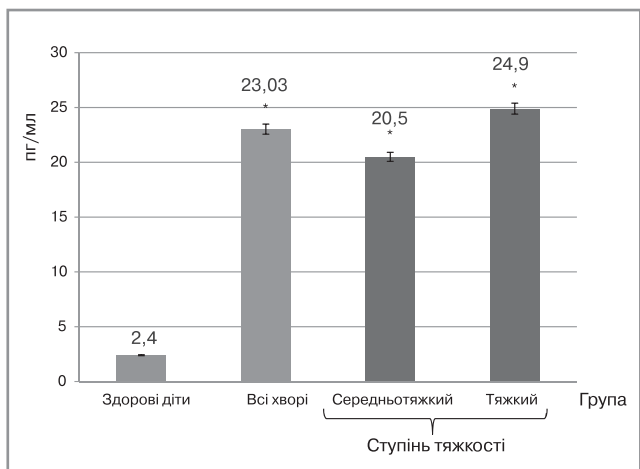
Підвищення рівня ІЛ-1 може індукувати синтез інших «прозапальних» цитокінів, зокрема ІЛ-6. Аналізуючи рівень ІЛ-6 у сироватці крові дітей раннього віку з пневмонією, встановлено його підвищення порівняно з показником, характерним для здорових дітей (рис. 2). Зі збільшенням ступеня тяжкості захворювання рівень ІЛ-6 у сироватці крові дітей підвищувався з максимальними показниками при тяжкому ступені пневмонії $24,9 \pm 0,981$ пг/мл, що в 10,3 раза перевищувало відповідний показник здорових дітей (рис. 2).

Підвищений рівень ІЛ-6, що виробляється лейкоцитами, індукує запальну реакцію в організмі, яка найбільше виражена в дітей



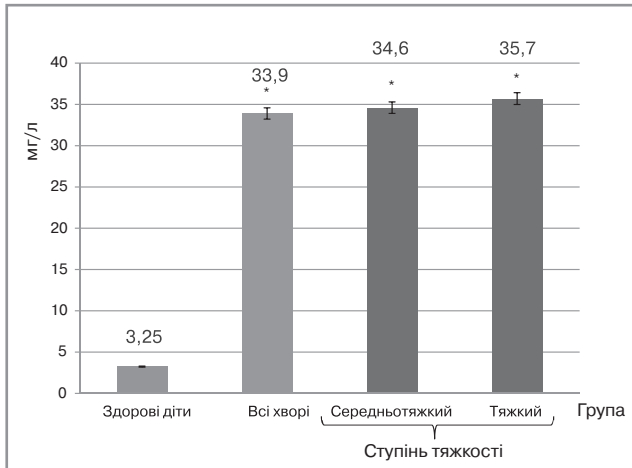
* — статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$.

Рис. 1. Вміст ІЛ-1 у плазмі крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання



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

Рис. 2. Вміст ІЛ-6 у плазмі крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання



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

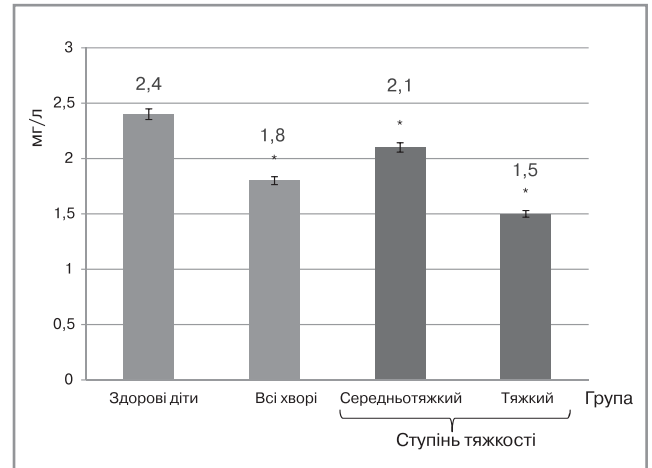
Рис. 3. Вміст С-реактивного білка в плазмі крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання

з тяжкою пневмонією. Досліджуваний інтерлейкін стимулює диференціювання Т-лімфоцитів у прозапальні Th-лімфоцити і пригнічує диференціювання в протизапальні регуляторні Т-лімфоцити. Завдяки прозапальним властивостям ІЛ-6 запускає синтез білків гострої фази в печінці [20].

Білки гострої фази запалення характеризуються неспецифічністю стосовно першопричини запалення, але при цьому демонструють високу чутливість концентрацій у крові та масивність інфекційного процесу, що визначає їхню діагностичну та прогностичну цінність [12]. Одним із найбільш вивчених гострофазових білків є СРБ, визначення якого широко використовують у клінічній практиці. Це пов'язано з доступністю його визначення, у тому числі кількісним способом, практично в будь-якому лікувальному закладі.

Під час аналізу отриманих результатів виявлено, що при пневмонії в крові дітей підвищувався рівень СРБ, який залежав від тяжкості захворювання (рис. 3). Так, встановлено, що у хворих дітей із середньотяжким перебігом пневмонії вміст СРБ в плазмі крові становив $34,6 \pm 2,73$ мг/л, що в 10,6 раза перевищувало показник здорових дітей, а в групі пацієнтів із тяжким ступенем пневмонії цей показник становив $35,7 \pm 2,17$ мг/л, що в 11 разів перевищувало показник групи порівняння, ($p < 0,05$) (рис. 3.1).

Встановлений факт є важливим діагностичним аспектом використання СРБ при пневмонії, оскільки білок гострої фази запалення з'являється в крові в значних концентраціях набагато раніше до появи антитіл. Більше того,



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

Рис. 4. Концентрація фібриногену в плазмі крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання

критично значущим є і зміна вмісту в крові СРБ при стиханні запального процесу, коли концентрація його значуще зменшується протягом 4–9 год [13].

Підвищення концентрації СРБ в крові може супроводжуватися його адсорбцією на поверхні еритроцитів, у результаті чого знижується їхній заряд та відштовхування один від одного. Такі зміни в організмі хворого призводять до утворення «монетних стовпчиків» і швидкого осідання еритроцитів. Окрім того, на швидкість осідання еритроцитів може впливати й інший гострофазний білок – фібриноген.

Проте результати досліджень показали зниження рівня фібриногену в плазмі крові в міру розвитку тяжкості захворювання (рис. 4).

Зниження концентрації фібриногену в плазмі крові може свідчити про порушення протеїнсинтезуючої функції печінки, оскільки саме в цьому органі синтезується фібриноген.

Отже, у міру тяжкості перебігу позалікарняної пневмонії спостерігається виражене збільшення рівня СРБ в плазмі крові, що свідчить про розвиток запального процесу в організмі. Проте при цьому в плазмі крові знижується концентрація іншого гострофазного білка – фібриногену. Імовірно, збудник, що викликає пневмонію в дітей раннього віку, в організмі стимулює розвиток складних каскадних запальних та імунних реакцій, які призводять до поступових патологічних проявів, що посилюються при тяжкому перебігу захворювання [12]. Ці каскадні реакції можуть проявлятися так: ІЛ-1 стимулює вироблення ІЛ-6, а останній функціонує як регулятор різноманітних «нор-

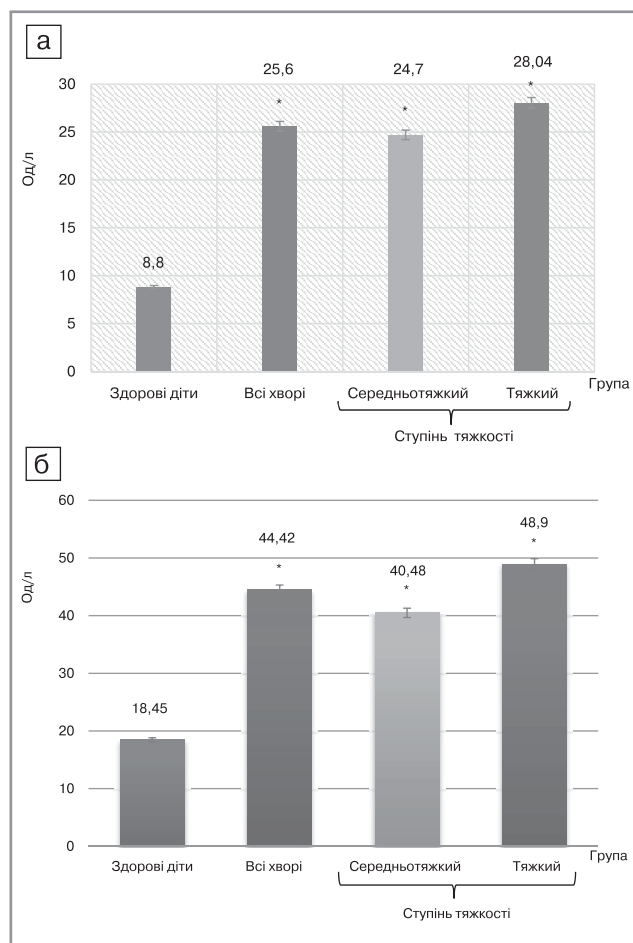
мальних» і патологічних біологічних процесів, пов'язаних із локальним і системним запаленням, із метаболізмом. Продукція цитокінів є стартовим моментом запуску синтезу СРБ у відповідь на запальний процес. Проте при цьому може порушуватися функціонування печінки, оскільки знижується концентрація фібриногену в сироватці крові. Щоб перевірити це пропущення, визначено ензиматичну активність АЛТ і АСТ.

Аналіз результатів досліджень показав підвищення ферментативної активності АЛТ в крові пацієнтів із пневмонією в міру розвитку тяжкості захворювання. Так, у пацієнтів із тяжким ступенем пневмонії цей показник був найвищим і становив $28,04 \pm 1,65$ Од/л, що у 3,2 раза перевищувало показники групи здорових дітей — $8,84 \pm 0,575$ Од/л ($p < 0,05$) (табл.). При цьому переважали помірна та середня активність запального процесу. У пацієнтів із середнім ступенем тяжкості пневмонії активність АЛТ в сироватці крові становила $24,7 \pm 1,93$ Од/л, що у 2,8 раза перевищувало показник здорових дітей, ($p < 0,05$) (рис. 5а).

Подібна тенденція визначалася з боку активності АСТ: її підвищення виявлено в дітей раннього віку, хворих на пневмонію, у міру зростання тяжкості захворювання (табл.). Встановлено, що при середньотяжкій пневмонії показник АСТ становив $40,48 \pm 2,21$ Од/л, при тяжкій — $48,9 \pm 3,13$ Од/л, що у 2,2 раза та у 2,7 раза перевищувало показник здорових дітей — $18,45 \pm 1,72$ ($p < 0,05$) (рис. 5б).

Окрім визначення активності амінотрансфераз, для діагностики має значення показника співвідношення АСТ/АЛТ — коефіцієнта де Рітиса. Відомо [6], що зниження коефіцієнта де Рітиса підтверджує «печінковий» генезис гіперферментемії, а підвищення свідчить здебільшого про «не печінкове» походження цього явища. Розрахунок коефіцієнта де Рітиса показав, що при середньому та тяжкому перебігу пневмонії цей показник знижувався порівняно з показником здорових дітей, що вказує на печінковий генезис підвищення АЛТ та АСТ в плазмі крові.

Імовірно, при гіперпродукції цитокінів можливе пошкодження печінки. Велика кількість цитокінів утворюється в печінці за дії різних стимул-реакцій [1]. Інтерферон γ (IFN- γ) продукується гепатоцитами при вірусній інфекції. Фактор некрозу пухлин (TNF- α) синтезується клітинами Купфера під дією цілого ряду гепатотропних пошкоджуючих агентів [21]. Прозапальні цитокіни TNF- α , IL-1 та IL-6



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

Рис. 5. АЛТ (а) і АСТ (б) в плазмі крові дітей, хворих на пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання

секретуються клітинами Купфера під час інфекційно-запальних процесів в організмі [11]. Ці ефекти спряжені із синтезом білків гострої фази, зокрема СРБ, і підвищенням адгезії синусоїдів.

Отже, цитокіни, які циркулюють у системному кровотоці хворих із пневмонією або продукуються локально в печінці, можуть відігравати важливу роль у пошкодженні клітин печінки. Щоб перевірити це припущення визначено кореляційний зв'язок між показниками активності інфекційно-запального процесу та показниками синдрому цитолізу в дітей, хворих на позалікарняну пневмонію.

У результаті досліджень виявлено взаємозв'язок між показниками активності інфекційно-запального процесу — IL-1, IL-6 і СРБ та показниками синдрому цитолізу — АЛТ і АСТ у крові. Так, розрахувавши коефіцієнт кореляції Пірсона, встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем IL-1 та активністю АЛТ та АСТ, причому коефіцієнт кореляції вищий для показника АСТ —

Таблиця

Взаємозв'язок між показниками активності інфекційно-запального процесу та показниками синдрому цитолізу в дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію

Показник	АЛТ (Од/л)	АСТ (Од/л)	ГГТ (Од/л)
IL-1 (пг/мл)	+0,047	+0,111	+0,054
IL-6 (пг/мл)	-0,262	-0,324	-0,068
C-реактивний білок (мг/л)	-0,281	-0,288	-0,124

$r_{xy}=(+0,111)$ порівняно з АЛТ — $r_{xy}=(+0,047)$, ($p<0,05$). Коефіцієнт кореляції IL-1 та активністю гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) становив $r_{xy}=(+0,054)$ (табл.).

Імовірно, за умов підвищення IL-1 в циркуляційній крові в печінці відбуваються деструктивні процеси, що і проявляється виходом АЛТ, АСТ та ГГТ у кров'яне русло в результаті цитолізу клітин печінки. Щодо IL-6, то між цим показником і показниками ензиматичної активності АЛТ, АСТ спостерігається високий ступінь негативного кореляційного взаємозв'язку, оскільки коефіцієнт кореляції між IL-6 і АЛТ рівний $r_{xy}=(-0,262)$, IL-6 і АСТ рівний $r_{xy}=(-0,324)$ та IL-6 і ГГТ рівний $r_{xy}=(-0,068)$ (табл.). Слід зауважити, що ступінь взаємозв'язку між IL-6 і АСТ вищий, ніж IL-6 і АЛТ ($p<0,05$). Більш виражений кореляційний зв'язок між цитокинами та АСТ може бути пов'язаний з тим, що досліджуваний ензим локалізується не тільки в печінці, але й наявний у великих кількостях у м'язовій тканині міокарда [6]. Негативний кореляційний взаємозв'язок між IL-6 та активністю печінкових ензимів у крові свідчить про те, що збільшення рівня IL-6 у крові супроводжується зниженням активності АЛТ та АСТ. Це може вказувати на деструктивні процеси в печінці, оскільки IL-6, спричиняючи запуск осередкової запальної реакції і накопичення у вогнищі реактивних білків, прискорює процес коагуляції крові [20]. IL-6 викликає загострення хронічних захворювань і переводить гострі хвороби в хронічну форму, що може спостерігатися й у випадку печінки. Окрім того, цей цитокін також є основним індуктором СРБ.

Аналіз результатів взаємозв'язку між СРБ та показниками синдрому цитолізу показав наявність негативного кореляційного взаємозв'язку. Так, коефіцієнт кореляції між вмістом СРБ та активністю АЛТ в крові рівний $r_{xy}=(-0,281)$, а коефіцієнт кореляції між вмістом СРБ та активністю АСТ та ГГТ в крові рівний $r_{xy}=(-0,281)$ та $r_{xy}=(-0,124)$ відповідно (табл.). Встановлений факт вказує на те, що підвищення СРБ в крові

хворих із пневмонією може вказувати на певні деструктивні зміни в печінці.

Отже, у процесі розвитку позалікарняної пневмонії синтез прозапальних цитокінів лежить в основі дії бактеріальних токсинів, а клітини Купфера, які продукують прозапальні цитокіни, відіграють важливу роль у розвитку пошкодження печінки. Можна описати такий механізм пошкодження печінки за умов розвитку пневмонії в дітей раннього віку: надходження ендотоксину через порталну вену підвищує його концентрацію в печінці, після чого відбувається активація клітин Купфера і вивільнення ними хемоатрактантів, включаючи прозапальні IL-1 і IL-6. Далі надходять активовані нейтрофіли з рецепторами молекул адгезії, які прилипають до синусоїдальних ендотеліальних клітин. Молекули адгезії сприяють міграції лейкоцитів у паренхіму печінки. Активованими нейтрофілами продукуються вільнорадикальні форми кисню, які викликають пошкодження печінки [11].

Висновки

Оцінка рівня маркерів запалення в сироватці крові дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією показала, що перебіг захворювання супроводжується розвитком інфекційно-запального процесу, який проявляється підвищенням у крові рівня прозапальних цитокінів — IL-1, IL-6 і концентрації гострофазного протеїну — СРБ. При тяжчому перебігу захворювання рівні цитокінів і СРБ підвищуються більшою мірою.

Зниження концентрації фібриногену в сироватці крові вказує на порушення білоксинтезуючої функції за рахунок пошкодження печінки, яке підтверджується гіперферментемією АЛТ, АСТ і ГГТ. Порушення функції печінки зумовлено як місцевими, так і загальними інфекційно-запальними реакціями організму дітей раннього віку при позалікарняній пневмонії, про що свідчить кореляційний взаємозв'язок між показниками активності інфекційно-

запального процесу та показниками синдрому цитолізу.

Дослідження характеру дисбалансу метаболічних змін у печінці й клітинним бар'єром захисту легень у дітей раннього віку, хворих на

позалікарняну пневмонію, може бути додатковим критерієм діагностики гепатоцелюлярних пошкоджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Cai SY, Boyer JL. (2017). The role of inflammation in the mechanisms of bile acid-induced liver damage. *Dig Dis.* 35 (3): 232–234.
- Dean P, Florin TA. (2018). Factors associated with pneumonia severity in children: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 7 (4): 323–334.
- Derzhavnyi ekspertnyi tseentr Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy HS «Ukrainska Akademiia Pediatrichnykh spetsialnostei» Medychna merezha «Dobrobut». (2021). Pozalіkarniana pnevmonii v ditei vikom vid 1 misiatsia. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Suchasna pediatria. Ukraina. 1 (113): 82–111. [Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей» Медична мережа «Добробут». (2021). Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця. Клінічна настанова, заснована на доказах. Сучасна педіатрія. Україна. 1 (113): 82–111]. URL: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2021/03/13.pdf>.
- Dinarello CA. (2018). Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 281 (1): 8–27.
- Dinarello CA. (2019). The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 15 (10): 612–632.
- Ewid M, Sherif H, Allihimy AS, Alharbi SA, Aldrewesh DA, Alkuraydis SA, Abazid R. (2020). AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Res Notes.* 13 (1): 178.
- Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. (2018). Community-acquired pneumonia in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 12 (2): 136–144.
- Lyons PG, Kollef MH. (2018). Prevention of hospital-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 24 (5): 370–378.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. (2015). Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 116 (6): 1022–1033.
- Mizgerd JP. (2017). Pathogenesis of severe pneumonia: advances and knowledge gaps. *Curr Opin Pulm Med.* 23 (3): 193–197.
- Olteanu S, Kandel-Kfir M, Shaish A, Almog T, Shemesh S, Barshack I, Apte RN, Harats D, Kamari Y. (2014). Lack of interleukin-1alpha in Kupffer cells attenuates liver inflammation and expression of inflammatory cytokines in hypercholesterolaemic mice. *Dig Liver Dis.* 46 (5): 433–439.
- Polepalle T, Moogala S, Boggarapu S, Pesala DS, Palagi FB. (2015). Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *J Clin Diagn Res.* 9 (11): ZE01-5.
- Rajab IM, Hart PC, Potempa LA. (2020). How C-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression. *Front Immunol.* 11: 2126.
- Reitman S, Frankel S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol.* 28 (1): 56–63.
- Ridker PM, Lüscher TF. (2014). Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 35 (27): 1782–1791.
- Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. (2016). Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol.* 13 (3): 267–276.
- Rudd JM, Pulavendran S, Ashar HK, Ritchey JW, Snider TA, Malayer JR, Marie M, Chow VTK, Narasaraju T. (2019). Neutrophils induce a novel chemokine receptors repertoire during influenza pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol.* 9: 108.
- Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, de Sousa e Melo F, Roelofs JJ, de Boer JD, Hoogendijk AJ, de Beer R, de Vos A, Belzer C, de Vos WM, van der Poll T, Wiersinga WJ. (2016). The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 65 (4): 575–583.
- Shiba D, Hifumi T, Watanabe Y, Shimizu M, Isokawa S, Toya N, Iwasaki T, Otani N, Ishimatsu S. (2020). 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.* 7 (1): e610.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 6 (10): a016295.
- Wang H, Luo H, Wan X, Fu X, Mao Q, Xiang X, Zhou Y, He W, Zhang J, Guo Y, Tan W, Deng G. (2020). TNF-alpha/IFN-gamma profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection. *J Hepatol.* 72 (1): 45–56.

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56;

тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Пасік Валентина Юрївна — асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56;

тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0003-4325-0715>.

Стаття надійшла до редакції 17.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.