

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ПАСІК ВАЛЕНТИНА ЮРІЇВНА

УДК: 616.36-053.4:616.24-002

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ
РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ПОЗАГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ
228 «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В.Ю. Пасік (підписано ЕП)

Науковий керівник: Дудник Вероніка Михайлівна, доктор медичних наук,
професор

Вінниця 2022

АНОТАЦІЯ

Пасік В.Ю. Особливості ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2022.

Метою роботи було визначення особливостей порушення гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію, на підставі оцінки нових наукових даних про патогенетичну роль клініко-лабораторних маркерів інфекційно-запального процесу, секреторного інгібітору протеїнази лейкоцитів (SLPI).

Пневмонія інфекційне захворювання, яке характеризується ураженням легень з внутрішньоальвеолярною ексудацією. Це проявляється інтоксикацією організму різного ступеню. Ураження легень призводить до підвищення в системному кровообігу цитокінів, які впливають на функціональний стан печінки, сприяючи порушенню її функції та гепатобіліарної системи в цілому.

Пневмонія залишається одним з найпоширеніших захворювань дитячого віку. Враховуючи розвиток метаболічних змін у печінці, хворих на позалікарняну пневмонію, пріоритетним завданням є вивчення напрямку змін маркерів запального процесу та функціонального стану органів гепатобіліарної системи. При цьому біохімічні маркери запалення нерідко випереджають морфологічні зміни в тканинах і тому можуть розглядатись як ранні критерії розвитку та вирішення патологічного процесу при пневмонії.

У дослідженні було 338 дітей, з підтвердженим діагнозом пневмонії та 40 – практично здорових дітей, що входили до групи контролю. Вік дітей знаходився в межах від 1 місяця до 3 років. Усім пацієнтам було виконано загальноклінічні, інструментальні обстеження та визначено секреторний інгібітор протеази лейкоцитів (SLPI) в сироватці крові.

Результати визначення SLPI, що ми отримали, були поділені на квартилі: I квартиль (менше 780,00 пг/мл), II квартиль (780,01 – 987,50 пг/мл), III квартиль (987,51 – 1567,00 пг/мл) та IV квартиль (більше 1567,00 пг/мл).

Дані аналізу основних скарг обстежених пацієнтів з позагоспітальною пневмонією свідчать про наявність підвищення температури тіла у 332 дітей (98,2 %), сухого кашлю у 316 дітей (93,5 %), вологого кашлю у 22 дітей (6,5 %), нежиттю у 137 дітей (40,5 %), задишки у 97 дітей (28,7 %). У 183 дітей (54,1 %) лихоманка мала фебрильний характер, тоді як субфебрильна температура спостерігалася у 88 хворих (26,0 %), а піретична – у 54 пацієнтів (18,0 %). У 106 дітей (31,4 %) була задишка, 33 пацієнтів (9,8 %) мали тахіпное. Аналіз аускультативної картини, показав, що у дітей, хворих на пневмонію, переважало жорстке дихання – 91,4 % (n=309) випадків.

Виявлено, що більшість обстежених пацієнтів основної групи мали тяжкий перебіг пневмонії (210 пацієнтів (62,1 %)), захворювання середнього ступеню тяжкості було наявним у 128 дітей (37,9 %). Двобічна пневмонія діагностована у 279 (82,5 %) хворих, 49 (14,5 %) пацієнтів – правобічна і у 10 дітей (3,0 %) – лівобічна пневмонія. Сегментарну пневмонію мали 167 (49,4 %) пацієнтів, полісегментарну – 164 (48,5 %) дитини, та дольову – 7 (2,1 %) дітей.

Для виявлення ураження органів гепатобіліарної системи у дітей, хворих на пневмонію, проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. За результатами якого, більше половини обстежених дітей основної групи (55,1 %) мали збільшення розмірів печінки. Разом з тим, у 41 хворого (12,1 %) було виявлено біліарний сладж, у 281 хворого (83,2 %) – гіперрефлективна стінка жовчного міхура, у 56 пацієнтів (16,7 %) – потовщення стінки жовчного міхура, що свідчить про запальний процес цього органу.

Підвищення кількості лейкоцитів мало пряму залежність від тяжкості захворювання, оскільки при пневмонії середнього ступеню їх рівень становив $8,93 \pm 0,32\%$, а при тяжкому перебігу – $10,9 \pm 0,41\%$. У порівнянні у здорових дітей рівень лейкоцитів становив $4,82 \pm 0,65\%$. Виявлений лейкоцитоз характеризувався підвищенням рівня нейтрофілів, що вказує на зсув лейкоцитарної формули вліво.

Найвищий рівень нейтрофілів спостерігався при тяжкій формі пневмонії: рівень паличкоядерних нейтрофілів становив $5,07 \pm 0,23\%$, а сегментоядерних – $44,6 \pm 1,25\%$, що вказує на інтенсивний розвиток запального процесу.

Нами виявлено підвищення ІЛ-1 із збільшенням тяжкості захворювання. У пацієнтів з середньотяжким ступенем пневмонії рівень ІЛ-1 становив $28,35 \pm 0,641$ пг/мл, у пацієнтів з тяжким перебігом – $32,87 \pm 0,472$ пг/мл. Водночас, у пацієнтів з пневмонією тяжкого ступеню встановлено максимальне підвищення в крові ІЛ-6 – $24,9 \pm 0,981$ пг/мл, що у 10,3 рази перевищувало відповідний показник здорових дітей. Також, нами встановлено, що у пацієнтів з ураженнями гепатобіліарної системи рівень ІЛ-1 у пацієнтів з пневмонією середнього ступеня тяжкості у 11,4 рази, а у хворих тяжкою формою пневмонії у 12,1 рази перевищував показник здорових дітей. Рівень ІЛ-6 у 1,6 рази та у 1,9 рази перевищував показник контролю при середньотяжкому та тяжкому ступені пневмонії відповідно. Спостерігалось підвищення СРБ в крові до $36,94 \pm 4,36$ мг/л – при середньотяжкій пневмонії та $39,72 \pm 3,05$ мг/л – при тяжкому перебігу.

Ми виявили позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-1 та активністю АЛТ та АСТ, причому коефіцієнт кореляції вищий для показника АСТ – $r_{xy} = +0,111$ порівняно з АЛТ – $r_{xy} = +0,047$ ($p < 0,05$). Коефіцієнт кореляції ІЛ-1 та активністю ГГТ становив $r_{xy} = +0,054$. Між показником ІЛ-6 і АЛТ, АСТ та ГГТ спостерігався негативний кореляційний взаємозв'язок, оскільки коефіцієнт кореляції між ІЛ-6 і АЛТ рівний $r_{xy} = -0,262$, а ІЛ-6 і АСТ рівний $r_{xy} = -0,324$ та ІЛ-6 і ГГТ рівний $r_{xy} = -0,068$. Слід зауважити, що ступінь взаємозв'язку між ІЛ-6 і АСТ вищий ніж ІЛ-6 і АЛТ ($p < 0,05$).

Було проаналізовано взаємозв'язок між СРБ та показниками синдрому цитолізу і виявлено, що 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 - рівний $r_{xy} = -0,281$ та $r_{xy} = -0,124$ відповідно.

Встановлений позитивний кореляційний взаємозв'язок ІЛ-1 та рівнем загального, прямого та непрямого білірубіну, а також лужної фосфатази - коефіцієнт кореляції $r_{xy} = +0,190$, $r_{xy} = +0,147$, $r_{xy} = +0,138$ та $r_{xy} = +0,038$ відповідно.

Подібна кореляція спостерігалася і для ІІ-6 з рівнем загального, прямого та непрямого білірубіну, а також лужної фосфатази рівний $r_{xy} = +0,148$, $r_{xy} = +0,169$, $r_{xy} = +0,140$ та $r_{xy} = +0,068$ відповідно. Шанси на збільшення печінки, розвиток гіперрефлекторної стінки жовчного міхура, потовщення стінки та сладж жовчного міхура на рівні із шансами на підвищення рівня загального білірубіну та лужної фосфатази були вірогідно вищими у дітей, хворих на тяжку позалікарняну пневмонію (OR – 2.278, 95 % CI 1.172 – 4.426, OR – 1.349, 95 % CI 1.206 – 1.804 та OR – 2.031, 95 % CI 1.827 – 2.309 відповідно).

При порівнянні рівнів ІІ-1 та ІІ-6 в крові дітей з пневмонією різних вікових груп встановлено, що у дітей першого року життя (1-12 місяців) дані показники вищі, ніж у дітей віком 13-36 місяців. Визначення рівня СРБ показало, що у дітей першого року життя, хворих на пневмонію, його рівень в крові знаходився на рівні $33,65 \pm 0,912$ мг/л та не відрізнявся від показника, характерного для дітей віком 13-36 місяців, у яких СРБ становив $34,94 \pm 1,495$ мг/л.

Визначення показників інфекційно-запального процесу залежно від статі показало, що різниці у рівні лейкоцитів та показників лейкоцитарної формули між хлопчиками та дівчатками раннього віку не виявлено. Також між хлопчиками та дівчатками не виявлено різниці і у показниках активності інфекційно-запального процесу.

В результаті проведеного комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження та статистичного аналізу результатів дослідження, нами уточнені фактори ризику тяжкості перебігу пневмонії.

Вперше отримані дані щодо можливості оцінки тяжкості та прогнозування перебігу пневмонії у дітей на основі визначення вмісту SLPI. У дітей з пневмонією його рівень у сироватці крові підвищувався в 5,2 рази порівняно із показниками здорових дітей. З підвищенням ймовірності розвитку сегментарної та полісегментарної пневмонії збільшувалась концентрація SLPI у крові. Також при порівнянні рівня SLPI в крові пацієнтів з пневмонією та ураженням ГБС та без ураження ГБС вперше нами встановлено, що за умов ураження ГБС рівень SLPI був рівний $1144 \pm 51,33$ пг/мл, а без ураження ГБС – $1261 \pm 42,36$ пг/мл, що у 4,95

рази та у 5,45 рази перевищувало відповідний показник здорових дітей ($p < 0,05$). При ехографічному дослідженні органів черевної порожнини зміни в ГБС корелювали із змінами рівня SLPI в сироватці крові. Нами встановлено, що зі збільшенням квартилю SLPI зростав відсоток пацієнтів, у яких спостерігалася гіперрефлексивна стінка жовчного міхура із максимальними значеннями у пацієнтів із III-IV квартилем SLPI – 42,6 % (144 хворих), а SLPI I-II квартилю було 39,94 % (135 хворих) від загальної кількості обстежених. З підвищенням концентрації SLPI в крові у пацієнтів частіше спостерігалася потовщення стінки жовчного міхура: у 7,69 % (26 хворих) дітей із I-II квартилем SLPI та у 8,88 % (30 хворих) пацієнтів із III-IV квартилем SLPI. Окрім того, у 5,92 % (20 хворих) пацієнтів із I-II квартилем SLPI виявлявся сладж, а у пацієнтів з III-IV квартилем SLPI цей показник був на рівні 6,21 % (21 пацієнт).

Нами виявлено, що рівень SLPI у крові підвищується по мірі розвитку тяжкості захворювання. При середньотяжкій пневмонії рівень SLPI становив $807,8 \pm 54,24$ пг/мл, що у 3,49 рази перевищувало показник групи порівняння ($231,3 \pm 13,67$ пг/мл) ($p < 0,05$), а при тяжкому перебігу – $1496 \pm 174,9$ пг/мл, що у 6,47 рази перевищувало показник групи порівняння ($p < 0,05$). Порівнюючи шанси підвищення рівня SLPI у пацієнтів з різним ступенем тяжкості, ми виявили, що шанси розвитку тяжкої пневмонії вищі при значеннях SLPI на рівні III-IV квартилю (OR - 1.923, 95% CI 1.457 - 1.866).

Різниця рівня SLPI у пацієнтів з ураженнями і без уражень ГБС. Так, у хворих без ураження - вміст SLPI в крові підвищувався як при середній, так і при тяжкій пневмонії. При середньому ступені тяжкості рівень SLPI становив $1172 \pm 62,94$ пг/мл, що у 5,07 разів, перевищувало показник здорових дітей ($p < 0,05$). При тяжкій пневмонії спостерігалася більш суттєве підвищення рівня SLPI – до $1303 \pm 46,13$ пг/мл, що у 5,63 рази перевищувало показник здорових дітей ($p < 0,05$). У пацієнтів з ураженнями ГБС рівень SLPI у крові на 31,08 % нижчий ($807,8 \pm 54,24$ пг/мл) ніж у пацієнтів без ураження ГБС ($1172 \pm 62,94$ пг/мл) ($p < 0,05$). Оцінка вірогідності розвитку ускладненої пневмонії показала більшу кількість ускладнених пневмоній

у III/IV квартильній групі (OR – 1.130, 95% CI 1.032 – 1.449 та OR - 1.971, 95% CI 1.696 – 2.354 відповідно).

Нами встановлено, що залежно від віку рівень SLPI в крові дітей з пневмонією першого року життя перевищував показник групи контролю, а також показники дітей віком 13-36 місяців. У пацієнтів з пневмонією віком 1-12 місяців з ураженнями печінки рівень SLPI становив $1270 \pm 60,96$ пг/мл, а без ураження печінки – $1388 \pm 46,13$ пг/мл, що у 5,49 рази та у 6,01 разів перевищувало показник здорових дітей відповідно ($p < 0,05$). У дітей віком 13-36 місяців досліджувані показники були нижчими: $841,5 \pm 85,87$ пг/мл – у дітей, хворих на пневмонію з ураженнями печінки і $782,4 \pm 69,39$ пг/мл – у дітей без ураження печінки, що у 3,64 рази та у 3,38 рази перевищувало показник здорових дітей відповідно ($p < 0,05$). Нами також встановлено, що рівень SLPI не залежить від статі.

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем SLPI та IL-1 у крові із значенням $r_{xy} = +0,179$, між SLPI та рівнем IL-6 у крові дорівнювало $r_{xy} = +0,127$. Коефіцієнт кореляції між вмістом SLPI та СРБ в сироватці крові негативний з показником $r_{xy} = -0,215$.

Ключові слова: пневмонія, гепатобіліарна система, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, С-реактивний білок, секреторний інгібітор протеази лейкоцитів, діти, ранній вік, біомаркери, легеневі захворювання, захворювання печінки, ризик розвитку, інтерлейкіни, холестаза, ультразвукова діагностика.

ANNOTATION

Pasik V.Yu. Features of hepatobiliary system lesions in children with community - acquired pneumonia. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in 22 "Health Care" in speciality 228 "Pediatrics". - National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2022.

The aim of the study was to determine the features of hepatobiliary disorders of children with community-acquired pneumonia, based on the evaluation of new scientific data on the pathogenetic role of clinical and laboratory markers of infectious-

inflammatory process, secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI).

Pneumonia is an infectious disease characterized by lung lesions with intraalveolar exudation. This is manifested by body intoxication of various degrees. Lung damage leads to an increase in the systemic circulation of cytokines that affects the liver's functional state, contributing to its dysfunction and the hepatobiliary system as a whole.

Pneumonia remains one of the most common childhood diseases. Considering the development of metabolic changes in the liver of patients with community-acquired pneumonia, the priority is to identify markers of damage to the hepatobiliary system and to predict the course of infectious-toxic process on this basis.

The study included 338 children with a confirmed diagnosis of pneumonia and 40 healthy children in the control group. The age of the children ranged from 1 month to 3 years. All patients underwent general clinical, instrumental examinations and determination of serum leukocyte protease inhibitor (SLPI) in the serum.

The results of SLPI determination that we received were divided into quartiles: I quartile (less than 780.00 pg/ml), II quartile (780.01 - 987.50 pg/ml), III quartile (987.51 - 1567.00 pg/ml) and IV quartile (more than 1567.00 pg/ml).

Data from the analysis of the main complaints of examined patients with community-acquired pneumonia indicates a fever in 332 children (98.2%), dry cough in 316 children (93.5%), wet cough in 22 children (6.5%), rhinitis in 137 children (40.5%), shortness of breath in 97 children (28.7%). In 183 children (54.1%) the fever was febrile, while subfebrile fever was observed in 88 patients (26.0%), and pyretic - in 54 patients (18.0%). 33 patients (9.8%) had tachypnea. Analysis of the auscultatory pattern showed that hard breathing prevailed in children with pneumonia - 91.4% (n = 309) cases.

It was found that most of the examined patients of the main group had severe pneumonia (210 patients (62.1%)), the disease was moderate in 128 children (37.9%). Bilateral pneumonia was diagnosed in 279 (82.5%) patients, 49 (14.5%) patients - right-sided and 10 children (3.0%) - left-sided pneumonia. 167 (49.4%) patients had segmental pneumonia, 164 (48.5%) children had polysegmental pneumonia, and 7 (2.1%) children had lobar pneumonia.

Ultrasound examination of the abdominal organs was performed to detect lesions of the hepatobiliary system in children with pneumonia. According to the results, more than half of the surveyed children of the main group (55.1%) had an increase in the size of the liver. However, 41 patients (12.1%) were diagnosed with biliary sludge, in 281 patients (83.2%) - hyperreflective gallbladder wall, in 56 patients (16.7%) - thickening of the gallbladder wall, which indicates an inflammatory process of this organ.

The increase in the number of leukocytes was directly dependent on the severity of the disease, as in moderate pneumonia their level was $8.93 \pm 0.32\%$, and in severe - $10.9 \pm 0.41\%$. In comparison with healthy children, the level of leukocytes was $4.82 \pm 0.65\%$. The detected leukocytosis was characterized by an increase in the level of neutrophils, which indicates a shift of the leukocyte formula to the left. The highest level of neutrophils was observed in severe pneumonia: the level of rod-shaped neutrophils was $5.07 \pm 0.23\%$, and segmental - $44.6 \pm 1.25\%$, which indicates the intensive development of the inflammatory process.

We revealed a growth of IL-1 with increasing severity of the disease. In patients with moderate pneumonia, the level of IL-1 was 28.35 ± 0.641 pg/ml, in patients with severe pneumonia - 32.87 ± 0.472 pg/ml. At the same time, the maximum increase of IL-6 in blood - 24.9 ± 0.981 pg/ml has been established in patients with severe pneumonia, which is 10.3 times higher than the corresponding figure in healthy children. We also found that in patients with hepatobiliary disorders, the level of IL-1 in patients with moderate pneumonia was 11.4 times, and in patients with severe pneumonia 12.1 times higher than in healthy children. IL-6 levels were 1.6-fold and 1.9-fold higher than those in moderate to severe pneumonia, respectively. There was an increase in CRP in the blood to 36.94 ± 4.36 mg/l - in moderate pneumonia and 39.72 ± 3.05 mg/l - in severe.

We found a positive correlation between IL-1 level and ALT and AST activity, and the correlation coefficient is higher for AST - $r_{xy} = +0.111$ compared to ALT - $r_{xy} = +0.047$ ($p < 0.05$). The correlation coefficient of IL-1 and GGT activity was $r_{xy} = +0.054$. There was a negative correlation between IL-6 and ALT, AST and GGT, as the correlation coefficient between IL-6 and ALT is $r_{xy} = -0.262$, and IL-6 and AST is $r_{xy} = -0.324$ and

IL-6. and GGT is equal to $r_{xy} = -0.068$. It should be noted that the degree of relationship between IL-6 and AST is higher than IL-6 and ALT ($p < 0,05$).

The relationship between CRP and cytolysis syndrome was analyzed and it was found that the correlation coefficient between CRP content and ALT activity in the blood is $r_{xy} = -0.281$, and the correlation coefficient between CRP content and AST activity and GGT is $r_{xy} = -0.281$ and $r_{xy} = -0.124$, respectively.

The positive correlation between IL-1 and the level of total, direct and indirect bilirubin, as well as alkaline phosphatase - the correlation coefficient $r_{xy} = +0.190$, $r_{xy} = +0.147$, $r_{xy} = +0.138$ and $r_{xy} = +0.038$, respectively. A similar correlation was observed for IL-6 with the level of total, direct and indirect bilirubin, as well as alkaline phosphatase equal to $r_{xy} = +0.148$, $r_{xy} = +0.169$, $r_{xy} = +0.140$ and $r_{xy} = +0.068$, respectively. The chances of liver enlargement, development of gallbladder hyperreflex wall, thickening of the gallbladder and gallbladder sludge on a par with the chances of increased total bilirubin and alkaline phosphatase were higher in children with severe community-acquired pneumonia (OR - 2.278, 95% SI 1.172 - 4,426 OR - 1,349, 95% SI 1,206 - 1,804 and OR - 2,031, 95% SI 1,827 - 2,309, respectively).

When comparing the levels of IL-1 and IL-6 in the blood of children with pneumonia of different age groups, it was found that in children of the first year of life (1-12 months) these figures are higher than in children aged 13-36 months. Determination of CRP level showed that in children with pneumonia in the first year of life, its level in the blood was at the level of 33.65 ± 0.912 mg/l and did not differ from that in children aged 13-36 months, whose CRP was 34.94 ± 1.495 mg/l.

Determination of indicators of infectious-inflammatory process depending on sex showed that the difference in the level of leukocytes and indicators of leukocyte formula between boys and girls at an early age was not detected. Also between boys and girls there was no difference in the activity of infectious-inflammatory process.

As a result of a comprehensive clinical-laboratory and instrumental examination and statistical analysis of the results of the study, we have clarified the risk factors for the severity of pneumonia.

For the first time, data on the possibility of assessing the severity and prediction of pneumonia in children based on the determination of SLPI. In children with pneumonia, its level in the serum increased 5.2 times compared with healthy children. With increasing likelihood of developing segmental and polysegmental pneumonia, the concentration of SLPI in the blood increased. Also, when comparing the level of SLPI in the blood of patients with pneumonia and lesions of HBS and without lesions of HBS for the first time we found that under the conditions of lesions of HBS SLPI level was 1144 ± 51.33 pg/ml, and without lesions of HBS - 1261 ± 42.36 pg/ml, which is 4.95 times and 5.45 times higher than the corresponding rate of healthy children ($p < 0.05$). On ultrasound examination of the abdominal organs, changes in HBS were correlated with changes in the level of SLPI in the serum. We found that with increasing SLPI quartile increased the percentage of patients with hyperreflex gallbladder wall with maximum values in patients with SLPI quartile III-IV - 42.6% (144 patients), and SLPI quartile I-II was 39.94% (135 patients) of the total number of subjects. With increasing SLPI in the blood, patients had more frequent thickening of the gallbladder wall: 7.69% (26 patients) of children with SLPI quartile I-II and 8.88% (30 patients) of patients with SLPI quartile III-IV. In addition, 5.92% (20 patients) of patients with SLPI quartile I-II showed sludge, and patients with SLPI quartile III-IV had a rate of 6.21% (21 patients).

We found that the level of SLPI in the blood increases with the severity of the disease. In moderate pneumonia, the SLPI level was 807.8 ± 54.24 pg/ml, which is 3.49 times higher than in the comparison group (231.3 ± 13.67 pg/ml) ($p < 0.05$), and in severe course - 1496 ± 174.9 pg/ml, which is 6.47 times higher than the comparison group ($p < 0.05$). Comparing the chances of increasing SLPI levels in patients with varying degrees of severity, we found that the chances of developing severe pneumonia are higher with SLPI values at the III-IV quartile level (OR - 1.923, 95% CI 1.457 - 1.866).

The difference in SLPI levels in patients with and without lesions of HBS. Thus, in patients without lesions - the content of SLPI in the blood increased in both moderate and severe pneumonia. At moderate severity, the level of SLPI was 1172 ± 62.94 pg/ml, which is 5.07 times higher than in healthy children ($p < 0.05$). In severe pneumonia, there was a more significant increase in the level of SLPI - up to 1303 ± 46.13 pg/ml, which is

5.63 times higher than in healthy children ($p < 0.05$). In patients with HBS lesions, the level of SLPI in the blood is 31.08% lower (807.8 ± 54.24 pg/ml) than in patients without HBS lesions (1172 ± 62.94 pg/ml) ($p < 0.05$). Estimation of the probability of developing complicated pneumonia showed a higher number of complicated pneumonias in the III/IV quartile group (OR - 1,130, 95% CI 1,032 - 1,449 and OR - 1,971, 95% CI 1,696 - 2,354, respectively).

We found that, depending on age, the level of SLPI in the blood of children with pneumonia in the first year of life exceeded the control group, as well as in children aged 13-36 months. In patients with pneumonia aged 1-12 months with liver damage, the SLPI level was 1270 ± 60.96 pg/ml, and without liver damage - 1388 ± 46.13 pg/ml, which is 5.49 times and 6.01 times exceeded the rate of healthy children, respectively ($p < 0.05$). In children aged 13-36 months, the studied values were lower: 841.5 ± 85.87 pg/ml - in children with pneumonia with liver damage and 782.4 ± 69.39 pg/ml - in children without liver damage, which was 3.64 times and 3.38 times higher than healthy children, respectively ($p < 0.05$). We also found that the level of SLPI does not depend on gender.

There was a positive correlation between the level of SLPI and IL-1 in the blood with a value of $r_{xy} = +0.179$, between SLPI and the level of IL-6 in the blood was $r_{xy} = +0.127$. The correlation coefficient between the content of SLPI and CRP in serum is negative with $r_{xy} = -0.215$.

Key words: pneumonia, hepatobiliary system, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, C-reactive protein, secretory leukocyte protease inhibitor, children, early age, biomarkers, lung diseases, liver diseases, risk of development, interleukin, cholestasis, ultrasound diagnostics.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пасік В.Ю. Діагностична значущість клініко-параклінічних ознак позалікарняної пневмонії у дітей / В.Ю. Пасік // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. - Т. 24, № 2. - С. 244 – 249

- (Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті)*
2. Пасік В.Ю. Особливості клінічного перебігу позалікарняної пневмонії в дітей раннього віку / В.Ю. Пасік // Український журнал перинатологія і педіатрія. – 2020. – № 3(83). – С. 59-65 *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті)*
 3. Дудник В. М., Хромих К.В., Пасік В.Ю. Можливості прогнозування ураження гепатобіліарної системи у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію/ В. М. Дудник, К. В. Хромих, В. Ю. Пасік// Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. - Т. 25, № 4. - С. 584 – 588 *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті)*
 4. Дудник В. М., Пасік В.Ю. Оцінка ураження гепатобіліарної системи при пневмонії у дітей раннього віку / В. М. Дудник, В. Ю. Пасік // Проблеми клінічної педіатрії. – 2021. - № 4 (54). - С. 81-86 *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті)*
 5. Дудник В. М., Пасік В.Ю. Порушення функції печінки в дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією: роль маркерів інфекційно-запального процесу / В. М. Дудник, В. Ю. Пасік // Сучасна педіатрія. Україна. – 2022. - № 2 (122). - С. 32-38 *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Dudnyk V. M., Pasik V. Yu. Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers / V. M. Dudnyk, V. Yu. Pasik // Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(11) – P. 169-181 *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті)*

7. Dudnyk V. M., Pasik V. Yu. Secretory leukocyte protease inhibitor as a marker of proinflammatory response in children with community-acquired pneumonia / V. M. Dudnyk, V. Yu. Pasik // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2021. - № 43. - С. 29 – 3.3 (*Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті*)
8. Пасік В.Ю. Особливості перебігу пневмонії у дітей раннього віку / В.Ю. Пасік // Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку-2018» (18-20 квітня 2018 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2018. – С. 278. (*Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез*)
9. Пасік В.Ю. Клініко-лабораторні особливості перебігу позагоспітальної пневмонії у дітей раннього віку/ В.Ю. Пасік // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Присвяченої 100-річчю заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України «European biomedical young scientist conference NMAPE» (19-21 квітня 2018 р., м. Київ). – Київ, 2018. - С. 88-90. (*Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез*)
10. Дудник В.М., Пасік В.Ю. Перебіг пневмонії у дітей раннього віку: дані клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження / В.М. Дудник, В.Ю. Пасік // Матеріали III науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України «Проблеми сьогодення в педіатрії» (29 березня 2018 р., м. Харків). – Харків, 2018. - С. 13-14. (*Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез*)
11. Пасік В.Ю. Зв'язок між враженням гепатобіліарної системи та пневмонією у дітей раннього віку / В.Ю. Пасік // Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (7 червня 2018 р., м. Тернопіль). – Тернопіль, 2018. - С. 196-197.

(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)

12. Дудник В.М., Пасік В.Ю. Особливості перебігу пневмонії у дітей раннього віку / В.М. Дудник, В.Ю. Пасік // XIII конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії». (9-11 жовтня 2018 р., м. Київ). - Київ, 2018. - С. 32-33
(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)
13. Дудник В.М., Пасік В.Ю. Стан гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію/ В.М. Дудник, В.Ю. Пасік // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» (25-26 вересня 2020 р., м. Львів). – Львів, 2020. - С. 17-21. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*
14. Дудник В. М., Пасік В. Ю. Клініко-лабораторні маркери перебігу позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку / В.М. Дудник, В.Ю. Пасік // Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Безперервний професійний розвиток лікарів та провізорів в умовах реформування системи охорони здоров'я» (09 жовтня 2020 р., м. Київ). – Київ, 2020. - С. 108-111. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*
15. Дудник В.М., Пасік В.Ю. Клініко-лабораторні зміни при пневмонії у дітей раннього віку / В.М. Дудник, В.Ю. Пасік // Збірник матеріалів VI міжнародної наукової конференції з фундаментальних наук, мистецтва, бізнесу та освіти, інтернет-технологій і суспільства «Trends and directions of development of scientific approaches and prospects of integration of Internet technologies into society» (23 – 26 лютого 2021 р., Стокгольм, Швеція). – Стокгольм, 2021. - С. 299-301. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*

16. Дудник В. М., Пасік В. Ю. Дисфункція біліарного тракту при пневмонії у дітей раннього віку / В. М. Дудник, В. Ю. Пасік // Матеріали 1-ої міжнародної науково-практичної конференції «Global approach to scientific research» (16-18 серпня 2021 р., Сальвадор, Бразилія). – Сальвадор, 2021. - С. 85-89. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*
17. Дудник В.М., Пасік В.Ю. Порушення функції біліарного тракту при пневмонії у дітей раннього віку/ В.М. Дудник, В.Ю. Пасік// Матеріали XV конгресу педіатрів України (12-13 жовтня 2021 р., м. Київ). – Київ, 2021. - С. 45. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ. ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	26
1.1 Сучасні методи діагностики та особливості лікування позагоспітальної пневмонії у дітей раннього віку.....	33
1.2 Інфекційно-запальний процес у легенях як фактор ризику уражень гепатобіліарної системи.....	42
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
2.1. Дизайн дослідження. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих.....	53
2.2. Методи дослідження.....	64
2.2.1 Інструментальні методи.....	65
2.2.2 Статстичні методи.....	66
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕР УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ПОЗАГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ АКТИВНІСТЮ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ.....	67
3.1. Аналіз біохімічних маркерів активності інфекційно-запального процесу у дітей, хворих на пневмонію, їх взаємозв'язок з показниками цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності.....	68
3.2. Оцінка дисфункції біліарного тракту при пневмонії у дітей.....	94
РОЗДІЛ 4. ВМІСТ СЕКРЕТОРНОГО ІНГІБІТОРА ПРОТЕАЗИ ЛЕЙКОЦИТІВ (SLPI) В СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ, НАЯВНІСТЬ	

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З МАРКЕРАМИ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ.....	114
РОЗДІЛ 5. ШАНСИ ТА РИЗИКИ ВИНИКНЕННЯ УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ.....	137
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	160
ВИСНОВКИ.....	173
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	175
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	176
ДОДАТОК А.....	201
ДОДАТОК Б.....	206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

COX-2	– циклооксигеназа-2
IFN	– інтерферон
IL	– інтерлейкін
IRF	– регуляторний фактор інтерферону
MAPK	– мітоген-активована протеїнкіназа
MCP-1	– моноцитарний хемотаксичний фактор
NF-κB	– ядерний фактор-κB
PAF	– фактор активації тромбоцитів
PDGF	– фактор росту тромбоцитів
TGF-β	– трансформуючий фактор росту-β
TNF-α	– фактор некрозу пухлин альфа
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
ГБС	– гепатобіліарна система
ГГТ	– γ-глутамілтранспептидаза
ГРДС	– гострий респіраторний дистрес-синдром
ГРЗ	– гостре респіраторне захворювання
ДУА	– дифузне ураження альвеол
ІМ	– інтерстиціальний макрофаг
ЛФ	– лужна фосфатаза
МПК	– мінімальна пригнічуюча концентрація
ПКТ	– прокальцитонін
ПП	– позагоспітальна пневмонія
СРБ	– С-реактивний білок
SLPI	– секреторний інгібітор протеази лейкоцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на значний прогрес у розвитку педіатричної пульмонології, проблема бронхо-легеневої патології залишається актуальною. Інтенсивне вивчення цієї проблеми пов'язане зі збільшенням кількості бронхо-легеневих захворювань майже в 10-15 разів, яка становить у різних регіонах від 12:1000 до 57:1000 [1]. Окрім того, відбувається трансформація бронхо-легеневої патології на користь пневмонії [2]. Тому, вивчення особливостей розвитку позагоспітальної пневмонії (ПП) продовжує залишатися актуальною проблемою для педіатричної пульмонології та медицини в цілому [3].

Пневмонія залишається одним із найпоширеніших захворювань дитячого віку та основною причиною смертності дітей у всьому світі [4]. Цьому сприяють анатомічна, функціональна та імунологічна незрілість організму дитини, а також широкий діапазон збудників захворювання, що збільшує дію токсичних агентів на організм дитини [5]. Не зважаючи на те, що вивчено багато аспектів пов'язаних з цією патологією, частота та поширеність залишається високою [6, 7]. Щорічно пневмонія забирає життя приблизно 1 млн. дітей віком до 5 років [8]. У зв'язку з цим у педіатричній практиці важливим є рання і точна діагностика пневмонії та її ускладнення у вигляді патогенетичних змін у інших органах, зокрема в органах гепатобіліарної системи (ГБС). Тому, найбільшу увагу привертають метаболічні й імунологічні порушення в організмі дітей, хворих на ПП [9].

ПП в типових випадках розвивається на тлі гострої інфекції верхніх дихальних шляхів, з проникненням інфекційного агента (бактерій, вірусів тощо) в нижні дихальні шляхи, у результаті чого виникає імунна відповідь, у тому числі, запальна реакція [10]. Маловивченим напрямком у патогенезі ПП у дітей раннього віку залишаються порушення функціонального стану печінки, що виникають у відповідь на розвиток в організмі інфекційно-запального процесу [11]. Окрім того, залишається незрозумілим як зміни функціонального стану органів ГБС позначаються на перебігу та наслідках розвитку інфекційно-запального процесу в

легенях. Розуміння молекулярних механізмів розвитку запального процесу при ПП дозволить встановити ступінь ураження ГБС та виявити групу ризику щодо розвитку ускладнень, що дасть можливість передбачити ймовірність розвитку патологічного процесу в печінці та вибрати відповідну схему лікування.

Для практичної педіатрії дискусійними залишаються питання диференційної діагностики різних видів ПП [12], що може лежати в основі виникнення ускладнень з боку ГБС. Відсутність специфічних методів дослідження ПП у дітей раннього віку призводить до невчасного призначення необхідної терапії, а гіпердіагностика – навпаки до нераціонального призначення антибактеріальних препаратів (АБП), що в свою чергу призводить до виникнення резистентності мікроорганізмів [13]. Все вище зазначене обумовлює актуальність досліджень з метою вчасної діагностики ПП та уражень ГБС, що можуть виникати на її фоні.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом наукового дослідження кафедри педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Удосконалення діагностики, лікування та визначення прогнозу різних соматичних та орфанних захворювань у дітей» (державна реєстрація № 0119U000327).

Мета дослідження: визначити особливості порушення гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію, на підставі оцінки нових наукових даних про патогенетичну роль клініко-лабораторних маркерів інфекційно-запального процесу, секреторного інгібітору протеази лейкоцитів (SLPI).

Завдання дослідження:

1. Визначити клініко-параклінічні особливості перебігу позагоспітальної пневмонії різного ступеня тяжкості у дітей раннього віку.
2. Встановити взаємозв'язок показників цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності з маркерами активності інфекційно-запального процесу
3. Оцінити ступінь дисфункції біліарного тракту у дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію, залежно від ступеню тяжкості пневмонії

4. Дослідити вміст секреторного інгібітора протеази лейкоцитів (SLPI) крові дітей, хворих на пневмонію та оцінити наявність взаємозв'язку з маркерами активності запального процесу

5. Прогнозування враження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію.

Об'єкт дослідження – порушення гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні показники, показники цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності, показники дисфункції біліарного тракту, біохімічні маркери активності інфекційно-запального процесу, вміст секреторного інгібітора протеази лейкоцитів (SLPI) в сироватці крові.

Методи дослідження: клінічного спостереження (збір скарг, анамнезу, фізикальне обстеження); лабораторні: загальні біохімічні обстеження (С-реактивний білок (СРБ), загальний, прямий і непрямий білірубін, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), γ -глутамілтранспептидаза (ГГТ), лужна фосфатаза (ЛФ), загальний білок крові, фібриноген, АЧТЧ); методи бактеріологічного дослідження; імуноферментні (вміст SLPI, інтерлейкінів (IL)); інструментальні (рентгенографія органів грудної клітини); методи статистичної обробки результатів дослідження (варіаційної статистики та кореляційно-регресійного аналізу).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено, що показник SLPI у дітей раннього віку є предиктором формування патології ГБС за умов розвитку інфекційно-запального процесу в легенях, що пов'язано з тяжкістю захворювання.

Показано, що по мірі підвищення тяжкості ПП у крові дітей підвищується рівень печінкових ензимів. Гіперферментемія тісно корелює з активністю інфекційно-запального процесу, на що вказує позитивний кореляційний зв'язок між рівнями IL, СРБ та показниками цитолізу і холестазу.

Доповнено наукові дані щодо ролі інтерлейкінів у виникненні уражень ГБС, які посилюються в динаміці розвитку тяжкості ПП, що дозволяє спрогнозувати перебіг захворювання.

Встановлено кореляційні взаємозв'язки між показниками активності інфекційно-запального процесу та показниками синдрому цитолізу і холестазу в дітей, хворих на ПП.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені клініко-лабораторні дослідження дозволили отримати нові дані та розширити уявлення про особливості розвитку ускладнень ПП у вигляді структурно-функціональних змін органів ГБС у дітей раннього віку.

На основі отриманих результатів запропоновано удосконалення способу диференційної діагностики пневмонії у дітей раннього віку шляхом визначення вмісту SLPI в сироватці крові, що дозволить підвищити достовірність та точність діагностики, особливо за умов ускладнень з боку ГБС.

Отримані результати дослідження дозволили виділити критерії ризику виникнення патології ГБС у дітей раннього віку, хворих на ПП. Доповнено схему патогенезу ПП у дітей.

Обґрунтовано доцільність використання маркерів інфекційно-запального процесу для виявлення патології ГБС.

Впровадження результатів досліджень у практику. Окремі результати дослідження впроваджені у практику роботи КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня», КНП «Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня Ужгородської міської ради», ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею дисертанта. Автором самостійно проведено аналіз літератури згідно теми дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, сформульовано мету та завдання роботи. Визначено напрямок наукового дослідження, розроблено методологію дослідження та визначено необхідний перелік біохімічних та інструментальних методів дослідження. Здобувач здійснив набір хворих згідно з

темою дослідження та їх об'єктивне обстеження. Дисертантом проведено обстеження хворих на позагоспітальну пневмонію, виконано клінічне спостереження та проаналізовано результати клініко-лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень та медичної документації. Здобувач особисто провів обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Автором підготовлено до друку наукові праці і доповіді на тему дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації, написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на XV міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (Вінниця, 2018 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «European biomedical young scientist conference NMAPE» (Київ, 2018 р.), III науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії (Харків, 2018 р.), LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018 р.), XIII конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2018 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» (Львів, 2020 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безперервний професійний розвиток лікарів та провізорів в умовах реформування системи охорони здоров'я» (Київ, 2020 р.), VI міжнародній науковій конференції з фундаментальних наук, мистецтва, бізнесу та освіти, інтернет-технологій і суспільства «Trends and directions of development of scientific approaches and prospects of integration of Internet technologies into society» (Стокгольм, 2021 р.), 1-й міжнародній науково-практичній конференції «Global approach to scientific research» (Сальвадор, 2021р.), XV конгресі педіатрів України (Київ, 2021 р.)

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображено в 17 наукових роботах: 7 статей, з них 5 - у наукових фахових виданнях України, 1 стаття в журналі «Сучасна педіатрія. Україна», що входить в наукометричну базу Scopus; 10 наукових праць було видано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій (Україна, Польща, Швеція, Бразилія).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація у вигляді рукопису викладена українською мовою на 208 сторінках, містить анотацію, вступ, огляд літератури, 4 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації. Робота містить 60 таблиць, 16 рисунків. Список використаних джерел наукової літератури містить 246 найменувань на 24 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ. ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Пневмонія – інфекційне захворювання, різної етіології, що характеризується ураженням легень із внутрішньоальвеолярною ексудацією, що проявляється вираженою в різному ступені інтоксикацією організму, респіраторними порушеннями, локальними, фізикальними змінами з боку легень та наявністю інфільтративних тіней на рентгенограмі грудної клітки [14].

Пневмонія є основною причиною дитячої захворюваності та смертності. Щорічна захворюваність на пневмонію у всьому світі у дітей віком до 5 років приблизно 120 млн, з яких 1,3 млн випадків призводять до смерті [15]. Коефіцієнт смертності при тяжкій пневмонії оцінюється приблизно в 8,7%. Найчастіше смертність припадає на молодшу вікову групу, зокрема 81% всіх летальних випадків від пневмонії припадають на дітей молодше 2 років [16]. Ці показники значно покращилися з вісімдесятих років, коли смертність від дитячих інфекцій дихальних шляхів становила 4-5 мільйонів смертей дітей за рік [17]. Епідеміологія дитячої пневмонії дуже різноманітна між різними регіонами світу, що пов'язано з поширеністю факторів ризику та збудників [17].

Епідеміологічні дослідження свідчать про вікову залежність частоти виявлення пневмонії в дитячому віці. Пневмонія діагностується приблизно у 20 із 1000 дітей першого року життя, у 34-40 з 1000 дітей дошкільного віку, а у шкільному та підлітковому віці її частота знижується до 10 випадків на 1000 дітей [18]. Показники захворюваності дітей на пневмонію в Україні, коливаються від 4 до 20 випадків на 1000 дітей віком від місяця до 15 років. Серед усіх госпіталізованих, новонароджені становлять менше 1%, діти віком від 1 до 12 місяців – 29%, від року до 5 років – 50%, а старше 5 років – 20% [19].

Близько 75% всієї зареєстрованої дитячої смертності припадає на шість основних патологій, при цьому 1/3 дітей віком до 5 років помирають від респіраторних захворювань (РЗ) і пов'язаних з ними пневмоніями. В Україні пневмонія займає третє місце в структурі дитячої смертності [19]. Це великою мірою відноситься до позагоспітальної пневмонії (ПП) – захворювання, що виникає поза лікарнею в звичайних умовах життя дитини або у перші 72 години госпіталізації. За даними деяких дослідників [1, 18, 20], частота смерті дітей від ПП становить в середньому 13,1 на 100 тисяч. дитячого населення. Причому летальні випадки зустрічаються переважно серед дітей раннього віку (11,3 на 100 тисяч дітей).

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб, травм та причин смерті 11-го перегляду (МКХ-11) [21, 22] та «Класифікацією клінічних форм бронхо-легеневих захворювань у дітей» [23] виділяють наступні форми пневмонії:

1. За етіологією: бактеріальна (у тому числі викликана атипovими бактеріями); вірусна; грибкова; паразитарна; змішана.

Класифікація пневмонії за етіологією рекомендована МКХ [21, 22]. Однак, широке використання етіологічної класифікації пневмонії неможливе, оскільки верифікація етіології ПП відсутня у більшості пацієнтів, а клінічні симптоми малоінформативні для етіологічної діагностики.

2. За морфологією: а) осередкова – одне або кілька вогнищ пневмонічної інфільтрації розміром 1-2 см; б) осередково-зливна – неоднорідна масивна пневмонічна інфільтрація, що складається з кількох вогнищ. Може ускладнюватися деструктивними процесами та ексудативним плевритом; в) сегментарна – межі ураження повторюють анатомічні межі одного сегмента; г) полісегментарна – межі інфільтрації повторюють анатомічні межі кількох сегментів. Часто протікає зі зменшенням розмірів ураженої ділянки легені; д) лобарна (пайова) – інфільтрація охоплює частку легені. Варіантом перебігу пайової пневмонії є крупозна пневмонія; е) інтерстиціальна – поряд з негомogенними інфільтратами легеневої паренхіми є виражені, іноді переважаючі зміни в інтерстиції легень. Рідкісна форма пневмонії.

3. За перебігом: гостра – тривалість до 6 тижнів; затяжна – тривалість понад 6 тижнів.

4. За тяжкістю: середньої тяжкості; тяжка.

5. За ускладненнями, що розвинулися: плевральні ускладнення – плеврит; легеневі ускладнення – порожнинні утворення, абсцес; легенево-плевральні ускладнення – пневмоторакс; інфекційно-токсичні ускладнення – бактеріальний шок [21, 22, 23].

Отже, при встановленні діагнозу рекомендується використовувати класифікацію, яка враховує клініко-рентгенологічні форми та походження пневмонії, локалізацію процесу, тяжкість, характер перебігу пневмонії, наявності ускладнень. Для практикуючого лікаря також важливо розрізняти «типові» (з чітким виглядом вогнища або інфільтратом на рентгенограмі) та «атипові» (не мають чітких меж змін) форми пневмонії [24].

Представлені у науковій літературі дані про етіологію ПП у дітей сильно відрізняються, що може пояснюватися різними епідемічними умовами, в яких проводилося дослідження, а також його методологією (зокрема, можуть відрізнятися критерії діагностики пневмонії). Збудниками ПП у дітей можуть бути різні бактерії та віруси, а в окремих випадках – гриби та паразити. Однак, наразі вже не викликає сумніву, що пневмонія зумовлена інфекційними агентами та належить до групи поліетіологічних захворювань. Існують вікові особливості спектру збудників ПП у дітей. Найбільш частими з них є бактеріальні збудники (*S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *S. aureus*, *H. influenzae* типу В, *H. influenzae*, що не відносяться до типу В), віруси (респіраторно-синцитіальний (РС-вірус), віруси грипу А або В, вірус парагрипу, аденовірус, риновірус, вірус кору), атипова флора (*M. pneumoniae*, *C. trachomatis* та *C. pneumoniae*) [25, 26]. Найбільш типовим вважається наявність змішаної інфекції, роль якої зростає до 41% у дітей, які потребують госпіталізації [25, 26].

Дискусійними залишаються питання про етіологічну роль вірусної інфекції. Наявність первинної вірусної пневмонії в дітей раннього віку багатьма дослідниками піддається сумніву. Деякі автори [27] вказують, що вторинна

бактеріальна пневмонія може виникнути після початкової фази вірусної респіраторної інфекції або виникнути під час фази відновлення. Немає чіткої закономірності чи рекомендацій щодо вірусної ко-інфекції, комбінованої вірусної та бактеріальної пневмонії чи вторинної бактеріальної пневмонії. Відповідно до іншої точки зору [28], окрім самостійної етіологічної значущості, респіраторно-вірусна інфекція є у дітей, особливо раннього віку, практично обов'язковим фоном для розвитку бактеріального запалення. Тому, віруси мають важливе значення в етіології ПП у дітей раннього віку, можуть виступати в ролі безпосереднього збудника або відігравати роль ко-патогена при ПП бактеріальної етіології [29].

Дослідження, в яких широко проводилася якісна верифікація збудників, показують, що у 23–33% випадків ПП є змішаною вірусно-бактеріальною інфекцією [30]. При змішаній вірусно-бактеріальній інфекції вірус, очевидно, виступає як фактор, що сприяє інфікуванню нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою [29].

Загалом незалежно від тяжкості хвороби в етіології ПП у дітей домінує *S. pneumoniae*, однак у міру наростання тяжкості збільшується частка *S. aureus*, *H. influenzae*, бактерій родини *Enterobacteriaceae* і *L. pneumophila*, а значення *M. pneumoniae* та *C. pneumoniae* зменшується [31]. За даними глобального дослідження I. Rudan та ін. [32] (дані зі 192 країн) більшість випадків смерті від ПП у дітей пов'язані з *S. pneumoniae* та *H. influenzae*.

Оскільки пневмонія є інфекційним захворюванням, то її патогенез великою мірою пов'язаний з проникненням мікроорганізмів у легені. При цьому виникає запальна реакція в паренхімі легень, яка залежить від кількості та вірулентності мікроорганізмів, стану захисних механізмів дихальних шляхів та організму в цілому. Збудники можуть потрапити в легені кількома шляхами: аерогенним, лімфогенним і гематогенним (рідко) [33].

Аспірація вмісту носоглотки – основний механізм інфікування легень та розвитку ПП [33]. У нормальних умовах ряд мікроорганізмів, зокрема *S. pneumoniae*, можуть колонізувати носоглотку, проте нижні відділи дихальних шляхів залишаються стерильними. Мікроаспірація секрету носоглотки

спостерігається у 50% здорових осіб, переважно під час сну. Проте кашльовий рефлекс, миготливий епітелій, антибактеріальна активність альвеолярних макрофагів та секреторних імуноглобулінів забезпечують елімінацію інфікованого секрету з нижніх відділів дихальних шляхів та його стерильність [35, 36].

При пошкодженні механізмів самоочищення трахеобронхіального дерева, наприклад при респіраторній вірусній інфекції, коли порушується функція війок епітелію бронхів і знижується фагоцитарна активність альвеолярних макрофагів, створюються сприятливі умови для розвитку ПП. В окремих випадках самостійним патогенетичним фактором можуть бути масивність обсіменіння або проникнення у респіраторні відділи легень навіть одиничних високовірулентних мікроорганізмів [37].

Далі при пневмонії будь-якої етіології відбувається фіксація і розмноження інфекційного агента в епітелії респіраторних бронхіол [37]. Дрібні дихальні шляхи не мають миготливого епітелію [38]. Вони очищаються за допомогою сурфактанту і потоку повітря, що видихається. Дефекти утворення сурфактанту та порушення бронхіальної прохідності також сприяють розвитку пневмонії [39]. Мікроорганізм, подолавши захисні бар'єри дихальних шляхів, здатний потрапити безпосередньо в альвеоли і там інтенсивно розмножуватися [40]. Під дією токсинів мікроорганізму порушується проникність капілярів, розвивається серозний набряк. Набрякла рідина, що містить велику кількість бактерій, може поширюватися через альвеолярні пори на всю частку легені, нерідко залучаючи до запального процесу плевру. Ексудат з серозного швидко перетворюється на фібринозний, уражена частина легені стає щільною [41, 42].

Запальна реакція спочатку може виникати і в бронхах, поступово поширюватися в дистальному напрямку, досягаючи альвеол. У цьому випадку уражається не вся частка легені чи сегмент, а виникає один чи кілька вогнищ запалення різних розмірів – осередкова (часткова) пневмонія [43]. Вогнища можуть зливатися в межах сегмента, частки або кількох часток. Порушення прохідності бронхів, розлади мікроциркуляції, запальна інфільтрація, інтерстиціальний набряк і зниження повітряності паренхіми призводять до порушення перфузії газів та

гіпоксемії; остання супроводжується респіраторним ацидозом, гіперкапнією, компенсаторною задишкою та появою інших клінічних ознак дихальної недостатності [44]. Пневмонія у дітей нерідко супроводжується не тільки дихальною, а й серцево-судинною недостатністю, що виникає в результаті циркуляторних порушень, перевантаження малого кола кровообігу [5].

У разі формування адекватної імунної відповіді під час інфікування легеневої тканини відбувається обмеження поширення запального процесу, у зв'язку з чим пневмонія в більшості випадків має односторонню локалізацію та не виходить за межі ураженої легені [45]. У хворих з локалізованою (однобічною) пневмонією рівні фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкіну (IL) IL-6 та IL-8 виявляються підвищеними в ураженій легені, але залишаються нормальними в інтактній легені та сироватці крові [46]. У випадках тяжкої пневмонії запальна відповідь виходить за межі ураження легені, набуваючи системного характеру. Це, зокрема, відображається у підвищенні рівня зазначених прозапальних медіаторів у сироватці крові. Гетерогенність відповіді на осередкову легеневу інфекцію може бути пояснена генетичним поліморфізмом: нині є відомості про велику кількість генів, що впливають на перебіг і наслідки пневмонії [47].

Альвеолярні макрофаги виявляють пошкодженні клітин і реагують на цитокіни, що виділяються ураженими альвеолярними клітинами. Альвеолярні макрофаги реагують секрецією цитокінів та хемокінів [48]. Запальний процес що відбувається в паренхімі легень, стимулює нервові закінчення, що відповідають за запуск кашльового рефлексу, таким чином, у людей часто спостерігається ранній сухий кашель [48]. TNF- α та IL-1 β є прозапальними цитокінами, які викликають підвищення проникності судин, збільшення адгезії молекул експресії, а також стимулюють імунні клітини, включаючи нейтрофіли та моноцити. Вони зв'язуються з білками адгезії на поверхні тканин і потрапляють у місце пошкодження [49]. IL-8 рекрутує нейтрофіли, й інші хемокіни, у результаті чого надходять моноцити [50]. Збільшення проникності судин викликає витік рідини в інтерстиціальний простір та альвеоли, що призводить до інтерстиціального та

легеневого набряку. Це може призвести до задишки, порушення оксигенації або гіпоксемії [42, 52, 53].

Активність нейтрофілів в ділянці ураження легень призводить до виділення побічних хімічних продуктів, які пошкоджують навколишні тканини [51]. Отже, коли є пошкоджені альвеолярні клітини, виробляється менше сурфактанту. Альвеоли легко спадають, що призводить до порушення оксигенації або гіпоксемії [52, 53].

IL-1, IL-6 і TNF- α є причиною лихоманки [54, 55]. Зниження рівня кисню в крові стимулює хеморецептори в серцево-легеневому центрі головного мозку, що викликає збільшення частоти вдиху для збільшення рівня кисню в крові, а також ініціює роботу серця для постачання кисню в організмі [56]. Для цього у хворих з гіпоксемією зазвичай розвивається тахіпное і тахікардія [53].

IL-6 стимулює гепатоцити для вироблення протеїнів гострої фази, таких як СРБ, фібриноген та гепсидин [57]. СРБ – надійний маркер запалення, оскільки його рівень підвищується в крові під час запалення [58].

Отже, пошкоджена альвеолярна тканина, накопичення рідини, невідповідність вентиляції/перфузії, і гіпоксемія, які не пов'язані з функцією серця, призводять до гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який вважається провідною причиною смертності при ПП [59].

Аналіз джерел літератури щодо клініко-анамнестичних ознак хвороби та основних факторів ризику, що впливають на розвиток пневмонії у дітей, такі як антенатальні, постнатальні фактори показав, що в анамнезі були негативні впливи факторів ризику в вагітності – гестози, нефропатії, загроза вагітності, екстрагенітальні захворювання вагітних жінок, ускладнений перебіг вагітності, порушення матково-плацентарного кровообігу, залізодефіцитна анемія, хронічна гіпоксія плода. Хронічна гіпоксія плода впливала на нормальний ріст плода, що призводило до недостатнього надходження кисню в організмі дитини [60].

Клінічна картина ПП проявляється основними клінічними симптомами – гемічною гіпоксією, задишкою, кашлем, підвищенням температури тіла понад 38°C

більше трьох діб, інтоксикацією організму, поганим апетитом, слабкістю, нездужанням, занепокоєнням [61].

У випадку виникнення ускладнень пневмонії часто спостерігається тривала лихоманка (більше 5 днів). Ускладнення пневмонії розвивається переважно у дітей раннього віку (більше 80% випадків). Найчастішим ускладненням при ПП у дітей є синпневмонічний і/або метапневмонічний плеврит, на частку якого припадає близько 83% випадків, з них у 30% пацієнтів він є єдиним ускладненням, а у 53% передуює гострій легеневої деструкції [34, 61]. Внутрішньолегеневі деструктивні процеси характеризуються утворенням абсцесів, які виникають на місці масивних осередково-зливних інфільтратів у легенях. Найчастіше ці ускладнення викликають серотипи пневмокока 1, 3, 9 і 14, а також *S. aureus*, *H. influenzae* типу В, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* [42].

Найважче ускладнення при ПП з високим ризиком летальності – бактеріємія з розвитком інфекційно-токсичного (бактеріального) шоку. Таке ускладнення спостерігається менш ніж у 1% пацієнтів, зазвичай при великій площі ураження легень [61]. Клінічно проявляється симптомами ГРДС: розлад гемодинаміки (мармуровість шкіри, акроціаноз, гіпотонія, холодні кінцівки, зниження діурезу); некоригований при оксигенотерапії ціаноз слизових оболонок; тахіпноє; $\text{SaO}_2 < 92\%$ або індекс оксигенації ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 250 ; порушення свідомості; лейкоцитоз або лейкопенія, тромбоцитопенія [62].

Отже, пневмонія – запалення легеневої тканини, в основі якого лежать інфекційний токсикоз, метаболічні порушення з патологічними зрушеннями у всіх органах та системах дитячого організму. ПП вважається одним із найпоширеніших розладів дихання у дітей, які часто потребують госпіталізації.

1.1 Сучасні методи діагностики та особливості лікування позагоспітальної пневмонії у дітей раннього віку

Обстеження дітей зі скаргами на гостру респіраторну інфекційну хворобу для діагностики пневмонії насамперед залежить від клінічних аспектів. Діагностика

ПП на основі клінічних симптомів супроводжується істотними труднощами. Для кращої діагностики має значення поєднання симптомів. Чутливість поєднання лихоманки, тахіпное, локального ослаблення дихання і вологі хрипи становить близько 94% [63].

Експерти ВООЗ для діагностики ПП рекомендують використовувати такі клінічні критерії, як кашель + диспное/тахіпное, втягнення грудної клітки під час вдихання, які високо корелюють з рентгенологічними показниками та можуть вказувати на розвиток пневмонії. У випадку відсутності цих симптомів потрібно враховувати локальні симптоми (бронхіальне дихання, локальні хрипи тощо). Якщо ж цих симптомів не виявлено враховують асиметрію вологих хрипів та ознаки токсикозу, що також вказує на наявність ПП [19].

Слід зауважити, що діагностика пневмонії за клінічними критеріями є ускладненою, особливо в перші дні захворювання, так як у 15-25% хворих дітей кашель може бути відсутній. Місцева симптоматика з боку легень зустрічається в 50-70% випадків. У дітей раннього віку фізикальні зміни з боку легень практично не відрізняються від тих, які зустрічаються при бронхіолітах і бронхітах [19]. Характерні клінічні симптоми спостерігаються у 50–70% дітей з пневмонією, в той же час їх відсутність не виключає пневмонії [22, 23]. При ПП мікоплазменної етіології часто спостерігається одночасно поширений бронхіт, що виявляється вологим хрипом, зазвичай асиметричним. Для ПП хламідійної етіології характерний поступовий початок захворювання, який нерідко одночасно відзначається запальними симптомами з боку верхніх дихальних шляхів [23].

За даними ряду авторів [64] симптоми пневмонії можуть бути неспецифічними, особливо у дітей раннього віку, що робить необхідним проведення рентгенологічного підтвердження діагнозу пневмонії. Рентгенографію необхідно проводити завжди для підтвердження клінічного діагнозу. Рентгенологічне дослідження є «золотим стандартом» для діагностики бактеріальних пневмоній. Діагноз «позалікарняна пневмонія» стає певним за наявності рентгенологічного підтвердження у дитини осередкової інфільтрації легеневої тканини [64].

Рентгенографія грудної клітки не тільки надійний метод для своєчасного встановлення діагнозу пневмонії, але також дозволяє визначити обсяг ураження та наявність ускладнень. При пневмонії цей метод дозволяє виявити інфільтрацію легеневої тканини. Зміни на рентгенограмі не дозволяють встановити етіологію ПП. Проте, деякими авторами показано, що для пневмококової пневмонії найбільш характерна гомогенна тінь з чіткими межами, а мікоплазменної – негомогенна, без чітких меж [66].

Одним із поширених у дітей з ПП є сегментарний/дольовий малюнок пневмонії (С/Д-МП), який виявляється на підставі рентгенологічного дослідження грудної клітки консолідації [67]. Пацієнти з С/Д-МП часто страждають від кашлю, гарячки і навіть серйозних ускладнень, таких як легеневий ателектаз, легеневе ущільнення, некроз легень і дихальна недостатність, що підвищує рівень захворюваності, смертності. Позитивні патогени у дітей із С/Д-МП можуть відрізнитися залежно від регіону, часу, використання антибіотиків та вакцин [68]. Для виявлення збудників часто потрібно кілька годин або навіть днів. Зловживання антибіотиками може продовжити перебіг хвороби і навіть викликати більше негативних наслідків. Тому важливо знайти позитивні патогени у дітей із С/Д-МП та їх асоціації з клінічними характеристиками [69].

Як правило, пацієнти з С/Д-МП часто мають більш серйозні симптоми, ніж ті, у яких С/Д-МП відсутній. С/Д-МП більш тісно пов'язаний з тяжкими проявами ПП, включаючи плевральний випіт, лихоманку, позалегенові прояви, аномальну кількість лейкоцитів у крові, аномальну концентрацію СРБ і супутню бактеріальну інфекцію, а також більш тривалий час лихоманки та госпіталізації [67]. У дослідженнях показано, що тривалість лихоманки та госпіталізації в пацієнтів із С/Д-МП становили $4,6 \pm 2,1$ доби та $15,5 \pm 3,1$ діб.

У. Wang зі співавт. [70] показали специфічність збудників пневмонії у пацієнтів, у яких на рентгенограмі виявлявся С/Д-МП. Найбільш часто виявлявся збудник *M. pneumoniae* – 72,34% пацієнтів (429 з 593), що свідчило про те, що *M. pneumoniae* сильно пов'язаний з розвитком ПП. Іншими дослідженнями показано, що *M. pneumoniae* зустрічалася у 30–40% пацієнтів з ПП [30]. Класичні

рентгенологічні прояви пневмонії *M. pneumoniae* включали сегментарну/дольову консолідацію повітряного простору, дифузні дрібні центролобулярні вузлики та бронховаскулярне потовщення [71].

Другим, за частотою виявлення збудником ПП у пацієнтів з С/Д-МП був *S.pneumoniae* і в дослідженні становив 8%, що значно нижче ніж у випадку з *M. pneumoniae* [72, 73]. У порівнянні з іншими збудниками, *S.pneumoniae* був значно пов'язаний з аномальним рівнем СРБ і лейкоцитів, які можуть використовуватися для визначення патогенів С/Д-МП в клінічній практиці.

Відсоток дітей із С/Д-МП, у яких виявили *M.pneumoniae* та *S.pneumoniae* разом становив 81,1% [70]. Інші патогени мали низький рівень позитивних результатів у цьому дослідженні. Деякі пацієнти були позитивні за двома або більше патогенами.

В окремих випадках, можуть спостерігатися хибно-негативні результати рентгенологічного дослідження пневмонії, які певними факторами. У цих випадках необхідно повторити рентгенограму або виконати комп'ютерну томографію (КТ) легень [74]. Проведення КТ легень також рекомендується у разі розвитку ускладнень ПП [75].

Контрольна рентгенографія показана при ПП тільки у разі відсутності ефекту від лікування та розвитку ускладнень [76]. Застосування ультразвукової діагностики (УЗД) рекомендується для контролю за перебігом плевриту, що дозволяє зменшити променеве навантаження [77].

Пульсоксиметрія – неінвазивний метод вимірювання насичення артеріальної крові киснем, який рекомендується проводити у всіх пацієнтів з ПП для об'єктивної оцінки тяжкості захворювання та вирішення питання проведення лікувальних заходів [78]. При ПП із ознаками бронхообструктивного синдрому доцільно використання функціональних методів оцінки зовнішнього дихання.

Застосування мікробіологічної діагностики при ПП обмежене об'єктивними причинами, тому в амбулаторних умовах вона практично не проводиться. Не рекомендують проведення мікробіологічної діагностики у дітей, які не потребують госпіталізації. Істотною перешкодою у визначенні етіологічної ролі основних

пневмотропних мікроорганізмів є їх належність до умовно-патогенних мікроорганізмів, що колонізують слизову оболонку верхніх дихальних шляхів [25].

Бактеріологічний аналіз крові (гемокультуру) доцільно проводити у госпіталізованих дітей з тяжкою ПП, особливо у випадку розвитку ускладнень, а також у разі неефективності антибактеріальної терапії (АБТ) [16]. При пневмококовій бактеріємії у разі покращення стану на тлі АБТ повторне дослідження гемокультури не є доцільним, при виявленні у крові *S. aureus* рекомендується повторний аналіз, незалежно від результатів лікування [16].

Бактеріоскопія мазка мокротиння пофарбованого за Грамом та дослідження культури мокротиння рекомендується проводити у госпіталізованих дітей завжди при виділенні мокроти. До посіву в лабораторії використовують мазок доставленого матеріалу, пофарбованого за Грамом. Метод бактеріоскопії є обов'язковим методом експрес-діагностики. З урахуванням цитологічних критеріїв він має чутливість 50-60% та специфічність – 80% [43].

Бактеріологічний аналіз мазків з носо- та ротоглотки для етіологічної діагностики ПП малоінформативний через значну кількість як помилково-позитивних, так і помилково-негативних результатів.

Імунологічні методи діагностики ПП спрямовані на виявлення бактеріального антигену та/або антитіл до збудника. Метод латекс-агглютинації (чутливість до 70%, специфічність – понад 90%) застосовують для виявлення пневмококового антигену в плевральній рідині, а також для серологічного типування виділених з біоматеріалу штамів мікроорганізмів [79]. Імуноферментний аналіз (ІФА) застосовується переважно під час оцінки наростання титрів антитіл до вірусів і виявлення гострофазних специфічних антитіл до атипівих збудників [80].

Методи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) дозволяють ідентифікувати бактерії без виділення чистих культур, що характеризуються високою діагностичною точністю та особливо актуальними для виявлення атипівих бактерій (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*) та респіраторних вірусів. Для аналізу використовують мазки зі слизових оболонок, трахеальний аспірат,

мокротиння, кров [81]. Дослідження мокротиння або трахеального аспірату переважно – позитивний результат ПЛР на один із атипичних збудників дозволяє вважати етіологію встановленою. При неможливості отримати мокротиння або трахеальний аспірат допустимо досліджувати мазок з носо- та ротоглотки, проте позитивний результат дозволяє вважати етіологію пневмонії лише імовірною [81]. Негативний результат ПЛР під час дослідження мазків слід трактувати з обережністю, особливо, при довготривалому захворюванні більше 2-х тижнів на момент обстеження [82].

Недоліки ПЛР – неможливість відрізнити живого збудника від неживого, що може призводити до помилок в інтерпретації результатів ПЛР при контролі ефективності лікування хворого [82].

Від етіології захворювання залежать зміни у загальному аналізі крові при ПП. Так, авторами [83] показано, що для ПП, спричиненої *S. pneumoniae* та іншими типовими бактеріями характерний нейтрофільний лейкоцитоз (більше $15 \times 10^9/\text{л}$) та суттєве підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), при цьому ступінь лейкоцитозу корелює з ризиком розвитку деструкції легень. Для ПП мікоплазмової, хламідійної та вірусної етіології характерних змін немає, за винятком хламідійної пневмонії у дітей перших місяців життя, при якій може спостерігатися високий лейкоцитоз (понад $30 \times 10^9/\text{л}$) [84].

Загалом зміни у загальному аналізі крові при ПП мають низьку діагностичною цінністю як для постановки діагнозу, так і для уточнення етіології захворювання. Значне підвищення у крові рівня СРБ та інших білків гострої фази запалення, а також цитокінів (IL-1 та IL-6) характерно для тяжкої пневмонії бактеріальної етіології [85]. Визначення СРБ у динаміці може бути використано для оцінки ефективності терапії [86].

Дослідження останніх років свідчать про велике значення визначення рівня прокальцитоніну (ПКТ) крові при пневмонії. Показано [86, 87], що рівень цього показника суттєво залежить від етіології захворювання і може бути корисний при виборі терапії. Для бактеріальної пневмонії характерно підвищення більше 1 нг/мл (при пневмококовій зазвичай вище 2 нг/мл) при вірусній пневмонії, як правило,

нижче 1 нг/мл. Рівень ПКТ, зазвичай, корелює з тяжкістю захворювання, є предиктором розвитку ускладнень та несприятливого результату, у зв'язку з чим, може використовуватися як один із критеріїв для діагностики ПП. Цей показник швидко нормалізується на тлі адекватної АБТ та може використовуватися як об'єктивний індикатор її скасування [87].

У пацієнтів з рекурентним або надзвичайно тяжким та тривалим перебігом ПП, а також у разі виявлення нетипових збудників захворювання необхідне виключення ВІЛ-інфекції та визначення імунного статусу.

Отже, діагностика пневмонії утруднена рідкісними патогномічними ознаками. Лихоманка, задишка, кашель, хрипи у легенях часто зустрічаються і при інших гострих респіраторних захворюваннях. Запідозрити пневмонію допомагає наявність ознак, що легко розпізнаються та мають високу специфічність і чутливість (до 95%). Такими предикторами пневмонії у дітей є: температура вище 38,0 °С більше трьох днів; ціаноз та наявність більш ніж однієї з наступних ознак респіраторного дистресу: задишка >60 в 1 хв у дітей до 2 міс; >50 віком 2-12 міс; >40 в дітей віком від року до 5 років; та >30 у дітей віком від 5 років (за рекомендаціями експертів ВООЗ) [23] за відсутності ознак бронхіальної обструкції; кашель; "гра крил носа" (у маленьких дітей); локальні хрипи та/або укорочення перкуторного звуку; асиметрія вологих хрипів.

Критерієм діагнозу є також наявність характерних змін інфільтративного характеру на рентгенограмах органів грудної клітки, виконаних у двох проекціях. Припущення діагнозу пневмонії, тим більше його клініко-рентгенологічне обґрунтування є показанням до негайного введення першої дози антибіотика та визначення місця лікування пацієнта.

Встановлення правильного діагнозу лежить в основі вибору схеми лікування. Правильний вибір місця та схеми лікування – це один із найважливіших моментів надання медичної допомоги, який визначає прогноз захворювання. Стандартною схемою лікування ПП є застосування антибіотиків (АБТ), яке має вирішальний вплив на прогноз пневмонії, тому при достовірному діагнозі або у хворого у тяжкому стані з ймовірним діагнозом її слід розпочати негайно [88].

Вибір АБТ у кожному випадку ПП проводиться індивідуально з урахуванням природної активності препаратів щодо збудника та його можливої набутої резистентності, тяжкості та перебігу захворювання, наявності у пацієнта протипоказань до використання тих чи інших антибіотиків [89]. У клінічній практиці, особливо в амбулаторних умовах, часто проводиться емпірична АБТ. Дослідження Das та ін. показали [90], що застосування амоксициліну перорально навіть при тяжкій неускладненій ПП у дітей у віці від 3 міс до 5 років не поступається ефективності бензилпеніциліну або ампіциліну, введеному внутрішньовенно. У зв'язку з цим у всіх дітей з ПП, які не мають показань до госпіталізації, а також у госпіталізованих дітей із середньотяжкою ПП доцільно використовувати пероральну АБТ. При тяжкій формі ПП антибактеріальні препарати (АБП) призначаються парентерально або у вигляді ступеневої терапії (у два етапи – парентеральне введення 2-3 дні з наступним переходом на пероральне застосування АБП) [91].

У дітей віком старше 3 міс основним АБП для лікування ПП є амоксицилін (у стандартній дозі – 45-50 мг/кг на добу), оскільки даний антибіотик має високу стабільну активність у відношенні найчастішого і найнебезпечнішого збудника – *S.pneumoniae*, а також у більшості випадків активний щодо *H. influenzae* [92, 93, 94]

При виборі режиму АБТ слід враховувати, що предиктором ефективності β -лактамних антибіотиків є показник часу (Т) між прийомами препарату, коли його концентрація в крові вища мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) для збудника). Якщо $T > \text{МПК}$ перевищує 40%, спостерігається надійний ефект, коли показник перевищує 50% – максимальний [95].

У разі парентерального призначення АБТ рекомендується ступенева терапія – двоетапне застосування антибіотиків: перехід з парентерального введення на пероральний прийом після покращення стану пацієнта (зазвичай через 2-3 дні після початку лікування). Це призводить до зменшення вартості лікування та скорочення термінів перебування у стаціонарі та збереження високої ефективності [93].

Оптимальним варіантом ступеневої терапії є послідовне використання двох лікарських форм (для парентерального введення та прийому перорально) одного і

того ж антибіотика. Можливе застосування АБ, близьких за антимікробними властивостями, наприклад: ампіцилін – амоксицилін; цефотаксим або цефтріаксон – амоксицилін/клавуланат [96].

Дослідження останніх років показали можливість скорочення застосування АБТ при ПП у дітей в 1,5-2 рази (з 9-11 до 5-6 діб) під контролем рівня ПКТ крові. Це дозволяє без зниження ефективності скоротити вживання АБП, терміни госпіталізації, зменшити кількість небажаних лікарських наслідків [97].

Під час ПП вірусної етіології або пневмонії, яка розвинулася на фоні гострого респіраторно вірусного захворювання показано застосування протівірусних препаратів. До засобів, що проявляють пряму протівірусну активність відносять інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір) [98], уміфеновір, інозин пранобекс та препарати адамантанового ряду (амантадин, ремантадин) [99].

Озельтамівір та занамівір використовують для лікування та профілактики грипу. Ефективність інгібіторів нейрамінідази у дітей показана у мета-аналізах, що включали велику кількість доказових клінічних досліджень [100, 101].

Уміфеновір володіє прямим протівірусним та імуномодулюючим ефектом. У ряді клінічних досліджень показана ефективність препарату при грипі [102]. У клінічних дослідженнях показана ефективність препарату при різних вірусних інфекціях [103].

Ремантадин і амантадин в даний час не рекомендують до використання для лікування та профілактики грипу в зв'язку з вузьким спектром дії (вірус грипу А), високим рівнем резистентності та небажаними наслідками [99].

Отже, незважаючи на спроби диференціювати бактеріальне захворювання від вірусного та етіологічний діагноз педіатричної ПП, передбачення тяжкості захворювання, результату лікування та оцінки потенційних наслідків залишаються невирішеними проблемами в більшості випадків. Найбільш надійним методом верифікації пневмонії залишається рентгенографія органів грудної клітки. При цьому дуже важливо правильно інтерпретувати результати рентгенологічного обстеження. Рішення про проведення рентгенологічного обстеження необхідно приймати на основі детального аналізу клініко-анамнестичних даних.

Діагностична цінність ізольованого використання біомаркерів, за показниками загальної кількості лейкоцитів, ШОЕ недостатня, тому необхідна комплексна оцінка отриманих результатів. Впровадження у повсякденну амбулаторну практику клінічних рекомендацій з діагностики ПП дозволить не тільки своєчасно верифікувати захворювання, але й суттєво знизити терміни та негативні наслідки цієї патології.

1.2 Інфекційно-запальний процес у легенях як фактор ризику уражень гепатобіліарної системи

У розвитку запального процесу в легенях під інфекційного ураження значну роль відіграють макрофаги – клітини вродженого імунітету, які здійснюють фагоцитоз і елімінують патогени як частина фізіологічних процесів [104]. Розрізняють дві субпопуляції макрофагів – M1 і M2. Маркером макрофагів M1 є протеїн CD64, високоафінний рецептор Fc- γ до мономерних імуноглобулінам ізотипа IgG. Основними маркерами макрофагів M2 є CD163 і CD206 [105, 106]. Саме ці протеїни пов'язують з фагоцитозом патогена та запальними реакціями при пневмонії. Макрофаги у великій кількості присутні в мікросередовищі легень, де вони в основному зустрічаються як альвеолярні макрофаги (AM) та інтерстиціальні макрофаги (IM) [107, 108].

AM тісно контактують з епітеліальними клітинами альвеол, а IM знаходяться в паренхімі між мікросудинним ендотелієм і альвеолярним епітелієм. При пошкодженні AM, циркулюючі в капілярах моноцити пізніше збираються в легенях і трансформуються в AM-подібні клітини [107, 109]. Отже, циркулюючі в крові моноцити слугують новим джерелом макрофагів при пошкодженні альвеолярних макрофагів. AM поляризуються на макрофаги фенотипу M1 і M2, в результаті чого M1-тип макрофагів відіграє ключову роль у прозапальних реакціях захисту господаря, а макрофаги M2-типу сприяють протизапальній реакції та ремоделюванню тканин [107, 110].

Таким чином, регуляція макрофагів важлива як для прозапальних, так і протизапальних реакцій. Деякі автори показали, що поляризація макрофагів регулюється цитокінами, хемокінами та факторами транскрипції та тісно пов'язана з ініціацією та розвитком запальних захворювань легень, такі як пневмонія, ГРДС тощо [111, 112, 113]. Тому, регуляція поляризації макрофагів та, асоційованих з цими клітинами запальних молекул, може являти цінний терапевтичний підхід для лікування гострого та хронічного інфекційно-запального захворювання легень.

ПП та ГРДС (відомий як клінічний симптом ПП) визнаються серйозними проблемами здоров'я дитини, оскільки вони призводять до дихальної недостатності і високого рівня смертності [114]. Відомо, що ПП, етіологічними факторами якої є бактерії та віруси, характеризується утворенням лейкоцитарних агрегатів та пошкодженням альвеолярного епітелію [115, 116]. Різні фармакологічні методи лікування, включаючи антибактеріальні та протизапальні засоби, глюкокортикоїди та антиоксиданти, перевірено в клінічних дослідженнях на ГРДС [117]. Однак на даний момент ефективної медикаментозної терапії не існує.

Вважають, що нейтрофіли та макрофаги забезпечують захист господаря від мікробної інвазії [111, 114]. Надходження нейтрофілів у легені є ознакою ПП [118], а активовані нейтрофіли викликають запальні реакції та пошкодження тканин, виробляючи токсичні молекули та цитокіни [119]. У патогенезі розвитку інфекційно-запальних процесів у легенях важливу роль відіграють АМ, які поляризуються на макрофаги М1/М2 і беруть участь у ексудативній фазі, реабілітаційній фазі, і, нарешті, фіброзній фазі [107, 111].

Так, бактеріальна інфекція викликає розвиток ГРЗ. За цих умов, АМ можна класифікувати як макрофаги М1 і М2. Інтерферон (IFN) γ , і ліпополісахариди (LPS), індукують макрофаги фенотипу М1, які виробляють індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS), TNF- α , IL-6 і моноцитарний хемотаксичний фактор (MCP-1), що відповідають за запалення, хемотаксис, утворення радикалів, деградацію матриксу та антимікробну активність під час патогенезу ПП.

Мікробні компоненти розпізнаються резидентними АМ за допомогою рецепторів розпізнавання зразків (PP3), які, у свою чергу, індукують поляризацію, залежну від ядерного фактора-кВ (NF-кВ), в макрофаги типу М1, що призводить до ініціації ексудативної фази [120]. На цьому етапі макрофаги М1 виробляють запальні цитокіни, хемокіни, і токсичні молекули, такі як TNF- α , і IL-1 β , IL-6, MCP-1, макрофагальний запальний протеїн 2 (MIP-2), iNOS, циклооксигеназу-2 (COX-2) і активні форми кисню, які пов'язані з рекрутуванням клітин запалення, в тому числі моноцитів і нейтрофілів. Вони також сприяють розвитку запалення дихальних шляхів та пошкодження легеневої тканини [121]. Дослідники повідомляють, що супресор передачі сигналів цитокінів 3 (SOCS3) пов'язаний з пригніченням поляризації макрофагів у фенотип М1, що знижує активацію сигнальних перетворювачів і активаторів транскрипції (STAT)1/3, ядерну транслокацію вроджених помилок імунітету в IFN та регуляторного фактора інтерферону (IRF) 5 та секрецію прозапальних молекул [122].

J. Yang та ін. повідомили, що N-кіназа необхідна для поляризації макрофагів типу М1 та рекрутингу макрофагів [123, 124]. Інше дослідження підкреслило істотну роль передачі сигналів JNK і p38 мітоген-активованої протеїнкінази у розвитку ендотоксин-індукованого ГПЗ [125]. Навпаки, попереднє дослідження показало, що посилення експресії JNK і транскрипції с-Мус може сприяти розвитку М2 фенотипу у IL-4-стимульованих макрофагах [126, 127]. Ці результати показують, що NF-кВ, SOCS3, STAT1/3 і IRF5 відіграють важливу роль у поляризації макрофагів М1 і що JNK відіграє подвійну роль у поляризації макрофагів М1/М2.

Після видалення патогенних або вірусних факторів вірулентності макрофаги фенотипу М1 замінюються на макрофаги фенотипу М2 під час фази реабілітації ГПЗ [128]. На цій фазі макрофаги фенотипу М2 класифікуються на чотири окремі підтипи (М2а, М2б, М2с і М2д). Підтип М2а індукується IL-4 та IL-13; LPS сприяє підтипу М2б; IL-10, і трансформуючий фактор росту- β (TGF- β) активують підтип М2с; підтип М2д спровокований пухлинно-асоційованими факторами [129]. Повідомлялося, що STAT6 та IRF4 беруть участь у поляризації макрофагів типу М2

[130]. Макрофаги фенотипу M2 виділяють протизапальні молекули, включаючи IL-10 і TGF- β , у відповідь на цитокіни типу Th2 (IL-4 та IL-13) та інгібують прозапальні медіатори. Тому вони відіграють ключову роль у відновленні пошкоджень легень [131]. За цих умов нейтрофіли елімінуються незалежно від зміни балансу про- і протизапальних молекул [132].

Пізньою фазою ГРДС є легеневий фіброз, який індукується проліферацією фіброblastів і надмірним відкладенням колагену [129]. На цій фазі тенденція і вираженість фіброзу легень визначають за балансом макрофагів M1 і M2. Тому, вважають, що контроль поляризації макрофагів попередить прогресування фіброзу при ГРДС. Повідомлялося, що CXCL10 і матричні металопротеїнази (MMP), що утворюються макрофагами M1, призводять до деградації матриксу та пригнічення фіброзу [8]. Фенотип M2, отриманий з макрофагів, TGF- β призводить до сприяння проліферації міофіброblastів і відкладенню позаклітинного матриксу (ECM) [133].

Було показано, що ангіопоетин і фактор росту тромбоцитів (PDGF) сприяють відкладенню колагену [107]. Таким чином, підвищені рівні макрофагів M2 і TGF- β є визначальними ознаками розвитку фіброзу та стійкої продукції IL-4 і IL-13, пов'язаної з фібрoneктином і відкладенням колагену, стимулюючи фенотип M2 макрофагів [134]. Останні результати також показали, що макрофаги M2 можуть проявляти інгібуючу дію на фіброз шляхом утворення аргінази 1 [135]. Ці результати вказують на те, що макрофаги сприяють зниженню фіброзу [136].

Запалення, що виникає при ПП відіграє захисну роль при пневмонії, проте ця реакція має і патологічний характер, оскільки механізми запалення призводять до вторинного самопошкодження тканин. Вираженість запалення визначає ступінь тяжкості та передбачає перебіг захворювання при ПП [111]. Тому ПП супроводжується системною відповіддю організму на запалення в легеневої тканині, а компоненти, що приймають у ньому участь визначають патогенетичні механізми розвитку захворювання та відіграють важливу роль під час перебігу пневмонії [28]. Так, зокрема, під впливом інфекційного агента через каскад реакцій активується вільнорадикальне окиснення ліпідів, що сприяє формуванню

окислювального стресу, та супроводжується дисфункцією ендотелію з пошкодженням біологічних макромолекул та мембранних структур клітин [46].

Будучи фізіологічною складовою реакції організму на інфекційне запалення, зміни метаболізму в органах ГБС можуть мати патологічний характер, призводячи до незворотних пошкоджень клітинних структур та порушення роботи печінки. При цьому біохімічні маркери запалення нерідко випереджають морфологічні зміни в тканинах і тому можуть розглядатись як ранні критерії розвитку та вирішення патологічного процесу при різних захворюваннях [6].

Отже, при запальних захворюваннях легень у розвитку запальних реакцій важливу роль відіграють макрофаги, які є джерелом синтезу про- та антизапальних цитокінів. При ПП змінюється фенотип макрофагів, а синтезовані ними молекули тісно пов'язані з ініціюванням і швидким розвитком різноманітних гострих та хронічних легеневих захворювань, включаючи ПП. Ці зміни в легеневій тканині можуть бути предикторами розвитку патологічних станів у віддалених органах, зокрема в органах ГБС. Розуміння механізмів розвитку інфекційно-запального процесу, дозволить передбачити функціонування клітин печінки, які будуть реагувати в організмі як частина потенційної стратегії пригнічення або прогресування запального захворювання. Тому, з'ясування стану ГБС у хворих з ПП може лежати в основі попередження патології цих органів.

Розвиток ПП призводить до дифузного ураження альвеол, що включає пошкодження альвеолярних епітеліальних клітин, інфільтрацію нейтрофілів, активацію альвеолярних макрофагів, продукцію цитокінів і хемокінів, екстравазацію плазми, прокоагулянтну активність з відкладенням фібрину, утворення гіалінової оболонки, проліферацію міофібробластів та фіброз у внутрішньоальвеолярних просторах [107]. Формування набряку в повітряному просторі через порушення альвеолярно-капілярної системи є одним з основних факторів, що сприяє тяжкому порушенню оксигенації крові та тканин на початку розвитку дифузного ураження альвеол [84]. Воно з'являється не тільки у відповідь на пряме ураження легень при пневмонії, але також може бути легневим проявом різноманітних системних імунорегуляторних порушень [137]. Таким чином,

патогенез ПП пов'язаний із змінами локального характеру і системним захистом господаря та станом імунної системи, в яких печінка відіграє важливу роль.

Печінка має унікальні анатомічні, клітинні та фізіологічні характеристики, які дозволяють очистити організм від циркулюючих мікробних продуктів, залишків тканин, змінених тромбоцитів, продуктів внутрішньосудинної коагуляції та різних біоактивних молекул [138].

Існує кілька фізіологічних механізмів, що стимулюються печінкою, які сприяють розвитку та прогресуванню ПП. Окрім того, печінка відіграє ключову роль у синтезі білків, метаболізмі токсинів і ліків, а також у модуляції системних запальних реакцій та захисті організму господаря. Тому, очевидно, що нормальна функція печінки забезпечує захист легень і є необхідною для відновлення після пошкодження легень [139].

Печінка займає особливе місце у розвитку запальних реакцій, оскільки є органом, який підтримує гомеостаз всього організму, впливаючи при цьому на розвиток того чи іншого захворювання. Печінка бере безпосередню участь у забезпеченні процесів детоксикації та елімінації продуктів життєдіяльності інфекційних агентів, що займає центральне місце у регуляції гострофазної запальної реакції, метаболізмі біологічно активних та антибактеріальних речовин [138, 140].

В основі пошкодження тканини печінки лежить як тканинна гіпоксія, що виникає внаслідок порушення утилізації кисню в гепатоцитах та дії токсичних речовин, так і циркуляторна, що виникає при локальних або центральних порушеннях гемодинаміки (шоку, травматичних пошкодженнях, цирозі печінки), що можуть спостерігатися під час розвитку ПП [141].

Подібний механізм розвитку патологічного процесу з різним ініціюючим агентом формує захворювання печінки, які в тій чи іншій мірі можуть виникнути при гострій запальній реакції, яка спостерігається при ПП [7]. Окрім того, печінка бере участь у синтезі факторів імунітету, які приймають безпосередню участь в інактивації чужорідних клітин та антигенів [19]. Так, клітини Купфера разом із гепатоцитами виробляють простагландини групи E та протеїни гострої фази, які

посилено секретуються при запаленні. Взаємодіючи складним каскадом реакцій через секрецію кортикотропін-релізінг-фактора, відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи і цим ще більше активується запальна реакція [138].

Важливе значення у патогенезі ураження печінки при запальних процесах у легенях має і порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки на фоні ремоделювання судинної системи, що може бути пов'язане з пошкодженням ендотеліальної вистилки печінкових синусоїдів та раннім розвитком ендотеліальної дисфункції [142].

За даними цілого ряду авторів, у розвитку дисфункції печінки при пневмонії певну роль відіграє взаємодія компонентів імунної системи, з протеїновим і ліпідним метаболізмом у печінці [143].

Так, при надлишковому утворенні як цитокінів, так і протеїнів гострої фази, відбувається пошкодження самих гепатоцитів, що веде в кінцевому результаті до змін, схожих на різні форми гепатитів [143]. Патогенетичні механізми пошкодження печінки при ПП різноманітні, для них характерна наявність гепатомегалії з розвитком цитолізу та запальної реакції, з наступним прогресуванням фіброзу [144].

Показано, що ураження печінки, як результат органної дисфункції при синдромі системної запальної реакції, спостерігається в 21%, а частота її розвитку в загальній популяції хворих на ПП становить 2,7% [144].

Слід зауважити, що у патогенезі пошкодження гепатоцитів значну роль відіграє тканинна гіпоксія, що призводить до порушення функцій мітохондрій, і, як наслідок, енергетичного дисбалансу з активацією вільнорадикальних процесів [138]. Неконтрольована генерація АФК при зниженні активності компонентів антиоксидантної системи призводить до окислювальної модифікації протеїнів, нуклеїнових кислот, ініціює вільнорадикальне окиснення ліпідів у мембранах, що призводить до мембранодеструктивних процесів [112].

Тканина як легень, так і печінки має високу метаболічну активність і, відповідно, значні енергетичні потреби, що визначає її високу чутливість до

гіпоксії [138]. Необхідність корекції метаболічних порушень печінки є очевидною, що потребує розробки нових патогенетичних підходів у комплексній терапії ПП.

Після ураження ГБС печінка може знизити свою кліренсну функцію, підвищити синтез шкідливих речовин і сприяти порушенню регуляції імунної реакції, що призводить до системних ускладнень, таких як коагулопатія, підвищений ризик інфекції, гіпоглікемія, загострення запальних реакцій, енцефалопатія та ураження інших позапечінкових органів, у тому числі ураження легень [145]. У важкохворих з ПП порушення функції печінки є відповідним клінічним станом, що впливає на розвиток, тяжкість, і прогресування ПП [144]. У хворих на ПП і ГРДС дисфункція печінки – основний детермінант смертності. Загально відомо, що цироз та інші хронічні захворювання печінки роблять пацієнтів більш сприйнятливими до розвитку ПП і ГРДС, який негативно впливає на результати пацієнта [142]. Все більше доказів свідчить, що ураження печінки активізує та посилює запалення в легеневому внутрішньосудинному руслі та нижніх дихальних шляхах, що призводить до важливих змін у структурі та функціях легень [145]. Всі ці спостереження свідчать про те, що дисфункція печінки є важливим фактором для розвитку ПП.

Отже, інфекційно-запальні процеси в легенях призводять до порушення функції печінки та сприяють системним змінам, що включають гіпоксемію, активацію системних запальних реакцій та серцево-судинні зміни. Механізми порушення функції печінки у важкохворих пацієнтів з ПП пов'язані з мікробними продуктами, паракринною дією цитокінів та інших медіаторів запалення, гіпоксемією, окислювальним стресом, токсичними сполуками тощо. У свою чергу, дисфункціонування печінки може ускладнити перебіг ПП.

Порушення функції печінки проявляється підвищенням у крові печінкових ферментів (аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТ)) і білірубіну, зниженням рівня альбуміну та факторів згортання крові та/або підвищенням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) [144]. Швидкість кліренсу зеленого індоціаніну використали як динамічний тест для оцінки функціональної здатності

печінки. Хоча тест на індоціаніновий зелений показує стан екскреторної та мікросудинної дисфункції печінки, його клінічне використання має певні обмеження [146]. Підвищення рівня білірубіну в крові пов'язане з високою смертністю у важкохворих. Крім того, у деяких роботах гіпербілірубінемія запропонована як біомаркер ПП і ГРДС і визнано незалежним фактором смертності у хворих на ГРДС [147]. На жаль, ні білірубінемія, ні інші параметри печінки, які зазвичай вимірюються в клінічних умовах, не до кінця вивчені на чутливість і специфічність, які необхідні для раннього виявлення ураження печінки у важкохворих з ПП.

Механізми, за допомогою яких печінка модулює пошкодження легень, включають взаємопов'язані елементи системного та легеневого захисту господаря, запальних реакцій та метаболізму.

Очищення системою мононуклеарних фагоцитів печінки від системної ендотоксемії, бактеріємії, вазоактивних побічних продуктів та прокоагулянтних факторів мононуклеарної системи фагоцитів є основним механізмом поглинання та детоксикації бактерій, грибів, вірусів і відмираючих клітин, що обмежує величину та тривалість інфекцій [45].

Система мононуклеарних фагоцитів печінки виступає як перша лінія захисту в очищенні бактерій і продуктів їх перетворення. Крім поглинання мікробних збудників і продуктів, клітини Купфера також захищають легені та інші позапечінкові органи шляхом видалення змінених тромбоцитів та продуктів внутрішньосудинного згортання [138].

Дисфункція ретикулоендотеліальної системи печінки дозволяє бактеріальним і мікробним продуктам, включаючи так звані патоген-асоційовані молекулярні структури (ПАМС), досягти легень і системного кровообігу, де активуються легеневі та системні запальні реакції. Підвищення рівня в плазмі крові ендотоксинів, ймовірно, кишкового походження, разом із підвищеним рівнем деяких цитокінів у крові хворих на ПП змінюють функції печінки за різними механізмами, включаючи прямий цитотоксичний ефект на альвеолярні епітеліальні та ендотеліальні клітини [134].

Модуляція локальних вроджених імунних реакцій у легенях за допомогою активації рецепторів призводить до ініціації резидентних альвеолярних макрофагів і припливу нейтрофілів, утворення АФК, активації каскадів коагуляції та агрегації тромбоцитів, що сприяє тромбозу легеневих мікросудин та стійкого підвищення легеневого судинного опору [138]. Всі ці механізми змінюють функції альвеолярного ендотелію та епітеліальних клітин і посилюють проникність бар'єру, що призводить до утворення альвеолярного набряку легень і дихальної недостатності, і як наслідок до ГРДС.

Метаболічна інактивація та детоксикація ендогенних медіаторів запалення ГБС має здатність до інактивації та детоксикації прозапальних цитокінів, вазоактивних медіаторів та ейкозаноїдів із системного кровообігу. Видалення всіх цих медіаторів є важливим елементом системної відповіді та захисту легень та інших позапечінкових органів [46]. Як і ендотоксини, підвищення рівня цитокінів (таких як IL-8, IL-1 β , TNF- α , MCP-1) та ейкозаноїдів, отриманих з арахідонової кислоти, які не детоксикуються печінкою, цитотоксично впливають на епітеліальні та ендотеліальні клітини [145].

Печінковий синтез медіаторів запалення може активувати легеневі альвеолярні макрофаги і, як наслідок, посилювати запалення в легенях.

У відповідь на пошкодження, активуються моноклеарні клітини печінки, що посилює вироблення і вивільнення медіаторів запалення, таких як IL-1, IL-6, TNF- α , фактора активації тромбоцитів (PAF) і лейкотрієнів, які потрапляють у системний кровообіг, де вони відіграють важливу роль у взаємодії легень і печінки [139]. Ці медіатори запалення, отримані з печінки, змінюють функцію і структуру легень і певною мірою сприяють пошкодженню легень при активації легеневих альвеолярних макрофагів.

Отже, ураження легень призводить до підвищення в системному кровообігу цитокінів, які впливають на функціональний стан печінки, сприяючи дисфункціонуванню. На такий вплив печінка реагує змінами експресії протеїнів гострої фази, сприяє підвищенню в крові бактеріальних продуктів, прозапальних цитокінів, а також прокоагулянтних та вазоактивних факторів, які потрапляють у

системний кровообіг. Медіатори проявляють шкідливий вплив на печінку, що ініціює запалення та окислювальний стрес як у тканинах печінки, так і легенях. Ці зміни в організмі сприяють пошкодженню печінки, легень і супроводжуються поліорганною дисфункцією при ПП.

Інфекційно-запальне ураження легень сприяє дисфункціонуванню печінки. Гепатотоксичність часто виникає у важкохворих пацієнтів з ПП, що значно впливає на перебіг і прогноз лікування захворювання. У пацієнтів з тяжкою ПП розвиваються множинні дефекти захисту господаря та порушення регуляції запальних реакцій. Печінкова дисфункція, яка розвивається у пацієнтів з ПП, може сприяти розвитку ГРДС. Це пов'язано, перш за все з тим, що печінка регулює захист господаря і модулює системне запалення. Також печінка посилює гострі запальні процеси в легенях при ПП. Хоча стимулювання запалення може бути шкідливим у контексті гострого ураження легень, реакція печінки на запалення є додатковим механізмом захисту. Розуміння складного зв'язку між печінкою та легенями потребує подальших досліджень, щоб покращити клініку пацієнтів та визначити нові діагностичні та терапевтичні варіанти для пацієнтів із ПП або груп ризику.

Враховуючи розвиток метаболічних змін у печінці у хворих ПП, пріоритетним залишається вивчення напрямку змін маркерів функціонального стану органів ГБС, що може лежати в основі «метаболічної корекції» цих станів. Ця обставина визначає актуальність пошуку нових маркерів, які б передбачали функціональний стан ГБС при ПП та сприяли оптимізації патогенетичної терапії, яка б забезпечувала не лише адекватну тканинну перфузію та оксигенацію, а й стабілізувала клітинний метаболізм.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1 Дизайн дослідження. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих

Робота виконана на кафедрі педіатрії № 2 Вінницького національного університету імені М.І. Пирогова на базі пульмонологічного відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань нами протягом 2017-2020 рр. проведено комплексне поглиблене обстеження 378 дітей у віці від 1 місяця до 3 років.

Документами, що використовувались для детального дослідження пацієнтів, були «Медична карта стаціонарного хворого» (форма №003/о) та спеціально розроблена «Індивідуальна карта обстеження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію», яка включала паспортну частину, питання щодо загального, генеалогічного та алергологічного анамнезу, скарг, характеристики перебігу хвороби, даних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень.

Проведення дослідження ґрунтувалося на етичних принципах наукових досліджень з включенням людей (Гельсінська декларація) і положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP - good clinical practice). Дизайн дослідження затверджено комісією з питань етики ВНМУ ім. М.І.Пирогова (протокол № 2 від 10 лютого 2022 року).

Основну групу склали 338 дітей (167 дівчаток та 171 хлопчик) у віці від 1 місяця до 36 місяців (середній вік $12,1 \pm 10,1$), хворих на позагоспітальну пневмонію. З метою виконання порівняльного аналізу результатів обстеження хворих на пневмонію була обстежена група (контрольна) практично здорових 40 дітей, яким було виконано весь комплекс клінічного, біохімічного дослідження,

визначення маркерів синдрому запальної відповіді, а також інструментальних досліджень.

Представлена робота є когортним проспективним дослідженням.

Верифікацію діагнозу позагоспітальної пневмонії проводили згідно рекомендаціям Всесвітньої охорони здоров'я [Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries, 2014]. Алгоритм діагностики ураження гепатобіліарної системи базувався на рекомендаціях ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) [The Health Care Transition of Youth With Liver Disease into the Adult Health System: Position Paper from ESPGHAN and EASLJ Pediatr Gastro Nutr. 2018; 66(6): 976-990].

Відповідно до обраного дизайну дослідження кожен пацієнт повинен був відповідати всім критеріям включення і не мати критеріїв виключення.

Критерії включення:

- діти, хворі на пневмонію віком від 1 місяця до 3 років;
- діти, хворі на пневмонію з середньотяжким та тяжким перебігом;
- діти, що мали легеневі ускладнення;
- діти, що мали позалегеневі ускладнення з боку гепатобіліарної системи;
- інформована згода пацієнта на співпрацю з дослідником в рамках дослідження.

Критерії виключення:

- вік менше 1 місяця чи старше 3 років;
- хворі із вродженими вадами розвитку бронхолегеневої та гепатобіліарної системи, вродженими вадами серця із збагаченням малого кола кровообігу, неврологічними та ендокринними захворюваннями;
- пацієнти, що в катамнезі мали порушення функції гепатобіліарної системи;
- пацієнти з пневмонією легкого ступеню тяжкості;

- діти з іншими пневмоніями (нозокоміальна, вентиляційна, аспіраційна);
- пацієнти з пневмоніями, ускладненими інфекційно-токсичним та септичним шоком;
- пацієнти, що мають позалегеневі ускладнення пневмонії;
- пацієнти з анеміями в катамнезі.

При включенні в дослідження кожної дитини отримували інформовану згоду батьків або законного представника хворого на участь у ньому. Текст інформованої згоди був розроблений локальним незалежним етичним комітетом на підставі біоетичної експеризи.

Розподіл обстежених основної та контрольної груп за статтю наведений в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика обстежених дітей за статтю (n=338)

Стать	Основна група (n=338)		Група контролю (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Дівчата	167	47,5	19	47,5
Хлопчики	171	52,5	21	52,5

Примітка. Статистично значущої різниці встановлено не було.

Згідно даних табл. 2.1, за статтю хворі основної та контрольної груп, включені в дослідження, достовірно не різнилися. Слід відмітити, що в обох групах співвідношення дівчаток та хлопчиків було приблизно 1:1.

Результати аналізу вікової характеристики пацієнтів обстежених груп наведені на рис. 2.1.

Як наведено на рис.2.1, серед обстежених, хворих на пневмонію, переважали діти першого року життя - 74,2 %, в тому числі 13,0 % (n=39) були пацієнти 1 місяця. За віком хворі основної і контрольної груп були співставні.

Діти основної групи знаходились у стаціонарі від 3 до 27 діб (середнє значення ліжкоднів - 10,66 ± 4,92 доби).

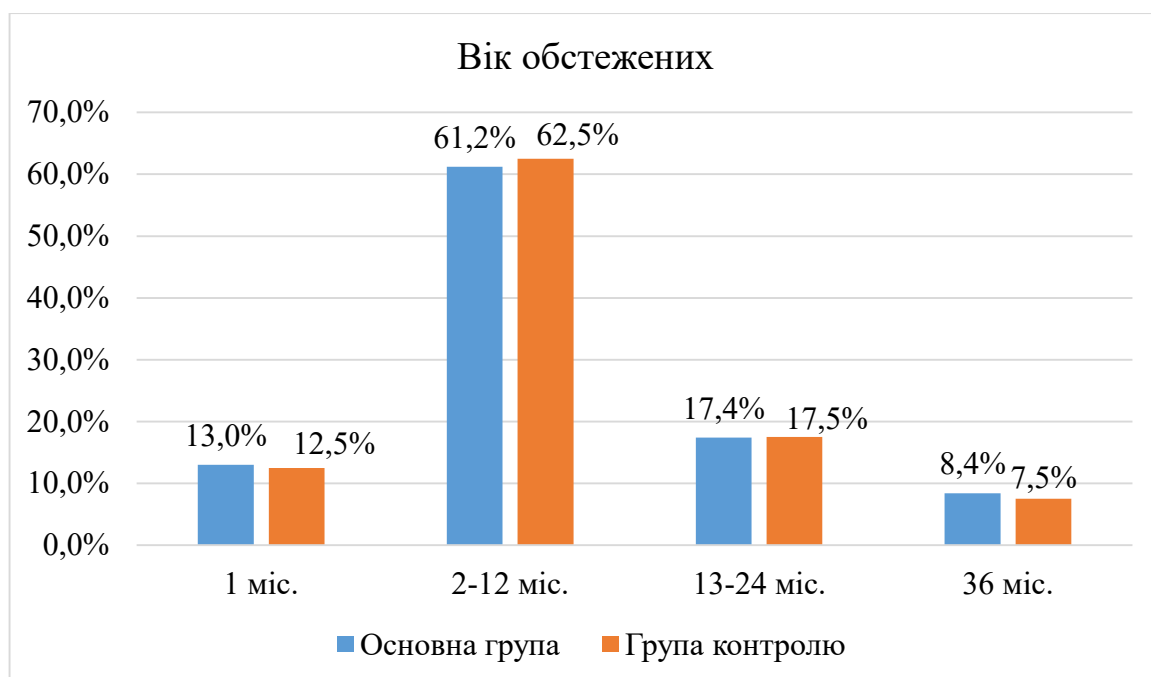


Рис. 2.1 - Вікова характеристика обстежених дітей (n=338).

Результати аналізу основних скарг обстежених пацієнтів з позагоспітальною пневмонією (табл.2.2) свідчать про наявність підвищення температури тіла у 332 дітей (98,2 %), сухого кашлю у 316 дітей (93,5 %), вологого кашлю у 22 дітей (6,5 %), нежиті у 137 дітей (40,5 %), задишки у 97дітей (28,7 %).

Таблиця 2.2

Скарги у дітей, хворих на пневмонію (основна група, n=338)

	Абс.	%
Підвищення температури тіла	332	98,20±0,78*
Сухий кашель	316	93,50±1,34*
Нежить	137	40,50±2,67
Задишка	97	28,70±2,46
Вологий кашель	22	6,50±1,34

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно інших скарг.

У всіх дітей, які перебували під наглядом, захворювання розпочиналося з появи лихоманки та кашлю. Лихоманка мала субфебрильний характер у 88 хворих

(26,0 %), фебрильний – у 183 дітей (54,1 %), піретичний – у 54 пацієнтів (18,0 %), з них 6 обстежених мали температуру тіла вищу за 40 градусів.

При об'єктивному обстеженні у 106 дітей (31,4 %) була документована задишка, 33 пацієнтів (9,8 %) мали тахіпноє. В аускультативній картині у дітей, хворих на пневмонію переважно спостерігалось жорстке дихання – 91,4 % випадків (n=309). Результати аускультативної обстежених, хворих на пневмонію наведені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Аускультативна симптоматика у дітей, хворих на пневмонію (n=338)

Симптом	Абс.	%
Жорстке дихання	309	91,40±1,52*
Ослаблене дихання	61	18,00±2,09
Вологі хрипи	265	78,40±2,24*
Сухі хрипи	100	29,60±2,48

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно інших аускультативних феноменів.

Як наведено в таблиці 2.3, ослаблене дихання мали 61 пацієнта (18,0 %) з позагоспітальною пневмонією. Вологі дрібнопухирчасті хрипи було виявлено під час аускультативної у 78,4 % обстежених (n=265). Майже третина пацієнтів (29,6 %) мали сухі хрипи.

У 87,3 % обстежених (n=295), хворих на позагоспітальну пневмонію була встановлена дихальна недостатність різного ступеню вираженості: I – констатовано у 268 пацієнтів (79,3 %), II – у 67 дітей (19,7 %), III – у 2 (0,7 %) випадках (рис. 2.2).

Звертало увагу, що при об'єктивному обстеженні дітей, хворих на пневмонію, у 23,1 % (78 дітей) під час пальпації було констатовано виступ нижнього краю печінки з-під реберною дуги на 2,5 см, що може свідчити як про вікову норму, так і про враження печінки при пневмонії (рис. 2.3).

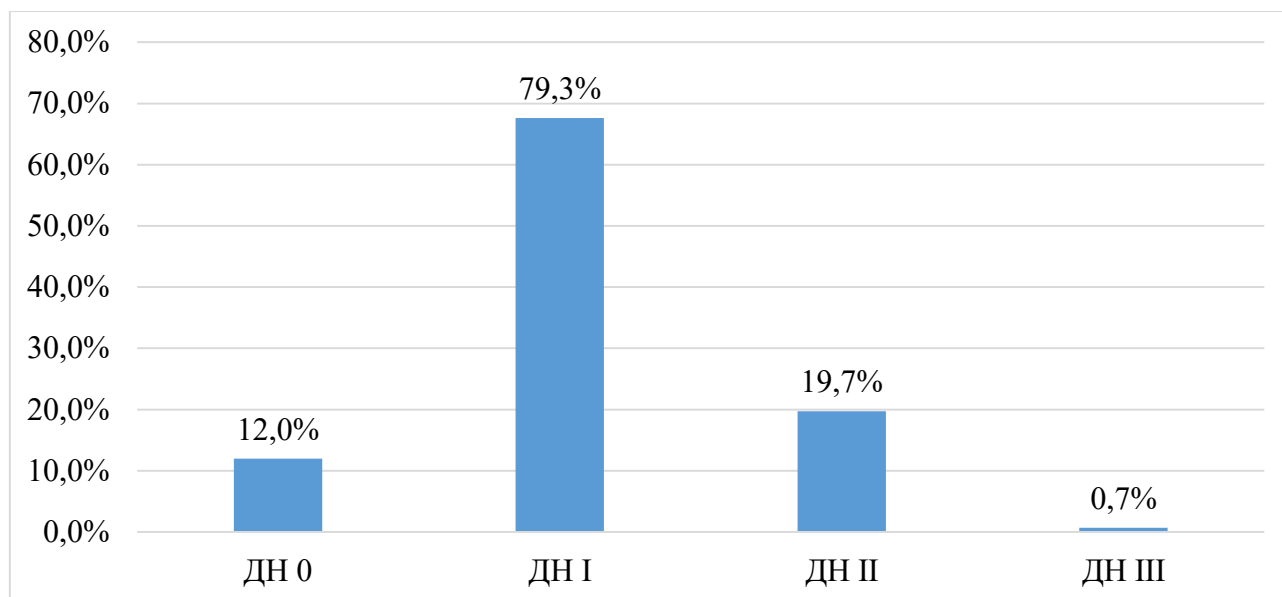


Рис. 2.2 - Ступінь вираженості дихальної недостатності у хворих на позагоспітальну пневмонію (n=338).

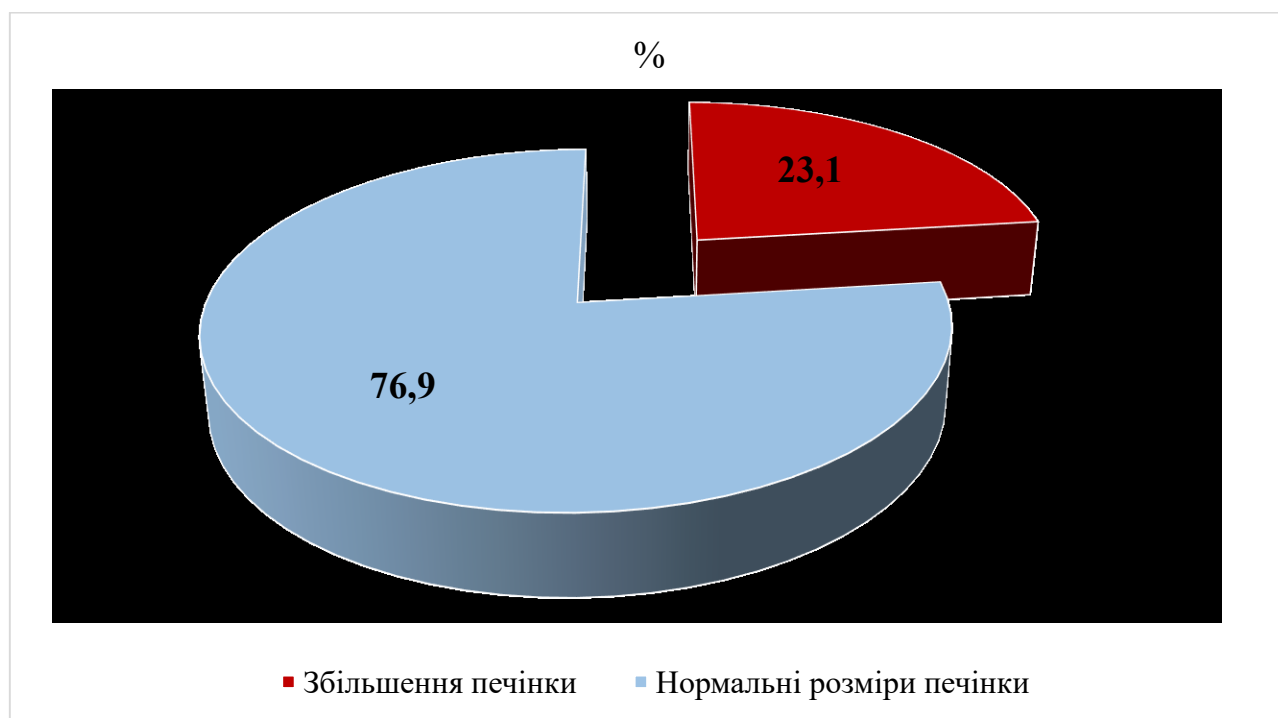


Рис. 2.3 - Наявність збільшення розмірів печінки у обстежених дітей (n=338), за даними пальпації.

Ми проаналізували показники клінічного аналізу периферичної крові у дітей, хворих на пневмонію при госпіталізації, виявлені патологічні зміни наведені у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

**Патологічні зміни клінічного аналізу крові у дітей, хворих на
пневмонію (n=338)**

Патологічні зміни	Абс.	%
Зменшення концентрації гемоглобіну (110 г/л та менше)	34	10,0
Збільшення концентрації гемоглобіну згідно вікових критеріїв	10	3,0
Зменшення кількості еритроцитів ($3,5 \times 10^{12}$ клітин /л та менше)	98	29,0
Зменшення рівня кольорового показника нижче 0,85 (%)	16	4,7
Лейкоцитоз ($12,0 \times 10^9$ клітин/л та більше)	93	27,5
Лейкопенія (нижче $5,5 \times 10^9$ клітин/л та більше)	70	20,7
Збільшення рівня ШОЕ (більше 10 мм/час)	216	63,9

Згідно даних табл. 2.4, найбільш частим (63,9 %) серед патологічних змін клінічного аналізу крові у обстежених дітей основної групи було збільшення рівня ШОЕ. Зменшення кількості еритроцитів діагностували у 98 пацієнтів (29,0 %). Лейкоцитоз був документований у 93 хворих (27,5 %). У 70 дітей (20,7 %) була виявлена лейкопенія. Збільшення рівня швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) мали 216 дітей (63,9 %). Зменшення концентрації гемоглобіну констатовано у 34 дітей (10,0 %) з позагоспітальною пневмонією. Зменшення рівня кольорового показника верифіковано у 16 (4,7 %) обстежених основної групи. Збільшення концентрації гемоглобіну згідно вікових критеріїв мали 10 дітей (3,0 %).

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань, згідно розробленого дизайну дослідження, всім дітям, хворим на пневмонію, при госпіталізації був проведений біохімічний аналіз крові з визначенням рівню С-реактивного білку, аланінтрансферази (АЛАТ), аспартаттрансферази (АсАТ), білірубину та його фракцій, загального білку, результати якого наведені в таблиці 2.5.

Як наведено в табл. 2.5, у всіх (100 %) обстежених дітей основної групи при проведенні біохімічного аналізу крові було ідентифіковано збільшення рівня С-реактивного білку. Збільшення концентрації АсАТ було документовано у 177 хворих

(59,2 %). У 200 дітей (43,2 %) встановлено збільшення концентрації АлАТ. Збільшення рівня білірубину за рахунок непрямой його фракції мали 17 хворих (5,0%).

Таблиця 2.5

Патологічні зміни біохімічного аналізу крові у дітей, хворих на пневмонію (n=338)

Патологічні зміни	Абс.	%
Збільшення рівня С-реактивного протеїну (вище за 5 мг/л)	338	100
Збільшення концентрації АлАТ (вище 22,0 Од/л)	200	43,2
Збільшення концентрації АсАТ (вище 31,0 Од/л)	177	59,2
Збільшення рівня білірубину за рахунок непрямой його фракції (більше 20,0 ммоль/л)	17	5,0

Ми провели порівняльний аналіз рівня середньої концентрації показників біохімічного аналізу крові у дітей основної та контрольної груп, результати якого наведені в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Результати порівняльного аналізу середньої концентрації показників біохімічного аналізу крові у обстежених дітей (n=378)

	Основна група (n=338) M±m	Група контролю (n=40) M±m
С-реактивний білок мг/л	34,43±14,08*	2,7±1,3
АсАТ, Од/л	43,9±34,9*	11,6±3,0
АлАТ, Од/л	25,2±21,9*	5,8±1,7
Білірубін загальний, ммоль/л	13,0±4,7	11,4±2,9
Загальний білок, г/л	63,12±5,4	58,07±3,4

Примітка. *- статистично значуща різниця (p < 0,05).

У всіх дітей (100 %, n=338) основної групи спостереження було встановлено збільшення рівня С-реактивного протеїна, 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 у порівнянні з групою контролю $34,43 \pm 14,08$ та $(2,7 \pm 1,3)$ Од/л відповідно, табл. 2.6. Рівень аланінтрансферази у пацієнтів з позагоспітальною пневмонією коливався від 2,7 до 131,2 Од/л, а середній показник концентрації складав $(25,2 \pm 21,9)$ Од/л і був достовірно ($p < 0,05$) вищим за показник групи контролю – $(5,8 \pm 1,7)$ Од/л (табл. 2.6). Збільшення концентрації АсАТ було документовано у більш, ніж половини (59,2 %) хворих основної групи та варіював від 10,0 Од/л до 304,5 Од/л, а середній показник його концентрації був достовірно ($p < 0,05$) вище у порівнянні з групою контролю $43,9 \pm 34,9$ та $(11,6 \pm 3,0)$ Од/л відповідно, табл. 2.6)

Результати рентгенографічного обстеження легенів дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію представлені у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

Результати рентгенографії грудної клітки обстежених дітей, хворих на пневмонію (n=338)

	Абс.	%
Посилений легеневий малюнок	324	95,9
Вогнищеві тіні	154	45,6
Гомогенне затемнення	179	53,0
Ателектаз	36	10,7

Згідно даних табл. 2.7., у 324 пацієнтів (95,9 %) основної групи при рентгенографічному дослідженні було встановлено посилення легеневого малюнку. Гомогенне затемнення констатовано у 179 дітей (53,0 %). Вогнищеві тіні були виявлені на рентгенограмах 154 обстежених дітей (45,6 %). У 36 дітей (10,7 %) був виявлений ателектаз.

Так, згідно даних клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у 279 обстежених (82,5 %) основної групи була діагностована двобічна позалікарняна пневмонія, у 49 пацієнтів (14,5 %) – правобічна і у 10 дітей (3,0 %) – лівобічна. Сегментарну пневмонію мали 167 пацієнтів (49,4 %), полісегментарну – 164 дитини (48,5 %), та дольову – 7 дітей (2,1 %).

Розподіл пацієнтів основної групи за ступенем тяжкості позагоспітальної пневмонії представлений на рис. 2.4.

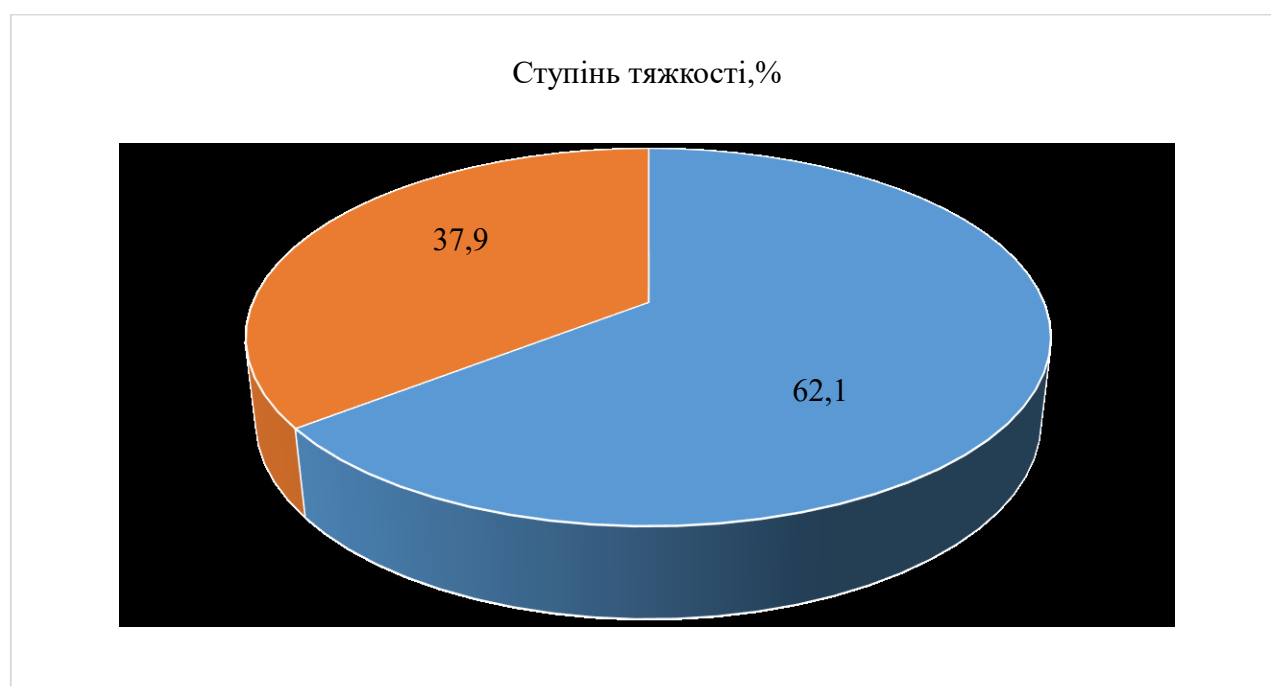


Рис. 2.4 - Розподіл пацієнтів основної групи (n=338) за ступенем тяжкості позагоспітальної пневмонії.

Згідно даних рис. 2.5, переважна більшість (62,1 %, n=210) обстежених дітей основної групи мали тяжкий перебіг позалікарняної пневмонії. У 128 пацієнтів (37,9 %) пневмонія була середнього ступеню тяжкості.

У 37,6 % (n=127) обстежених дітей основної групи були встановлені ускладнення позагоспітальної пневмонії (табл. 2.8).

Найбільш частим ускладненням у обстежених дітей основної групи був абсцес, який діагностували у 46 дітей (13,6 %), ателектаз мали 36 хворих (10,7 %). У 23 дітей (6,8 %) був наявний плеврит.

Звертає увагу, що 2 пацієнтам нашої когорти потребувалось проведення штучної вентиляції легенів.

Таблиця 2.8

Легеневі ускладнення (n=127)

Ускладнення	Абс.	%
Всього	127	37,6
Абсцес	46	13,6
Ателектаз	36	10,7
Плеврит	23	6,8

У структурі супутньої патології дітей, хворих на пневмонію були документовані: залізодефіцитна анемія (D 50 за МКХ 10) – у 67 дітей (19,8 %), білково-енергетична недостатність помірного та слабого ступеню вираженості (E 44) – у 10 дітей (3,0 %), рахіт активний (E 55.0) – у 29 дітей (8,6 %).

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань, згідно розробленого дизайну дослідження, всім дітям, хворим на пневмонію, було проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, а саме акцент робили на дослідження гепатобіліарної системи, результати якого наведені в таблиці 2.9.

Таблиця 2.9

Результати ультразвукової діагностики органів гепатобіліарної системи обстежених дітей, хворих на пневмонію (n=338)

	Абс.	%
Збільшення розмірів печінки	186	55,1
Гіперрефлективна стінка жовчного міхура	281	83,2
Біліарний сладж	41	12,1
Потовщення стінки жовчного міхура	56	16,7

Згідно даних табл. 2.9, 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 наявним потовщення стінки жовчного міхура, що може свідчити про запальний процес цього органу.

2.2 Методи дослідження

У дітей, включених в наше дослідження проведено аналіз скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне та інструментальне обстеження, також ми ми оцінювали фізичний розвиток.

Клінічний діагноз було підтверджено даними лабораторно-інструментальних досліджень.

Клінічні аналізи крові, сечі проводили з використанням загальноприйнятих методик.

При проведенні клінічного дослідження крові визначали кількість гемоглобіну за Салі, проводили підрахунок еритроцитів (Er), досліджували їх морфологію, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за Панченковим, морфологічне дослідження лейкоцитів з підрахунком лейкоцитарної формули, тромбоцитів. Результати гемограм у хворих порівнювали з результатами дослідження показників периферичної крові практично здорових дітей того ж віку.

При проведенні клінічного аналізу сечі враховували добовий діурез, колір, прозорість, реакцію сечі, наявність цукру за допомогою індикатора, питому вагу, вміст білка біуретовим способом, жовчних пігментів способом Розіна (1 % розчин йоду), амілази за Каравесем, виконували мікроскопію нативного препарату та організованого і неорганізованого осаду (солі).

Крім наведених клініко-лабораторних критеріїв для біохімічної оцінки були використані методи визначення С-реактивного білку (СРБ), прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6). Вміст СРБ у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Підвищенням СРБ вважали при значеннях більше 5 мг/л.

З імунологічних методів проводили кількісне визначення інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH (Франція) за загальновизнаною методикою.

Для оцінки синдрому цитолізу ми визначали активність АЛАТ та АсАТ в сироватці крові уніфікованими методами Райтмана.

Оцінюючи синдром холестазу визначали активність ГГТП в сироватці крові за швидкістю вивільнення 4-нітроаніліну з γ -глутамілнітроаніліду, а також білірубину і його фракцій за Єндрашиком.

Синдром печінково-клітинної недостатності оцінювали визначенням вмісту загального білку в сироватці крові (мікробіуретовим методом), протромбінового індексу, білірубину та його фракцій за Єндрашиком.

Вміст секреторного інгібітора протеїнази лейкоцитів (SLPI) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «ELISA» (США) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

2.2.1 Інструментальні методи

За показаннями проводили рентгенологічне дослідження органів грудної клітини за стандартною методикою.

З числа інструментальних методів дослідження використовували дані ультразвукового дослідження органів гепатобіліарної системи.

Бактеріологічне дослідження з виділенням збудників та культивуванням, на поживних середовищах із визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів, у більшості випадків було здійснено згідно чинних методичних рекомендацій. Серед ідентифікованих збудників *Streptococcus pneumonia* – 20 - 22%, *Staphylococcus aureus* -7-9 % , *Haemophilus influenza* – 3,8-6 % , *E. coli* - 4-5 % та інші.

2.2.2 Статстичні методи

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistica» Version 12 (20) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Визначали середню арифметичну величину (M) та стандартну помилку показників (m). У разі якісних ознак визначали частоту прояву (%) та її стандартну помилку (m %). Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, для даних, що наведені у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Мана-Уїтні. Достовірними вважали значення $P < 0,05$. Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена). Для кількісної оцінки подій визначали показник відношення ризиків та його 95% довірчий інтервал. Оцінку ступеня впливу факторних ознак здійснювали за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом 95 %.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в статтях у фахових журналах [241, 242].

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕР УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ПОЗАГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ АКТИВНІСТЮ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

Пневмонія – інфекційне захворювання, пов'язане із проникненням мікроорганізмів у легені. Запальна реакція в паренхімі легень, що виникає при цьому, залежить від кількості та вірулентності інфекційного агента, стану захисних механізмів дихальних шляхів та організму в цілому. Патогенетичними особливостями позалікарняної пневмонії у дітей є розвиток інфекційно-запального процесу, що робить необхідним різнобічне вивчення активності запалення. Проте, до цих пір немає об'єктивних критеріїв його оцінки, доступних для застосування в практиці. 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. Згідно з сучасними уявленнями, печінка в умовах фізіологічної норми, розглядається як імунний орган, збагачений клітинами вродженого (Т-лімфоцити, натуральні кілери) та адаптивного (популяції CD⁴⁺ та CD⁸⁺ Т-клітин, В-лімфоцити) імунітету. Розташовані у печінці популяції лімфоцитів є потужними продуцентами різних медіаторів, які впливають на вроджені та адаптивні імунні реакції. Печінка також відіграє центральну роль у розвитку реакції на запальні сигнали з будь-яких ділянок тіла. На ранніх стадіях позапечінкового запалення цитокіни, що продукуються імунними клітинами, надходять у кровотік та активують гепатоцити, які надалі ініціюють системну гострофазну відповідь на запальний процес, що спостерігається при

позагоспітальній пневмонії. Гепатоцити збільшують продукцію протеїнів гострої фази, а також синтезують ІЛ-6, який на системному рівні посилює запальні реакції. Протеїни гострої фази, що продукуються гепатоцитами, мають пряму ефекторну функцію та відповідають за формування системного запалення, що сприяє знешкодженню патогенів.

Водночас, гострофазна реакція включає низку механізмів для обмеження надмірного запалення, тобто знижується активність нейтрофілів інгібіторами протеази, наприклад α 2-макроглобуліном, пригнічується продукція TNF- α макрофагами завдяки СРБ. Імовірно, підтримка нормального гомеостазу печінки, а також захист організму від патогенів, здійснюються за допомогою запуску печінкою механізмів запалення, які ініціюють, опосередковують та усувають системні та місцеві імунні реакції, сприяючи, в той же час, формуванню патології печінки. Різноманітність популяцій імунних клітин у печінці, поряд з прозапальним потенціалом негемопоетичних клітин, відіграє центральну роль, як у гомеостатичному, так і в патологічному стані печінки. Проте, напрямок цих змін у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією, яка може сприяти дисрегуляційній запальній активності печінки та супроводжуватися формуванням патології цього органу, залишається не вивченим.

3.1 Аналіз біохімічних маркерів активності інфекційно-запального процесу в дітей, хворих на пневмонію, їх взаємозв'язок з показниками цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності

Пневмонія є однією з основних причин дитячої смертності та захворюваності у всьому світі. Вчасна діагностика та визначення причин пневмонії у дітей раннього віку важливі для визначення тяжкості захворювання, реалізації відповідних профілактичних або лікувальних стратегій та розробки більш ефективних заходів. Хоча рентгенологічне дослідження та магнітно-резонансна томографія грудей є перспективними методами для променевої діагностики, проте їх результати у клінічному лікуванні повинні доповнюватися біохімічними

маркерами активності інфекційно-запального процесу [148]. Швидкі, високочутливі, мультиплексні лабораторні тести, проведені у дітей раннього віку можуть не лише лежати в основі ефективного лікування досліджуваної патології, але й попередити ускладнення у більшості дітей з пневмонією, з боку інших органів та систем, зокрема гепатобіліарної системи.

Проблема пошуку маркерів ранньої діагностики у дітей залишається актуальною у зв'язку із зниженням імунологічного захисту пацієнтів, зміною етіологічного спектра збудників і зростанням супутньої патології. Ці фактори можуть лежати в основі збільшення кількості тяжких форм пневмонії та летальних випадків.

В основі патогенезу пневмонії у дітей лежить інфекційно-запальний процес, який індукує специфічну реакцію організму, відому як гострофазна реакція [149]. Проте, до цих пір ще не існує об'єктивних критеріїв його оцінки, доступних для застосування в практиці. Звідси безпосередньо 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 [150, 151].

Дослідження активності запалення за гематологічними критеріями дозволили виявити ряд особливостей відповідної реакції периферичної крові. Встановлено, що у дітей раннього віку з пневмонією спостерігалось підвищення загальної кількості лейкоцитів порівняно із показниками, характерними для здорових дітей (табл.3.1). При чому підвищення кількості лейкоцитів мало пряму залежність від тяжкості захворювання. Так, при середньотяжкій пневмонії рівень лейкоцитів становив $8,93 \pm 0,32\%$, а при тяжкій - $10,9 \pm 0,41\%$, що у 1,9 та у 2,3 рази відповідно перевищувало показник здорових дітей ($4,82 \pm 0,65\%$), $p < 0,05$ (табл.3.1).

Виявлене підвищення рівня лейкоцитів віддзеркалює активність запального процесу в дітей з пневмонією, оскільки різні види лейкоцитів відіграють провідну роль у розвитку запальних процесів у організмі [152]. До фракції лейкоцитів належать лімфоцити (основні клітини імунної системи) і більшість ключових

клітин природженої резистентності (еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги) [153]. Тому, визначення цих показників буде більш інформативним для визначення імунного статусу при інфекційно-запальному процесі в дітей раннього віку з пневмонією.

Таблиця 3.1

Лейкоцитарна формула крові у дітей раннього віку з пневмонією в залежності від ступеня тяжкості захворювання (M ± m)

Показники	Всі хворі, n=338	Ступінь тяжкості		Здорові діти, n=40
		Середній	Тяжкий	
Лейкоцити, ×10 ⁹ клітин/л	9,3±0,25*	8,93±0,32*	10,9±0,41*	4,82±0,65
<i>Показники лейкоцитарної формули</i>				
Еозинофіли, %	1,3±0,12	1,29±0,159	1,34±0,17	1,13±0,11
Нейтрофіли, %	п/я	4,6±0,21*	4,31±0,26*	2,25±0,198
	с/я	43,5±0,98*	43,4±1,67*	31,5±0,35
Моноцити, %	5,96±0,34*	5,49±0,341*	6,95±0,68*	2,57±0,27
Лімфоцити, %	44,6±1,99*	43,1±1,97*	45,37±1,28*	39,5±2,77

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

Аналіз результатів лейкоцитарної формули показав, що у пацієнтів виявлений лейкоцитоз характеризується зсувом формули вліво, тобто підвищенням рівня нейтрофілів. Встановлено, що найвищий рівень нейтрофілів спостерігався при тяжкій формі пневмонії: рівень паличкоядерних нейтрофілів становив (5,07±0,23)%, а сегментоядерних – (44,6±1,25)%, що у 2,3 та у 1,4 рази перевищує показник здорових дітей (табл.3.1). Таке різке підвищення нейтрофільних клітин вказує на інтенсивний розвиток запального процесу, оскільки нейтрофіли рекрутуються за допомогою цитокінів та хемокінів в середовище ураження легень,

де оточують бактеріальний збудник утилізуючи його [154]. Оскільки нейтрофіли належать до ефекторних клітини організму, які здійснюють позаклітинний та внутрішньоклітинний кілінг, то вони можуть відігравати ключову роль в неспецифічному захисті макроорганізму за умов пневмонії. Підвищення популяції нейтрофілів може здійснюватися в основному за рахунок нейтрофілів 1-го типу (N_1) з фенотипом CD49d-CD1b, які продукують IL-12 та CCL3 та нейтрофілів 2-го типу (N_2) з фенотипом CD49d-CD11b, які продукують IL-10 та CCL2 [155].

При пневмонії середнього ступеню тяжкості кількість нейтрофілів підвищується, проте не так суттєво як при тяжкій. Так, при середньотяжкій пневмонії рівень паличкоядерних нейтрофілів підвищувався у 1,9 рази, а сегментоядерних – у 1,4 рази порівняно з групою здорових дітей (табл.3.1). Підвищення нейтрофілів при пневмонії середнього та тяжкого ступеня може відбуватися за рахунок N_2 -нейтрофілів, оскільки ця субпопуляція клітин активується при тяжкому синдромі системної запальної відповіді та, поряд із продукцією IL-10 та CCL2, індукує альтернативний шлях активації макрофагів [156]. Нейтрофіли при взаємодії з бактеріальними субстанціями активуються, при цьому в гранулах цитоплазми накопичуються потужні протеази, збільшується генерація активних форм кисню та оксиду азоту [157]. Тому після ліквідації фагоцитованих бактерій вони гинуть шляхом апоптозу. Поглинання фагоцитованих клітин макрофагами (моноцитами) сприяє зникненню процесу запалення і розвитку реконвалесценції захворювання [158]. У зв'язку з цим, ефероцитоз макрофагами апоптичних нейтрофілів, попереджуючи лізис нейтрофілів, пригнічує імунні реакції та зумовлює активацію протизапальних сигнальних шляхів [159].

Аналіз показників кількості моноцитів в периферійній крові дітей раннього віку з пневмонією показав, що по мірі прогресування захворювання кількість моноцитів підвищувалася: $(5,49 \pm 0,341)\%$ – при пневмонії середнього ступеня і $(6,95 \pm 0,68)\%$ – при пневмонії тяжкого ступеня, що у 2,1 та у 2,7 рази відповідно статистично достовірно перевищувало показник здорових дітей ($p < 0,05$) (табл. 3.1).

Підвищення кількості моноцитів в крові має важливе значення у гальмуванні розвитку запального процесу в організмі, оскільки моноцити, обумовлюючи процеси фагоцитозу, виступають як антигенпрезентуючі клітини. Окрім того, моноцити відіграють провідну роль як в неспецифічній резистентності, так і в специфічній (адаптивній) імунній відповіді [160].

На фоні підвищення рівня нейтрофілів та моноцитів за умов різного ступеню тяжкості пневмонії у дітей, у периферійній крові не змінюється рівень еозинофілів та не суттєво підвищується кількість лімфоцитів. При чому, кількість лімфоцитів підвищується у дітей з пневмонією як середнього, так і тяжкого ступеня (табл. 3.1), що може вказувати на виснаження Т- та В-клітинної ланок імунітету.

Отже, за умов пневмонії у дітей раннього віку в організмі включаються складні каскади імунозапальних реакцій, які призводять до поступового розвитку патологічних проявів. Постійне антигенне напруження може викликати гіперактивацію або виснаження зі сторони ряду систем організму дитини, що відображається у змінах показників імунної системи. Встановлений факт необхідно враховувати під час постановки діагнозу. Здатність збудників пневмонії до персистенції в лейкоцитах та лімфоцитах дозволяє їм з кровотоком потрапляти у різні тканини й органи, викликаючи несприятливі патологічні зсуви [161].

З попередніх результатів видно, що показники лейкоцитарної формули змінюються в залежності від ступеня тяжкості пневмонії, проте відкритими залишаються характер змін лейкоцитарної формули при поєднаній патології – розвитку пневмонії та уражень гепатобіліарної системи.

Аналіз результатів показав, що рівень лейкоцитів однаковою мірою підвищувався у пацієнтів з пневмонією та з супутнім ураженням ГБС та без нього (табл.3.2). При чому, з підвищенням ступеня тяжкості пневмонії підвищується і рівень лейкоцитів (табл. 3.2).

Що стосується показників лейкоцитарної формули, то у пацієнтів з ураженням ГБС знижується рівень еозинофілів порівняно з показниками контролю (табл.3.2). Еозинопенія свідчить про розвиток інфекційно-токсичного процесу в організмі, що зумовлено не лише розвитком пневмонії, але й зниження

детоксикуючої функції печінки. Чим тяжчий перебіг пневмонії, тим еозинопенія посилюється у пацієнтів з ураженнями ГБС: $(0,944 \pm 0,903)\%$ – при середньотяжкій пневмонії та $(0,526 \pm 0,077)\%$ – при тяжкій пневмонії (табл. 3.2). З іншого боку, зниження вмісту еозинофілів може бути зумовлено підвищенням адренкортикоїдної активності, що призводить до затримки еозинофілів у кістковому мозку.

Таблиця 3.2

Лейкоцитарна формула крові у дітей раннього віку з пневмонією в залежності від ступеня тяжкості та наявності ураження гепатобіліарної системи ($M \pm m$)

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

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

У пацієнтів з пневмонією та ураженнями ГБС в 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 (табл.3.2). Щодо сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів, то їхні значення однаковою мірою підвищуються у пацієнтів з ураженнями ГБС та без ураження ГБС (табл.3.2). Очевидно, переважаючим фактором у підвищенні сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів є саме розвиток пневмонії.

Вивчення особливостей перебігу пневмонії у дітей першого року життя (1-12 місяців) та дітей віком 13-36 місяців має велике значення для розуміння розвитку захворювання, своєчасної постановки діагнозу, правильного призначення лікування. При аналізі рівня лейкоцитів у віковій структурі дітей з пневмонією виявлено, що у дітей як першого року життя, так і 2-3 років життя спостерігався виражений лейкоцитоз порівняно із показниками здорових дітей відповідної вікової категорії (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Лейкоцитарна формула крові у дітей з пневмонією в залежності від віку
(M ± m)**

Показники	Вік 1-12 міс.		Вік 13-36 міс.	
	Діти з пневмонією, n=253	Здорові діти, n=26	Діти з пневмонією, n=85	Здорові діти, n=14
Лейкоцити, ×10 ⁹ клітин/л	9,24±0,274*	4,8±0,654	9,45±0,551*	4,3±0,432
<i>Показники лейкоцитарної формули</i>				
Еозинофіли, %	1,36±0,151	1,4±0,121	1,13±0,145	1,3±0,213
Нейтрофіли, %	п/я 4,21±0,233	2,8±0,231	5,77±0,409*	2,2±0,123
	с/я 42,2±1,173*	34,4±0,321	47,5±1,645*	28,1±0,21
Моноцити, %	6,45±0,434*	2,6±0,435	4,49±0,285*	2,2±0,367
Лімфоцити, %	45,7±1,201*	29,6±0,321	41,1±1,59	45,6±1,67

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

Аналіз лейкоцитарної формули показав, що у дітей першого року життя підвищувалися рівні: сегментоядерних нейтрофілів у 1,2 рази – $(42,2 \pm 1,173)\%$ порівняно зі здоровими дітьми $(34,4 \pm 0,321)\%$ ($p < 0,05$); моноцитів у 2,4 рази – $(6,45 \pm 0,434)\%$ порівняно з показником $(2,6 \pm 0,435)\%$ – у здорових дітей; лімфоцитів у 1,5 рази – $(45,7 \pm 1,201)\%$ порівняно з показником $(29,6 \pm 0,321)\%$, характерного для здорових дітей (табл. 3.3).

Щодо пацієнтів з пневмонією віком 13-36 місяців, то у цієї групи підвищувався рівень паличкоядерних нейтрофілів – у 2,6 рази, сегментоядерних нейтрофілів – у 1,7 рази, моноцитів – у 2,1 рази порівняно з показниками здорових дітей (табл.3.3). На тлі підвищення рівня нейтрофілів та моноцитів не спостерігається змін у рівні лімфоцитів (табл. 3.3).

Такі зміни лейкоцитарної формули у дітей віком 1-12 місяців пов'язані з тим, що в імунитеті переважають супресорні впливи, а пасивний гуморальний імунитет обумовлений материнськими антитілами. Тому, при підвищенні рівня лімфоцитів за умов пневмонії може відзначатися функціональний дисбаланс Т-лімфоцитів, а супресорна функція реалізуватиметься не тільки CD8-клітинами, але й зрілими тимоцитами. У дітей віком 13-36 місяців відбувається катаболізм материнських антитіл, при цьому супресорна спрямованість імунних реакцій зберігається при наявності вираженого лімфоцитозу, який спостерігається у дітей віком 1-12 місяців. На більшість антигенів розвиватиметься первинна імунна відповідь з виробленням IgM без формування імунологічної пам'яті [162]. У дітей другого-третього років життя рівень лімфоцитів не змінюється, очевидно через те, що в цей період вже можливе утворення власних IgG. Супресорна спрямованість імунологічних механізмів починає змінюватися хелперною, система місцевого імунітету не розвинена [163]. Ці зміни необхідно враховувати при виборі тактики лікування цих груп пацієнтів.

Аналізуючи показники лейкоцитарної формули у дітей з пневмонією різних вікових груп в залежності від наявності або відсутності уражень ГБС, встановлено, що за умов ураження ГБС в крові знижується рівень еозинофілів у 2,8 рази у дітей з пневмонією віком 1-12 місяців та у 1,5 рази у дітей віком 13-36 місяців (табл. 3.4).

Як видно з результатів, еозинопенія більшою мірою виражена у дітей першого року життя з пневмонією та ураженнями ГБС. Водночас, підвищення паличкоядерних нейтрофілів спостерігається у дітей з пневмонією та ураженнями ГБС віком 13-36 місяців. Підвищення сегментоядерних нейтрофілів спостерігається у дітей з ураженнями ГБС обох вікових груп (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Лейкоцитарна формула крові у дітей з пневмонією в залежності від віку та наявності уражень гепатобіліарної системи (M ± m)

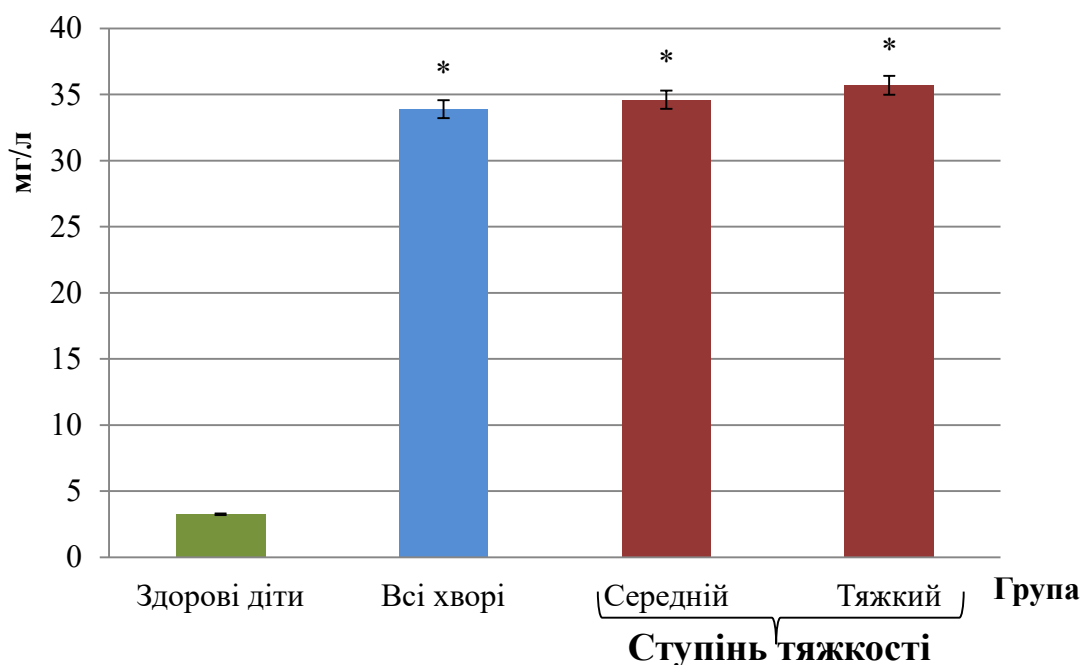
Показники	Вік 1-12 міс.			Вік 13-36 міс.			
	Діти з пневмонією, n=253		Здорові діти, n=26	Діти з пневмонією, n=85		Здорові діти, n=14	
	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС		З ураженням ГБС	Без ураження ГБС		
Лейкоцити, ×10 ⁹ кл/л	9,03± 0,826*	10,2± 0,99*	4,8± 0,654	11,13± 1,23*	9,36± 0,93*	4,3± 0,432	
<i>Показники лейкоцитарної формули</i>							
Еозинофіли, %	0,5± 0,084*	1,48± 0,473	1,4± 0,121	0,88± 0,094*	1,5± 0,445	1,3± 0,213	
Нейтрофіли, %	п/я	3,4± 0,31	3,83± 0,87	2,8± 0,231	5,52± 0,62*	4,66± 0,97	2,2± 0,123
	с/я	51,7± 3,4*	39,38± 3,69	34,4± 0,32	49,8± 2,58*	47,3± 3,86*	28,1± 0,21
Моноцити, %	4,95± 0,555	8,333± 0,45*	2,6± 0,435	4,28± 0,537	5,61± 0,66*	2,2± 0,367	
Лімфоцити, %	47± 4,05*	38,95± 3,69*	29,6± 0,32	39,44± 2,536	40,94± 3,95	45,6± 1,67	

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

Підвищення кількості лімфоцитів більшою мірою виражене у дітей з пневмонією віком 1-12 місяців, як з ураженням, так і без ураження ГБС (табл. 3.4).

Іншими неспецифічними біохімічними показниками крові, які вказують на співвідношення фракцій протеїнів та слугують непрямую ознакою інфекційно-запального процесу в дітей, хворих на пневмонію, є протеїни запального процесу. Протеїни гострої фази запалення характеризуються неспецифічністю стосовно першопричини запалення, але при цьому демонструють високу чутливість концентрацій в крові та масивність інфекційного процесу, що визначає їх діагностичну та прогностичну цінність [17]. Одним із найбільш вивчених гострофазових протеїнів є С-реактивний білок (СРБ), визначення якого широко використовують в клінічній практиці. Це пов'язані з доступністю його визначення, в тому числі кількісним способом, практично в будь-якому лікувальному закладі.

Під час аналізу отриманих результатів виявлено, що при пневмонії у крові дітей підвищувався рівень СРБ, який залежить від тяжкості захворювання (рис. 3.1).



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

Рис. 3.1 - Вміст С-реактивного білку в крові дітей хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від ступеню тяжкості захворювання.

Так, встановлено, що у хворих дітей з середньотяжким перебігом пневмонії вміст СРБ в крові становив $(34,6 \pm 2,738)$ мг/л, що у 10,6 рази перевищує показник здорових дітей, а в групі пацієнтів з тяжким ступенем пневмонії цей показник становив $(35,7 \pm 2,17)$ мг/л, що в 11 разів перевищує показник групи контролю ($p < 0,05$) (рис. 3.1).

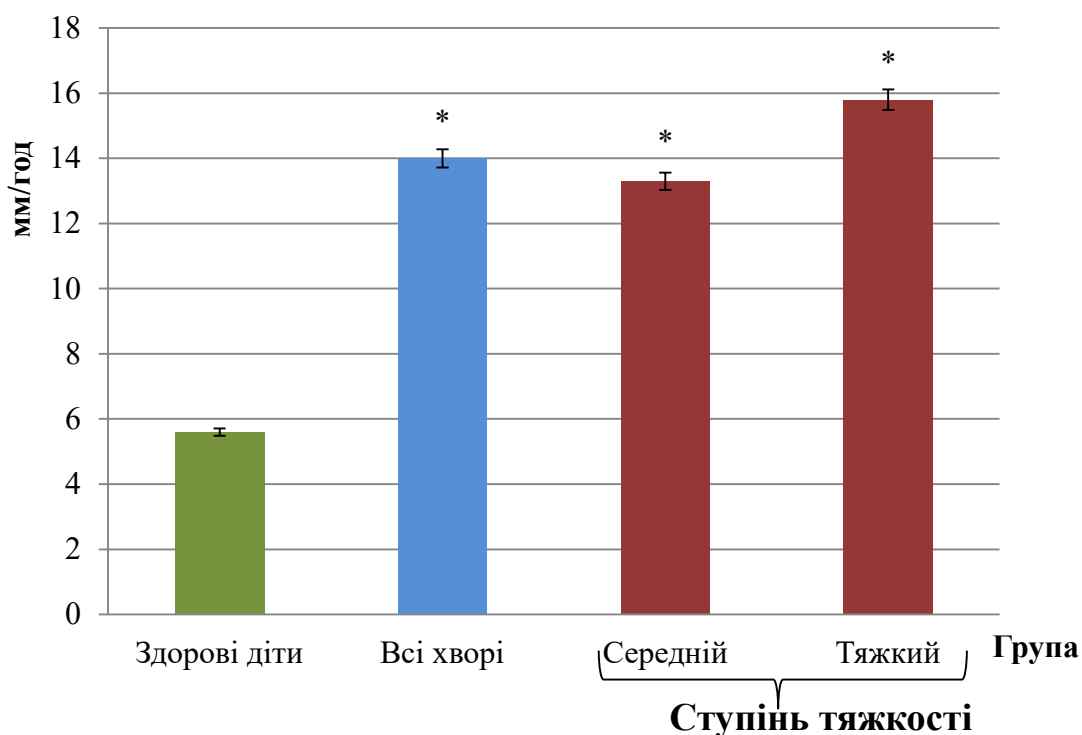
Встановлений факт є важливим діагностичним аспектом використання СРБ при пневмонії, оскільки білок гострої фази запалення з'являється в крові в значних концентраціях набагато раніше до появи антитіл. Більше того, критично значущим є і зміна вмісту в крові СРБ при стиханні запального процесу, коли концентрація його значимо зменшується протягом 4-9 год [165].

Підвищення концентрації СРБ в крові може супроводжуватися тим, що буде адсорбуватися на поверхні еритроцитів і знижувати їх заряд та відштовхування один від одного. Такі зміни в організмі хворого сприятимуть утворенню "монетних стовпчиків" і прискореному осіданню еритроцитів. Щоб перевірити це припущення нами досліджено показник ШОЕ у дітей з пневмонією з різним ступенем тяжкості.

ШОЕ – один із неспецифічних лабораторних показників крові, який може слугувати непрямую ознакою патологічного запального процесу та відображати співвідношення фракцій білків плазми.

Аналіз проведених досліджень показав, що середній показник ШОЕ у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію у 2,5 рази перевищує показник здорових дітей (рис. 3.2). При чому по мірі підвищення ступеня тяжкості пневмонії цей показник зростає і в пацієнтів з тяжким ступенем пневмонії досягає $(15,8 \pm 1,17)$ мм/год, що у 2,8 рази перевищує показник здорових дітей раннього віку ($p < 0,05$) (рис. 3.2).

Встановлене нами підвищення показника ШОЕ, що характерне для інфекційно-запального процесу нижніх дихальних шляхів, імовірно, залежить не лише від підвищення рівня СРБ, але й інших протеїнів крові – збільшення вмісту фібриногену, γ -глобулінів, α_2 -макроглобуліну і гаптоглобіну, що переважно спостерігається при середньому або тяжкому перебігу захворювання [166].



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

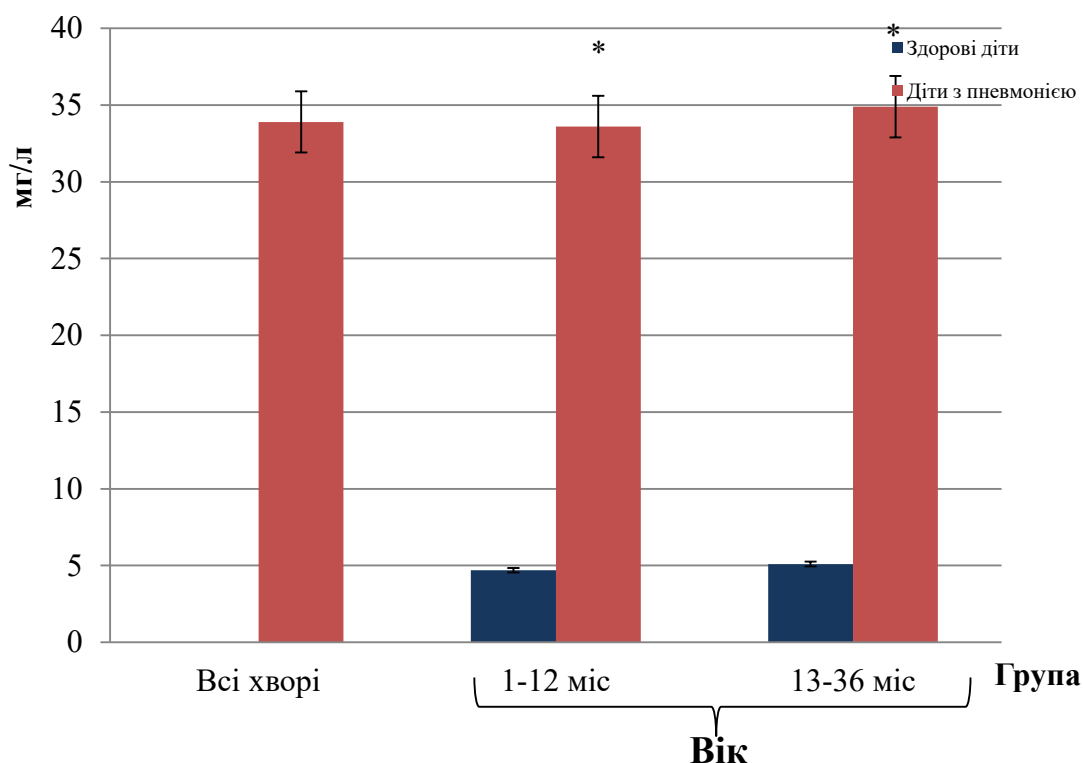
Рис. 3.2 - Швидкість осідання еритроцитів крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від ступеню тяжкості захворювання.

Отже, за умов позагоспітальної пневмонії спостерігається виражене підвищення СРБ крові, рівень якого підвищується по мірі тяжкості перебігу захворювання. 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 тяжчому перебігу захворювання.

Під час вивчення особливостей запального процесу в дітей необхідно враховувати вікові особливості, оскільки у дітей першого року життя тільки починає встановлюватися імунна реактивність. Тому, необхідно знати вікові особливості реагування організму на запальний процес залежно від віку.

Результати досліджень показали, що у дітей першого року життя, хворих на пневмонію, рівень СРБ в плазмі крові знаходився на рівні $(33,65 \pm 0,912)$ мг/л та не

відрізнявся від показника, характерного для дітей віком 13-36 місяців, у яких СРБ становив $(34,94 \pm 1,495)$ мг/л (рис. 3.3).



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

Рис. 3.3 - Вміст С-реактивного білку в крові дітей хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від віку

Рівень СРБ не є специфічним показником, який дозволяє проаналізувати запальний процес у дітей 1-го та 2-3 років життя. Проте, цей показник у дітей віком 1-12 місяців у 7,1 рази, а у дітей віком 13-36 місяців у 6,8 рази перевищував відповідний показник здорових дітей ($p < 0,05$) (рис.3.3).

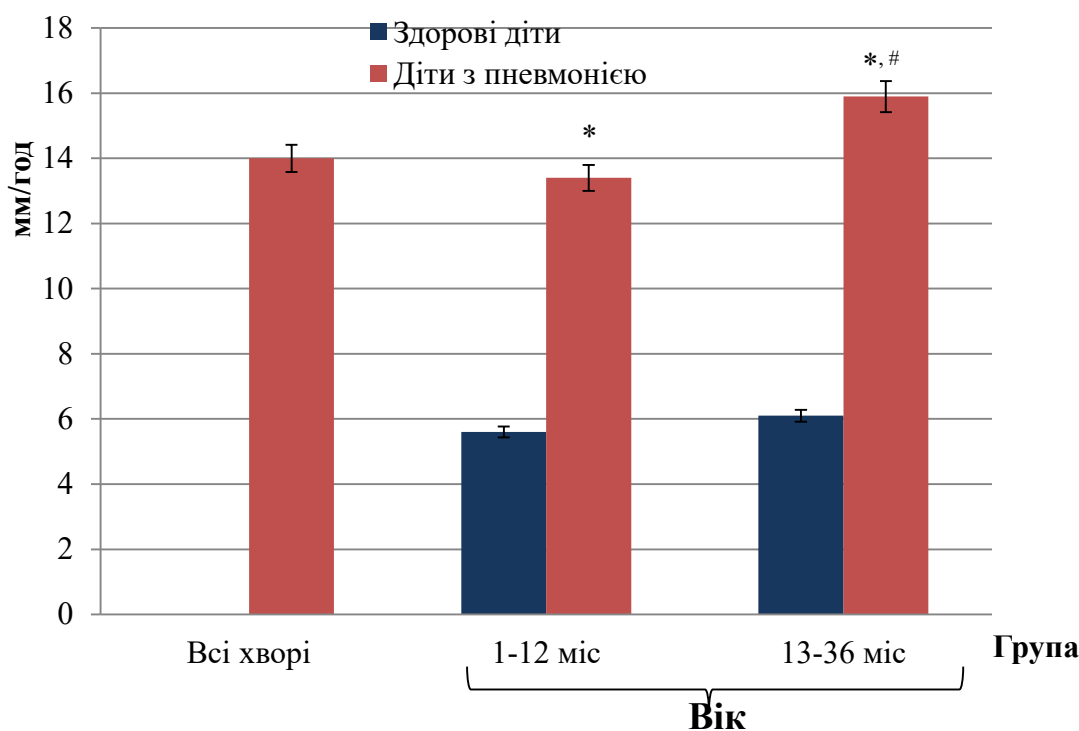
Підвищення СРБ може мати важливе значення у захисті організму дітей раннього віку від інфекційно-запального процесу, що спостерігається при пневмонії. СРБ, будучи одним з ключових компонентів гуморального вродженого імунітету, активує моноцити, стимулює експресію молекул адгезії VCAM-1, ICAM-1, E-селектину на поверхні ендотеліоцитів, сприяючи опсонізації мікроорганізмів і їх фагоцитозу. Ключовим ефектом СРБ є активація білка C3

компонента системи комплементу. В основі цього процесу лежить розпізнавання і зв'язування фрагментів фосфоетаноламіну і фосфохоліну, які наявні в поверхневому апараті збудника. СРБ, поряд з Ig M і сироватковим амілоїдом P, здатний до розпізнавання патогенних мікроорганізмів і участі в активації комплементу [167, 168]. Також СРБ відіграє ключову роль у видаленні з організму продуктів пошкодження власних тканин, що реалізується через зв'язування з структурними елементами клітинних мембран, зокрема фосфатидилхоліном. Ці елементи в нормі знаходяться всередині клітини, а при вираженій альтерації, апоптозу і некрозу вивільнюються назовні в міжклітинний простір [169].

СРБ, окрім вищеописаної активації комплементу за класичним шляхом (за рахунок зв'язування з фактором H), здатний активувати компоненти системи комплементу за альтернативним шляхом. Тому, підвищення СРБ свідчить не лише про розвиток інфекційно-запального процесу при пневмонії, але й відіграє важливу роль у захисті організму дітей раннього віку.

На відміну від СРБ у дітей з пневмонією спостерігається підвищення ШОЕ залежно від віку. Так, у дітей з пневмонією віком 13-36 місяців рівень ШОЕ становить $(15,9 \pm 0,98)$ мм/год, що у 1,2 рази перевищує показник групи дітей з пневмонією першого року життя з показником ШОЕ – $(13,4 \pm 0,757)$ мм/год ($p < 0,05$) (рис. 3.4).

Оскільки агрегація еритроцитів залежить від їх електричних властивостей і протеїнового складу плазми крові, то підвищення ШОЕ у дітей з позагоспітальною пневмонією віком 13-36 місяців, очевидно, пов'язано з синтезом інших білків гострої фази, окрім СРБ, який однаковою мірою підвищується в обох досліджуваних групах. Так, ступінь агрегації еритроцитів (а, отже, і ШОЕ) підвищується при збільшенні концентрації, як СРБ, так і гаптоглобіну, фібриногену, феритину, альфа-1 антитрипсину, церулоплазміну, імуноглобулінів тощо [170]. Оскільки у дітей 2-3 років життя імуноглобулінів синтезується більше, ніж у дітей першого року, то цей факт може бути однією із причин підвищення ШОЕ у цієї вікової групи дітей порівняно із хворими дітьми віком 1-12 місяців.



Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи дітей віком 1-12 місяців, $p < 0,05$.

Рис. 3.4 - Швидкість осідання еритроцитів крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від віку.

Отже, СРБ, як й інші протеїни гострої фази запалення, характеризується неспецифічністю стосовно першопричини запалення, але при цьому демонструє високу чутливість концентрації в крові, корелюючи з тяжкістю захворювання, масивністю пошкодження, що визначає його діагностичну та прогностичну цінність. Іншою перевагою СРБ, як клінічного показника, є доступністю його визначення.

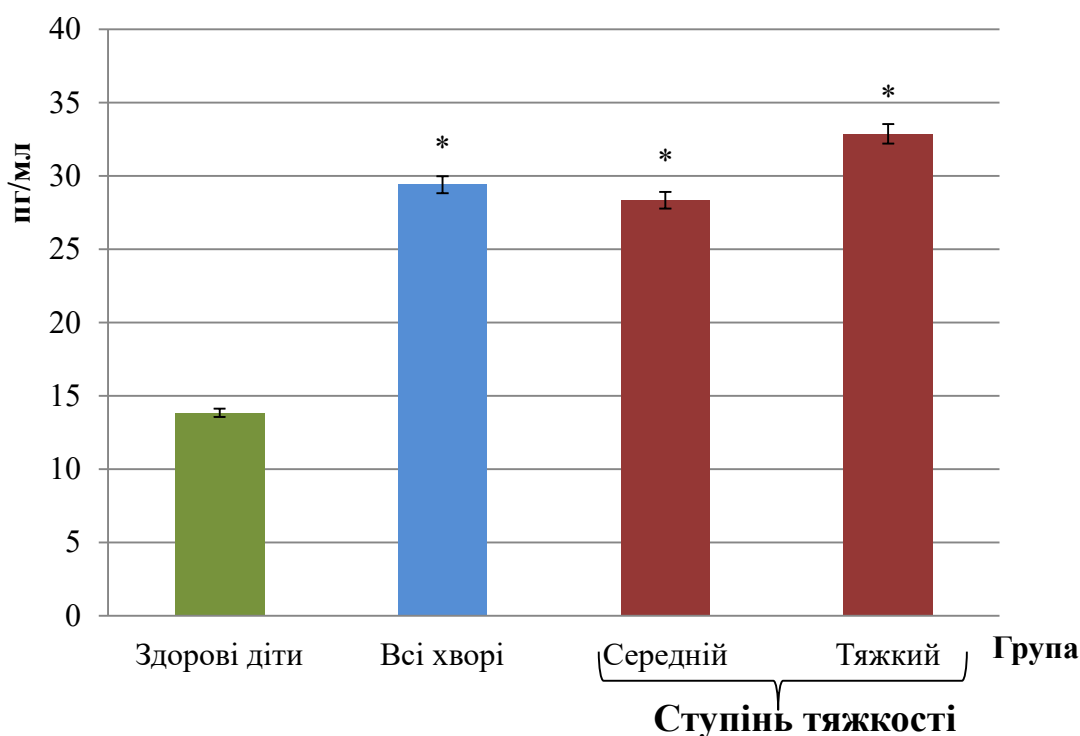
Реакції гострої фази розвиваються при пошкодженні в гострий період і особливо в тих випадках, коли пошкодження призводить до активації імунітету та розвитку запалення. У всіх цих випадках посилюється вивільнення групи цитокінів, що утворюються при розвитку місцевої запальної реакції. Прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, IL-8, фактор некрозу пухлин (TNF) α та ін.) здатні утворюватися багатьма клітинами, серед яких найбільшу роль відіграють

макрофаги. Ці цитокіни, діючи на клітини-мішені різних органів, змінюють їх функцію. У разі якщо місцева запальна реакція виявляється недостатньою, підключаються загальні реакції організму. Тому, активація реакції гострої фази – один із неспецифічних захисних механізмів в організмі дітей раннього віку, хворих на пневмонію. Окрім того, зростання концентрації СРБ пов'язано зі збільшенням його синтезу гепатоцитами, і меншою мірою нейронами, моноцитами, лімфоцитами, макрофагами альвеол і нирковими структурами [171]. Синтез СРБ відбувається під дією прозапальних цитокінів – TNF- α , IL-1, IL-6, тобто цитокінів, які виробляються в перші хвилини розгортання запальної реакції і можуть слугувати надійним діагностичним критерієм інфекційно-запального процесу в дітей раннього віку, хворих на пневмонію [172]. З іншого боку, надмірний синтез прозапальних цитокінів може провокувати патологічні процеси в інших органах. Провідне місце серед прозапальних цитокінів належить IL-1, який продукується макрофагами, меншою мірою фібробластами, дендритними клітинами, ендотелієм і стимулює еміграцію поліморфноядерних лейкоцитів з кісткового мозку [173].

Результати проведених досліджень показали, що у дітей раннього віку з пневмонією у крові значно підвищувався рівень IL-1, який досягав значення $(28,3 \pm 0,74)$ пг/мл, що у 2,2 рази перевищувало показник здорових дітей ($p < 0,05$) (рис. 3.5).

Дослідження рівня IL-1 в крові пацієнтів з різним ступенем тяжкості пневмонії показало, що досліджуваний показник підвищувався з тяжкістю захворювання. Встановлено, що у пацієнтів з середньотяжким ступенем, рівень IL-1 становив $(28,35 \pm 0,641)$ пг/мл, у пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії – $(32,87 \pm 0,472)$ пг/мл (рис.3.5), що може супроводжуватися ускладненнями зі сторони інших органів. Так, клітинами-мішенями дії IL-1 є гепатоцити, кісткові клітини, міоцити, синовіоцити, лімфоцити, нейроцити [174]. IL-1 здатний викликати екзоцитоз лізосомальних ферментів і вільних радикалів фагоцитами; підвищувати синтез колагену; підсилювати проліферацію фібробластів; індукувати синтез колагеназ і активатора плазміну в тканинах. Досліджуваний інтерлейкін стимулює дегрануляцію тучних клітин зі вивільненням медіаторів запалення,

активує продукцію простагліцину та стимулює утворення гепатоцитами білків гострої фази, у результаті чого він проявляє прозапальну й пірогенну дію [173].



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

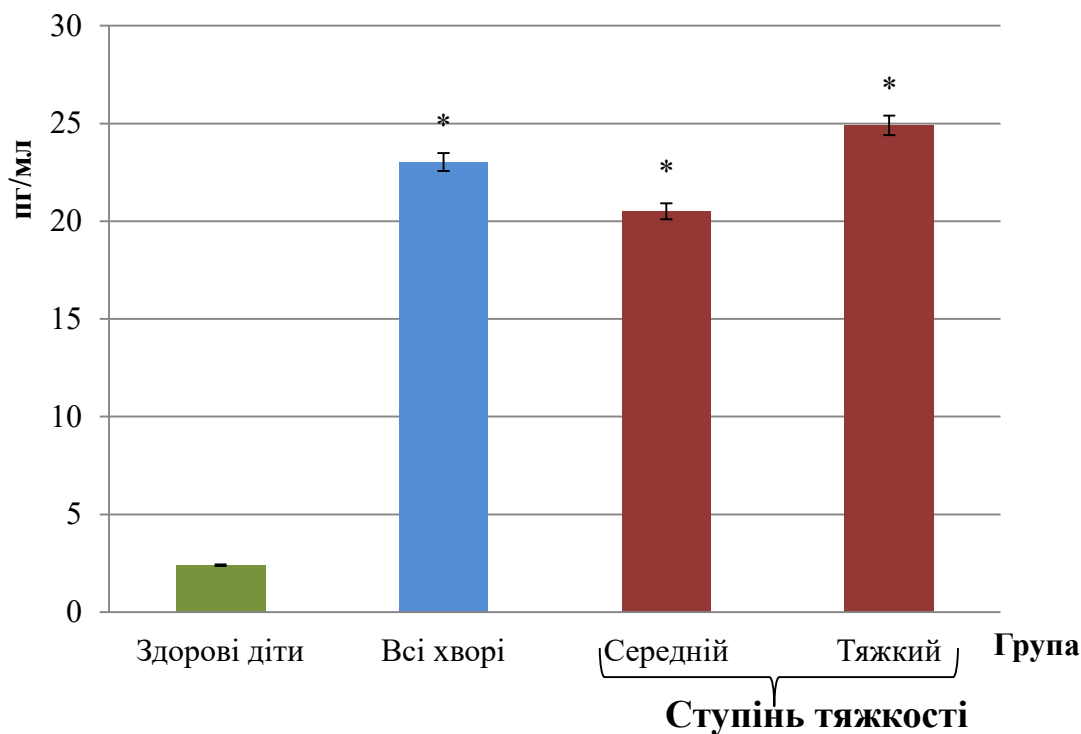
Рис. 3.5 - Вміст інтерлейкіну 1 в крові дітей хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від ступеню тяжкості захворювання.

Дія ІЛ-1 універсальна і є стартовим моментом запуску будь-якого інфекційно-запального захворювання. Вважають, що характерні для ранніх етапів захворювання симптоми (головний біль, біль у м'язах і суглобах, сонливість, лихоманка, лейкоцитоз і збільшення вмісту білків, в тому числі імуноглобулінів) пояснюється саме дією ІЛ-1 [174].

Підвищення рівня ІЛ-1 може індукувати синтез інших «прозапальних» цитокінів, таких як TNF- α і ІЛ-6.

Аналізуючи рівень ІЛ-6 в крові дітей раннього віку з пневмонією, нами встановлено його підвищення порівняно з показником, характерним для здорових дітей (рис. 3.6). По мірі збільшення ступеня тяжкості захворювання рівень ІЛ-6 в

сироватці 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 рази перевищувало відповідний показник здорових дітей (рис. 3.6).



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

Рис. 3.6 - Вміст інтерлейкіну 6 в крові дітей хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від ступеню тяжкості захворювання.

Підвищений рівень ІЛ-6, що виробляється лейкоцитами, індукує запальну реакцію в організмі, яка найбільше виражена у дітей з тяжким перебігом пневмонії. Досліджуваний інтерлейкін стимулює диференціювання Т-лімфоцитів в прозапальні Th-лімфоцити і пригнічує диференціювання в протизапальні регуляторні Т-лімфоцити. Завдяки своїм прозапальним властивостям ІЛ-6 запускає синтез білків гострої фази в печінці. Окрім того, ІЛ-6 необхідний для диференціювання фолікулярних Th-лімфоцитів, В-лімфоцитів і утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів [175].

Оскільки ІЛ-1 стимулює вироблення ІЛ-6, а останній функціонує як

регулятор різноманітних «нормальних» і патологічних біологічних процесів, пов'язаних з локальним і системним запаленням, з метаболізмом, то доречно проаналізувати їхнє значення у пацієнтів з пневмонією в залежності від наявності чи відсутності уражень ГБС.

Результати проведених досліджень показали, що у пацієнтів з ураженнями ГБС у крові значно підвищується рівень ІЛ-1 та ІЛ-6. Так, рівень ІЛ-1 у пацієнтів з пневмонією середнього ступеня тяжкості у 11,4 рази, а у хворих тяжкою пневмонією у 12,1 рази перевищує показник здорових дітей (табл. 3.5). Підвищення спостерігалось і для рівня ІЛ-6, значення якого у 1,6 рази та у 1,9 рази перевищувало показник контролю при середньому та тяжкому ступеню пневмонії відповідно (табл. 3.5). Імовірно, ураження печінки додатково стимулює синтез прозапальних цитокінів в організмі, що є маркером розвитку інфекційно-запального процесу в організмі (табл. 3.5). 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 тяжкій пневмонії (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники активності інфекційно-запального процесу, в залежності від ступеню тяжкості захворювання та наявності уражень гепатобіліарної системи ($M \pm m$)

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

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

У пацієнтів з пневмонією, але без ураження ГБС рівні ІЛ-1, ІЛ-6 та СРБ також підвищуються з тяжчим перебігом пневмонії, проте не досягають значень пацієнтів, у яких, поряд з пневмонією, спостерігалось ураження гепатобіліарної системи (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники активності інфекційно- запального процесу, в залежності від віку та наявності уражень гепатобіліарної системи ($M \pm m$)

Всі хворі, n=338					Здорові діти, n=40
Показники	Вік 1-12 міс		Вік 13-36 міс		
	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	
ІЛ-1 (пг/мл)	29,16±1,536*	26,65±1,41*	27,56±1,465*	25,74±1,52*	2,4±0,332
ІЛ-6 (пг/мл)	24,37±1,986*	23,7±2,145*	22,16±2,32*	21,06±2,01*	13,8±0,654
С-реактивний білок(мг/л)	38,41±2,962*	38,33±3,12*	33,72±3,01*	34,94±2,99*	5,6±0,451

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

При порівнянні рівня цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 в крові дітей з пневмонією різних вікових груп встановлено, що у дітей першого року життя (1-12 місяців) рівні ІЛ-1 та ІЛ-6 вищі, ніж у дітей віком 13-36 місяців (рис. 3.6).

Вищий рівень ІЛ-1 та ІЛ-6 в крові дітей першого року життя запускає інтенсивну імунну відповідь на можливі умови гострої гіпоксії, що спостерігаються при пневмонії. Це може бути пусковим фактором запально-деструктивних реакцій, що призведе до появи ускладнень в ранньому періоді адаптації немовлят і може бути прогностичним критерієм можливих ускладнень у цієї групи пацієнтів.

Встановлено, що у пацієнтів з пневмонією рівні ІЛ-1, ІЛ-6 та СРБ в крові дітей

з ураженнями ГБС вищі порівняно з пацієнтами, у яких не було виявлено порушень ГБС (табл. 3.6). Підвищенні рівні цитокінів можуть вказувати на інтенсивність імунологічних реакцій та більш виражені реакції системного запалення. Це пов'язане з тим, що первинне виділення цитокінів та хемокінів необхідно для залучення нейтрофілів і моноцитів в місце запалення. IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF α та інші цитокіни активують ендотеліальні клітини, в результаті чого підвищується експресія молекул адгезії на поверхні останніх [26, 27]. Нейтрофіли фагоцитують бактерії, виділяють вільні радикали і протеолітичні ферменти, синтезують цитокіни і хемокіни, залучаючи з кровоносного русла нові нейтрофіли і моноцити [176]. Макрофаги важливі для контролю протікання імунної реакції, переключення стадій імунної відповіді, здійснення ефективного фагоцитозу. Активна імунна реакція макрофагів підтримується Т-хелперами 1-го типу (Th1). Активація Т-хелперів за типом Th1 обумовлена IL-1, який інтенсивно секретується на ранніх стадіях запалення. Th1 підтримують клітинний імунітет, виділяючи інтерферон гамма (IFN- γ), який є основним активатором макрофагів, а також секретують IL-2 і TNF α . Макрофаги, активовані IFN- γ , максимально проявляють цитотоксичні властивості. Специфічні класи лімфоцитів також беруть участь у розвитку гострого запалення. НК-клітини переважно беруть участь в імунних реакціях, пов'язаних з внутрішньоклітинними агентами [176].

Отже, підвищення циркулюючих пулів досліджуваних цитокінів IL-1 та IL-6 пов'язано з розвитком системної запальної реакції у відповідь на мікробну інвазію. Досліджувані інтерлейкіни, зокрема IL-1, беруть участь практично у всіх етапах імунної відповіді, сприяють активації клітин у вогнищі запалення, посилюють продукцію інших цитокінів та простагландинів, синтез колагену і фібронектину, стимулюють фагоцитоз, генерацію супероксидного радикала, викликають дегрануляцію тучних клітин. Все це сприяє розвитку ексудативної і проліферативної складових запальної реакції [177]. У дітей першого року життя прозапальні цитокіни відіграють важливу роль в запуску адаптивної імунної відповіді, а також в регуляції кількості та функціональної активності клітин-ефекторів: нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів.

Наступним етапом нашої роботи стало визначення показників інфекційно-запального процесу залежно від статі. Результати проведених досліджень показали, що різниці у рівні лейкоцитів та показників лейкоцитарної формули між хлопчиками та дівчатками раннього віку не виявлено.

Подібно до рівня лейкоцитів, між хлопчиками та дівчатками не виявлено різниці і у показниках активності інфекційно-запального процесу, оскільки рівень ІЛ-1, ІЛ-6 та показника СРБ однаковою мірою підвищувалися як у хлопчиків, так і у дівчаток з пневмонією порівняно із відповідними показниками здорових хлопчиків і дівчаток. Однак, як у хлопчиків, так у дівчаток із ураженнями ГБС показники ІЛ-1, ІЛ-6 та СРБ були вищими за показники пацієнтів відповідних груп, у яких не спостерігалось ураження ГБС.

Отже, пневмонія як інфекційне захворювання, що пов'язане з проникненням мікроорганізмів в легені, характеризується розвитком інфекційно-запальних процесів в організмі дітей раннього віку. Запальна реакція, яка виникає в паренхімі легень залежить від кількості та вірулентності мікроорганізмів, стану захисних механізмів дихальних шляхів і організму в цілому. Інфекційно-запальні процеси, що спостерігаються в легенях можуть опосередковано впливати на інші органи організму дитини, зокрема органи гепатобіліарної системи. Такий вплив може здійснюватися через імуноопосередковані механізми. Цитокіни, які циркулюють в системному кровотоці у хворих з пневмонією, або які продукуються локально в печінці, можуть відігравати важливу роль у пошкодженні клітин печінки. Щоб перевірити дане припущення ми визначали кореляцію між показниками активності інфекційно-запального процесу та показниками синдрому цитолізу у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію.

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

показника АСТ – $r_{xy} = +0,111$ порівняно з АЛТ – $r_{xy} = +0,047$ ($p < 0,05$) (табл. 3.7). Коефіцієнт кореляції ІЛ-1 та активністю ГГТ становив $r_{xy} = +0,054$ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

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

Показники	АЛТ (Од/л)	АСТ (Од/л)	Глутамат- трансфераза (Од/л)
ІЛ-1	+0,047	+0,111	+0,054
ІЛ-6	-0,262	-0,324	-0,068
С-реактивний білок	-0,281	-0,288	-0,124

Імовірно, за умов підвищення ІЛ-1 в циркуляційній крові в печінці відбуваються деструктивні процеси, що і проявляється виходом АЛТ, АСТ та ГГТ у кров'яне русло у результаті цитолізу клітин печінки. Щодо ІЛ-6, то між цим показником і показниками ензиматичної активності АЛТ та АСТ спостерігається високий ступінь негативного кореляційного взаємозв'язку, оскільки коефіцієнт кореляції між ІЛ-6 і АЛТ рівний $r_{xy} = -0,262$, а ІЛ-6 і АСТ рівний $r_{xy} = -0,324$ та ІЛ-6 і ГГТ рівний $r_{xy} = -0,068$ (табл. 3.7). Слід зауважити, що ступінь взаємозв'язку між ІЛ-6 і АСТ вищий ніж ІЛ-6 і АЛТ ($p < 0,05$). Більш виражений кореляційний зв'язок між цитокінами та АСТ може бути пов'язаний з тим, що досліджуваний ензим локалізується не лише в печінці, але й наявний у великих кількостях у м'язовій тканині міокарда.

Негативний кореляційний взаємозв'язок між ІЛ-6 та активністю печінкових ензимів у крові свідчить про те, що збільшення рівня ІЛ-6 в крові супроводжується зниженням активності АЛТ та АСТ. Це може вказувати на деструктивні процеси в печінці, оскільки ІЛ-6 сприяючи запуску осередкової запальної реакції і накопичення у вогнищі реактивних білків, прискорює процес коагуляції крові в середовищі [178]. ІЛ-6 викликає загострення хронічних захворювань і переводить

гострі хвороби в хронічну форму, що може спостерігатися і 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 плазмі крові рівний $r_{xy} = -0,281$ та $r_{xy} = -0,124$ відповідно (табл. 3.7).

Встановлений факт вказує на те, що підвищення СРБ в крові хворих пневмонією може вказувати на деструктивні зміни в печінці. Оскільки печінка є частиною гепатобіліарної системи, то поряд із дисфункціонуванням печінки може порушуватися робота жовчного міхура за умов розвитку інфекційно-запального процесу при пневмонії.

Основними маркерами синдрому холестазу є рівні загального білірубіну в крові та його фракцій (рівні прямого та непрямого білірубіну), а також ензимна активність лужної фосфатази. Результати аналізу взаємозв'язку між рівнем загального, прямого та непрямого білірубіну, активністю лужної фосфатази та рівнями ІЛ-1, ІЛ-6 та СРБ показали позитивний кореляційний зв'язок. Так, встановлений взаємозв'язок ІЛ-1 із рівнем загального, прямого та непрямого білірубіну, а також лужної фосфатази із значеннями коефіцієнта кореляції $r_{xy} = +0,190$, $r_{xy} = +0,147$, $r_{xy} = +0,138$ та $r_{xy} = +0,038$ відповідно (табл.3.8). Подібна кореляція спостерігається і для ІЛ-6, коли коефіцієнт кореляції з рівнем загального, прямого та непрямого білірубіну, а також лужної фосфатази рівний $r_{xy} = +0,148$, $r_{xy} = +0,169$, $r_{xy} = +0,140$ та $r_{xy} = +0,068$ відповідно (табл. 3.8).

Подібно до ІЛ-1 і ІЛ-6 у дітей раннього віку з пневмонією спостерігається середній позитивний кореляційний зв'язок між рівнем СРБ та рівнями загального, прямого та непрямого білірубіну, а також лужної фосфатази (табл.3.8). Встановлений факт вказує на те, що підвищення рівня розвитку інфекційно-запального процесу в організмі дітей раннього віку, супроводжується змінами у гепатобіліарній системі, можливими механізмами такого впливу можуть бути прозапальні цитокіни, які синтезуються в організмі дітей раннього віку у відповідь

на інфекційно-запальний процес у легенях. На нашу думку, високий вміст ІЛ-6 в крові пов'язаний з його виходом з вогнища запалення. Додатково досліджувані цитокіни можуть синтезуватися ендотеліальними клітинами печінки, що володіють полігандною дією. Відомо, що клітини Купфера, резидентні макрофаги і ендотеліальні клітини печінки є первинними джерелами печінкових цитокінів. З іншого боку, епітелій жовчних проток теж є джерелом жовчного і кишкового ІЛ-6 [177, 178].

Таблиця 3.8

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

Показники	Білірубін загальний (ммоль/л)	Прямий білірубін (ммоль/л)	Непрямий білірубін (ммоль/л)	Лужна фосфатаза (Од/л)
ІЛ-1	+0,190	+0,147	+0,138	+0,038
ІЛ-6	+0,148	+0,169	+0,140	+0,068
С-реактивний білок	+0,122	+0,140	+0,200	+0,145

Виявлені результати вказують на те, що із розвитком гострої фази запалення в організмі на фоні інфекційно-запального процесу розвивається дисфункціонування гепатобіліарної системи, оскільки з підвищенням рівня СРБ в крові, підвищується рівень загального, прямого, непрямого білірубіну та ензимна активність лужної фосфатази в крові, що може свідчити про синдром холестазу.

Відомо, що в тканині печінки виявляється широкий спектр як про-, так і протизапальних цитокінів, які можуть брати участь в патологічних процесах печінки, при цьому може порушувати білоксинтезуюча функція печінки.

Результати досліджень показали, що із підвищенням рівня ІЛ-1 в сироватці крові знижується рівень загального білку та фібриногену, тобто спостерігається негативний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 та рівнями загального протеїну

та фібриногену з коефіцієнтами кореляції $r_{xy} = -0,224$ та $r_{xy} = -0,123$ відповідно (табл.3.8). Водночас, між рівнем ІЛ-6 та рівнями загального протеїну та фібриногену виявлений позитивний взаємозв'язок з коефіцієнтом кореляції $r_{xy} = +0,054$ та $r_{xy} = +0,098$ відповідно (табл.3.9). Подібний кореляційний зв'язок спостерігається і між рівнем СРБ та загального білку та фібриногену, коли коефіцієнт кореляції рівний $r_{xy} = +0,227$ та $r_{xy} = +0,161$ відповідно (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Взаємозв'язок між показниками активності інфекційно- запального процесу та показниками білково-синтезуючої функції у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію

Показники	ІЛ-1	ІЛ-6	С-реактивний протеїн
Загальний білок (г/л)	-0,224	+0,054	+0,227
Фібриноген (г/л)	-0,123	+0,098	+0,161
АЧТЧ (сек)	+0,213	+0,192	+0,098

Підвищення рівня ІЛ-6 та СРБ в плазмі крові супроводжується підвищенням загального протеїну, що може свідчити про деструктивні процеси в організмі та руйнування клітин із виходом протеїнів у кров. Виявлений позитивний кореляційний між показником активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) та маркерами інфекційно-запального процесу ІЛ-1, ІЛ-6 та СРБ. Так, коефіцієнти кореляції між АЧТЧ та рівнями ІЛ-1, ІЛ-6 та СРБ становлять $r_{xy} = +0,213$, $r_{xy} = +0,192$ та $r_{xy} = +0,098$ відповідно (табл. 3.9).

Отже, системні (в крові) рівні ІЛ-1, ІЛ-6 та СРБ можуть слугувати маркерами для оцінки тяжкості перебігу позагоспітальної пневмонії у дітей раннього віку. З проведених досліджень встановлено, що печінка безпосередньо залучена до цього процесу при пневмонії. Так, інфекційно-запальний процес в легенях буде призводити до активації макрофагів, зокрема фагоцитозу мононуклеарами, що сприятиме синтезу в організмі цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-6, TNF α . Синтезовані цитокіни впливатимуть на печінку та стимулюватимуть синтез нею білків гострої фази.

Вплив прозапальних цитокінів на печінку негативно позначатиметься на функціонуванні гепатобіліарної системи, механізми такого впливу на сьогоднішній день залишаються відкритими. Таким чином, показники інфекційно-запального процесу в дітей раннього віку, хворих на пневмонію, дозволяють виявити ускладнення з боку гепатобіліарної системи, проводити моніторинг ефективності проведеного лікування та клінічного перебігу. Тому, використання визначення концентрацій досліджуваних цитокінів в сироватці крові є альтернативним методом неінвазивного скринінгу патологій печінки при позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку.

3.2 Оцінка дисфункції гепатобіліарної системи при позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку

Позалікарняна пневмонія у дітей може стати глобальною проблемою для здоров'я, оскільки у пацієнтів з цією патологією поряд з лихоманкою, кашлем, головним болем і задихою, інтенсивно підвищуються запальні процеси на основі імунної відповіді організму, що лежить в основі патогенетичних механізмів цього захворювання [179]. Виявлене нами підвищення медіаторів запалення в організмі дітей раннього віку може спровокувати значні порушення метаболічних механізмів у печінці та подальшу модуляцію кліренсу ліків, що може призвести до несподіваної терапевтично-токсичної відповіді [180].

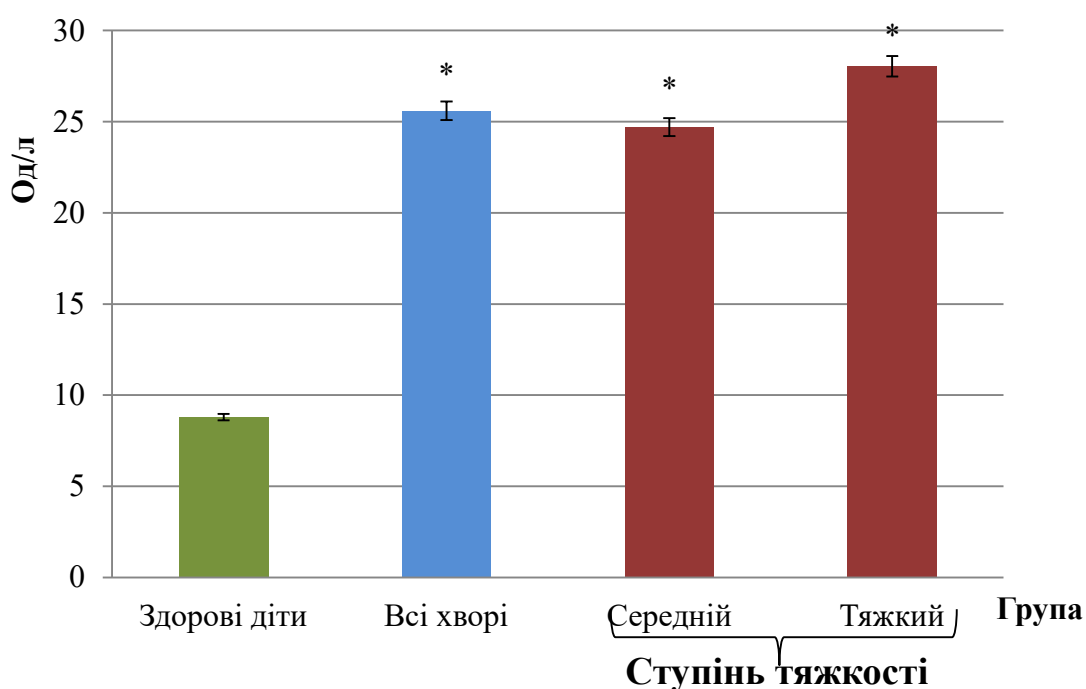
Сьогодні не зрозумілими залишаються питання впливу патофізіології пневмонії у дітей раннього віку на функціонування печінки.

Одними із маркерів порушення функціонального стану печінки є амінотрансферази, які вивільняються в кров у результаті запального процесу, що проходить у печінці та можуть свідчити про порушення у цьому органі.

Оскільки АЛТ та АСТ вважаються найбільш чутливими й специфічними індикаторами гепатоцелюлярного пошкодження, то доречно було б визначити активність цих ензимів у крові дітей раннього віку з пневмонією різного ступеня тяжкості.

Аналіз результатів досліджень показав підвищення ферментативної активності АЛТ у сироватці крові пацієнтів з пневмонією по мірі розвитку тяжкості захворювання. Так, у пацієнтів з тяжким ступенем пневмонії цей показник був найвищим і становив $(28,04 \pm 1,65)$ Од/л, що у 3,2 рази перевищувало показники групи здорових дітей – $(8,84 \pm 0,575)$ Од/л (рис. 3.7).

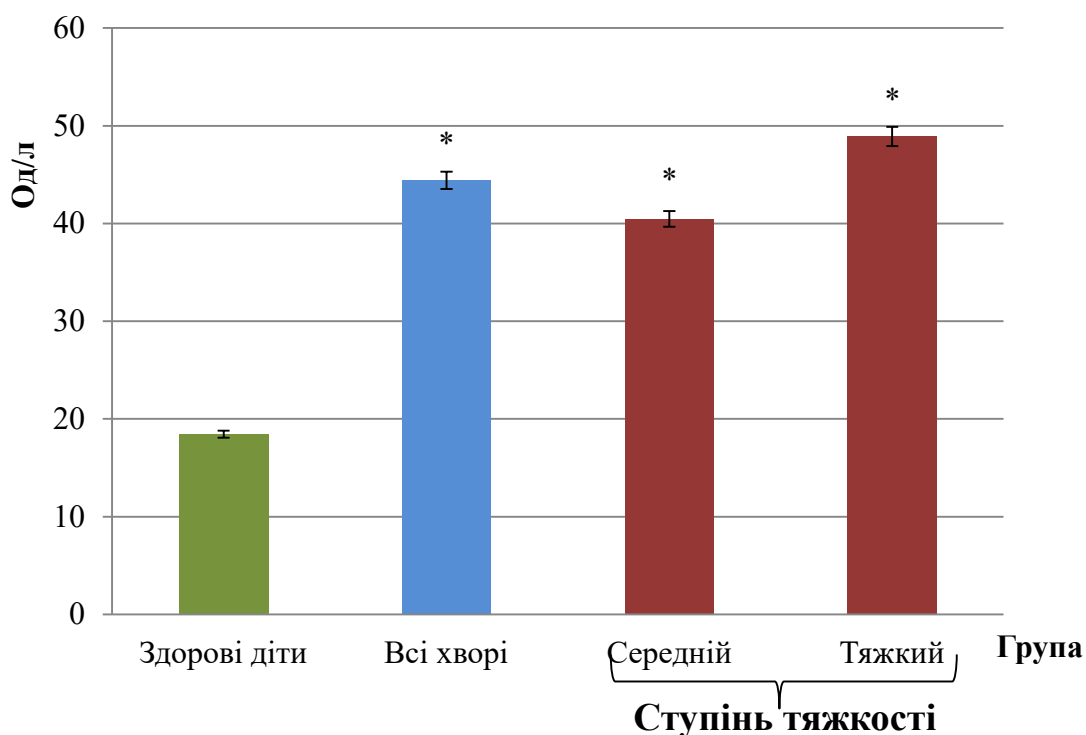
У пацієнтів з середнім ступенем тяжкості пневмонії активність АЛТ в крові становила $(24,7 \pm 1,93)$ Од/л, що у 2,8 рази перевищувало показник здорових дітей (рис. 3.7).



Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей.

Рис. 3.7 - АЛТ у крові дітей, хворих на пневмонію, в залежності від ступеню тяжкості захворювання.

Подібна тенденція визначалась і з боку активності АСТ: її зростання виявлено у дітей раннього віку, хворих на пневмонію, по мірі зростання тяжкості захворювання (рис.3.8). Встановлено, що при середньотяжкій пневмонії показник АСТ становив $(40,48 \pm 2,213)$ Од/л, при тяжкій – $(48,9 \pm 3,13)$ Од/л, що у 2,2 рази та у 2,7 рази перевищувало показник здорових дітей – $(18,45 \pm 1,723)$ (рис. 3.8).



Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей.

Рис. 3.8 - АСТ у крові дітей, хворих на пневмонію, в залежності від ступеню тяжкості захворювання.

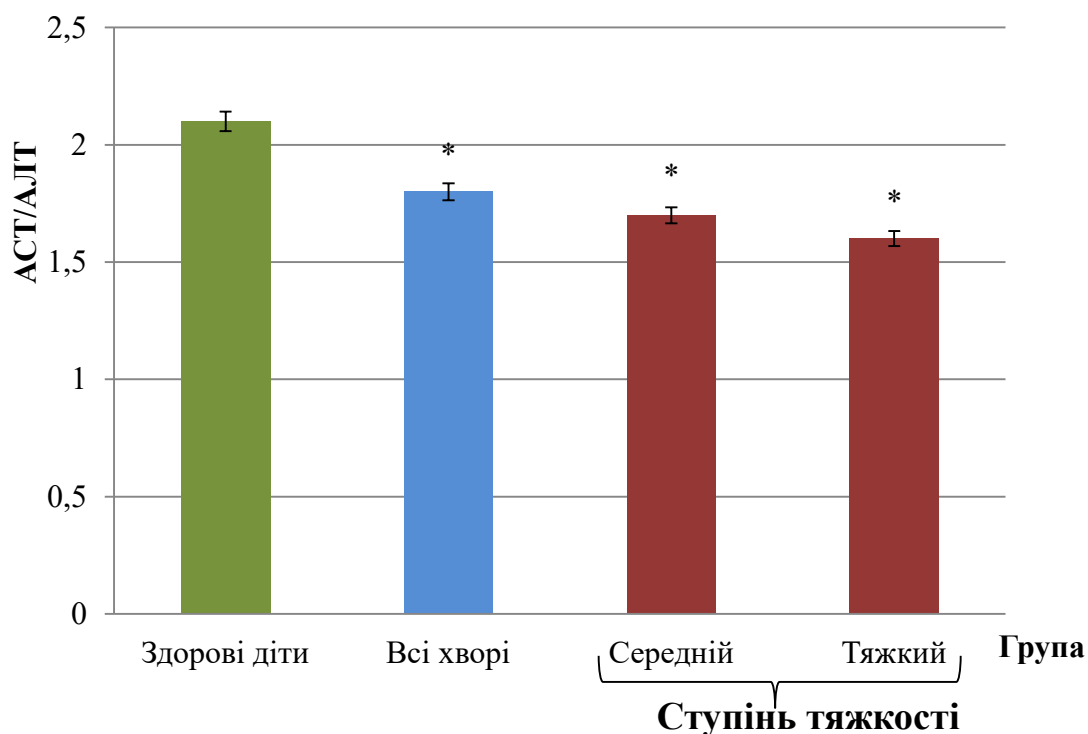
Отже, у дітей раннього віку з різним ступенем тяжкості пневмонії у крові однаковою мірою підвищується ферментативна активність АЛТ і АСТ. Причинами гіперферментемії АЛТ і АСТ можуть бути токсичні, метаболічні (обмінні), циркуляторні (гіпоксичні) ураження печінки, що можуть викликатися інфекційним захворюванням та/або розвитком запального процесу, що спостерігається при пневмонії.

АСТ і АЛТ є життєвонеобхідними ензимами для забезпечення вуглеводного та білкового обміну у всіх активно функціонуючих тканинах організму. У печінці АЛТ присутня тільки в цитоплазмі гепатоцитів, а АСТ – і в цитоплазмі, і в мітохондріях (в більшій кількості). Цитозольна АСТ (цАСТ) і мітохондріальна АСТ (мАСТ) є ізоферментами. Проте більше 80% печінкової АСТ представлена саме мітохондріальною фракцією. Підвищення активності трансаміназ відображає більшою мірою не дисфункцію печінки, а пошкодження і загибель гепатоцитів [181].

Синтез АСТ в печінці приблизно у 2,5 рази перевищує синтез АЛТ. Однак, при нормальному оновленні гепатоцитів рівні АСТ і АЛТ практично однакові через більш короткий період напіввиведення АСТ (18 проти 36 год у АЛТ). При масовій загибелі гепатоцитів сироваткова активність АСТ у 2 і більше разів перевищує активність АЛТ, при чому в кров надходить переважно мітохондріальна фракція ферменту. Саме завдяки різним періодам напіввиведення в крові АЛТ і АСТ можуть вказувати на стадію і активність порушень печінки [182].

Окрім визначення активності трансаміназ, для діагностики має значення визначення співвідношення АСТ/АЛТ – коефіцієнт де Рітіса. Відомо, що зниження коефіцієнта де Рітіса підтверджує "печінковий" генезис гіперферментемії, а підвищення – свідчить, у більшості випадків, про "непечінкове" походження цього явища [183].

При середньому та тяжкому перебігу пневмонії коефіцієнт де Рітіса знижувався порівняно із показником здорових дітей, що вказує на печінковий генезис підвищення АЛТ та АСТ у крові (рис. 3.9).



Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей.

Рис. 3.9 - Співвідношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт де Рітіса) у дітей, хворих на пневмонію, в залежності від ступеню тяжкості захворювання.

Встановлені результати спонукали нас до визначення активності амінотрансфераз у пацієнтів з пневмонією залежно від наявності або відсутності уражень ГБС. Аналіз результатів показав, що у пацієнтів з ураженнями ГБС активність АЛТ та АСТ у 3,4 рази та 2,1 рази перевищує показник контролю при пневмонії середнього ступеня тяжкості та у 3,9 рази та 2,7 рази перевищує показник контролю при тяжкому ступені пневмонії (табл.3.10). Водночас, у пацієнтів без уражень ГБС активність АЛТ у 2,3 рази, а АСТ у 1,9 рази перевищує показник контролю при пневмонії середнього ступеня тяжкості. При тяжкій пневмонії АЛТ у 3,1 рази, а АСТ у 2,3 рази перевищує показник здорових дітей (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Показники синдрому цитолізу у дітей, хворих на пневмонію, в залежності від ступеню тяжкості захворювання та наявності ураження гепатобіліарної системи (M ± m)

Показники	Всі хворі, n=338				Здорові діти, n=40
	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС		
	Середній	Тяжкий	Середній	Тяжкий	
АЛТ (Од/л)	29,69±3,39*	34,9±4,7*	20,01±2,37*	27,57±4,71*	8,84±0,7
АСТ (Од/л)	38,58±4,94*	50,5±5,37*	34,7±4,279*	42,41±5,28*	18,4±0,99
Гамаглутамат-трансфераза (Од/л)	54,3±3,94*	68,9±5,84*	43,3±4,14*	51,7±4,24*	26,6±1,99

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей.

Ще одним ензимом, який вказує на стан гепатобіліарної системи є γ -глутаматтрансфераза (ГГТ) – фермент, який входить до складу мембранного комплексу клітин, що володіють секреторною або абсорбційною активністю. Бере участь у метаболізмі амінокислот, синтезі медіаторів запальних реакцій. Ензим

здебільшого міститься в тих клітинах, що здатні до високої секреторної, екскреторної або (ре)абсорбційної функції, якими і є клітини печінки. Потрапляння ГГТ у кров'яне русло відбувається при руйнуванні клітин за умов різних факторів – розвитку інфекційно-запального процесу в організмі, при руйнуванні клітинних мембран токсинами. У зв'язку з цим визначення ГГТ в крові слугує діагностичним параметром захворювань гепатобіліарної системи.

Результати проведених досліджень показали, що у крові дітей з пневмонією та ураженнями ГБС ензимна активність ГГТ у 2,1 рази перевищує відповідний показник здорових дітей при пневмонії середнього ступеня тяжкості (табл.3.10). Зазначені зміни посилюються при тяжкій пневмонії, оскільки активність ГГТ у 2,6 рази перевищує показник контролю (табл.3.10). У пацієнтів без ураження ГБС підвищення показника ГГТ також залежить від ступеня тяжкості захворювання. Найнижчі значення ГГТ у крові виявлялися у пацієнтів з пневмонією середнього ступеня тяжкості – $(43,3 \pm 4,14)$ Од/л, а найвищі показники ГГТ спостерігалися у дітей з тяжким перебігом пневмонії – $(51,7 \pm 4,24)$ Од/л, що у 1,6 та 1,9 рази перевищувало показники здорових дітей відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3.10).

Підвищення активності ГГТ у крові свідчить про зміни ряду біохімічних процесів у органах гепатобіліарної системи, оскільки ензим каталізує перенесення амінокислот через клітинну мембрану, бере участь у «глутатіоновому» циклі, регулює розклад та кон'югацію глутатіону та метаболізм ейкозаноїдів [188]. Ензим розташований на зовнішньому боці плазматичної мембрани та деяких мембранних компонентів клітини (лізосом, ендоплазматичному ретикулумі (мікросом) тощо). Збільшення активності ГГТ віддзеркалює індукцію мікросомальної окисної системи та може служити маркером оксидативного стресу [189].

Оскільки співвідношення АСТ/АЛТ у дітей першого року життя зазвичай перевищує 3,0, то доречно було б визначити напрямок гіперферментемії трансаміназ у різних вікових групах дітей раннього віку.

Встановлено, що активність АЛТ у дітей першого року життя та у дітей віком 13-36 місяців з пневмонією та ураженнями ГБС у 3,2 рази перевищувала показник здорових дітей (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

**Показники синдрому цитолізу у дітей, хворих на позагоспітальну
пневмонію, в залежності від віку (M ± m)**

Всі хворі, n=338					Здорові діти, n=40
Показники	Вік 1-12 міс		Вік 13-36 міс		
	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	
АЛТ (Од/л)	27,9±2,337*	22,7±2,31*	28,19±4,752*	13,74±2,65*	8,84±0,7
АСТ (Од/л)	40,39±4,89*	35,35±4,52	62,22±7,73*	34,97±4,45*	18,4±0,99
Гамаглутамат-трансфераза (Од/л)	53±3,94*	38±3,94*	67±3,94*	41±3,94*	26,6±1,99

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей.

Подібна картина спостерігалася і з показником ферментативної активності АСТ. Так, у дітей з пневмонією та ураженнями ГБС першого року життя показник активності АСТ у 2,2 рази перевищував відповідний показник здорових осіб. У дітей віком 13-36 місяців показник активності АСТ у крові в 3,4 рази перевищував відповідний показник здорових дітей (табл. 3.11). Встановлені зміни свідчать про порушення структурно-функціонального стану печінки у дітей раннього віку з пневмонією, проте суттєвих відмінностей у активності печінкових ензимів у крові дітей різних вікових груп не виявлено.

У дітей з пневмонією віком 1-12 місяців без ураження ГБС активність АЛТ у 2,6 рази, а активність АСТ у 1,9 рази перевищувала показник контролю. Подібні зміни спостерігаються у дітей віком 13-36 міс, оскільки активність АЛТ у 1,6 рази,

а активність АСТ у 1,9 рази перевищувала показник здорових дітей (табл. 3.11). Додатковим показником, який підтверджує порушення зі сторони печінки у дітей раннього віку, хворих на пневмонію, є визначення ензимної активності ГГТ у крові. Виявлено, що в обох досліджуваних групах дітей, розділених за віком, ензимна активність ГГТ вища за показник контролю, при чому у дітей з ураженнями ГБС цей показник вищий ніж у дітей без уражень ГБС (табл. 3.11).

Отже, дослідження печінкових ензимів у крові дітей раннього віку, хворих на пневмонію, показало, що розвиток інфекційно-запального процесу в нижніх дихальних шляхах супроводжується порушеннями у печінці. Показано, що із посиленням тяжкості захворювання підвищуються деструктивні зміни у печінці, що позначиться на функціонуванні цього органу. Існує декілька механізмів можливого впливу інфекційно-запального процесу, що розвивається у легенях, на гепатобіліарну систему.

По-перше, збудники пневмонії можуть здійснювати опосередкований вплив на печінку, механізм якого полягає у розвитку запальних реакцій в цьому органі. Так, за умов тяжкого перебігу пневмонії може спостерігатися тяжке тканинне пошкодження, що ініціює реакцію на стрес в ендоплазматичному ретикулумі (ER) і регулює його запальні ензими, включаючи мікросомальну простагландин Е-синтазу-1 (mPGES-1) та простагландинендопероксид-синтазу 2 (циклооксигеназу 2 (COX-2)), які каталізують реакції синтезу ейкозаноїдів, включаючи простагландини (PG), лейкотрієни (LT) та тромбокساني (TX) [37]. Ці прозапальні ліпідні похідні викликають у організмі посилений синтез цитокінів, що і сприяє пошкодженню печінки при тяжкій пневмонії.

Розвиток в організмі пневмонії сильно пов'язаний з активацією як гуморального, так і клітинного імунітету. Фактично, збудник індукує множинні прозапальні сигнали через Toll-подібні рецептори й активацію Т-лімфоцитів, зокрема Т-кілерів [185, 186]. Потім Т-лімфоцити атакують інфіковані клітини організму, що призводить до їх апоптозу та некрозу. Молекули, які виділяються з мертвих клітин, можуть додатково посилювати запальні сигнали через Toll-подібні рецептори [185]. Водночас виснаження Т-лімфоцитів не може контролювати вірусні та бактеріальні

інфекції, активуючи тим самим множинні запальні сигнальні шляхи, які призводять до активації макрофагів та вторинних запальних реакцій [186].

Активовані Т-клітини виробляють гранулоцитно-макрофаговий колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), IL-6 та інші прозапальні фактори. GM-CSF додатково активує запальні моноцити CD14+ та CD16+, які виробляють більшу кількість IL-6 та інших прозапальних факторів, тим самим викликаючи синдром системної запальної реакції, що призводить до імунних пошкоджень клітин печінки.

При умові виникнення пневмонії можуть спостерігатися і порушення роботи жовчного міхура, стан якого ми оцінювали за показниками синдрому холестазу – рівнем загального та непрямого білірубіну.

З метою дослідження взаємозв'язку гіпербілірубінемії у дітей з різним ступенем тяжкості пневмонії, нами досліджено рівень прямого та непрямого білірубіну. Результати проведених досліджень показали, що з тяжкістю захворювання у крові підвищувався рівень загального білірубіну з максимальними показниками у пацієнтів з тяжкою пневмонією та ураженнями ГБС (табл. 3.12). Так, при пневмонії з тяжчим перебігом у дітей раннього віку рівень загального білірубіну становив $(15,2 \pm 1,02)$ ммоль/л, що у 1,3 рази перевищувало показник здорових дітей (табл. 3.12).

Підвищення рівня загального білірубіну може бути за рахунок фракцій прямого або непрямого білірубіну. Аналіз результатів показав підвищення фракції як прямого, так і непрямого білірубіну в дітей раннього віку з пневмонією та ураженнями ГБС. Так, при пневмонії середнього ступеня тяжкості рівень прямого білірубіну в 1,3 рази, а непрямого білірубіну в 1,2 рази перевищував показник здорових дітей. При тяжкій пневмонії рівень прямого білірубіну в 1,6 рази, а непрямого білірубіну в 1,3 рази перевищував показник здорових дітей (табл. 3.12).

Підвищення рівня загального білірубіну за рахунок фракцій прямого та непрямого білірубіну, вказує про можливий розвиток печінкової (паренхіматозної) жовтяниці, патогенез якої має складний характер. Імовірно, за умов інфекційно-запального процесу, що спостерігається у дітей раннього віку з пневмонією відбувається пошкодження тканини печінки, внаслідок чого вона не може

метаболізувати весь білірубін, що надходить. У результаті цього в крові підвищується рівень загального та непрямого білірубину. У печінці порушується захоплення білірубину і його глюкуронування ураженими гепатоцитами, може порушуватися транспорт білірубину в клітинах і по жовчним капілярах. За умов ураження печінки у пацієнтів з пневмонією порушення білірубінового обміну є тільки частиною загального порушення структури і функцій печінки [187].

Таблиця 3.12

Показники синдрому холестазу у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від ступеню тяжкості (M ± m)

Показники	Всі хворі, n=338				Здорові діти, n=40
	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС		
	Середній	Тяжкий	Середній	Тяжкий	
Білірубін загальний (ммоль/л)	13,7±0,642*	15,2±1,02*	12,95±1,60	12,58±0,73	12,4±0,9
Прямий білірубін (ммоль/л)	1,42±0,062*	1,72±0,12*	0,97±0,052	1,2±0,122	1,1±0,032
Непрямий білірубін (ммоль/л)	12,5±0,628*	13,3±0,84*	11,49±1,46	12,5±0,78*	10,4±0,9
Лужна фосфатаза (Од/л)	545±39*	645±54*	345±32	395±42*	295±24

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей.

Щодо ензимної активності лужної фосфатази, то у пацієнтів з ураженнями ГБС її рівень підвищується за умов пневмонії як середнього ступеня тяжкості, так і за умов тяжкої пневмонії (табл.3.12). При відсутності патології ГБС рівень активності лужної фосфатази підвищується лише при тяжкій пневмонії (табл. 3.12).

Аналізуючи показники синдрому холестазу в дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від віку не встановлено статистично достовірної різниці між показниками групи дітей віком 1-12 місяців та групи дітей віком 13-36 місяців (табл. 3.13). Проте, у дітей з ураженнями ГБС рівні загального, прямого та непрямого білірубіну, а також ензимна активність лужної фосфатази перевищують показники дітей з пневмонією, у яких не спостерігалось уражень ГБС (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Показники синдрому холестазу в дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від віку (M ± m)

Всі хворі, n=338					Здорові діти, n=40
Показники	Вік 1-12 міс		Вік 13-36 міс		
	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	
Білірубін загальний (ммоль/л)	15,16±0,94*	12,97±1,11	14,20±0,581*	12,71±0,68	12,4±0,9
Прямий білірубін (ммоль/л)	1,42±0,092*	1,2±0,12	1,57±0,052*	1,1±0,22	1,1±0,032
Непрямий білірубін (ммоль/л)	12,8±0,731*	11,78±1,16	13,2±0,906*	12,45±0,65	10,4±0,9
Лужна фосфатаза (Од/л)	585±49*	335±44	605±32*	395±22	295±24

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей.

Аналіз показників синдрому цитолізу в дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від статі показав підвищення ензимних активностей АЛТ, АСТ та ГГТ у крові дітей з пневмонією порівняно зі здоровими пацієнтами, проте

різниці показників хлопчиків та дівчаток не виявлено (табл.3.14). Так, у хлопчиків з ураженнями ГБС ензимні активності АЛТ, АСТ та ГГТ були на рівні $(32,3 \pm 3,875)$ Од/л, $(47,84 \pm 4,51)$ Од/л та $(54,17 \pm 2,34)$ Од/л, що у 3,4, 2,6 та 2,8 рази перевищують відповідні показники здорових хлопчиків. У дівчаток з ураженнями ГБС ензимні активності АЛТ, АСТ та ГГТ були на рівні $(31,9 \pm 3,98)$ Од/л, $(60,9 \pm 7,21)$ Од/л та $(49,1 \pm 1,97)$ Од/л, що у 3,7, 3,4 та 2,3 рази перевищують відповідні показники здорових дівчаток (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Показники синдрому цитолізу в дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від статі (M ± m)

Показники	Всі хворі, n=338				Здорові діти, n=40	
	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС		Хлопчики n=21	Дівчатка n=19
	Хлопчики n=102	Дівчатка n=88	Хлопчики n=69	Дівчатка n=79		
АЛТ (Од/л)	$32,3 \pm 3,875^*$	$31,9 \pm 3,98^*$	$19,9 \pm 2,23^*$	$21,4 \pm 2,15^*$	8,11± 0,49	8,67± 0,43
АСТ (Од/л)	$47,84 \pm 4,51^*$	$60,9 \pm 7,21^*$	$40,27 \pm 4,86^*$	$35,1 \pm 2,99^*$	18,7± 1,09	18,06± 1,89
Гамаглута- мілтрансфе- раза (Од/л)	$54,17 \pm 2,34^*$	$49,1 \pm 1,97^*$	$42,17 \pm 1,9^*$	$39,1 \pm 1,99^*$	19,5± 1,72	21,5± 1,73

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

Імовірно, підвищення активностей амінотрансфераз та ГГТ в крові пов'язане з деструктивними процесами в клітинах печінки, а, зокрема, з пошкодженнями клітинних мембран гепатоцитів [189]. Відомо, що в крові ГГТ зв'язаний з ЛПВЩ та ЛПНЩ. Комплекс ГГТ-ЛПВЩ переважає при деяких формах захворювань печінки, а при холестатичних порушеннях переважає комплекс ГГТ-ЛПНЩ [188].

Подібні результати спостерігалися і для показників синдрому цитолізу, оскільки різниці у показниках загального білірубіну, прямого та непрямого білірубіну та лужної фосфатази у хлопчиків і дівчаток, хворих на пневмонію не виявлено (табл. 3.15). Проте, виявлена різниця у пацієнтів з пневмонією та з ураженнями ГБС порівняно із групою пацієнтів з пневмонією без уражень ГБС (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Показники синдрому холестазу у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від статі (M ± m)

Показники	Всі хворі, n=338				Здорові діти, n=40	
	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС		Хлопчики n= 21	Дівчатка n=19
	Хлопчики n=103	Дівчатка n=87	Хлопчики n=69	Дівчатка n=79		
Білірубін загальний (ммоль/л)	13,21± 0,722*	14,22± 0,79*	12,86± 1,351	11,39± 1,184	11,14± 0,998	10,99± 0,987
Прямий білірубін (ммоль/л)	1,5± 0,15*	1,4± 0,12*	1,1± 0,052	1,2± 0,22	0,901± 0,06	1,1± 0,12
Непрямий білірубін (ммоль/л)	13,16± 0,748*	13,95± 0,667*	11,78± 1,022	11,59± 0,916	10,94± 1,129	11,24± 1,109
Лужна фосфатаза (Од/л)	578± 51*	601± 52*	345± 24	315± 28	298± 31	275± 28

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

Досліджуючи взаємозв'язок між показниками цитолізу та холестазу встановлено, що між рівнем АЛТ та рівнями загального, прямого та непрямого

білірубину виявлено середній позитивний кореляційний зв'язок з коефіцієнтами кореляції $r_{xy} = +0,238$ (для показника активності АЛТ та загального білірубину), $r_{xy} = +0,125$ (для показника активності АЛТ та прямого білірубину) та $r_{xy} = +0,138$ (для показника активності АЛТ та непрямого білірубину) (табл. 3.16). Між показником активності АСТ та показниками загального, прямого та непрямого білірубину виявлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок з коефіцієнтами кореляції $r_{xy} = +0,070$ (для показника активності АСТ та загального білірубину), $r_{xy} = +0,051$ (для показника активності АСТ та прямого білірубину) та $r_{xy} = +0,041$ (для показника активності АСТ та непрямого білірубину) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Взаємозв'язок між показниками синдрому холестазу та показниками синдрому цитолізу у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію

Показники	АЛТ (Од/л)	АСТ (Од/л)	ГГТ (Од/л)
Білірубін загальний (ммоль/л)	+0,238	+0,070	+0,112
Прямий білірубін (ммоль/л)	+0,125	+0,051	+0,101
Непрямий білірубін (ммоль/л)	+0,138	+0,041	+0,118
Лужна фосфатаза (Од/л)	+0,084	+0,048	+0,095

Дослідження кореляційних зв'язків між рівнем ензимної активності ГГТ та значеннями загального, прямого та непрямого білірубину показали середній рівень позитивного кореляційного зв'язку із значеннями коефіцієнту кореляції $r_{xy} = +0,112$, $r_{xy} = +0,101$ та $r_{xy} = +0,118$ відповідно (табл. 3.16). З встановлених змін можна зробити висновок, що гіпербілірубінемія та гіперферментемія ГГТ мають однакове походження у пацієнтів з пневмонією, що свідчить про розвиток синдрому

холестазу та цитолізу. Додатковим підтвердженням є позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ензимної активності лужної фосфатази, як одного із маркерів синдрому холестазу, та активностями АЛТ, АСТ та ГГТ у плазмі крові хворих дітей з пневмонією (табл. 3.17).

Виявлене підвищення активностей амінотрансфераз та ГГТ у крові дітей з пневмонією може свідчити про порушення функціонального стану гепатоцитів. Щоб перевірити це припущення нами визначено показники білково-синтетичної функції печінки за рівнем загального білку, фібриногену та АЧТЧ у крові хворих пневмонією.

Результати досліджень вказують, що значні зміни рівня загального білку в крові спостерігаються у дітей з середнім та тяжким ступенем пневмонії з ураженням ГБС. Так, спостерігається зниження рівня загального білку у 1,2 рази та у 1,5 рази порівняно зі здоровими дітьми при середньому та тяжкому ступені пневмонії відповідно (табл. 3.17). Імовірно, за умов розвитку пневмонії в печінці відбувається порушення балансу синтезу білків, у результаті чого в крові може зменшуватися кількість альбуміну.

Таблиця 3.17

Показники білково-синтезуючої функції, в залежності від ступеню тяжкості захворювання (M ± m)

Показники	Всі хворі, n=338				Здорові діти, n=40
	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС		
	Середній	Тяжкий	Середній	Тяжкий	
Загальний білок (г/л)	64,8±4,12*	54,5±3,12*	69,4±5,31	63,1±4,12*	78,9±5,12
Фібриноген (г/л)	1,8±0,16*	1,1±0,14*	2,1±0,12	1,5±0,12*	2,4±0,289
АЧТЧ (сек)	44,3±2,12*	52,6±3,42*	29,4±1,12	42,6±2,72*	27,8±1,112

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

Одним із основних маркерів синтетичної функції печінки є фібриноген, який синтезується в цьому органі та є компонентом згортання крові. Його рівень у крові може вказувати не лише на напрямок коагуляційного процесу, але й на стан печінки.

Результати проведених досліджень показали, що розвиток пневмонії у дітей раннього віку призводить до зниження вмісту фібриногену в крові. Це зниження напряму пов'язано із ступенем тяжкості пневмонії, оскільки мінімальні значення фібриногену спостерігаються саме при тяжкому перебігу пневмонії (табл.3.17). Слід зауважити, що у пацієнтів із ураженнями ГБС зниження фібриногену в крові більш суттєве, ніж у пацієнтів без уражень ГБС. Так, при тяжкому ступені пневмонії у пацієнтів з ураженнями ГБС рівень фібриногену знижується у 2,2 рази ($1,1 \pm 0,14$) г/л, а у пацієнтів без уражень ГБС у 1,6 рази ($1,5 \pm 0,12$) г/л порівняно з показниками здорових дітей (табл. 3.17).

Зниження рівня фібриногену може супроводжуватися зниженням коагуляційної здатності крові, оскільки фібриноген належить до I фактора згортання крові. Поряд із цим, може змінюватися співвідношення й інших факторів згортання крові, на що вказує показник АЧТЧ.

Визначення АЧТЧ дозволяє оцінити наявність дефіциту факторів II (протромбіну), V (проакцелерину), VIII (фактора Віллебранда), IX (фактора Кристмаса), X (фактора Стюарта-Провера), XI (плазмовевого попередника тромбопластину, фактора Розенталя), XII (фактора Хагемана), які синтезуються у печінці [151].

Аналіз результатів визначення АЧТЧ за умов розвитку пневмонії у дітей показав його підвищення з тяжкістю перебігу захворювання та наявності уражень ГБС (табл. 3.17).

Зміни показників білково-синтетичної функції печінки також можуть залежати від віку та статі хворих дітей.

Результати проведених досліджень показали, що зниження рівня загального білку та фібриногену відбувається лише у дітей з ураженнями ГБС (табл. 3.18).

Порівняння показників білково-синтетичної функції у дітей з пневмонією різних вікових груп показало, що найбільше зниження відбувається у пацієнтів першого року життя з ураженнями ГБС. Так, у цієї групи дітей рівень загального білку знижується у 1,6 разів, а рівень фібриногену – у 2,4 рази порівняно з показниками групи здорових дітей (табл.3.18). Поряд із цим, у дітей з пневмонією та ураженнями ГБС віком 13-36 місяців рівень загального білку знижується у 1,3 рази, а рівень фібриногену – у 1,7 рази порівняно з показниками групи здорових дітей (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Показники білково-синтезуючої функції, в залежності від віку (M ± m)

Всі хворі, n=338					Здорові діти, n=40
Показники	Вік 1-12 міс		Вік 13-36 міс		
	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	
Загальний протеїн (г/л)	48,8±4,82*	69,5±4,12	59,4±4,31*	71,1±4,12	78,9±5,12
Фібриноген (г/л)	1,02±0,106*	1,8±0,15	1,4±0,102*	1,9±0,192	2,4±0,289
АЧТЧ (сек)	54,3±3,12*	28,6±3,12	48,6±2,72*	29,4±1,12	27,8±1,11

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

Щодо показника АЧТЧ, то його значення найбільше підвищується у дітей з пневмонією та ураженнями ГБС віком 1-12 місяців (табл. 3.18).

Підвищення АЧТЧ свідчить про дефіцит факторів II, V, VIII, IX, X, XI, XII та про наявність антикоагулянтного статусу дітей з пневмонією та ураженням ГБС, що може бути пов'язано з пригніченням внутрішнього шляху зсідання крові.

Імовірно, тривалий запальний процес у легенях призводить до змін у функціонуванні печінки, де синтезується більшість факторів згортання крові, що призводить до їх дефіциту в крові, а, отже, і до підвищення АЧТЧ. В той же час, зниження фактора Віллебранда (фактор VIII), про що свідчить АЧТЧ, може вказувати на порушення функціонування ендотеліоцитів та мегакаріоцитів, де синтезується цей фактор.

Визначення показників білково-синтетичної функції у дітей з пневмонією в залежності від статі не показало статистично достовірної різниці між показниками рівня загального білку та фібриногену в крові, а також показником АЧТЧ між хлопчиками та дівчатками (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Показники білково-синтезуючої функції, в залежності від статі (M ± m)

Показники	Всі хворі, n=338				Здорові діти, n=40	
	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС		Хлопчики n= 21	Дівчатка n=19
	Хлопчики n=103	Дівчатка n=87	Хлопчики n=69	Дівчатка n=79		
Загальний протеїн (г/л)	51,8±4,2*	54,5±3,9*	69,4±4,31	73,1±4,12	76,9±5,12	80,9±5,12
Фібриноген (г/л)	1,12±0,17*	1,1±0,15*	2,3±0,102	1,9±0,192	2,8±0,289	2,1±0,289
АЧТЧ (сек)	53,3±4,82*	49,9±4,7*	28,6±3,12	29,4±1,12	29,8±1,11	26,8±1,11

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

Статистично достовірну різницю показників білково-синтетичної функції виявлено у дітей з пневмонією та ураженнями ГБС порівняно із показниками групи здорових хлопчиків і дівчаток.

При розвитку інфекційно-запального процесу в легенях спостерігаються функціональні зміни з боку гепатобіліарної системи на що вказують підвищенні рівні АЛТ, АСТ, ГГТ, загального та непрямого білірубину. Із підвищенням тяжкості перебігу пневмонії деструктивні зміни в органах гепатобіліарної системи посилюються.

Встановлені зв'язки між показниками функціонального стану гепатобіліарної системи та досліджуваними нами цитокинами ІЛ -1 та ІЛ -6 на системному рівні свідчать про те, що у дітей раннього віку із інфекційно-запальними процесами у легенях визначення цитокинів є альтернативним методом неінвазивного скринінгу патологій печінки.

Розвиток позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку включає складні каскади імунозапальних реакцій у організмі, які призводять до поступового розвитку патологічних проявів у гепатобіліарній системі. Виявлене нами пошкодження органів гепатобіліарної системи, індуковане дією інфекційних агентів, супроводжується змінами біохімічних показників синдрому цитолізу та холестазу, яке виражається підвищенням у крові ензимних активностей АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, а також рівня загального, прямого і непрямого білірубину. Своєчасне виявлення змін маркерів функціонального стану печінки на при різних ступенях тяжкості пневмонії та у дітей різних вікових груп може передбачити напрямок інфекційно-запального процесу в організмі.

Наше дослідження дозволило виявити, що при позалікарняній пневмонії в крові спостерігається значне підвищення прозапальних цитокинів (ІЛ-1, ІЛ-6) та С – реактивного білку, що, в цілому, визначає прогрес захворювання. Водночас зниження рівня фібриногену вказує на порушення білоксинтезуючої функції печінки.

У дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію, виявлений взаємозв'язок між показниками активності інфекційно-запального процесу та показниками синдрому цитолізу та холестазу. Виявлені нами взаємозв'язки клінічних і біохімічних показників крові з патологічними змінами печінки на різних стадіях розвитку позалікарняної пневмонії та у дітей різних вікових груп

вказують на вплив розвитку інфекційно-запального процесу в нижніх дихальних шляхах з функціонуванням органів гепатобіліарної системи, що значно розширює уявлення про фундаментальні механізми, що опосередковують патологічне ремоделювання печінки, індуковане гепатотоксичними факторами.

Вивчення взаємозв'язку маркерів активності інфекційно-запального процесу з показниками цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності в дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію є досить обґрунтованим для розробки певного алгоритму діагностування.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені у фахових виданнях [9, 244, 245].

РОЗДІЛ 4

ВМІСТ СЕКРЕТОРНОГО ІНГІБІТОРА ПРОТЕАЗИ ЛЕЙКОЦИТІВ (SLPI) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ, НАЯВНІСТЬ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З МАРКЕРАМИ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

Розвиток пневмонії в дітей може супроводжуватися інтоксикацією організму, що обтяжує клінічну картину хвороби і за умов різкої вираженості навіть може загрожувати життю хворого [190]. Пневмонія супроводжується ендотоксикозом – самоотруєнням організму токсичними продуктами обміну речовин, що утворюються як у самому макроорганізмі, так і продукуються бактеріями. Симптоми інтоксикації при пневмонії зумовлений накопиченням у тканинах та біологічних рідинах організму продуктів патологічного обміну речовин, метаболітів, деструкції молекул тощо [191]. Знання механізмів ушкодження клітин легень при пневмонії дозволить попередити не лише розвиток ендотоксикозу, але й знизить деструктивні зміни у віддалених органах, зокрема в органах ГБС. Відомо, що найважливішими біохімічними механізмами розвитку запального процесу та розвитку ендотоксикозу є активація тканинного протеолізу з накопиченням токсичних молекул середньої маси [192], активація вільнорадикального окислення ліпідів біологічних мембран [193], а також дія бактеріальних токсинів [194].

Клінічна картина перебігу інфекційно-запальних захворювань органів дихання з усією очевидністю свідчить про розвиток вираженого інтоксикаційного синдрому, зумовленого спільною дією токсинів мікроорганізмів, продуктів деструкції легеневої тканини та деяких біологічно-активних речовин, які накопичуються в організмі в результаті випадання детоксикуючої функції легень. З іншого боку, у відповідь на інвазію патогенів у організмі дітей з пневмонією може відбуватися інтенсифікація захисних запальних реакцій. Така ініціація запалення в організмі може відбуватися при взаємодії імунних комплексів з рецепторами на поверхні клітинних мембран [195, 196].

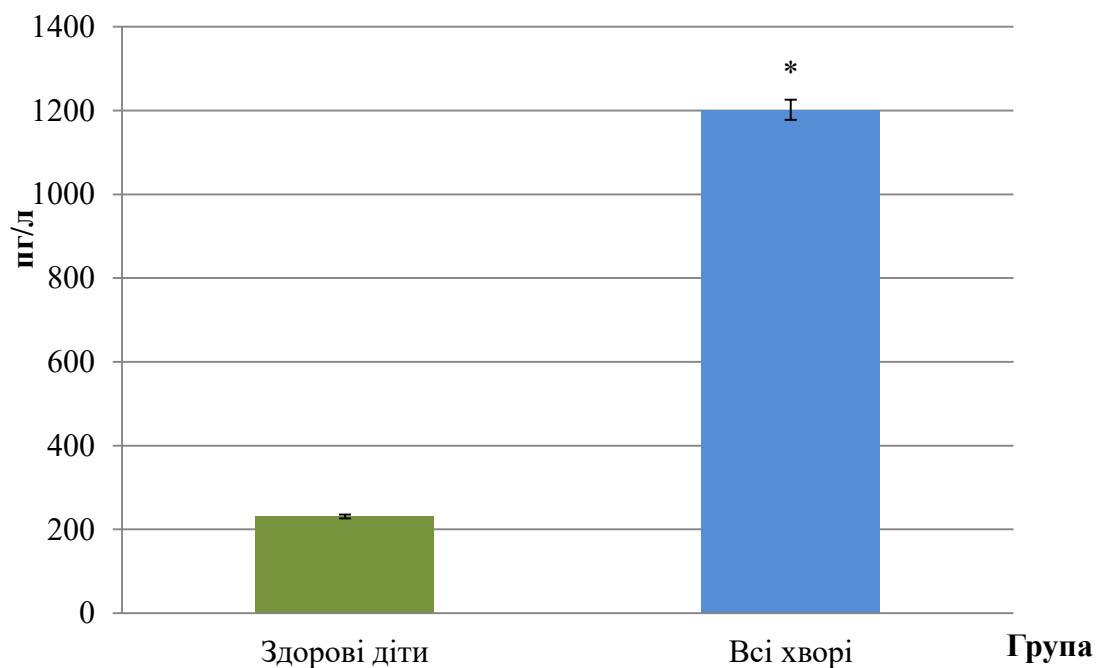
Розвиток інфекційно-запального процесу, що розвивається у нижніх дихальних шляхах супроводжується активацією великої родини протеаз – екстрацелюлярних матриксних металопротеаз і серинових протеаз, які здатні вивільнятися з клітин в екстрацелюлярний матрикс [197, 198]. В нормі ці протеази відіграють важливу роль у деградації компонентів позаклітинного матриксу, і тим самим визначають прогноз та характер перебігу патологічного процесу в організмі [199]. У клітинах ці протеази акумулюються в первинних лізосомах поліморфноядерних лейкоцитів [200]. Активація протеолізу – найважливіший біохімічний механізм розвитку запалення. Зсув рН середовища в ділянці запалення в кислу сторону сприяє лабілізації мембран лізосом, виходу в цитоплазму протеаз, їх активації та протеолітичної деструкції, залученої в процес тканини. Внаслідок дії протеаз мікробних клітин та клітин макроорганізму активуються бактеріальні токсини.

Активність лізосомальних протеаз регулюють місцеві або системні інгібітори, які попереджають надмірний протеоліз у тканинах. Завдяки інгібіторам попереджається деструкція тканин при надмірній імунній відповіді. Один із інгібіторів протеаз – інгібітор секреторної лейкоцитарної протеази (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI) [201].

SLPI (також відомий як антилейкопротеаза або ALP) – катіонний протеїн з молекулярною масою 11,7 кДа, який інгібує активність еластази нейтрофілів, і, меншою мірою, катепсину G. Він продукується епітеліальними клітинами легень, шкіри та інших органів, та поліморфнонуклеарними лейкоцитами. Окрім його властивостей як інгібітора протеаз, він захищає тканини від протеолітичного пошкодження. Виявлено, також, що SLPI володіє антимікробною і протизапальною активностями. Передбачається, що ці функції незалежні від його здатності пригнічувати серинові протеази. Показано, що SLPI виявляє антибактеріальну та протигрибкову активність у концентраціях, у яких він присутній у слизових секретах, включаючи легені. Антипротеазну активність проявляє С-термінальний домен SLPI, тоді як антибактеріальну дію SLPI здійснює завдяки N-термінальному

домену [202]. Ці властивості SLPI роблять необхідним визначення його рівня в крові дітей з ПП.

Результати проведених досліджень показали, що у дітей з ПП спостерігалось підвищення в 5,2 рази рівня SLPI у крові порівняно із показниками здорових дітей (рис.4.1). Підвищення рівня SLPI, імовірно пов'язано з ініціацією його продукції епітеліальними клітинами верхніх і нижніх дихальних шляхів за умов інфекційно-запального процесу в легенях. Окрім того, його синтез може посилюватися макрофагами та нейтрофілами слизових оболонок дихальних шляхів [203, 204].



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

Рис. 4.1 - Вміст SLPI у крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію.

Підвищення рівня SLPI в крові хворих на ПП можна розглядати як компенсаторну реакцію спрямовану на відновлення протеазо-антипротеазного балансу, проте суттєве підвищення рівня цього інгібітора може спричинити й негативні процеси, одним з яких є посилення синтезу трансформуючого фактора

росту β (ТФР- β) макрофагами, який вважають основним профіброгенним цитокіном [202].

Як компонент місцевого імунітету SLPI може виступати важливим регулятором вродженого і набутого імунітету та забезпечувати контроль локальної запальної реакції при пневмонії [205], тому цей показник може бути одним із прогностичних критеріїв особливостей перебігу ПП. Щоб перевірити залежність особливостей патогенезу ПП від рівня SLPI в крові ми співставили рівень SLPI з клініко-лабораторними даними.

Результати досліджень особливостей перебігу ПП показали залежність розвитку сегментарної та полісегментарної пневмонії від концентрації SLPI у крові пацієнтів. Так, з підвищенням ймовірності розвитку такої локалізації запального процесу в легенях підвищувалася концентрація SLPI у крові, на що вказують дані пацієнтів з когорти SLPI I-II і III-IV кuartилів. Якщо у пацієнтів із когорти SLPI I-II кuartилю (I кв. – <780 пг/мл, II кв – 780,01-987,5 пг/мл) сегментарна пневмонія зустрічалася у 22,19% (75 осіб) пацієнтів, то у пацієнтів із когорти SLPI III-IV (III кв. – 987,51-1567 пг/мл, IV кв. – пг/мл) кuartилю сегментарна пневмонія зустрічалася у 27,22% (92 особи) пацієнтів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Рентгенологічні зміни залежно від рівня SLPI у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію

Показник	Клініко-рентгенологічна форма позагоспітальної пневмонії					
	Сегментарна		Полісегментарна		Дольова	
	I – II кв	III - IV кв	I – II кв	III - IV кв	I – II кв	III - IV кв
SLPI (пг/мл)	22,19 %	27,22 %	22,48 %	26,92 %	1,18%	1%

Відношення шансів на розвиток полісегментарної пневмонії було достовірною вищим у пацієнтів із когорти SLPI III-IV кuartилю (26,92% (91 пацієнт)) порівняно з дітьми з когорти SLPI I-II кuartилю (22,48% (76 пацієнтів)) (табл. 4.1).

Встановлені зміни, імовірно, пов'язані з опосередкованою антибактеріальною дією SLPI, механізм активності якого полягає в зв'язуванні досліджуваного інгібітора протеази з бактеріальною мРНК і ДНК та інгібування еластаза-опосередкованої деградації рецепторів, які беруть участь у регуляції протеолітичного процесингу антимікробних пептидів [206]. Ураження цілого сегмента легені (сегментарна) або ураження легень відразу за кількома сегментами (полісегментарна пневмонія) можуть супроводжуватися посиленням синтезом SLPI в організмі, результатом чого є підвищення його концентрації. У результаті цього сегментарна і полісегментарна ПП виявлялася більшою мірою у пацієнтів із когорти SLPI III-IV кuartилю.

Рентгенологічне виявлення дольової ПП не показало різниці у частоті виявлення цієї форми пневмонії у пацієнтів з когорти SLPI I-II кuartилю (1,18 % (4 пацієнта)) порівняно з пацієнтами із когорти SLPI III-IV кuartилю (1, % (3 пацієнта)) (табл. 4.1). Встановлені результати можуть вказувати на низьку функціональну мобілізацію клітин першої лінії вродженого антибактеріального захисту, що залежать від виду та біологічних властивостей збудника [207]. Тому, рівень SLPI не можна вважати маркером визначення перебігу цієї форми ПП.

Отже, з підвищенням рівня SLPI в крові підвищується частота виникнення сегментарної та полісегментарно пневмонії. Підвищення шансів розвитку цих форм пневмонії на тлі збільшення рівня SLPI свідчить про порушення утворення зв'язків фермент-інгібітор, яке має місце при респіраторному вибуху активними формами кисню. З іншого боку, позаклітинні протеази не можуть ефективно взаємодіяти з інгібіторами у присутності гепарансульфату протеоглікана субендотеліального матриксу [203]. Утворенню зв'язків фермент-інгібітор може перешкоджати адгезія нейтрофілів, а також адсорбція серинових лейкоцитарних протеаз на молекулі ДНК. Це призводить до того, що навколо клітин у легенях формується потужне протеолітичне середовище, необхідне для хемотаксису нейтрофілів та розвитку захисної запальної реакції на місці локалізації інфекційного агента [191]. Окрім того, у легеневій тканині може відбуватися дегрануляція та наступна загибель активованих нейтрофілів, що необхідно для

ефективного кілінгу бактерій у локальному середовищі інфекційного запалення. Тому за змінами рівня SLPI та динамікою розвитку інфекційно-запального процесу при ПП у дітей можна робити припущення щодо напрямку перебігу та можливості розвитку ускладнень захворювання.

Отже, у хворих дітей з рівнем SLPI на рівні III-IV квартилю вища ймовірність розвитку сегментарної та полісегментарної пневмонії порівняно з дольовою. У цьому випадку SLPI, очевидно, діє для обмеження прозапальної відповіді у пацієнтів з цими клініко-рентгенологічними формами ПП (сегментарна, полісегментарна) у дітей раннього віку. Так, SLPI може пригнічувати на кількох рівнях передачу сигналів ядерним фактором «каппа-В» (NF-κB) – універсального фактора транскрипції, що контролює експресію генів імунної відповіді, апоптоз і клітковий цикл [208].

Зміни рівня SLPI у сироватці крові дітей з пневмонією при різних формах захворювання можуть вказувати на порушення протеазо-антипротеазного балансу в організмі та передбачити місцеву регуляцію протеолітичної активності. Виявлені зміни можуть послаблюватися або посилюватися за умов наявності ураження ГБС, тому відкритими залишаються питання залежності рівня SLPI у крові дітей з пневмонією від наявності патології ГБС.

При порівнянні рівня SLPI в крові пацієнтів з ПП та ураженням ГБС і без уражень ГБС встановлено, що за умов патології ГБС рівень SLPI був рівний ($1144 \pm 51,33$) пг/мл, а без ураження ГБС – ($1261 \pm 42,36$) пг/мл, що у 4,95 рази та у 5,45 рази перевищувало відповідний показник здорових дітей ($p < 0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вміст SLPI у крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію в залежності від наявності уражень гепатобіліарної системи ($M \pm m$)

Вміст у крові	Всі хворі, n=338		Здорові діти, n=40
	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	
SLPI (пг/мл)	$1144 \pm 51,33^{*,\#}$	$1261 \pm 42,36^*$	$231,3 \pm 13,67$

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи пацієнтів без ураження ГБС, $p < 0,05$.

Як видно з результатів дослідження, підвищення рівня SLPI відбувається меншою мірою у пацієнтів з ураженнями ГБС ніж у пацієнтів без ураження печінки. Так, у пацієнтів з ураженням ГБС значення рівня SLPI в крові на 9,28 % нижче за показник групи пацієнтів, у яких не спостерігалось патології з боку ГБС ($p < 0,05$) (табл.4.2). Встановлений факт можна пояснити тим, що SLPI частково синтезується в печінці [209], тому при ураженні цього органу рівень SLPI у кровотоці знижується, що негативно відобразатиметься на стані організму дитини. Підвищення рівня SLPI пригнічує вироблення хемокінів епітеліальними клітинами у відповідь на мікробний контакт, що негативно може позначитись на перебігу захворювання [209].

Встановлено, що у дітей з ураженнями ГБС частота виявлення збільшення розмірів печінки була вищою серед пацієнтів з когорти SLPI III-IV квартилю порівняно з пацієнтами із когорти SLPI I-II квартилю (табл.4.3). Так, встановлено, що пацієнтів з когорти SLPI I-II квартилю, у яких виявлено збільшення розмірів печінки, було 23,37 % (79 хворих) від загальної кількості обстежених дітей з ПП (338 пацієнтів). Водночас, збільшення розмірів печінки спостерігалось у 31,66 % (107 осіб) пацієнтів із когорти SLPI III-IV квартилю (табл. 4.3). Однією з причин збільшення розмірів печінки є наявність в організмі запального процесу в легенях, яке корелює з рівнем SLPI в крові.

Таблиця 4.3

**УЗД ознаки збільшення печінки у залежно від рівня SLPI у дітей,
хворих на позагоспітальну пневмонію**

Показник	Розміри печінки (% пацієнтів)	
	I - II кв	III - IV кв
SLPI (пг/мл)	23,37 %	31,66 %

Імовірно, підвищення рівня SLPI посилюється з тяжкістю та перебігом ПП, очевидно місцева інфекційно-запальна реакція в легенях може посилюватися на весь організм через секрецію прозапальних цитокінів, призводячи до системних

змін [210]. Оскільки SLPI секритується не тільки епітеліальними клітинами, але й макрофагами, які активовані бактеріальними ліпополісахаридами, то його рівень у крові може вказувати на стан інших органів, зокрема органів ГБС [211]. Цей факт підтверджується нашими результатами, оскільки у дітей з рівнем SLPI III-IV квартилю ймовірність розвитку ураження органів ГБС вища, ніж у дітей з рівнем SLPI I-II квартилю. Підвищення рівня SLPI у крові може відбуватися у відповідь на посилені протеолітичні процеси в тканинах, оскільки цей інгібітор знижує активність протеаз. Окрім того, підвищення рівня SLPI у крові може мати захисне значення, оскільки SLPI опосередковано впливає на збільшення глутатіону і, як наслідок, на показники оксидативного стресу. Тому деякі автори вважають [212], що SLPI може бути одним із непрямих маркерів процесів вільнорадикального окислення – одного із механізмів ушкодження клітин при запальних процесах в організмі.

Нашими дослідженнями також відзначено особливості розвитку патології ГБС на основі визначення рівня SLPI за умов ПП у дітей.

Ехографічне дослідження органів черевної порожнини показало, що зміни в ГБС корелювали із змінами рівня SLPI в сироватці крові. У пацієнтів із збільшенням квартилю SLPI збільшувався відсоток пацієнтів у яких спостерігалася гіперрефлекторна стінка жовчного міхура із максимальними значеннями у пацієнтів із IV квартилем SLPI (табл.4.4). Так, якщо пацієнтів з когорти SLPI I-II квартилю, у яких виявлена гіперрефлексія, було 39,94 % (135 хворих) від загальної кількості обстежених, то пацієнтів з когорти SLPI III-IV – 42,6 % (144 хворих) (табл. 4.4).

Водночас, по мірі збільшення концентрації SLPI в крові у пацієнтів частіше спостерігалася потовщення стінки жовчного міхура. Так, у пацієнтів із I-II квартилем SLPI потовщення стінки жовчного міхура спостерігали рідше – у 7,69 % (26 хворих) дітей ніж у пацієнтів із III-IV квартилем SLPI – у 8,88 % (30 хворих) (табл. 4.4).

УЗД показало, що у пацієнтів з ПП починаючи з II квартиля SLPI візуалізується складж, частота виявлення якого не залежала від концентрації SLPI у

крові. Так, у пацієнтів із I-II квантилем SLPI сладж виявлявся у 5,92 % (20 хворих) подібно як і для пацієнтів з III-IV квантилем SLPI – 6,21 % (21 пацієнт), з чого випливає, що статистично достовірної різниці між цими групами хворих немає (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**УЗД ознаки ураження біліарного тракту залежно від рівня SLPI у дітей,
хворих на позагоспітальну пневмонію**

Показник	Гіперрефлекторна стінка жовчного міхура		Потовщення стінки жовчного міхура		Біліарний сладж	
	I - II кв	III - IV кв	I - II кв	III - IV кв	I - II кв	III - IV кв
SLPI (ПГ/мл)	39,94 %	42,6 %	7,69 %	8,88 %	5,92 %	6,21 %

З встановлених результатів можна зробити висновок, що підвищення концентрації SLPI у крові може бути компенсаторною реакцією не лише на розвиток інфекційно-запального процесу в організмі, але й на пошкодження печінки. Показано [202], що SLPI, поряд із протизапальними і антибактеріальними властивостями, відіграє життєво важливу роль у нормальному дозріванні та диференціації клітин.

Отже, з отриманих результатів видно, що рівень досліджуваного SLPI у крові дітей з ПП дозволяє прогнозувати розвиток різних клініко-рентгенологічних форм пневмонії та виникнення ускладнень захворювання. Оскільки встановлено [213], що SLPI секретується в печінці жовчовивідними епітеліальними клітинами та печінковими макрофагами, то за його рівнем в крові можна передбачити порушення функцій органів ГБС (збільшення розмірів печінки, зміни та порушення функцій жовчного міхура). Тому, підвищення рівня SLPI паралельно із збільшенням розмірів печінки, гіперрефлективною стінкою жовчного міхура, потовщенням стінок жовчного міхура, виникненням сладжу в дітей із пневмонією

може бути одним із діагностичним критерієм ураження ГБС. Окрім того, зміни рівня SLPI в крові можуть залежати від інтенсивності перебігу запального процесу в легенях, що робить необхідним вивчення вмісту SLPI залежно від ступеня тяжкості ПП.

Розвиток ПП може супроводжуватися ендотоксикозом, який, у свою чергу, є основним фактором розвитку поліорганної та полісистемної недостатності, що визначає у переважній кількості випадків результат захворювання та його ускладнення. Ці зміни можуть посилюватися при змінах ступеня тяжкості ПП.

Аналіз результатів показав, що у пацієнтів з ураженнями печінки вміст SLPI підвищувався як при середньому, так і при тяжкому перебігу ПП. Проте, якщо при середньотяжкій пневмонії рівень SLPI становив $(807,8 \pm 54,24)$ пг/мл, що у 3,49 рази перевищувало показник групи порівняння $(231,3 \pm 13,67)$ пг/мл ($p < 0,05$), то при тяжкій пневмонії рівень SLPI становив $(1496 \pm 174,9)$ пг/мл, що у 6,47 рази перевищувало показник групи порівняння ($p < 0,05$) (табл.4.5).

Очевидно, при тяжкій 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 [214].

Таблиця 4.5

Вміст SLPI у дітей, хворих на пневмонію, залежно від ступеню тяжкості захворювання ($M \pm m$)

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

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи пацієнтів без ураження ГБС, $p < 0,05$.

Синтезований SLPI легко секретується в позаклітинний простір де перешкоджає зв'язуванню ліпополісахаридів бактеріальних клітин з CD14-рецепторами, пригнічуючи у такий спосіб передачу сигналів через толл-подібний рецептор 4 (TLR4) [215]. Всередині клітини SLPI запобігає деградації інгібіторного протеїну I κ B α , що призводить до того, що гетеродимер NF- κ B стає «заручником» у цитоплазмі I κ B α , не даючи йому мігрувати в ядро, щоб викликати експресію прозапальних генів [216]. З іншого боку, SLPI може безпосередньо зв'язуватися з ділянками NF- κ B і транскрипційного фактора AP-1, конкурентно інгібуючи їх зв'язування та напрямок експресії генів [208]. Окрім того, підвищення рівня SLPI у крові за умов ураження ГБС може вказувати на зниження детоксикаційної функції печінки. При цьому можуть накопичуватися в організмі продукти порушеного метаболізму з розвитком ендотоксикозу, що істотно обтяжує перебіг інфекційно-запального процесу в легенях і може призводити до ускладнень.

У пацієнтів без ураження печінки вміст SLPI в крові однаковою мірою підвищувався як при середній, так і при тяжкій ПП. Виявлено, що при середньому ступені тяжкості рівень SLPI становив (1172 \pm 62,94) пг/мл, що у 5,07 разів, перевищувало показник здорових дітей ($p < 0,05$) (табл. 4.5). При тяжкій пневмонії спостерігалось більш суттєве підвищення рівня SLPI – до (1303 \pm 46,13) пг/мл, що у 5,63 рази перевищувало показник здорових дітей ($p < 0,05$) (табл. 4.5). Підвищення експресії SLPI в динаміці розвитку тяжкості ПП може бути індуковано прозапальними цитокінами. Водночас, SLPI може індукувати експресію протизапальних цитокінів IL-10 і TGF- β [217], що свідчить про вищий захист організму у цієї групи пацієнтів порівняно із пацієнтами, у яких виявлено пошкодження ГБС.

Встановлені зміни рівня SLPI у пацієнтів з ураженнями та без уражень ГБС вказують на те, що при ПП печінка відіграє одну із основних ролей у захисті організму дитини від патогенів, що провокують інфекційно-запальні процеси в легенях. Особливо ці зміни виражені при середньотяжкому перебігу пневмонії, оскільки у пацієнтів з ураженнями ГБС рівень SLPI у крові на 31,08% нижчий

($807,8 \pm 54,24$ пг/мл), ніж у пацієнтів без ураження ГБС ($1172 \pm 62,94$) пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 4.5).

Оскільки SLPI є одним із протеїнів вродженого імунного захисту в респіраторних секретах та може експресуватися не лише епітелієм слизових оболонок, але й макрофагами та нейтрофілами [217], то зниження його рівня у пацієнтів з ураженнями ГБС при середньотяжкій пневмонії може вказувати на порушення складних механізмів регуляції імунної і запальної реактивності на локальному та системному рівнях [218].

Отже, запальний процес при ПП розвивається переважно локально, проте в його реалізації беруть участь майже усі системи організму, зокрема імунна та нейроендокринна [219], а гомеостаз забезпечується печінкою. Імунні механізми є провідними на стадії ініціації розвитку ПП [218], оскільки залучаються компоненти як системного імунітету, так й імунітету, опосередкованого з слизовими оболонками. Окрім епітелію, у запальному процесі також задіяні ендотеліальні й епітеліальні клітини, макрофаги і Т-лімфоцити та інші резидентні та мігруючі імунокомпетентні клітини [220]. SLPI може бути одним із маркерів прогнозування стану ГБС при ПП у дітей раннього віку. Це пов'язано з тим, що загибель гепатоцитів обумовлена вторинною імунною відповіддю [214]. Так, загибель клітин у печінці викликає залучення низки важливих імунних ефektorних клітин, включаючи надходження у цей орган активованих макрофагів та нейтрофілів із кровообігу. Активовані макрофаги можуть секретувати SLPI, синтез якого посилюється прозапальними цитокінами, тому цей показник при інфекційно-запальних процесах в організмі може бути прогностичним критерієм ураження ГБС, що і підтверджується нашими дослідженнями.

У дітей різного віку зміни рівня SLPI у крові можуть відрізнитися, тому відкритими залишаються питання захисту організму дітей різних вікових груп, оскільки в ранньому віці ще не достатньо розвинені адаптивно-захисні системи.

Результати визначення вмісту SLPI в крові дітей з ПП, яких ми поділили за віком показали, що у дітей віком 1-12 місяців його рівень значно перевищував показник не тільки контролю, але й показники дітей віком 13-36 місяців (табл. 4.6).

Так, у дітей з ПП першого року з ураженнями печінки рівень SLPI становив $(1270 \pm 60,96)$ пг/мл, а без ураження печінки – $(1388 \pm 46,13)$ пг/мл, що у 5,49 рази та у 6,01 разів перевищувало показник здорових дітей відповідно ($p < 0,05$) (табл. 4.6). Посилений синтез SLPI, імовірно, індукується інфекційними антигенами при патологічному процесі [200]. Водночас, з результатів видно, що у пацієнтів з ураженням ГБС рівень SLPI на 8,5 % нижчий за відповідний показник групи пацієнтів без ураження ГБС ($p < 0,05$) (табл. 4.6).

Поряд з цим, у дітей віком 13-16 місяців досліджувані показники були нижчими: $(841,5 \pm 85,87)$ пг/мл – у дітей з ПП з ураженнями печінки і $(782,4 \pm 69,39)$ пг/мл – у дітей з ПП без ураження печінки, що у 3,64 рази та у 3,38 рази перевищувало показник здорових дітей відповідно ($p < 0,05$) (табл. 4.6). При цьому слід зауважити, що статистично достовірної різниці між групами з ураженнями та без ураження ГБС у цій віковій категорії не виявлено, оскільки різниця між показниками становила 7,03 % (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Вміст SLPI у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від віку, ($M \pm m$)

Всі хворі, n=338					Здорові діти, n=40
Показник	Вік 1-12 міс		Вік 13-36 міс		
	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	З ураженням ГБС	Без ураження ГБС	
SLPI (пг/мл)	$1270 \pm 60,96^{*,\#}$	$1388 \pm 46,13^*$	$841,5 \pm 85,87^*$	$782,4 \pm 69,39^*$	$231,3 \pm 13,67$

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи пацієнтів без ураження ГБС, $p < 0,05$.

Імовірно, у дітей віком від одного до трьох років більш розвинені пристосувально-адаптивні можливості організму до інфекційного збудника ніж у дітей віком до року.

Оскільки досліджуваний інгібітор протеаз також може впливати на регуляцію продукції антизапальних цитокінів ІЛ-10 та трансформуючого фактора росту β макрофагами [216], то різке його підвищення у дітей віком 1-12 місяців може свідчити про активацію захисних систем організму. Окрім того, SLPI може індукувати хемотаксис нейтрофілів, знижувати їх загибель шляхом апоптозу і при цьому не суттєво впливати на вивільнення ІЛ-8, тому таке різке підвищення (реагування) цього інгібітора може бути використано для оцінки стану хворих дітей [199]. При цьому це дозволить вибрати тактику лікувальних заходів у цих груп пацієнтів.

Аналіз результатів дослідження рівня SLPI залежно від статі показав, що різниці досліджуваного показника у хлопчиків і дівчаток не виявлено. У дітей з ураженнями печінки рівень SLPI становив $(1095 \pm 61,2)$ пг/мл – у хлопчиків і $(1107 \pm 84,9)$ пг/мл – у дівчаток (табл.4.7).

Таблиця 4.7

Вміст SLPI у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, в залежності від статі, ($M \pm m$)

Показник	Всі хворі, n=338				Здорові діти, n=40	
	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС			
	Хлопчики n=103	Дівчатка n=87	Хлопчики n=69	Дівчатка n=79	Хлопчики n= 21	Дівчатка n=19
SLPI (пг/мл)	1095± 61,2*,#	1107± 84,9*,#	1333± 64,3*	1291± 57,4*	227,6± 30,79	254,3± 23,1

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи пацієнтів без ураження ГБС, $p < 0,05$.

Подібні зміни спостерігалися і у пацієнтів без ураження ГБС, у яких SLPI становив ($1333 \pm 64,3$) пг/мл – у хлопчиків і ($1291 \pm 57,4$) пг/мл – у дівчаток (табл.4.7). Проте, слід зауважити, що у всіх пацієнтів з ураженням печінки рівень SLPI був нижчим, ніж у пацієнтів без ураженням ГБС: на 17,85% – у хлопчиків, на 14,25% – у дівчаток ($p < 0,05$) (табл. 4.7).

Встановлений факт може вказувати на те, що печінка відіграє важливу роль у захисті організму від інфекційного агента, який тропний до тканин органів дихальної системи.

Отже, за умов розвитку ПП у дітей раннього віку в організмі підвищується рівень SLPI з більшими показниками при тяжкому ступені захворювання. У пацієнтів з ураженнями ГБС таке підвищення менше виражене, що свідчить про нижчий захист організму від деструктивних процесів при інфекційно-запальному процесі. Рівень SLPI не залежить від статі, проте більше підвищений у дітей віком 1-12 місяців, порівняно з групою дітей 13-36 місяців.

Ехографічні зміни органів ГБС, імовірно, пов'язані з їхнім дисфункціонуванням, на що можуть вказувати біохімічні маркери білково-синтезуючої функції печінки та синдрому холестазу в крові. Не зрозумілими залишаються питання залежності змін цих маркерів в крові від концентрації SLPI.

Результати проведених досліджень показали, що із збільшенням квартилю SLPI в сироватці крові знижувалася концентрація загального протеїну та фібриногену (табл. 4.8). Встановлено, що в пацієнтів з когорти SLPI III-IV квартилю рівень загального протеїну становив ($51,2 \pm 0,872$) г/л, що у 1,3 рази було нижчим за відповідний показник пацієнтів з когорти SLPI I-II квартилю ($63,9 \pm 0,515$) г/л ($p < 0,05$) (табл.4.8).

Подібні зміни спостерігалися і з показником фібриногену, оскільки концентрація фібриногену в крові була у 1,3 рази нижчою у пацієнтів з когорти SLPI III-IV квартилю ($2,59 \pm 0,105$) г/л порівняно з показником пацієнтів з когорти SLPI I-II квартилю ($3,06 \pm 0,116$) г/л ($p < 0,05$) (табл. 4.8).

Зниження рівня загального протеїну та фібриногену в крові може бути наслідком порушення білок-синтезуючої функції печінки у дітей з ПП. Відомо, що

фібриноген належить до класу β -глобулінів і синтезується в основному в печінці, тому зниження його концентрації в крові, як і рівня загального протеїну, свідчить про порушення цієї функції печінки.

Таблиця 4.8

**Показники білково-синтезуючої функції печінки залежно від рівня
SLPI у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію**

Показники	Загальний протеїн (г/л)		Фібриноген (г/л)		АЧТЧ (сек)	
	I - II кв	III - IV кв	I - II кв	III - IV кв	I - II кв	III - IV кв
SLPI	63,9±	51,2±	3,06±	2,59±	28,9±	37,39±
(пг/мл)	0,515	0,872*	0,116	0,105*	0,636	0,504*

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками пацієнтів із когорти SLPI I-II кuartилію, $p < 0,05$.

Поряд із зниження рівня загального протеїну та фібриногену у пацієнтів з когорти SLPI III-IV кuartилію спостерігалось підвищення АЧТЧ з середнього значення ($28,9 \pm 0,636$) сек – у пацієнтів з когорти SLPI I-II кuartилію до значення ($37,39 \pm 0,504$) сек – у пацієнтів з когорти SLPI III-IV кuartилію (різниця становила 22,71 %) ($p < 0,05$) (табл. 4.8). Подовження АЧТЧ, імовірно, спостерігається при недостатності факторів згортання крові (за винятком факторів VI та XIII), переважна частина яких синтезується в печінці.

Отже, за рівнем SLPI в крові можна судити про білок-синтезуючу функцію печінки, оскільки починаючи з III-IV кuartилію SLPI знижується ця функція печінки у дітей раннього віку, хворих на ПП.

SLPI можна також використовувати для встановлення функціонального стану жовчного міхура. Підтвердженням цього є наші дослідження визначення рівня загального білірубину та лужної фосфатази у пацієнтів з когорти SLPI різних кuartилів.

Встановлено, що у пацієнтів з ПП та рівнем SLPI III-IV квартилю ймовірність розвитку синдрому холестазу вища, ніж у дітей з рівнем SLPI I-II квартилю (табл.4.9). Так, рівень загального білірубіну в пацієнтів з когорти SLPI III-IV квартилю ($16,15 \pm 0,840$) ммоль/л у 1,4 рази перевищував показник пацієнтів з когорти SLPI I-II квартилю ($12,01 \pm 0,365$) ммоль/л ($p < 0,05$). Подібні зміни спостерігалися і з показником лужної фосфатази, оскільки цей показник у пацієнтів з когорти SLPI III-IV квартилю ($395,4 \pm 14,46$) Од/л у 1,2 рази перевищував показник пацієнтів з когорти SLPI I-II квартилю ($331,27 \pm 13,09$) Од/л ($p < 0,05$) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Показники синдрому холестазу залежно від рівня SLPI у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію

Показник	Білірубін загальний (ммоль/л)		Лужна фосфатаза (Од/л)	
	I – II кв	III - IV кв	I- II кв	III - IV кв
SLPI (пг/мл)	$12,01 \pm 0,365$	$16,15 \pm 0,840^*$	$331,27 \pm 13,09$	$395,4 \pm 14,46^*$

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками пацієнтів із когорти SLPI I-II квартилю, $p < 0,05$.

Отже, у дітей раннього віку, поряд із особливостями розвитку ПП, залежно від концентрації SLPI у крові розвивається дисфункція печінки та синдром холестазу, про що свідчать відповідні зміни показників білково-синтезуючої функції печінки та функціонального стану жовчного міхура.

Оскільки SLPI може виступати важливим регулятором вродженого і набутого імунітету та забезпечувати контроль локальної запальної реакції через ініціацію синтезу прозапальних і/або антизапальних цитокінів, то актуальним залишається дослідження кореляційного зв'язку між рівнем SLPI в крові та показниками інфекційно-запального процесу – цитокінами (IL-1, IL-6) і СРБ [221].

Аналіз результатів показав, що найвищий позитивний кореляційний зв'язок спостерігався між рівнем SLPI та рівнем IL-1 у плазмі крові із значенням $r_{xy} = +0,179$ (табл.4.10), що вказує на той факт, що продукція SLPI підвищується під впливом IL-1 [222]. Значення кореляційного зв'язку між рівнем SLPI та рівнем IL-6 у плазмі крові дорівнювало $r_{xy} = +0,127$ (табл.4.10), що вказує на нижчу пряму залежність цих показників.

Таблиця 4.10

Взаємозв'язок між показниками активності інфекційно-запального процесу та вмістом SLPI у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію

Показники	IL-1	IL-6	C-реактивний протеїн
SLPI	+0,179	+0,127	-0,215

Імовірно, продукція SLPI у пацієнтів з ПП може підвищуватися під впливом IL-1 і меншою мірою IL-6. З іншого боку, підвищення рівня SLPI при запальних процесах у легеневій тканині може відбуватися у відповідь на активацію протеолітичних ензимів у дітей з ПП [196], що вказує на активацію компенсаторних реакцій в організмі дітей. Підвищення рівня SLPI сприяє пригніченню дії нейтрофільної еластази, трипсину та катепсину G (в меншій мірі) [222].

Такий кореляційний зв'язок може вказувати на те, що досліджувані показники пов'язують вроджену імунну відповідь з адаптивною імунною відповіддю, підвищуючи співвідношення Th17-клітин/регуляторні Т-клітини і сприяючи диференціації активованих В-клітин у плазматичні клітини, що продукують антитіла [223].

Отже, виявлена позитивна кореляція між прозапальними цитокінами та рівнем SLPI на односпрямованість змін, які можна розглядати як реакцію організму на формування запальної реакції при пошкодженнях тканини легень, зумовленої інфекційними агентами. З іншого боку, це може свідчити про формування дисбалансу в системі імунологічного захисту у відповідь на загострення запального процесу в організмі. Відомо, що SLPI може пригнічувати рекрутування нейтрофілів

у ділянці запального процесу. Водночас, суттєве підвищення рівня цього інгібітора може бути наслідком порушення зв'язку протеаза-інгібітор. Ці порушення можуть спостерігатися при адгезії з нейтрофілами, при взаємодії з активними формами кисню, які генеруються при респіраторному вибуху нейтрофілів. Надлишкова секреція SLPI в подальшому сприятиме зменшенню деградації компонентів позаклітинного матриксу та їх накопиченню, що ускладнюватиме перебіг ПП.

Дослідження коефіцієнта кореляції між вмістом SLPI та СРБ в крові показало, що кореляційний зв'язок негативний з показником $r_{xy} = -0,215$ (табл.4.10). Встановлений факт може свідчити про те, що підвищення СРБ може вказувати на деструктивні зміни в печінці, у результаті цього знижується рівень SLPI.

Отже, позитивна кореляція рівня цитокінів і рівня SLPI в крові підтверджує роль останнього, який секретується епітеліальними клітинами дихальних шляхів, а також нейтрофілами та макрофагами слизових оболонок, як учасника місцевого імунітету, що забезпечує контроль локальної запальної реакції. Суттєве підвищення в крові такого медіатора запалення як СРБ призводить до негативного кореляційного зв'язку з рівнем SLPI в крові, що свідчить про формування дисбалансу в системі імунного захисту у відповідь на загострення запального процесу в легенях.

Поряд із порушенням функції печінки може порушуватися робота жовчного міхура за умов розвитку інфекційно-запального процесу при пневмонії. Тому нами визначено коефіцієнт кореляції між рівнем SLPI та показниками цитолізу і холестазу.

У результаті досліджень виявлено взаємозв'язок між рівнем SLPI та показниками синдрому цитолізу – АЛТ, АСТ та ГГТ у крові. Так, розрахувавши коефіцієнт кореляції Пірсона, встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між вмістом SLPI та активністю АЛТ зі значенням $r_{xy} = +0,130$ та негативний кореляційний зв'язок між рівнем SLPI та показником АСТ і ГГТ. Причому коефіцієнт кореляції нижчий для показника ГГТ – $r_{xy} = -0,215$ порівняно з АСТ – $r_{xy} = -0,054$ ($p < 0,05$) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Показники синдрому цитолізу залежно від рівня SLPI у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію

Показники	АЛТ	АСТ	ГГТ
SLPI	+0,130	-0,054	-0,215

Негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнем SLPI та активністю ензимів АСТ і ГГТ у крові свідчить про те, що збільшення рівня SLPI в крові супроводжується зниженням активності АСТ та ГГТ. Це може вказувати на деструктивні процеси в печінці та посилення запальних процесів у легенях з активацією протеолітичної активності, руйнуванням клітин у легенях, у відповідь на що підвищується рівень SLPI, тобто запускається локальна запальна реакція.

Результати аналізу взаємозв'язку між рівнем загального білірубину та активністю лужної фосфатази показали слабкий кореляційний зв'язок з рівнем SLPI, який рівний $r_{xy} = +0,047$ та $r_{xy} = +0,025$ відповідно, що очевидно пов'язано з синтезом цього інгібітора епітеліальними клітинами жовчного міхура за умов патологій ГБС (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Показники синдрому холестазу залежно від рівня SLPI у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію

Показники	Білірубін загальний	Лужна фосфатаза
SLPI	+0,047	+0,025

Отже, з результатів видно, що значимість інгібіторів протеаз у регуляції внутрішньоклітинного протеолізу при розвитку патологічних процесів у легеневої тканині залишається важливою для передбачення прогнозу захворювання. Виявлено значний кореляційний зв'язок між впливом цитокінів (медіаторів запалення) та факторів захисту (інгібіторів протеаз) на процес розвитку та

підтримки запального процесу в легенях при ПП, зв'язок з тяжкістю захворювання, розвитком гепатобіліарної патології.

Таким чином, розвиток інфекційних та запальних процесів у легенях супроводжується вивільненням та активацією великої родини протеаз, які визначають характер захворювань, оскільки відіграють важливу роль у деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу [224]. Підтримання цілісності організму забезпечують інгібітори активності протеаз, які запобігають надмірному протеолізу, серед яких SLPI – один із найважливіших інгібіторів протеаз, що функціонують у респіраторному тракті. Вважають [200], що SLPI, інгібітор протеїнази 3 (PI3) і α 1-протеїназний інгібітор являють «антиеластазний щит» легень. Тому, визначення рівня SLPI у сироватці крові дітей раннього віку має важливе значення, оскільки може вказувати на порушення протеазо-антипротеазного балансу та передбачити місцеву регуляцію протеолітичної активності при різних ступенях тяжкості ПП у дітей. Важливе значення має визначення рівня SLPI у плазмі крові дітей з пневмонією за умов розвитку патології ГБС, що може лежати в основі вибору правильної схеми лікування таких пацієнтів. Визначення взаємозв'язку рівня SLPI з маркерами інфекційно-запального процесу – інтерлейкінами 1 та 6, а також СРП дозволить передбачити перебіг ПП за умов наявності або відсутності уражень ГБС.

У дітей, хворих на ПП, виявлено значне підвищення (більше ніж у 5 разів) рівня SLPI в крові, яке прямо пропорційне розвитку ускладнень та тяжкості перебігу захворювання, що вказує на порушення протеазо-антипротеазного балансу в організмі. У хворих на ПП з ураженнями ГБС виявлено достовірне підвищення рівня SLPI відносно групи здорових осіб, але порівняно із групою пацієнтів, у яких не виявлено патології з боку ГБС цей показник був нижчим. Проте на основі визначення рівня SLPI у пацієнтів з ураженнями ГБС можна прослідкувати особливості розвитку цієї патології в залежності від різних варіантів локалізації пневмонії та ступеня ураження легень. Так, у пацієнтів по мірі збільшення рівня SLPI виявляли збільшення розмірів печінки, гіперрефлексивну

стінку жовчного міхура, потовщення стінок жовчного міхура, частота виявлення яких збільшувалася у пацієнтів з III-IV квантилем SLPI.

Підвищення рівня SLPI відбувалося не лише по мірі збільшення ступеню тяжкості ПП, але залежало від віку пацієнтів. Визначалось суттєве зростання рівня SLPI у пацієнтів першого року життя, що свідчить про підвищення ступеню вираженості запального процесу в легенях. Різниця рівня SLPI залежно від статі не виявлено.

Показано, що залежно від концентрації SLPI у крові розвивається дисфункція печінки та синдром холестазу, про що свідчать відповідні зміни показників білково-синтезуючої функції печінки та функціонального стану жовчного міхура.

Нашими дослідженнями встановлено, що між рівнем SLPI і рівнем прозапальних цитокінів спостерігається позитивний кореляційний зв'язок. Причому більша кореляція виявлена між рівнем SLPI та IL-1 ніж між рівнем SLPI та IL-6, що свідчить про односпрямованість змін при формуванні місцевого імунітету у відповідь на пошкодження легеневої тканини інфекційними агентами. Водночас, встановлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем SLPI та рівнем СРБ у хворих на ПП. Ймовірно, наявність патології з боку ГБС зменшує кореляційну силу між показниками, що вказує на виникнення дисбалансу в системі імунологічного захисту. При занадто високих рівнях SLPI та хімокінів реєструвалось зниження кореляційних зв'язків.

Виявлений високий кореляційний зв'язок між вмістом SLPI та активністю АЛТ та негативний кореляційний зв'язок між рівнем SLPI та показниками АСТ і ГГТ. Спрямованість змін вказує, що SLPI, поряд із АЛТ, може бути клініко-лабораторним показником для визначення стану печінки. Водночас виявлений слабкий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем SLPI та рівнем загального білірубину та активністю лужної фосфатази.

Таким чином, SLPI як інгібітор серинових протеаз, таких як еластаза нейтрофілів (NE), катепсин G і протеаза 3, є перспективним прогностичним маркером встановлення стану інфекційно-запального процесу при ПП у дітей раннього віку. Незначне підвищення в крові вмісту SLPI можна розглядати як

компенсаторну реакцію організму на пошкодження легеневої тканини, зумовленої екзогенними та ендогенними факторами (бактеріями, імунними комплексами). Поряд з цим, суттєве збільшення рівня SLPI свідчить про можливе прогресування хвороби на тлі подальшої хронізації запального процесу.

Окрім того, слід зауважити, що SLPI частково володіє антимікробними властивостями оскільки, через свою катіонну природу, здатний перфоровати мембрани бактерій [225]. SLPI конкурує з NF- κ B-p65 за зв'язування з промоторними ділянками прозапальних генів для інгібування активності NF- κ B [226]. Тому, SLPI можна вважати не лише терапевтичним маркером при захворюваннях легень, але й потенційним протимікробним агентом.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені у фахових виданнях [244, 246].

РОЗДІЛ 5

ШАНСИ ТА РИЗИКИ ВИНИКНЕННЯ УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ

Пневмонія - інфекційне захворювання, при якому запальні реакції в паренхімі легень, що лежать в патогенезі, залежать від кількості та вірулентності мікроорганізмів, стану захисних механізмів дихальних шляхів та стану організму в цілому [227]. Запальний процес розвивається переважно локально, проте в його реалізації беруть участь майже усі системи організму, зокрема імунна та нейроендокринна [228]. У розвитку запального процесу залучені компоненти як системного імунітету, так й імунітету, опосередкованого з слизовими оболонками. Окрім епітелію, у даному процесі також задіяні ендотеліальні й епітеліальні клітини, макрофаги і Т-лімфоцити та інші резидентні та мігруючі імунокомпетентні клітини [229]. Оскільки в інфекційно-запальний процес залучені багато типів клітин і систем, то це вказує на формування в організмі складних механізмів регуляції імунної і запальної реактивності на локальному та системному рівнях [228, 229].

Секреторний інгібітор протеази лейкоцитів (SLPI), який експресується макрофагами, нейтрофілами та епітелієм слизових оболонок є одним із протеїнів вродженого імунного захисту в респіраторних секретах [230]. Посилений синтез SLPI індукується інфекційними антигенами при патологічному процесі [230]. SLPI може бути одним із маркерів прогнозування стану гепатобіліарної системи при пневмонії у дітей раннього віку. Це пов'язано з тим, що загибель гепатоцитів обумовлена вторинною імунною відповіддю [231]. Руйнування клітин у печінці включає процес надходження активованих макрофагів та нейтрофілів із кровообігу. Макрофаги можуть секретувати SLPI, синтез якого посилюється прозапальними цитокінами, тому цей показник при інфекційно-запальних процесах в організмі може бути прогностичним критерієм ураження гепатобіліарної системи [232].

При проведенному дослідженні встановлено, що розвиток ураження ГБС значно вищий у пацієнтів із тяжкою пневмонією (OR – 1.345, 95 % CI 1.062 – 1.801), порівняно із тими, хто мав середньоважкий перебіг захворювання (OR – 1.386, 95% CI 0.784 – 1.849). Відмічено, що при полісегментарній та дольовій пневмонії ризик розвитку ураження ГБС підвищується майже вдвічі, ніж при сегментарній.

Таблиця 5.1

**Оцінка шансів розвитку ураження ГБС при різних ступенях тяжкості
пневмонії**

Показник	Вид	Співвідношення шансів на розвиток ураження ГБС	
		OR	95 % CI
Ступінь тяжкості	Середньотяжка	1.386	0.784 – 1.849
	Тяжка	1.345	1.062 – 1.801
Наявність ускладнень	Ускладнена	1.092	1.004 – 1.373
	Неускладнена	0.841	0.621 – 1.568
Локалізація	Сегментарна	0.487	0.147 – 0.864
	Полісегментарна	1.118	1.098 – 1.205
	Дольова	2.611	1.902 – 3.073

У ході проведенного дослідження також було визначено, що шанси на підвищення показників активності запального процесу значно вищі у групах пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії. Так, шанси на підвищення рівня СРБ та ІЛ-1 були вищими, у дітей із тяжкою пневмонією (OR – 2.138, 95 % CI 1.828 – 2.565 та OR – 1.966, 95 % CI 1.708 – 2.318 відповідно).

Як видно з таблиці 5.3 ризику підвищення значень показників запальної відповіді, таких як СРБ, ІЛ-1 та ІЛ-6, вірогідно вищі у пацієнтів із ускладненим перебігом пневмонії.

Таблиця 5.2

**Оцінка шансів зміни показників запальної відповіді у дітей із
пневмонією залежно від тяжкості захворювання**

	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
Співвідношення шансів підвищення рівня СРБ при зміні ступеня тяжкості	2.101	1.866	2.398
Для когорти пацієнтів із середньотяжкою пневмонією	0.882	0.641	1.213
Для когорти пацієнтів із тяжкою пневмонією	2.138	1.828	2.565
Співвідношення шансів підвищення рівня ІЛ-1 при зміні ступеня тяжкості	2.072	1.577	2.992
Для когорти пацієнтів із середньотяжкою пневмонією	0.835	0.760	0.911
Для когорти пацієнтів із тяжкою пневмонією	1.966	1.708	2.318
Співвідношення шансів підвищення рівня ІЛ-6 при зміні ступеня тяжкості	0.870	0.461	1.643
Для когорти пацієнтів із середньотяжкою пневмонією	0.914	0.606	1.379
Для когорти пацієнтів із тяжкою пневмонією	1.050	0.839	1.314

Таблиця 5.3

**Оцінка шансів зміни показників запальної відповіді у дітей із
ускладненою/неускладненою пневмонією**

	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
Співвідношення шансів підвищення рівня СРБ у дітей із ускладненою пневмонією	2.405	1.694	3.843

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4
Співвідношення шансів підвищення рівня СРБ у дітей із неускладненою пневмонією	1.777	1.460	1.812
Співвідношення шансів підвищення рівня ІЛ-1 у дітей із ускладненою пневмонією	2.331	1.796	3.228
Співвідношення шансів підвищення рівня ІЛ-1 у дітей із неускладненою пневмонією	1.905	1.756	1.983
Співвідношення шансів підвищення рівня ІЛ-6 у дітей із ускладненою пневмонією	2.071	1.756	2.518
Співвідношення шансів підвищення рівня ІЛ-6 у дітей із неускладненою пневмонією	1.935	1.671	2.302

Встановлено, що шанси підвищення значень СРБ, ІЛ-1 та ІЛ-6 втричі вищі у дітей, які мали дольові пневмонії (OR – 4.618, 95 % CI 1.263 – 9.951, OR – 3.309, 95 % CI 1.037 – 29.796 та OR – 2.660, 95 % CI 1.900 – 3.061 відповідно), ніж у тих, які мали сегментарну та полісегментарну пневмонії.

Таблиця 5.4

Оцінка ризику розвитку запального синдрому у дітей хворих на пневмонію при різних об'ємах ураження

1	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
1	2	3	4
Співвідношення шансів підвищення рівня СРБ у дітей із сегментарною пневмонією	1.597	1.160	3.964
Співвідношення шансів підвищення рівня СРБ у дітей із полісегментарною пневмонією	2.297	1.439	3.836

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4
Співвідношення шансів підвищення рівня СРБ у дітей із дольовою пневмонією	4.618	1.263	9.951
Співвідношення шансів підвищення рівня ІІ-1 у дітей із сегментарною пневмонією	1.616	1.130	2.075
Співвідношення шансів підвищення рівня ІІ-1 у дітей із полісегментарною пневмонією	2.012	1.366	11.060
Співвідношення шансів підвищення рівня ІІ-1 у дітей із дольовою пневмонією	3.309	1.037	9.796
Співвідношення шансів підвищення рівня ІІ-6 у дітей із сегментарною пневмонією	1.313	0.970	1.778
Співвідношення шансів підвищення рівня ІІ-6 у дітей із полісегментарною пневмонією	2.278	1.948	2.723
Співвідношення шансів підвищення рівня ІІ-6 у дітей із дольовою пневмонією	2.660	1.900	3.061

Ризик розвитку синдрому цитолізу у дітей, хворих на пневмонію зростає із зростанням тяжкості захворювання. Так, у пацієнтів із тяжкою пневмонією відзначається значний ризик підвищення концентрації АлАТ, АсАТ та глутаматтрансферази (табл. 5.5).

Розвиток синдрому холестазу також значною мірою залежав від тяжкості захворювання. Так, у пацієнтів із тяжкою пневмонією шанси на збільшення рівня білірубину та лужної фосфатази були вірогідно вищими, ніж у дітей, хворих на пневмонію середнього ступеня тяжкості (табл. 5.6).

Таблиця 5.5

**Оцінка ризику розвитку синдрому цитолізу у дітей хворих на
пневмонію при різних ступенях тяжкості**

	Середньотяжка		Тяжка	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Збільшення концентрації АлАТ (вище 22,0 Од/л)	1.070	0.732 – 1.402	1.684	1.250 – 2.052
Збільшення концентрації АсАТ (вище 31,0 Од/л)	0.309	0.183 – 0.725	1.036	1.004 – 1.920
Збільшення концентрації глутамат-трансферази (Од/л)	0.942	0.381 – 0.998	1.398	1.101 – 2.003

Таблиця 5.6

**Оцінка ризику розвитку синдрому холестазу у дітей хворих на
пневмонію при різних ступенях тяжкості**

	Середньотяжка		Тяжка	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Збільшення рівня білірубіна за рахунок непрямой його фракції (більше 20,0 ммоль/л)	1.841	0.812 – 2.367	1.349	1.206 – 1.804
Збільшення рівня лужної фосфатази (Од/л)	1.948	0.732 – 2.387	2.031	1.827 – 2.309

Проведеним дослідженням визначено, що ризики розвитку порушення білково-синтезуючої функції із зменшенням концентрації загального білку та фібриногену, а також подовженням АЧТЧ, вищі у пацієнтів, які мають тяжкий перебіг захворювання (табл. 5.7).

Встановлено, що при ускладненому перебігу пневмонії у дітей, вірогідно вищими є ризики щодо розвитку ураження ГБС на основі появи синдрому цитолізу, холестазу, а також зміни білково-синтезуючої функції печінки. Так, відмічено, що

шанси на збільшення концентрації АсАТ, глутаматтрансферази, рівня білірубину, зменшення концентрації фібриногену та подовження АЧТЧ у пацієнтів із ускладненим перебігом захворювання вдвічі вищі, ніж у дітей із неускладненою пневмонією (табл. 5.8).

Таблиця 5.7

Оцінка ризику розвитку порушення білково-синтезуючої функції у дітей хворих на пневмонію при різних ступенях тяжкості

	Середньотяжка		Тяжка	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Зменшення концентрації загального білку (г/л)	1.904	0.733 – 1.992	1.509	1.227 – 1.808
Зменшення концентрації фібриногену (г/л)	0.930	0.458 – 1.391	1.382	1.098 – 1.772
Подовження АЧТЧ (сек)	1.066	0.700 – 1.424	1.432	0.039 - 1.932

Таблиця 5.8

Оцінка ризику розвитку синдрому цитолізу, холестазу та порушення білково-синтезуючої функції у дітей із різними варіантами пневмоній (ускладнені/неускладнені)

	Ускладнена		Неускладнена	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
1	2	3	4	5
Синдром цитолізу				
Збільшення концентрації АлАТ (вище 22,0 Од/л)	0.898	0.481-1.676	0.517	0.195 - 1.369
Збільшення концентрації АсАТ (вище 31,0 Од/л)	2.054	1.450-2.465	0.888	0.403 - 1.957
Збільшення концентрації глутамат-трансфераза (Од/л)	2.087	1.488-2.423	1.060	0.932 – 1.206

Продовження таблиці 5.8

1	2	3	4	5
Синдром холестазу				
Збільшення рівня білірубіну за рахунок непрямой його фракції (більше 20,0 ммоль/л)	2.271	1.920-2.755	0.635	0.346-1.166
Збільшення рівня лужної фосфатази (Од/л)	1.618	1.283-1.834	0.807	0.604-1.077
Показники білково-синтезуючої функції				
Зменшення концентрації загального білку (г/л)	1.909	1.364-2.270	0.635	0.346-1.166
Зменшення концентрації фібриногену (г/л)	2.462	1.629 – 3.402	0.618	0.283 – 0.949
Подовження АЧТЧ (сек)	2.223	1.760 – 2.969	0.836	0.578 - 1.211

Ризики порушення функції ГБС у дітей, хворих на пневмонію, зростають із збільшенням площі ураження легень. Так, вже у пацієнтів із полісегментарною пневмонією існують вірогідні ризики розвитку синдрому цитолізу, холестазу та порушення білково-синтезуючої функції печінки, що є вищими за ризики у групі пацієнтів із сегментарною пневмонією. При дольовій пневмонії у дітей ці ризики зростають вдвічі (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Оцінка ризику розвитку синдрому цитолізу, холестазу та порушення білково-синтезуючої функції у дітей, хворих на пневмонію при різних об'ємах ураження

	Сегментарна		Полісегментарна		Лобарна	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Синдром цитолізу						
Збільшення концентрації АлАТ (вище 22,0 Од/л)	0.676	0.357-1.279	0.888	0.403-1.957	2.095	1.945-2.268
Збільшення концентрації АсАТ (вище 31,0 Од/л)	0.909	0.364-2.270	1.979	1.851-2.126	2.462	1.029-3.402
Збільшення концентрації глутамат-трансферази (Од/л)	0.988	0.882 - 1.107	0.927	0.830-1.035	1.725	1.354-2.485
Синдром холестазу						
Збільшення рівня білірубіну за рахунок непрямой його фракції (більше 20,0 ммоль/л)	0.992	0.875-1.125	2.054	1.450-2.465	2.792	1.752-4.269
Збільшення рівня лужної фосфатази (Од/л)	0.517	0.195-1.369	2.046	1.507-2.157	2.103	1.575-3.114
Показники білково-синтезуючої функції						
Зменшення концентрації загального білку (г/л)	0.835	0.632-0.983	1.935	1.632-2.383	2.041	1.825-2.314
Зменшення концентрації фібриногену (г/л)	1.041	0.825-1.314	1.898	1.481-2.676	2.054	1.450-2.465
Подовження АЧТЧ (сек)	0.987	0.376-1.389	1.232	1.009-1.755	2.046	1.507-2.157

На основі аналізу УЗД показників ураження ГБС у дітей із пневмонією, встановлено, що ризики розвитку таких показників як збільшення розмірів печінки, виникнення сладжу та потовщення стінки жовчного міхура вищі у дітей, хворих на тяжку пневмонію (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Оцінка шансів на розвиток ураження ГБС, за даними УЗД, у дітей, хворих на пневмонією із різними ступенями тяжкості захворювання

Розвиток УЗД ознак ураження ГБС	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
1	2	3	4
Співвідношення шансів щодо збільшення печінки	1.835	1.386	2.389
Для когорти пацієнтів із середньотяжким перебігом	1.303	0.992	1.711
Для когорти пацієнтів із тяжким перебігом	1.849	1.714	2.008
Співвідношення шансів щодо гіперрефлекторної стінки жовчного міхура	0.789	0.433	1.439
Для когорти пацієнтів із середньотяжким перебігом	0.859	0.579	1.276
Для когорти пацієнтів із тяжким перебігом	1.089	0.887	1.338
Співвідношення шансів щодо виникнення сладжу	1.946	1.484	2.848
Для когорти пацієнтів із середньотяжким перебігом	0.966	0.642	1.455
Для когорти пацієнтів із тяжким перебігом	2.022	1.787	2.325

Продовження таблиці 5.10

1	2	3	4
Співвідношення шансів щодо потовщення стінки	2.278	1.172	4.426
Для когорти пацієнтів із середньотяжким перебігом	0.771	0.648	0.917
Для когорти пацієнтів із тяжким перебігом	1.757	1.069	2.887

Відмічено, що при ускладнених пневмоніях у дітей, шанси на розвиток уражень ГБС є вдвічі вищими, ніж при неускладнених та характеризуються появою гіперрефлексивної стінки ховчного міхура та сладжу (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

**Оцінка шансів на розвиток ураження ГБС, за даними УЗД, у дітей,
хворих на пневмонію із різними варіантами перебігу
(ускладнений/неускладнений)**

Розвиток УЗД ознак ураження ГБС	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
1	2	3	4
Співвідношення шансів щодо збільшення печінки	0.918	0.574	1.470
Для когорти пацієнтів із неускладненим перебігом пневмонії	0.975	0.849	1.120
Для когорти пацієнтів із ускладненим перебігом пневмонії	1.062	0.762	1.480
Співвідношення шансів щодо гіперрефлекторної стінки ховчного міхура	2.332	1.692	2.563

Продовження таблиці 5.11

1	2	3	4
Для когорти пацієнтів із неускладненим перебігом пневмонії	0.812	0.498	1.323
Для когорти пацієнтів із ускладненим перебігом пневмонії	2.082	1.915	2.278
Співвідношення шансів щодо виникнення сладжу	2.293	1.647	2.586
Для когорти пацієнтів із неускладненим перебігом пневмонії	0.838	0.528	0.930
Для когорти пацієнтів із ускладненим перебігом пневмонії	2.084	1.860	2.367
Співвідношення шансів щодо потовщення стінки	0.862	0.453	1.642
Для когорти пацієнтів із неускладненим перебігом пневмонії	0.959	0.804	1.143
Для когорти пацієнтів із ускладненим перебігом пневмонії	1.112	0.696	1.777

Визначено, що одними із перших показників ураження ГБС, за оцінкою ризиків та шансів їх появи, є збільшення розмірів печінки та потовщення стінки жовчного міхура. Ризики розвитку даних змін наявні вже у дітей із сегментарною пневмонією (табл. 5.12).

При полісегментарній пневмонії зростають ризики розвитку інших УЗД ознак ураження ГБС. Так, шанси на появу збільшення розмірів печінки, наявність гіперрефлекторної стінки та потовщення стінки жовчного міхура є вищими, ніж у пацієнтів із сегментарною пневмонією (табл. 5.13).

Таблиця 5.12

**Оцінка шансів на розвиток ураження ГБС, за даними УЗД, у дітей,
хворих із сегментарною пневмонією**

Розвиток УЗД ознак ураження ГБС	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
Співвідношення шансів щодо збільшення печінки	2.077	1.343	3.213
Для когорти пацієнтів без сегментарної пневмонії	0.686	0.544	0.866
Для когорти пацієнтів із сегментарною пневмонією	1.425	1.154	1.760
Співвідношення шансів щодо гіперрефлекторної стінки жовчного міхура	0.787	.444	1.393
Для когорти пацієнтів без сегментарної пневмонії	0.884	.651	1.200
Для когорти пацієнтів із сегментарною пневмонією	1.124	0.861	1.467
Співвідношення шансів щодо виникнення сладжу	1.214	0.631	2.336
Для когорти пацієнтів без сегментарної пневмонії	1.104	0.780	1.563
Для когорти пацієнтів із сегментарною пневмонією	0.910	0.669	1.237
Співвідношення шансів щодо потовщення стінки	7.050	3.326	14.943
Для когорти пацієнтів без сегментарної пневмонії	0.507	0.425	0.606
Для когорти пацієнтів із сегментарною пневмонією	3.574	1.948	6.558

Таблиця 5.13

**Оцінка шансів на розвиток ураження ГБС, за даними УЗД, у дітей,
хворих із полісегментарною пневмонією**

Розвиток УЗД ознак ураження ГБС	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
Співвідношення шансів щодо збільшення печінки	0.554	0.359	0.855
Для когорти пацієнтів без полісегментарної пневмонії	0.748	0.601	0.931
Для когорти пацієнтів із полісегментарною пневмонією	1.349	1.084	1.680
Співвідношення шансів щодо гіперрефлекторної стінки жовчного міхура	1.151	1.050	2.037
Для когорти пацієнтів без полісегментарної пневмонії	0.269	0.121	0.392
Для когорти пацієнтів із полісегментарною пневмонією	1.929	1.683	2.263
Співвідношення шансів щодо виникнення сладжу	0.905	0.470	1.742
Для когорти пацієнтів без полісегментарної пневмонії	0.954	0.703	1.294
Для когорти пацієнтів із полісегментарною пневмонією	1.054	0.743	1.494
Співвідношення шансів щодо потовщення стінки	2.157	2.074	2.332
Для когорти пацієнтів без полісегментарної пневмонії	0.537	0.452	0.638
Для когорти пацієнтів із полісегментарною пневмонією	3.420	1.862	6.280

Відповідно у дітей, хворих на дольову пневмонію, ризику появи УЗД показників ураження ГБС є вдвічі, а деякі втричі вищими, ніж у дітей, хворих на сегментарну та полісегментарну пневмонії (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

**Оцінка шансів на розвиток ураження ГБС, за даними УЗД, у дітей,
хворих із дольовою пневмонією**

Розвиток УЗД ознак ураження ГБС	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
Співвідношення шансів щодо збільшення печінки	0.320	0.061	1.671
Для когорти пацієнтів без дольової пневмонії	0.978	0.946	1.010
Для когорти пацієнтів із дольовою пневмонією	3.059	1.602	4.548
Співвідношення шансів щодо гіперрефлекторної стінки жовчного міхура	2.951	1.563	3.063
Для когорти пацієнтів із дольовою пневмонією	1.026	1.007	1.045
Співвідношення шансів щодо виникнення сладжу	1.366	1.012	1.574
Для когорти пацієнтів без дольової пневмонії	0.976	0.959	0.994
Співвідношення шансів щодо потовщення стінки	3.836	1.099	7.085
Для когорти пацієнтів без дольової пневмонії	0.997	0.958	1.036
Для когорти пацієнтів із дольовою пневмонією	3.191	1.146	9.706

Порівнюючи шанси підвищення рівня SLPI у пацієнтів з різним ступенем тяжкості, ми виявили, що шанси розвитку тяжкої пневмонії вищі при значеннях SLPI на рівні III-IV квартилю (OR - 1.923, 95% CI 1.457 - 1.866) (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Оцінка шансів розвитку ураження ГБС у дітей із пневмонією різних ступенів тяжкості на основі визначення рівня SLPI

Розвиток ураження ГБС	Значення	95% довірчий інтервал	
		Нижня	Верхня
Співвідношення шансів для SLPI (I кв / II кв)	0.975	0.533	1.782
Для когорти пацієнтів із середньотяжкою пневмонією	0.988	0.737	0.993
Для когорти пацієнтів із тяжкою пневмонією	1.013	1.003	1.383
Співвідношення шансів для SLPI (III кв / IV кв)	1.923	1.457	1.866
Для когорти пацієнтів із середньотяжкою пневмонією	0.941	0.552	1.604
Для когорти пацієнтів із тяжкою пневмонією	1.020	0.860	1.209

Також відзначено особливості розвитку патології гепатобіліарної системи при різних варіантах локалізації пневмонії та ступеня ураження легень. Встановлено, що у пацієнтів з полісегментарною пневмонією та рівнем SLPI III/IV квартилю ймовірність розвитку патології гепатобіліарної системи (OR - 2.190, 95% CI 1.810 - 2.754) вдвічі вища, ніж у дітей з рівнем SLPI I/II квартилю (OR - 1,153, 95% CI 1,071 - 1,527). У хворих із дольовою пневмонією значення SLPI були лише на рівні III/IV квартилю, а шанси на розвиток ураження гепатобіліарної системи становили OR - 1.950, 95% CI 1.320 - 2.596 (табл. 5.16).

Чутливість методу визначення вмісту SLPI в сироватці крові дітей, хворих на ПП, для діагностики тяжкого перебігу хвороби становила 75,3 %, а специфічність склала 68,1 % (рис. 5.1). Площина під кривою – 0,768; 95 % СІ: 0,714 – 0,822 ($p < 0,028$).

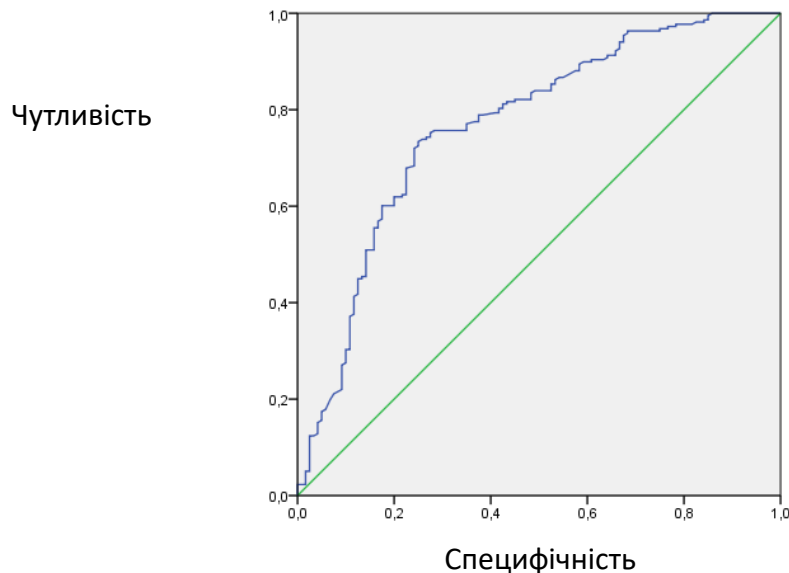


Рис. 5.1 - ROC – крива: Вміст SLPI в сироватці крові для дітей з тяжким перебігом пневмонії

Таблиця 5.16

Оцінка шансів розвитку ураження ГБС у дітей із пневмонією різної локалізації на основі визначення рівня SLPI

Розвиток ураження ГБС	Значення	95% довірчий інтервал	
		Нижня	Верхня
1	2	3	4
Співвідношення шансів для сегментарної пневмонії за рівнем SLPI (I/II кuartиль)	0.579	0.314	1.068
Для когорти пацієнтів із сегментарною пневмонією	0.741	0.528	1.039
Для когорти пацієнтів без сегментарної пневмонії	1.279	0.968	1.689

1	2	3	4
Співвідношення шансів для сегментарної пневмонії за рівнем SLPI (III / IV квартиль)	2.064	1.741	2.509
Для когорти пацієнтів із сегментарною пневмонією	1.145	0.876	1.497
Для когорти пацієнтів без сегментарної пневмонії	0.840	0.596	1.184
Співвідношення шансів для полісегментарної пневмонії за рівнем SLPI (I/II квартиль)	0.735	0.401	0.948
Для когорти пацієнтів із полісегментарною пневмонією	2.190	1.912	2.552
Для когорти пацієнтів без полісегментарної пневмонії	0.796	0.562	0.928
Співвідношення шансів для полісегментарної пневмонії за рівнем SLPI (III / IV квартиль)	2.494	1.810	2.754
Для когорти пацієнтів із полісегментарною пневмонією	1.153	1.071	1.527
Для когорти пацієнтів без полісегментарної пневмонії	0.847	0.611	0.975
Співвідношення шансів для дольової пневмонії за рівнем SLPI (III / IV квартиль)	1.950	1.320	2.596
Для когорти пацієнтів із дольовою пневмонією	1.051	1.001	1.104
Для когорти пацієнтів без дольової пневмонії	0.965	0.926	1.005

Показано, що шанси на розвиток дольової пневмонії були достовірно вищими у пацієнтів із когорти SLPI IV кuartилію (OR – 1,986, 95 % CI 1,864 – 2,356), порівняно з дітьми з когорти SLPI II та III кuartилію (OR – 0,476, 95 % CI 0,405 – 0,559 та OR – 0,494, 95 % CI 0,423 – 0,576 відповідно) (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Оцінка шансів розвитку дольової пневмонії у дітей із пневмонією за рівнем SLPI

Ризик розвитку дольової пневмонії у дітей	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
Для когорти SLPI I кuartилію	0.332	0.125	0.731
Для когорти SLPI II кuartилію	0.476	0.405	0.559
Для когорти SLPI III кuartилію	0.494	0.423	0.576
Для когорти SLPI IV кuartилію	1.986	1.864	2.356

Оцінка вірогідності розвитку ускладненої пневмонії показала більшу кількість виникнення ускладненої пневмонії у III/IV кuartильній групі (OR – 1.130, 95% CI 1.032 – 1.449 та OR - 1.971, 95% CI 1.696 – 2.354 відповідно) (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Оцінка шансів розвитку ускладненої пневмонії у дітей за рівнем SLPI

Ризик розвитку ускладненої пневмонії у дітей	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
Для когорти SLPI I кuartилію	1.184	.837	1.674
Для когорти SLPI II кuartилію	0.849	0.620	0.963
Для когорти SLPI III кuartилію	1.130	1.032	1.449
Для когорти SLPI IV кuartилію	1.971	1.696	2.354

Чутливість методу визначення вмісту SLPI в сироватці крові дітей, хворих на ПП, для діагностики ураження ГБС становила 64,3%, а специфічність складала 77,8% (рис. 5.2). Площина під кривою – 0,789; 95 % CI: 0,741 – 0,838 ($p < 0,025$).

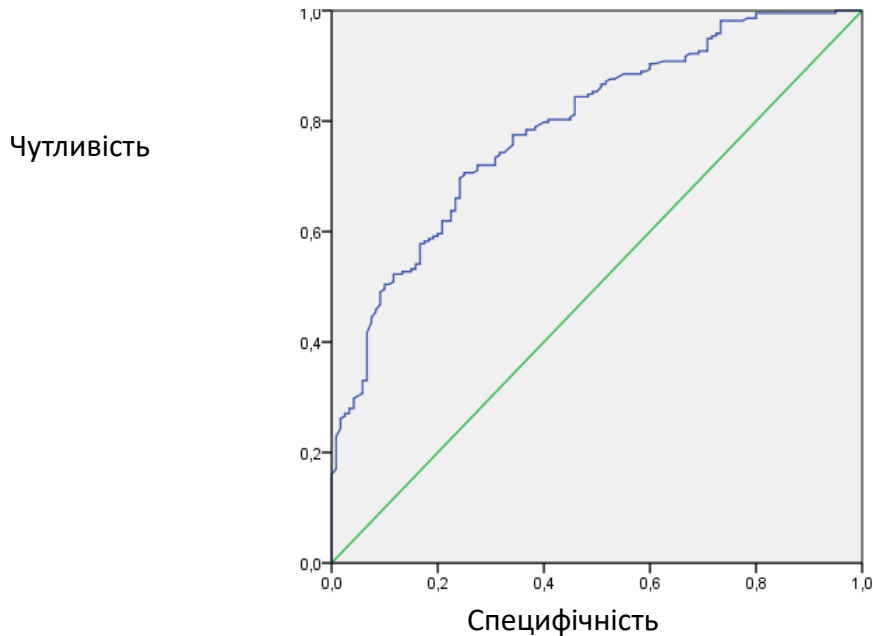


Рис. 5.2 ROC – крива: Вміст SLPI в сироватці крові для дітей з ураженням ГБС

Таблиця 5.19

Оцінка шансів розвитку ураження ГБС у дітей із ускладненою пневмонією на основі визначення рівня SLPI

Розвиток ураження ГБС	Значення	95% довірчий інтервал	
		Нижня	Верхня
Співвідношення шансів для ускладненої пневмонії за рівнем SLPI (I / II кuartиль)	1.394	0.721	2.697
Для когорти ускладнена пневмонія	2.105	1.905	2.350
Для когорти неускладнена пневмонія	0.793	0.500	1.258
Співвідношення шансів для ускладненої пневмонії за рівнем SLPI (III- IV кuartиль)	2.061	1.541	2.281
Для когорти ускладнена пневмонія	2.017	1.842	2.228
Для когорти неускладнена пневмонія	0.858	0.590	0.987

Пацієнти із пневмонією мали ризик розвитку синдрому сладжу вже починаючи із значень SLPI на рівні II квартиля. Так, у пацієнтів із IV квартилем SLPI спостерігався сладж (OR – 3.050, 95% CI 2.652 – 4.691) вдвічі частіше, ніж у дітей, які мали його значення в межах II квартилю (OR – 2.457, 95% CI 1.786 – 2.703). Інші ознаки ураження гепатобіліарної системи виявляли збільшення печінки, гіперрефлекторну стінку жовчного міхура та потовщення стінок жовчного міхура у дітей з пневмоніями, починаючи з значень SLPI III квартилю (OR – 1.799, 95% CI 1.592 – 2.079, OR – 1.773, 95% CI 1/494 – 2.210 та OR – 2.223, 95% CI 1.760 – 2.969 відповідно) (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

Оцінка шансів зміни УЗ ознак ураження ГБС у дітей із пневмонією за рівнем SLPI

	Значення	95% довірчій інтервал	
		Нижня	Верхня
1	2	3	4
Співвідношення шансів щодо збільшення печінки у дітей із пневмонією із різним рівнем SLPI			
Для когорти SLPI I квартилю	0.948	0.695	1.294
Для когорти SLPI II квартилю	1.056	0.772	1.444
Для когорти SLPI III квартилю	1.799	1.592	2.079
Для когорти SLPI IV квартилю	2.258	1.922	2.718
Співвідношення шансів щодо гіперрефлекторної стінки жовчного міхура у дітей із пневмонією із різним рівнем SLPI			
Для когорти SLPI I квартилю	1.026	0.681	1.545
Для когорти SLPI II квартилю	0.974	0.627	1.512
Для когорти SLPI III квартилю	1.773	1.494	2.210
Для когорти SLPI IV квартилю	2.251	1.894	2.752

Продовження таблиці 5.20

1	2	3	4
Співвідношення шансів щодо виникнення сладжу у дітей із пневмонією із різним рівнем SLPI			
Для когорти SLPI I кuartилю	0.754	0.525	1.081
Для когорти SLPI II кuartилю	2.457	1.786	2.703
Для когорти SLPI III кuartилю	2.955	1.616	3.480
Для когорти SLPI IV кuartилю	3.050	2.652	4.691
Співвідношення шансів щодо потовщення стінки у дітей із пневмонією із різним рівнем SLPI			
Для когорти SLPI I кuartилю	0.944	0.650	1.371
Для когорти SLPI II кuartилю	1.064	0.701	1.615
Для когорти SLPI III кuartилю	2.223	1.760	2.969
Для когорти SLPI IV кuartилю	1.836	1.578	2.211

Таким чином, рівень досліджуваного SLPI у сироватці крові дітей з позалікарняною пневмонією дозволяє спрогнозувати розвиток важкого перебігу та виникнення ускладнень захворювання. Окрім того, за рівнем SLPI можна передбачити порушення функції ГБС (збільшення розмірів печінки, зміни та порушення функції жовчного міхура).

Поряд із особливостями розвитку пневмонії залежно від тяжкості захворювання підвищується рівень SLPI у сироватці крові. Так, у хворих дітей з рівнем SLPI на рівні III-IV кuartилю вища ймовірність розвитку важкого ступеню пневмонії. Рівень SLPI може пригнічувати на кількох рівнях передачу сигналів ядерним фактором «каппа-В» (NF- κ B) – універсального фактора транскрипції, що контролює експресію генів імунної відповіді, апоптоз і клітинний цикл [233].

Підвищення експресії SLPI макрофагами в динаміці розвитку тяжкості пневмонії може бути, також, індуковано прозапальними цитокінами. Водночас, SLPI може індукувати експресію протизапальних цитокінів IL-10 і TGF- β [234].

Оскільки SLPI секретується не тільки епітеліальними клітинами, але й макрофагами, які активовані бактеріальними ліпополісахаридами, то його рівень у крові може вказувати на стан інших органів, зокрема органів гепатобіліарної системи [232]. Зазначене припущення підтверджується нашими результатами, оскільки у дітей з полісегментарною пневмонією та рівнем SLPI III/IV квартилю ймовірність розвитку патології органів ГБС вища у два рази ніж у дітей з рівнем SLPI I/II квартилю. Підвищення рівня SLPI у крові, який знижує активність протеаз, також може брати участь у процесах вільнорадикального окислення – одного із механізмів ушкодження клітин при запальних процесах в організмі. SLPI може опосередковано впливати на збільшення глутатіону і, як наслідок, на показники оксидативного стресу [235]. Тому, підвищення рівня SLPI паралельно із збільшенням розмірів печінки, гіперрефлексією з виникненням сладжу в дітей із пневмонією може бути одним із діагностичних критеріїв ураження ГБС. З іншого боку, підвищення рівня SLPI у крові може бути компенсаторною реакцією не лише на розвиток інфекційно-запального процесу в організмі, але й на пошкодження печінки.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в статті у фаховому журналі [243].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Важливість дослідження ПП у дітей раннього віку залишається актуальною проблемою, що зумовлено наявністю багатьох причинних факторів, серед яких значущими є: збереження високих показників захворюваності, збільшення випадків тяжкого перебігу захворювання з можливим розвитком різних ускладнень, високі показники смертності.

Однією з складових ПП, а також тяжкого й ускладненого перебігу є порушена імунна реактогенність різного генезу. Останні спалахи ПП, у тому числі пандемічних (пневмонія, викликана вірусами), призводять до тяжких ускладнень, що ставить перед наукою та охороною здоров'я складні завдання: вивчення патогенетичних процесів ПП, створення нових методів діагностики, лікування та профілактика пневмоній. Особливої уваги заслуговує вивчення патогенезу ПП у дітей раннього віку різних вікових груп.

Аналіз літературних джерел показав, що за останні роки досягнуто значних успіхів у вирішенні питань етіології, клінічної картини, патогенезу, діагностики та лікування ПП у дітей. Проте, багато питань патогенезу пневмонії, зокрема, її позагоспітального варіанта, залишаються незрозумілими. Окрім того, залишаються відкритими питання можливості ускладнень ПП у вигляді порушень функціонування органів ГБС, особливо аспекти їхнього взаємозв'язку з імунопатогенезом. З аналізу літературних джерел зрозуміло, що ПП має патогенетичну багатофакторність [236], проте питання напрямку цих змін у дітей раннього віку з ураженнями та без уражень ГБС залишаються відкритими. Тому, незважаючи на значні зусилля дослідників різних країн, залишається актуальним вивчення взаємозв'язку інфекційно-запального процесу в легенях з ураженнями ГБС у дітей раннього віку з різними формами ПП.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей перебігу інфекційно-запального процесу в легенях та його значення у розвитку уражень ГБС

з метою підвищення ефективності діагностики ПП й удосконалення моніторингу уражень ГБС у дітей раннього віку.

Дизайн дослідження розроблений з врахуванням мети та завдань роботи із використанням системного підходу та застосуванням комплексу інструментальних, клініко-лабораторних, біохімічних та імунологічних методів дослідження.

Під час виконання роботи проведено аналіз 378 стаціонарних карт дітей віком від 1 місяця до 3 років. До основної групи увійшло 338 дітей (167 дівчаток та 171 хлопчик), хворих на ПП. Групу порівняння склали 40 практично здорових дітей. Діти основної і контрольної груп були співставні за віком, співвідношення дівчаток та хлопчиків (приблизно 1:1).

Критеріями включення дітей у дослідження були: вік від 1 місяця до 3 років; діагностована ПП з середньотяжким та тяжким перебігом; наявні легеневі ускладнення; позалегеневі ускладнення з боку гепатобіліарної системи; інформована згода пацієнта на співпрацю в межах дослідження. Критеріями виключення були: вік менше 1 місяця або старше 3 років; хворі із вродженими вадами розвитку бронхолегеневої та ГБС, вродженими вадами серця, неврологічними та ендокринними захворюваннями; пацієнти з пневмонією легкого ступеню тяжкості; діти з іншими пневмоніями (нозокоміальна, вентиляційна, аспіраційна, ускладнена інфекційно-токсичним та септичним шоком); пацієнти з анеміями в анамнезі.

Аналіз скарг хворих показав, що у 332 дітей (98,2 %) спостерігалось підвищення температури тіла, у 316 дітей (93,5 %) – сухий кашель, у 22 дітей (6,5 %) – вологий кашель, у 137 дітей (40,5 %) – нежить, у 97 дітей (28,7 %) – задишка. У більшості дітей (у 183 дітей (54,1 %)) лихоманка мала фебрильний характер, тоді як субфебрильна температура спостерігалася у 88 хворих (26,0 %), а піретична – у 54 пацієнтів (18,0 %). У 106 дітей (31,4 %) була документована задишка, 33 пацієнтів (9,8 %) мали тахіпное. Аналіз аускультативної картини, показав, що у дітей, хворих на пневмонію, переважало жорстке дихання – 91,4 % (n=309) випадків. Виявлена нами клінічна картина узгоджується з літературними даними

[237], у яких представлені результати характеризуються підвищенням температури у дітей до 38,5 °С, легкою рецесією та задишкою, спостерігався кашель або утруднення дихання.

Отримані нами результати, які характеризували клінічну картину пацієнтів підтверджуються даними ВООЗ, що дозволило нам розділити хворих за ступенем тяжкості перебігу пневмонії – середньотяжка і тяжка. Результати клінічного аналізу підтвердилися рентгенографічним обстеженням легень дітей, що дозволило ідентифікувати різні форми ПП. Виявлено, що більшість обстежених дітей основної групи мали тяжкий перебіг ПП (210 пацієнтів (62,1 %)). Пневмонія середнього ступеню тяжкості виявлена у 128 пацієнтів (37,9 %). Завдяки рентгенографічному дослідженню встановлено посилення легеневого малюнку. Так, гомогенне затемнення констатовано у 179 дітей (53,0 %), вогнищеві тіні – у 154 обстежених дітей (45,6 %), ателектаз – у 36 дітей (10,7 %).

Аналіз локалізації патологічного процесу при рентгенологічному обстеженні показав, що у 279 (82,5 %) хворих діагностована двобічна ПП, у 49 (14,5 %) пацієнтів – правобічна і у 10 дітей (3,0 %) – лівобічна. Сегментарну пневмонію мали 167 (49,4 %) пацієнтів, полісегментарну – 164 (48,5 %) дитини, та дольову – 7 (2,1 %) дітей.

Під час аналізу показників інструментального обстеження встановлено, що рентгенографія органів грудної клітки залишається «золотим стандартом» діагностики пневмоній. У результаті статистичного аналізу встановлено, що тяжкий ступінь ПП характеризувався залученням до запального процесу обох легень з переважним ураженням трьох і більше сегментів, наявністю в клінічній картині лихоманки, задишки, особливостей аускультативної та перкуторної картини легень. У динаміці при тяжкій формі пневмонії відмічалася пізня нормалізація загального стану та температури тіла, аускультативної картини, лабораторних показників, рентгенологічної картини. Водночас, при середньотяжкій ПП частіше відмічалася ураження однієї легені з залученням у запальний процес одного та/або двох сегментів. Озноб, лихоманка, задишка, запаморочення у клінічній картині дітей з середньотяжкою пневмонією

відмічалось значно рідше. На перспективність застосування рентгенографічного дослідження органів грудної клітки під час діагностики ПП у дітей вказують і дослідження Vasconcellos AG та ін. [238], у яких показаний зв'язок між імунною відповіддю (рівнями цитокінів/хемокінів) та рентгенологічними відхиленнями у дітей з ПП.

Отже, за результатами клінічного обстеження можна зробити висновок, що перебіг ПП у всіх хворих дітей по суті відображає загальні принципи перебігу захворювання та збігається з даними наукової літератури.

З метою виявлення ураження органів ГБС у дітей, хворих на ПП, проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Акцент робили на дослідження стану саме ГБС.

Результати ультразвукового дослідження показали, що більше половини обстежених дітей основної групи (55,1 %) мали збільшення розмірів печінки. Водночас, у 41 хворого (12,1 %) виявлений біліарний сладж, у 281 хворого (83,2 %) – гіперрефлекторна стінка жовчного міхура, у 56 пацієнтів (16,7 %) – потовщення стінки жовчного міхура, що свідчить про запальний процес цього органу. Імовірно, ураження ГБС пов'язане як з розвитком запального процесу в нижніх дихальних шляхах, так і з ендотоксикозом за рахунок інфекційного збудника ПП, причому зміни в ГБС можуть зростати залежно від тяжкості захворювання. У роботі [239] показано, що значною причиною захворюваності і смертності при ПП є ускладнення з боку порушень функціонування печінки. Автори показали, що при ПП та порушеннях печінки на 35% вищий ризик смерті порівняно з пацієнтами без захворювань печінки, що підтверджує актуальність наших досліджень.

Зростання запального процесу залежно від тяжкості захворювання підтвердили гематологічні показники. Виявлено ряд особливостей відповідної реакції периферичної крові, особливо у рівні загальної кількості лейкоцитів. Так, підвищення кількості лейкоцитів мало пряму залежність від тяжкості захворювання, оскільки при пневмонії середнього ступеню їх рівень становив $8,93 \pm 0,32\%$, а при тяжкому перебігу – $10,9 \pm 0,41\%$. У порівнянні у здорових дітей рівень лейкоцитів становив $4,82 \pm 0,65\%$. Виявлений лейкоцитоз характеризувався

підвищенням рівня нейтрофілів, що вказує на зсув лейкоцитарної формули вліво. Найвищий рівень нейтрофілів спостерігався при тяжкій формі пневмонії: рівень паличкоядерних нейтрофілів становив $5,07 \pm 0,23\%$, а сегментоядерних – $44,6 \pm 1,25\%$, що вказує на інтенсивний розвиток запального процесу. Водночас, по мірі прогресування захворювання підвищувалася кількість моноцитів: $5,49 \pm 0,341\%$ – при пневмонії середнього ступеня тяжкості і $6,95 \pm 0,68\%$ – при пневмонії тяжкого ступеня. Результати лейкоцитарної формули показали, що за умов пневмонії у дітей раннього віку в організмі включаються імунозапальні реакції, які призводять до поступового розвитку патологічного процесу.

Отже, диференційоване підвищення рівня лейкоцитів віддзеркалює активність запального процесу в дітей раннього віку з пневмонією, що пов'язано з однією із функцій цих клітин – роль у розвитку запальних процесів у організмі. Окрім того, у дослідженні виявлені зміни лейкоцитарної формули при наявності або відсутності уражень ГБС.

Так, у пацієнтів з ураженням ГБС знижувався рівень еозинофілів у крові порівняно з показниками контролю, що свідчить не лише про розвиток інфекційно-токсичного процесу в організмі, але й зниження детоксикуючої функції печінки. При чому, еозинопенія у пацієнтів з ураженням ГБС посилювалася із збільшенням тяжкості ПП, оскільки рівень еозинофілів становив $0,944 \pm 0,903\%$ – при середньотяжкій та $0,526 \pm 0,077\%$ – при тяжкій пневмонії. Водночас, на ураження ГБС може вказувати підвищений рівень паличкоядерних нейтрофілів (у пацієнтів без ураження ГБС рівень паличкоядерних нейтрофілів залишається на рівні контролю). Значення сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів однаковою мірою підвищувалося у пацієнтів з ураженнями та без уражень ГБС.

На фоні змін клітинної ланки імунітету спостерігалися зміни прозапальних цитокінів і протеїнів гострої фази запалення. Реакції гострої фази при ПП розвиваються при пошкодженні в гострий період, що призводить до активації імунітету та розвитку запалення, яке супроводжується вивільненням прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 і ІЛ-6. Ці цитокіни діють на клітини-мішені різних органів та змінюють їх функцію.

У роботі виявлено підвищення ІЛ-1 із збільшенням тяжкості захворювання, оскільки у пацієнтів з середньотяжким ступенем ПП рівень ІЛ-1 становив $28,35 \pm 0,641$ пг/мл, у пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії – $32,87 \pm 0,472$ пг/мл, що може супроводжуватися ускладненнями зі сторони інших органів. Водночас, у пацієнтів з тяжким перебігом ПП встановлено максимальне підвищення в крові ІЛ-6 – $24,9 \pm 0,981$ пг/мл, що у 10,3 рази перевищувало відповідний показник здорових дітей. Це вказує на те, що ІЛ-1 і ІЛ-6 є універсальним стартовим моментом запуску інфекційно-запального процесу при ПП. Вивільняючись у кров, цитокіни можуть транспортуватися в інші органи-мішені, серед яких і органи ГБС. Наші результати узгоджуються з роботою [238], у якій автори показали підвищення рівнів цитокінів/хемокінів у сироватці у дітей з ПП або без неї: ІЛ-6 був вищим ($26,6 [18,6-103,7]$ проти $3,0 [0,0-19,8]$; $p < 0,001$) серед тих, хто мав ПП. У цієї ж групи дітей ПП була рентгенологічно підтверджена.

У результаті досліджень встановлено, що у пацієнтів з ураженнями ГБС у крові значно підвищувалися рівні цитокінів. Так, рівень ІЛ-1 у пацієнтів з пневмонією середнього ступеня тяжкості у 11,4 рази, а у хворих тяжкою формою пневмонії у 12,1 рази перевищував показник здорових дітей. Рівень ІЛ-6 у 1,6 рази та у 1,9 рази перевищував показник контролю при середньотяжкому та тяжкому ступені пневмонії відповідно. Ураження печінки можуть додатково стимулювати синтез прозапальних цитокінів у організмі. Посилення розвитку інфекційно-запального процесу в організмі при ПП додатково підтверджує підвищення рівня СРБ у крові до показника $36,94 \pm 4,36$ мг/л – при середньотяжкій пневмонії та $39,72 \pm 3,05$ мг/л – при тяжкій формі пневмонії.

Дослідження печінкових ензимів (АЛТ, АСТ, ГГТ) у крові дітей раннього віку, хворих на пневмонію, показало, що розвиток інфекційно-запального процесу в нижніх дихальних шляхах супроводжується порушеннями у печінці, які посилюються із тяжкістю захворювання. Причому у таких порушеннях можуть брати участь цитокіни.

Участь цитокінів у розвитку уражень ГБС має місце. Нами виявлений, кореляційний взаємозв'язок між показниками ІЛ-1, ІЛ-6 і СРБ та показниками

синдрому цитолізу – АЛТ, АСТ та ГГТ у крові. Розрахунок коефіцієнта кореляції Пірсона показав позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-1 та активністю АЛТ та АСТ, причому коефіцієнт кореляції вищий для показника АСТ – $r_{xy} = +0,111$ порівняно з АЛТ – $r_{xy} = +0,047$ ($p < 0,05$). Коефіцієнт кореляції ІЛ-1 та активністю ГГТ становив $r_{xy} = +0,054$. Позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-1 і показниками функціонального стану печінки вказує на перебіг деструктивних процесів у цьому органі, що проявляється виходом АЛТ, АСТ та ГГТ у кров'яне русло у результаті цитолізу клітин печінки. Щодо ІЛ-6, то між цим показником і показниками ензиматичної активності АЛТ, АСТ та ГГТ спостерігався негативний кореляційний взаємозв'язок, оскільки коефіцієнт кореляції між ІЛ-6 і АЛТ рівний $r_{xy} = -0,262$, а ІЛ-6 і АСТ рівний $r_{xy} = -0,324$ та ІЛ-6 і ГГТ рівний $r_{xy} = -0,068$. Слід зауважити, що ступінь взаємозв'язку між ІЛ-6 і АСТ вищий ніж ІЛ-6 і АЛТ ($p < 0,05$). Негативний кореляційний взаємозв'язок між ІЛ-6 та активністю печінкових ензимів може вказувати на деструктивні процеси в печінці, оскільки ІЛ-6 сприяє запуску запальної реакції і накопиченню у вогнищі реактивних білків, що викликає загострення порушень у печінці. Окрім того, цей цитокін також є основним індуктором СРБ.

Аналізуючи взаємозв'язок між СРБ та показниками синдрому цитолізу виявлено, що 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 рівний $r_{xy} = -0,281$ та $r_{xy} = -0,124$ відповідно, що може вказувати на деструктивні зміни в печінці.

Поряд із дисфункціонуванням печінки за умов розвитку інфекційно-запального процесу при пневмонії виявлено порушення роботи жовчного міхура. Встановлений позитивний кореляційний взаємозв'язок ІЛ-1 із рівнем загального, прямого та непрямого білірубіну, а також лужної фосфатази із значеннями коефіцієнта кореляції $r_{xy} = +0,190$, $r_{xy} = +0,147$, $r_{xy} = +0,138$ та $r_{xy} = +0,038$ відповідно. Подібна кореляція спостерігалася і для ІЛ-6, коли коефіцієнт кореляції з рівнем загального, прямого та непрямого білірубіну, а також лужної фосфатази рівний $r_{xy} = +0,148$, $r_{xy} = +0,169$, $r_{xy} = +0,140$ та $r_{xy} = +0,068$ відповідно. Подібно до ІЛ-1 і ІЛ-6 у

дітей раннього віку з пневмонією спостерігався середній позитивний кореляційний зв'язок між рівнем СРБ та рівнями загального, прямого та непрямого білірубину, а також лужної фосфатази. Виявлені зміни показників вказують на те, що підвищення рівня розвитку інфекційно-запального процесу в організмі дітей раннього віку, супроводжується змінами у ГБС, можливими механізмами такого впливу можуть бути прозапальні цитокіни, які синтезуються в організмі дітей раннього віку у відповідь на інфекційно-запальний процес у легенях.

Особливості запального процесу в дітей раннього віку з ПП мають і вікову залежність. При порівнянні рівня цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 в крові дітей з пневмонією різних вікових груп встановлено, що у дітей першого року життя (1-12 місяців) рівні ІЛ-1 та ІЛ-6 вищі, ніж у дітей віком 13-36 місяців. Вищий рівень ІЛ-1 та ІЛ-6 в крові дітей першого року життя запускає інтенсивну імунну відповідь на можливі умови гострої гіпоксії, що спостерігаються при пневмонії. Це може бути пусковим фактором запально-деструктивних реакцій, що призведе до появи ускладнень в ранньому періоді адаптації немовлят і може бути прогностичним критерієм можливих ускладнень у цієї групи пацієнтів. Водночас, визначення рівня СРБ показало, що у дітей першого року життя, хворих на пневмонію, його рівень в крові знаходився на рівні $33,65 \pm 0,912$ мг/л та не відрізнявся від показника, характерного для дітей віком 13-36 місяців, у яких СРБ становив $34,94 \pm 1,495$ мг/л.

Оскільки в організмі дитини першого року життя тільки починає встановлюватися імунна реактивність, то необхідно враховувати вікові особливості реагування організму на запальний процес.

Визначення показників інфекційно-запального процесу залежно від статі показало, що різниці у рівні лейкоцитів та показників лейкоцитарної формули між хлопчиками та дівчатками раннього віку не виявлено. Також між хлопчиками та дівчатками не виявлено різниці і у показниках активності інфекційно-запального процесу, оскільки рівень ІЛ-1, ІЛ-6 та показника СРБ однаковою мірою підвищувалися як у хлопчиків, так і у дівчаток з пневмонією порівняно із відповідними показниками здорових хлопчиків і дівчаток. Однак, як у хлопчиків,

так у дівчаток із ураженнями ГБС показники ІЛ-1, ІЛ-6 та СРБ були вищими за показники пацієнтів відповідних груп, у яких не спостерігалось ураження ГБС.

Отже, пневмонія як інфекційне захворювання різної етіології характеризується розвитком запальних процесів в організмі дітей раннього віку. Запальна реакція, яка виникає в паренхімі легень залежить не тільки від вірулентності інфекційного збудника, але й стану захисних механізмів дихальних шляхів і організму дитини в цілому. З результатів дослідження видно, що інфекційно-запальні процеси, які спостерігаються в легенях опосередковано впливають на органи ГБС. Такий вплив здійснюється через цитокіни, які циркулюють в системному кровотоці у хворих з пневмонією, або які продукуються локально в печінці та відіграють важливу роль у пошкодженні клітин печінки.

Виникають питання пошуку надійних маркерів, які б на ранніх стадіях розвитку ПП у дітей могли передбачити напрямок інфекційно-запального процесу в легенях та його вплив на печінку. До таких маркерів можна віднести SLPI. Результати досліджень показали, що у дітей з ПП спостерігалось підвищення рівня SLPI у сироватці крові в 5,2 рази порівняно із показниками здорових дітей. SLPI може бути одним із прогностичних критеріїв особливостей перебігу ПП, оскільки виступає важливим регулятором вродженого і набутого імунітету та забезпечувати контроль локальної запальної реакції при пневмонії.

У роботі виявлена залежність розвитку сегментарної та полісегментарної пневмонії від концентрації SLPI у крові пацієнтів. Показано, що з підвищенням ймовірності розвитку сегментарної та полісегментарної пневмонії підвищувалася концентрація SLPI у крові. Так, якщо у пацієнтів із когорти SLPI I-II кuartилію (I кв. – <780 пг/мл, II кв – 780,01-987,5 пг/мл) сегментарна пневмонія зустрічалася у 22,19% (75 осіб) пацієнтів, то у пацієнтів із когорти SLPI III-IV (III кв. – 987,51-1567 пг/мл, IV кв. – пг/мл) кuartилію сегментарна пневмонія зустрічалася у 27,22% (92 особи) пацієнтів. Відношення шансів на розвиток полісегментарної пневмонії було вищим у пацієнтів із когорти SLPI III-IV кuartилію (26,92% (91 пацієнт)) порівняно з дітьми з когорти SLPI I-II кuartилію (22,48% (76 пацієнтів)). Імовірно, у дітей раннього віку з цими клініко-рентгенологічними формами ПП

(сегментарна, полісегментарна) SLPI відіграє роль в обмеженні прозапальної відповіді в організмі.

При порівнянні рівня SLPI в крові пацієнтів з ПП з виявленими ураженнями ГБС та без уражень ГБС встановлено, що за умов враження ГБС рівень SLPI був рівний $1144 \pm 51,33$ пг/мл, а без ураження ГБС – $1261 \pm 42,36$ пг/мл, що у 4,95 рази та у 5,45 рази перевищувало відповідний показник здорових дітей ($p < 0,05$). Той факт, що рівень SLPI меншою мірою підвищується у пацієнтів з патологією ГБС ніж без уражень ГБС можна пояснити зниженням його синтезу в печінці у результаті дисфункціонування цього органу, що негативно відобразатиметься на стані організму дитини.

Це припущення підтверджують результати УЗД органів черевної порожнини. Встановлено, що у дітей з ураженнями ГБС частота виявлення збільшення розмірів печінки була вищою серед пацієнтів з когорти SLPI III-IV квартилю порівняно з пацієнтами із когорти SLPI I-II квартилю. Так, у 31,66 % (107 осіб) пацієнтів із когорти SLPI III-IV квартилю виявлено збільшення розмірів печінки, тоді як таких пацієнтів з когорти SLPI I-II квартилю було 23,37 % (79 хворих) від загальної кількості обстежених дітей з ПП. Також ехографічне дослідження органів черевної порожнини показало, що зміни в ГБС корелювали із змінами рівня SLPI в сироватці крові. У пацієнтів із збільшенням квартилю SLPI збільшувався відсоток пацієнтів у яких спостерігалася гіперрефлекторна стінка жовчного міхура із максимальними значеннями у пацієнтів із III-IV квартилем SLPI – 42,6 % (144 хворих). Тоді як пацієнтів з когорти SLPI I-II квартилю, у яких виявлена гіперрефлексія, було 39,94 % (135 хворих) від загальної кількості обстежених.

Водночас, по мірі збільшення концентрації SLPI в крові у пацієнтів частіше спостерігалася потовщення стінки жовчного міхура: у 7,69 % (26 хворих) дітей із I-II квартилем SLPI та у 8,88 % (30 хворих) пацієнтів із III-IV квартилем SLPI. Окрім того, у 5,92 % (20 хворих) пацієнтів із I-II квартилем SLPI виявлявся складж, а у пацієнтів з III-IV квартилем SLPI цей показник був на рівні 6,21 % (21 пацієнт). З встановлених результатів можна зробити висновок, що підвищення концентрації

SLPI у крові може бути компенсаторною реакцією не лише на розвиток інфекційно-запального процесу в організмі, але й на пошкодження печінки.

У роботі виявлено, що рівень SLPI у крові підвищується по мірі розвитку тяжкості захворювання. Так, при середньотяжкій пневмонії рівень SLPI становив $807,8 \pm 54,24$ пг/мл, що у 3,49 рази перевищувало показник групи порівняння ($231,3 \pm 13,67$ пг/мл) ($p < 0,05$), а при тяжкій формі пневмонії рівень SLPI становив $1496 \pm 174,9$ пг/мл, що у 6,47 рази перевищувало показник групи порівняння ($p < 0,05$). Окрім того, значення SLPI відрізнялося і у пацієнтів з ураженнями і без уражень ГБС. Так, у пацієнтів без ураження печінки вміст SLPI в крові однаковою мірою підвищувався як при середній, так і при тяжкій формах ПП. При середньому ступені тяжкості рівень SLPI становив $1172 \pm 62,94$ пг/мл, що у 5,07 разів, перевищувало показник здорових дітей ($p < 0,05$). При тяжкій формі пневмонії спостерігалось більш суттєве підвищення рівня SLPI – до $1303 \pm 46,13$ пг/мл, що у 5,63 рази перевищувало показник здорових дітей ($p < 0,05$). Підвищення експресії SLPI в динаміці розвитку тяжкості ПП може бути індуковано прозапальними цитокінами.

Встановлені зміни рівня SLPI у пацієнтів з ураженнями та без уражень ГБС вказують на те, що при ПП печінка відіграє одну із основних ролей у захисті організму дитини від патогенів, що провокують інфекційно-запальні процеси в легенях. Особливо ці зміни виражені при середньотяжкій формі пневмонії, оскільки у пацієнтів з ураженнями ГБС рівень SLPI у крові на 31,08% нижчий ($807,8 \pm 54,24$ пг/мл) ніж у пацієнтів без ураження ГБС ($1172 \pm 62,94$ пг/мл) ($p < 0,05$). Як підтвердження застосування SLPI в якості маркера стану печінки при розвитку інфекційних процесів у організмі є результати досліджень інших авторів [240], які показали, що SLPI модулює функцію моноцитів/макрофагів шляхом інгібування передачі сигналів ядерного фактора каппа В (NF- κ B), а його вивільнення залежить від рівнів цитокінів IL-1 і IL-6 при захворюваннях печінки. Тому, визначений нами рівень SLPI при ПП може бути надійним критерієм передбачення стану гепатобіліарної системи.

Результати визначення вмісту SLPI в крові дітей з ПП, які поділені за віком показали, що у дітей віком 1-12 місяців його рівень значно перевищував показник не тільки контролю, але й показники дітей віком 13-36 місяців. Так, у дітей з ПП віком 1-12 місяців з ураженнями печінки рівень SLPI становив $1270 \pm 60,96$ пг/мл, а без ураження печінки – $1388 \pm 46,13$ пг/мл, що у 5,49 рази та у 6,01 разів перевищувало показник здорових дітей відповідно ($p < 0,05$). У дітей віком 13-16 місяців досліджувані показники були нижчими: $841,5 \pm 85,87$ пг/мл – у дітей з ПП з ураженнями печінки і $782,4 \pm 69,39$ пг/мл – у дітей з ПП без ураження печінки, що у 3,64 рази та у 3,38 рази перевищувало показник здорових дітей відповідно ($p < 0,05$). Слід зауважити, що статистично достовірної різниці між групами з ураженнями та без ураження ГБС у цій віковій категорії не виявлено.

Аналіз результатів дослідження рівня SLPI залежно від статті показав, що різниці досліджуваного показника у хлопчиків і дівчаток не виявлено.

Оскільки SLPI забезпечує контроль локальної запальної реакції через ініціацію синтезу прозапальних цитокінів, то його рівень може корелювати з показниками інфекційно-запального процесу в крові – цитокінами (IL-1, IL-6) і СРБ. Встановлено, що найвищий позитивний кореляційний зв'язок спостерігався між рівнем SLPI та рівнем IL-1 у крові із значенням $r_{xy} = +0,179$, що вказує на той факт, що продукція SLPI підвищується під впливом IL-1. Значення кореляційного зв'язку між рівнем SLPI та рівнем IL-6 у крові дорівнювало $r_{xy} = +0,127$, що вказує на нижчу пряму залежність цих показників. Дослідження коефіцієнта кореляції між вмістом SLPI та СРБ в сироватці крові показало, що кореляційний зв'язок негативний з показником $r_{xy} = -0,215$.

Отже, позитивна кореляція рівня цитокінів і рівня SLPI в сироватці крові підтверджує його роль у розвитку запальної реакції. Водночас, суттєве підвищення в крові такого медіатора запалення як СРБ призводить до негативного кореляційного зв'язку з рівнем SLPI в крові, що може свідчити про формування дисбалансу в системі імунного захисту у відповідь на загострення запального процесу в легенях.

Таким чином, застосований нами комплекс клінічних, функціональних, біохімічних та імунологічних методів дослідження дозволяє передбачити перебіг ПП у дітей раннього віку та покращити результати проведеної діагностики. Це дозволить оптимізувати ведення пацієнтів з ПП в стаціонарах та покращить індивідуальний прогноз перебігу захворювання, а також передбачить можливості ураження ГБС. Наші результати доповняють схему патогенезу ПП у пацієнтів з ураженнями та без уражень ГБС, що дозволить передбачити можливості ускладнень ПП.

ВИСНОВКИ

1. Пневмонія – неспецифічне запалення легеневої тканини, що виникає приблизно у 4-5% дітей у всьому світі. В основі захворювання є інфекційний токсикоз, дихальна недостатність, водно-електролітні та інші метаболічні порушення з патологічними змінами у всіх органах та системах дитячого організму, в тому числі в печінці та біліарному тракті. З огляду на цей факт важливим є визначення маркерів ураження гепатобіліарної системи залежно від тяжкості інфекційно-токсичного процесу.

2. Провідними клінічними симптомами у дітей раннього віку із позагоспітальною пневмонією були лихоманка та кашель, що відзначались у 98,2% та 93,5 % обстежених, а також дихальна недостатність різного ступеня тяжкості – 87,3% пацієнтів. У 55,03% обстежених дітей, хворих на пневмонію, спостерігалось ураження гепатобіліарної системи, а саме збільшення печінки (55,1%), порушення з боку біліарного тракту (сладж - 12,1%, гіперрефлекторна стінка жовчного міхура - 83,2%, у 16,7% потовщення стінки жовчного міхура). Активність показників цитолізу при тяжкому перебігу пневмонії в 2,7 - 3,9 разів перевищувала подібні показники практично здорових дітей.

3. У дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію, виявлений взаємозв'язок між показниками активності інфекційно-запального процесу та показниками синдрому цитолізу і холестазу. Так, між ІЛ-1 та показниками цитолізу він був на рівні $r_{xy} = +0,047 - 0,111$, з ГГТ $r_{xy} = +0,054$ ($p < 0,05$)

4. Розвиток ускладнень та тяжкий перебіг захворювання супроводжується вірогідним збільшенням рівня SLPI в сироватці крові, що може свідчити про активацію захисту епітелію дихальних шляхів від ендогенних протеолітичних ферментів. У пацієнтів на рівні III-IV квартиля SLPI виявлялось збільшення розмірів печінки, гіперрефлекторна стінка жовчного міхура та потовщення його стінок.

5. Вираженість синдрому холестазу, порушення з боку біліарного тракту призводить до підвищення рівня SLPI при наявності негативного вірогідного взаємозв'язку між ним та ГГТ ($r_{xy} = -0,215$).

6. Рівень SLPI дозволяє спрогнозувати розвиток тяжкості позагоспітальної пневмонії у дітей раннього віку та можливості виникнення ураження гепатобіліарної системи. У пацієнтів із значеннями SLPI на рівні III-IV квартилю ймовірність розвитку тяжкого перебігу пневмонії та ураження ГБС вірогідно вдвічі вища, ніж у дітей з рівнем SLPI I/II квартилю. Саме тому, підвищення рівня SLPI у поєднанні із збільшенням розмірів печінки, гіперрефлекторною стінкою жовчного міхура з виникненням складжу в дітей із пневмонією є одним із діагностичних критеріїв ураження ГБС.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію слід враховувати, що при тяжкому перебігу позалікарняної пневмонії підвищується ризик розвитку ураження гепатобіліарної системи із розвитком синдрому холестазу.

Шанси на збільшення печінки, розвиток гіперрефлекторної стінки жовчного міхура, потовщення стінки та сладж жовчного міхура вірогідно вищі у дітей, хворих на тяжку позалікарняну пневмонію.

2. У дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, значення SLPI на рівні III/IV квартилю, тобто вище 1567 пг/мл, підвищує ризик розвитку тяжкої або ускладненої пневмонії. Також, при значеннях SLPI вище 987 пг/мл існує вірогідний ризик розвитку синдрому сладжу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tramper-Stranders GA. Childhood community-acquired pneumonia: A review of etiology- and antimicrobial treatment studies. *Paediatr Respir Rev.* 2018;26:41-48.
2. Katz SE, Williams DJ. Pediatric community-acquired pneumonia in the united states: changing epidemiology, diagnostic and therapeutic challenges, and areas for future research. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(1):47-63.
3. Niu Y, Xing Y, Li J, Shui W, Gu Y, Zhang C, Du H. Effect of community-acquired pneumonia on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2021;18(4):417-424.
4. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 2017;47(11):1392-1398.
5. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. Community-acquired pneumonia in children: myths and facts. *Am J Perinatol.* 2019;36(S 02):S54-S57.
6. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet.* 2020;396(10253):786-798.
7. Dean P, Florin TA. Factors associated with pneumonia severity in children: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(4):323-334.
8. Fritz CQ, Edwards KM, Self WH, Grijalva CG, Zhu Y, Arnold SR, McCullers JA, Ampofo K, Pavia AT, Wunderink RG, Anderson EJ, Bramley AM, Jain S, Williams DJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of bacteremic pneumonia in children. *Pediatrics.* 2019;144(1):e20183090.
9. Dudnyk Veronika M., Pasik Valentyna Yu. Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(11):169-181.
10. Self WH, Balk RA, Grijalva CG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Waterer GW, Courtney DM, Bramley AM, Trabue C, Fakhran S, Blaschke AJ, Jain S, Edwards

KM, Wunderink RG. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017;65(2):183-190.

11. Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M, Xue F, Chen X, Han L, Zhang J, Xia Q. The Effects of liver transplantation in children with niemann-pick disease type B. *Liver Transpl*. 2019;25(8):1233-1240.

12. Modi AR, Kovacs CS. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(10):633-639.

13. Xu E, Pérez-Torres D, Fragkou PC, Zahar JR, Koulenti D. Nosocomial pneumonia in the era of multidrug-resistance: updates in diagnosis and management. *Microorganisms*. 2021;9(3):534.

14. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, van der Poll T. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):25.

15. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, O'Brien KL, Campbell H, Black RE. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405-1416.

16. Oliwa J, Karumbi J, Marais B, Madhi S, Graham S. Tuberculosis as a cause or comorbidity of childhood pneumonia in tuberculosis-endemic areas: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2015;3:235-43.

17. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med*. 2015;127(6):607-15

18. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415-27.

19. Мокия-Сербина С.А., Заболотняя Н.И., Гордеева А.А. Внегоспитальная пневмония у детей: проблемы диагностики на амбулаторном этапе. Современная

педиатрия. 2019; 1(97):113-116.

20. Lee GE, Lorch SA, Sheffler-Collins S, Kronman MP, Shah SS. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. *Pediatrics*. 2010;126(2):204-13.

21. Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;21(Suppl 6):206.

22. Krawczyk P, Świącicki Ł. ICD-11 vs. ICD-10 - a review of updates and novelties introduced in the latest version of the WHO International Classification of Diseases. *Psychiatr Pol*. 2020;54(1):7-20.

23. Nathan N, Berdah L, Delestrain C, Sileo C, Clement A. Interstitial lung diseases in children. *Presse Med*. 2020;49(2):103909.

24. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-4389.

25. Rider AC, Frazee BW. Community-acquired pneumonia. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(4):665-683.

26. Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C., Longhi B. CAP in children//European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia / J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti. 2014. P. 74-82.

27. Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(11):659-663.

28. Galván JM, Rajas O, Aspa J. Review of non-bacterial infections in respiratory medicine: viral pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(11):590-7.

29. Melamed KH, Williams J, Wang X, Hu S, Nguyen C, Cui J, Deng JC. Development of secondary bacterial pneumonia in adults presenting with influenza versus noninfluenza viral respiratory infection. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620963026.

30. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson

A; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:ii1-23.

31. Rohde G. G. U. The role of viruses in CAP European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia/редакторы: J. Chalmers, M. Pletz, S. Ali berti. 2014. P. 74–87.

32. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, Lukšić I, Fischer Walker CL, Black RE, Campbell H; Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health*. 2013;3(1):010401.

33. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. *J Crit Care*. 2015;30(1):40-8.

34. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res*. 2020;151(4):287-302.

35. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, Dashtbin S, Jalalifar S, Mohammadzadeh R, Teimoori A, Tari K, Salari M, Ghiasvand S, Kazemi S, Yousefimashouf R, Keyvani H, Karampoor S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020;72(10):2097-2111.

36. Akata K, Noguchi S, Kawanami T, Hata R, Naito K, Mukae H, Yatera K. Microbiology of aspiration pneumonia. *J UOEH*. 2019;41(2):185-192.

37. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A. Microbial etiology of pneumonia: epidemiology, diagnosis and resistance patterns. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2120.

38. Kuek LE, Lee RJ. First contact: the role of respiratory cilia in host-pathogen interactions in the airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(4):L603-L619.

39. Pardo-Saganta A, Law BM, Gonzalez-Celeiro M, Vinarsky V, Rajagopal J. Ciliated cells of pseudostratified airway epithelium do not become mucous cells after ovalbumin challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(3):364-73.

40. Banno A, Reddy AT, Lakshmi SP, Reddy RC. Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(9):1063-1079.
41. Xu-Chen X, Weinstock J, Rastogi D, Koumbourlis A, Nino G. The airway epithelium during infancy and childhood: A complex multicellular immune barrier. Basic review for clinicians. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:9-15.
42. Stancil IT, Michalski JE, Davis-Hall D, Chu HW, Park JA, Magin CM, Yang IV, Smith BJ, Dobrinskikh E, Schwartz DA. Pulmonary fibrosis distal airway epithelia are dynamically and structurally dysfunctional. *Nat Commun*. 2021;12(1):4566.
43. Feldman C, Anderson R. Pneumonia as a systemic illness. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(3):237-243.
44. Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respir Care*. 2015;60(11):1660-87.
45. AlOmran HI. Unilateral double round pneumonia in a child: A case report and literature review. *Radiol Case Rep*. 2021;16(11):3266-3269.
46. Tang ZW, Shi XE, Chang YK, Wang Z. The correlation between Chlamydiae pneumonia and carotid atherosclerosis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2013;51(5):421-5.
47. Li Y, Wang J, Li Y, Liu C, Gong X, Zhuang Y, Chen L, Sun K. Identification of immune-related genes in sepsis due to community-acquired pneumonia. *Comput Math Methods Med*. 2021;2021:8020067.
48. Hu G, Christman JW. editorial: alveolar macrophages in lung inflammation and resolution. *Front Immunol*. 2019;10:2275.
49. Fahey E, Doyle SL. IL-1 family cytokine regulation of vascular permeability and angiogenesis. *Front Immunol*. 2019;10:1426.
50. Moore BB, Kunkel SL. Attracting attention: discovery of IL-8/CXCL8 and the birth of the chemokine field. *J Immunol*. 2019;202(1):3-4.
51. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020;215:10.
52. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology,

pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):601-621.

53. Gonzales JN, Lucas R, Verin AD. The acute respiratory distress syndrome: mechanisms and perspective therapeutic approaches. *Austin J Vasc Med*. 2015;2(1):1009.

54. Robb CT, Goepf M, Rossi AG, Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol*. 2020;177(21):4899-4920.

55. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARSCoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:62-75.

56. Brinkman JE, Sharma S. Physiology, respiratory drive. StatPearls. Treasure Island, Florida, USA): *StatPearls Publishing LLC*.; 2020.

57. Jafarzadeh A, Nemat M, Saha B, et al. Protective potentials of type iii interferons in COVID-19 patients: lessons from differential properties of type I- and III Interferons. *Viral Immunol*. 2020. DOI:10.1089/vim.2020.0076.

58. Chen LD, Zhang ZY, Wei XJ, Cai YQ, Yao WZ, Wang MH, Huang QF, Zhang XB. Association between cytokine profiles and lung injury in COVID-19 pneumonia. *Respir Res*. 2020;21(1):201.

59. Bansal H, Mittal R. COVID-19: a global health emergency (an outbreak). *IJRAR*. 2020;7:436-460.

60. Long B, Long D, Koyfman A. Emergency medicine evaluation of community-acquired pneumonia: history, examination, imaging and laboratory assessment, and risk scores. *J Emerg Med*. 2017;53(5):642-652.

61. Elshamly M, Nour MO, Omar AMM. Clinical presentations and outcome of severe community-acquired pneumonia. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2016;65(4):831-839.

62. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*.

2011;53(7):e25-76.

63. Bilkis MD, Gorgal N, Carbone M, Vazquez M, Albanese P, Branda MC, Alterman E, Rodriguez D, Orellana L, Pedrosa OB. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care*. 2010; 26(6):399-405.

64. Teoh AKY, Corte TJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(2):184-201.

65. Wootton D, Feldman C. The diagnosis of pneumonia requires a chest radiograph (x-ray)-yes, no or sometimes? *Pneumonia (Nathan)*. 2014;5(Suppl 1):1-7.

66. Hunton R. Updated concepts in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *JAAPA*. 2019;32(10):18-23.

67. Gao J, Yue B, Li H, Chen R, Wu C, Xiao M. Epidemiology and clinical features of segmental/lobar pattern *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: A ten-year retrospective clinical study. *Exp Ther Med*. 2015;10(6):2337-2344.

68. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT features of viral pneumonia. *Radiographics*. 2018;38(3):719-739.

69. Walker CM, Abbott GF, Greene RE, Shepard JA, Vummidi D, Digumarthy SR. Imaging pulmonary infection: classic signs and patterns. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(3):479-92.

70. Wang Y, Ma L, Li Y, Li Y, Zheng Y, Zhang X. Epidemiology and clinical characteristics of pathogens positive in hospitalized children with segmental/lobar pattern pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):205.

71. Nambu A, Ozawa K, Kobayashi N, Tago M. Imaging of community-acquired pneumonia: Roles of imaging examinations, imaging diagnosis of specific pathogens and discrimination from noninfectious diseases. *World J Radiol*. 2014;6(10):779-93.

72. Rai P, Parrish M, Tay IJ, Li N, Ackerman S, He F, Kwang J, Chow VT, Engelward BP. *Streptococcus pneumoniae* secretes hydrogen peroxide leading to DNA damage and apoptosis in lung cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(26):E3421-30.

73. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL;

Pneumococcal Carriage Group. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(7):841-55.

74. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, Wunderink RG, Kline JA. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2013;31(2):401-5.

75. Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C., Longhi B. CAP in children//European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia/редакторы / J. Chalmers, M.Pletz, S.Aliberti. 2014. P. 130-139.

76. Rousan LA, Elobeid E, Karrar M, Khader Y. Chest x-ray findings and temporal lung changes in patients with COVID-19 pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):245.

77. Biagi C, Pierantoni L, Baldazzi M, Greco L, Dormi A, Dondi A, Faldella G, Lanari M. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children with acute bronchiolitis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):191.

78. Bewick T, Greenwood S, Lim WS. What is the role of pulse oximetry in the assessment of patients with community-acquired pneumonia in primary care? *Prim Care Respir J*. 2010;19(4):378-82.

79. Tomás AL, Cardoso F, Esteves F, Matos O. Serological diagnosis of pneumocystosis: production of a synthetic recombinant antigen for immunodetection of *Pneumocystis jirovecii*. *Sci Rep*. 2016;6:36287.

80. Wernette CM, Frasc CE, Madore D, Carlone G, Goldblatt D, Plikaytis B, Benjamin W, Quataert SA, Hildreth S, Sikkema DJ, Käyhty H, Jonsdottir I, Nahm MH. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(4):514-9.

81. Pickens C, Wunderink RG, Qi C, Mopuru H, Donnelly H, Powell K, Sims MD. A multiplex polymerase chain reaction assay for antibiotic stewardship in suspected pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(4):115179.

82. van Schaik ML, Duijkers R, Paternotte N, Jansen R, Rozemeijer W, van der Reijden WA, Boersma WG. Feasibility of a quantitative polymerase chain reaction assay

for diagnosing pneumococcal pneumonia using oropharyngeal swabs. *Mol Biol Rep.* 2019;46(1):1013-1021.

83. Blot M, Croisier D, Péchinot A, Vagner A, Putot A, Fillion A, Baudouin N, Quenot JP, Charles PE, Bonniaud P, Chavanet P, Piroth L. A leukocyte score to improve clinical outcome predictions in bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(2):ofu075.

84. Cunha BA. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations. *Med Clin North Am.* 2001;85(1):79-114.

85. Gou X, Yuan J, Wang H, Wang X, Xiao J, Chen J, Liu S, Yin Y, Zhang X. IL-6 During influenza-streptococcus pneumoniae co-infected pneumonia-a protector. *Front Immunol.* 2020;10:3102.

86. Li F, Kong S, Xie K, Zhang Y, Yan P, Zhao W. High ratio of C-reactive protein/procalcitonin predicts *Mycoplasma pneumoniae* infection among adults hospitalized with community acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021;81(1):65-71.

87. Oumei H, Xuefeng W, Jianping L, Kunling S, Rong M, Zhenze C, Li D, Huimin Y, Lining W, Zhaolan L, Xinmin L, Hua X, Zhiyan J, Yanning L, Yan H, Baoqing Z, Xiaochun F, Chunhui H, Yonghong J, Xue Z, Wei W, Zi W. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children. *J Med Virol.* 2018;90(3):421-428.

88. Liapikou A, Cilloniz C, Palomeque A, Torres T. Emerging antibiotics for community-acquired pneumonia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2019;24(4):221-231.

89. Kolek V, Jakubec P, Losse S. Diagnostics and treatment of community-acquired pneumonia - simplicity is the key to success. *Vnitr Lek.* 2018;63(11):770-775.

90. Das R. R., Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country. *PLoS One.* 2013;25(6):e66232.

91. Kollef MH, Betthauser KD. New antibiotics for community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(2):169-175.

92. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, Dunn D, Naufal N, Roland D, Sturgeon K, Finn A, Rodriguez-Ruiz JP, Malhotra-Kumar S, Powell C, Faust SN, Alcock AE, Hall D,

Robinson G, Hawcutt DB, Lyttle MD, Gibb DM, Sharland M; PERUKI, GAPRUKI, and the CAP-IT Trial Group. Effect of Amoxicillin dose and treatment duration on the need for antibiotic re-treatment in children with community-acquired pneumonia: the cap-it randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(17):1713-1724.

93. Lodha R., Kabra SK., Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 4(6):CD004874.

94. Lassi ZS, Das JK, Haider SW, Salam RA, Qazi SA, Bhutta ZA. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Arch Dis Child*. 2014;99(7):687-93.

95. Mahmoud BS, ElMasry SA, Fahim NAEMM, Abd ElSattar MA, Shaker OA. Detection of antibiotic susceptibility by colorimetric minimum inhibitory concentration in staphylococcal isolates. *J Appl Microbiol*. 2019;127(3):693-700.

96. Llor C, Pérez A, Carandell E, García-Sangenís A, Rezola J, Llorente M, Gestoso S, Bobé F, Román-Rodríguez M, Cots JM, Hernández S, Cortés J, Miravittles M, Morros R. Efficacy of high doses of penicillin versus amoxicillin in the treatment of uncomplicated community acquired pneumonia in adults. A non-inferiority controlled clinical trial. *Aten Primaria*. 2019;51(1):32-39.

97. Wussler D, Kozhuharov N, Tavares Oliveira M, Bossa A, Sabti Z, Nowak A, Murray K, du Fay de Lavallaz J, Badertscher P, Twerenbold R, Shrestha S, Flores D, Nestelberger T, Walter J, Boeddinghaus J, Zimmermann T, Koechlin L, von Eckardstein A, Breidthardt T, Mueller C. Clinical utility of procalcitonin in the diagnosis of pneumonia. *Clin Chem*. 2019;65(12):1532-1542.

98. Gut H, Xu G, Taylor GL, Walsh MA. Structural basis for Streptococcus pneumoniae NanA inhibition by influenza antivirals zanamivir and oseltamivir carboxylate. *J Mol Biol*. 2011;409(4):496-503.

99. Alves Galvão MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD002745.

100. Jefferson T., Jones M. A., Doshi P. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.*,

2014. 548 p.

101. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(4):CD002744.

102. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res.* 2014;107:84-94.

103. Beran J, Šalapová E, Špajdel M; Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):648.

104. Zhang, L; Wang, C.-C. Inflammatory response of macrophages in infection. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2014;13:138-152.

105. van der Veen TA, de Groot LES, Melgert BN. The different faces of the macrophage in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(1):62-68.

106. A-Gonzalez N, Quintana JA, García-Silva S, Mazariegos M, González de la Aleja A, Nicolás-Ávila JA, Walter W, Adrover JM, Crainiciuc G, Kuchroo VK, Rothlin CV, Peinado H, Castrillo A, Ricote M, Hidalgo A. Phagocytosis imprints heterogeneity in tissue-resident macrophages. *J Exp Med.* 2017;214(5):1281-1296.

107. Lee JW, Chun W, Lee HJ, Min JH, Kim SM, Seo JY, Ahn KS, Oh SR. The role of macrophages in the development of acute and chronic inflammatory lung diseases. *Cells.* 2021;10(4):897.

108. Saradna, A.; Do, D.C.; Kumar, S.; Fu, Q.-L.; Gao, P. Macrophage polarization and allergic asthma. *Transl. Res.* 2018; 191:1-14.

109. Tsou, C.-L.; Peters, W.; Si, Y.; Slaymaker, S.; Aslanian, A.M.; Weisberg, S.P.; Mack, M.; Charo, I.F. Critical roles for CCR2 and MCP-3 in monocyte mobilization from bone marrow and recruitment to inflammatory sites. *J. Clin. Investig.* 2007;117:902-909.

110. Liu YC, Zou XB, Chai YF, Yao YM. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int J Biol Sci.* 2014;10(5):520-9.

111. Chen X, Tang J, Shuai W, Meng J, Feng J, Han Z. Macrophage polarization

and its role in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Inflamm. Res.* 2020;69(9):883-895.

112. He S, Xie L, Lu J, Sun S. Characteristics and potential role of M2 macrophages in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3029-3039.

113. Booz GW, Altara R, Eid AH, Wehbe Z, Fares S, Zaraket H, Habeichi NJ, Zouein FA. Macrophage responses associated with COVID-19: A pharmacological perspective. *Eur J Pharmacol.* 2020;887:173547.

114. Huang X, Xiu H, Zhang S, Zhang G. The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1264913.

115. Beck-Schimmer B, Schwendener R, Pasch T, Reyes L, Booy C, Schimmer RC. Alveolar macrophages regulate neutrophil recruitment in endotoxin-induced lung injury. *Respir Res.* 2005;6(1):61.

116. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, Meduri GU. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med.* 2010;36(1):33-41.

117. Yang CY, Chen CS, Yiang GT, Cheng YL, Yong SB, Wu MY, Li CJ. New insights into the immune molecular regulation of the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):588.

118. Zemans RL, Matthay MA. What drives neutrophils to the alveoli in ARDS? *Thorax.* 2017;72(1):1-3.

119. Yang SC, Tsai YF, Pan YL, Hwang TL. Understanding the role of neutrophils in acute respiratory distress syndrome. *Biomed J.* 2021;44(4):439-446.

120. Higgins DM, Sanchez-Campillo J, Rosas-Taraco AG, Higgins JR, Lee EJ, Orme IM, Gonzalez-Juarrero M. Relative levels of M-CSF and GM-CSF influence the specific generation of macrophage populations during infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol.* 2008;180(7):4892-900.

121. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;306(8):L709-25.

122. Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, Alzabin S, Lockstone H, Sahgal N, Hussell T, Feldmann M, Udalova IA. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nat Immunol*. 2011;12(3):231-8.
123. Yang J, Yang L, Tian L, Ji X, Yang L, Li L. Sphingosine 1-Phosphate (S1P)/S1P Receptor2/3 axis promotes inflammatory M1 polarization of bone marrow-derived monocyte/macrophage via G(α)i/o/PI3K/JNK pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(5):1677-1693.
124. Mao Y, Wang B, Xu X, Du W, Li W, Wang Y. Glycyrrhizic Acid Promotes M1 Macrophage Polarization in Murine Bone Marrow-Derived Macrophages Associated with the Activation of JNK and NF- κ B. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:372931.
125. Wan S, Sun H. Glucagon-like peptide-1 modulates RAW264.7 macrophage polarization by interfering with the JNK/STAT3 signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2019;17(5):3573-3579.
126. Fang W, Cai SX, Wang CL, Sun XX, Li K, Yan XW, Sun YB, Sun XZ, Gu CK, Dai MY, Wang HM, Zhou Z. Modulation of mitogen-activated protein kinase attenuates sepsis-induced acute lung injury in acute respiratory distress syndrome rats. *Mol Med Rep*. 2017;16(6):9652-9658.
127. Hao J, Hu Y, Li Y, Zhou Q, Lv X. Involvement of JNK signaling in IL4-induced M2 macrophage polarization. *Exp Cell Res*. 2017;357(2):155-162.
128. Johnston LK, Rims CR, Gill SE, McGuire JK, Manicone AM. Pulmonary macrophage subpopulations in the induction and resolution of acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47(4):417-26.
129. Arora S, Dev K, Agarwal B, Das P, Syed MA. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology*. 2018;223(4-5):383-396.
130. McCormick SM, Heller NM. Regulation of macrophage, dendritic cell, and microglial phenotype and function by the SOCS proteins. *Front Immunol*. 2015;6:549.
131. Herold S, Mayer K, Lohmeyer J. Acute lung injury: how macrophages orchestrate resolution of inflammation and tissue repair. *Front Immunol*. 2011;2:65.
132. Henson PM, Hume DA. Apoptotic cell removal in development and tissue

homeostasis. *Trends Immunol.* 2006;27(5):244-50.

133. Braga TT, Agudelo JS, Camara NO. Macrophages during the fibrotic process: M2 as friend and foe. *Front Immunol.* 2015;6:602.

134. Duru N, Wolfson B, Zhou Q. Mechanisms of the alternative activation of macrophages and non-coding RNAs in the development of radiation-induced lung fibrosis. *World J Biol Chem.* 2016;7(4):231-239.

135. D'Alessio FR, Craig JM, Singer BD, Files DC, Mock JR, Garibaldi BT, Fallica J, Tripathi A, Mandke P, Gans JH, Limjunyawong N, Sidhaye VK, Heller NM, Mitzner W, King LS, Aggarwal NR. Enhanced resolution of experimental ARDS through IL-4-mediated lung macrophage reprogramming. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;310(8):L733-46.

136. Jou IM, Lin CF, Tsai KJ, Wei SJ. Macrophage-mediated inflammatory disorders. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:316482.

137. Pan Z, An Z, Li Y, Zhou J. Diffuse alveolar hemorrhage due to metastatic angiosarcoma of the lung: A case report. *Oncol Lett.* 2015;10(6):3853-3855.

138. Herrero R, Sánchez G, Asensio I, López E, Ferruelo A, Vaquero J, Moreno L, de Lorenzo A, Bañares R, Lorente JA. Liver-lung interactions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(Suppl 1):48.

139. Bovard D, Sandoz A, Luettich K, Frentzel S, Iskandar A, Marescotti D, Trivedi K, Guedj E, Dutertre Q, Peitsch MC, Hoeng J. A lung/liver-on-a-chip platform for acute and chronic toxicity studies. *Lab Chip.* 2018;18(24):3814-3829.

140. Zhang D, Tang J, Zhang J, Zhang L, Hu CX. Responses of pro- and anti-inflammatory cytokines in zebrafish liver exposed to sublethal doses of *Aphanizomenon flosaquae* DC-1 aphantoxins. *Aquat Toxicol.* 2019;215:105269.

141. Poddighe D. *Mycoplasma pneumoniae*-related hepatitis in children. *Microb Pathog.* 2020;139:103863.

142. Wan Y, Li X, Slevin E, Harrison K, Li T, Zhang Y, Klaunig JE, Wu C, Shetty AK, Dong XC, Meng F. Endothelial dysfunction in pathological processes of chronic liver disease during aging. *FASEB J.* 2022;36(1):e22125.

143. Davidovich E, Mozer Y, Polak D. Salivary inflammatory cytokines echo the

low inflammatory burden in liver-transplanted children. *Clin Oral Investig.* 2021;25(5):2993-2998.

144. Lameirão Gomes C, Violante Silva R, Carrola P, Presa J. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis in an internal medicine department. *GE Port J Gastroenterol.* 2019;26(5):324-332.

145. Karki L, Thapa B, Sah MK. Hyponatremia in patients with community acquired pneumonia. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2016;54(202):67-71.

146. Hu Y, Fu T, Zhang Z, Hua L, Zhao Q, Zhang W. Does application of indocyanine green fluorescence imaging enhance clinical outcomes in liver resection? A meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;36:102554.

147. Harada M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Kumemura H, Fujimatsu Y, Hanada S, Koga H, Harada R, Tanaka K, Okamura T, Kumashiro R, Aizawa H, Sata M. Unusual hyperbilirubinemia associated with bacterial pneumonia and acute myeloid leukemia. *Hepatol Res.* 2003;26(2):114-118.

148. Zar H.J., Andronikou S., Nicol .MP.. Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *BMJ.* 2017;358:j2739.

149. 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.

150. Metzger D.W., Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. *J Immunol.* 2013;191(5):2047-52.

151. 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.

152. Liu S.S., Song L.J., Meng F.Z., Peng L., Liu Y.H. Early predictors of necrotizing pneumonia in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2016;18(5):391-5.

153. Soraya G.V., Ulhaq Z.S. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2020;155(4):143-

151.

154. Rudd J.M., Pulavendran S., Ashar H.K., Ritchey J.W., Snider T.A., Malayer J.R., Marie M., Chow V.T.K., Narasaraju T. Neutrophils induce a novel chemokine receptors repertoire during influenza pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:108.

155. Tsuda Y., Takahashi H., Kobayashi M., Hanafusa T., Herndon D.N., Suzuki F. Three different neutrophil subsets exhibited in mice with different susceptibilities to infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Immunity.* 2004;21(2):215-26

156. Tyagi A., Sharma S., Wu K., Wu S.Y., Xing F., Liu Y., Zhao D., Deshpande R.P., D'Agostino R.B. Jr, Watabe K. Nicotine promotes breast cancer metastasis by stimulating N₂ neutrophils and generating pre-metastatic niche in lung. *Nat Commun.* 2021;12(1):474.

157. Ravindran M., Khan M.A., Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology. *Biomolecules.* 2019;9(8):365

158. Bratton D.L., Henson P.M. Neutrophil clearance: when the party is over, clean-up begins. *Trends Immunol.* 2011;32(8):350-7.

159. Greenlee-Wacker M.C. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunol Rev.* 2016;273(1):357-70.

160. Coillard A., Segura E. In vivo differentiation of human monocytes. *Front Immunol.* 2019;10:1907.

161. Salinas G.F., Braza F., Brouard S., Tak P.P., Baeten D. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clin Immunol.* 2013;146(1):34-45.

162. Karaoglan M., Nacarkahya G., Keskin M., Keskin O. Immunophenotypic analysis of lymphocyte subsets in newborns with biotinidase deficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(3):586-598.

163. Li Y., Wei Q.F., Pan X.N., Meng D.H., Liu X.Z., Xu J., Wei W.. Cellular and humoral immunity in preterm infants of different gestational ages. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(11):1118-21

164. 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.

165. Rajab I.M., Hart P.C., Potempa L.A. How C-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression. *Front Immunol.* 2020;11:2126.

166. Lapić I., Padoan A., Bozzato D., Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute inflammation. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(1):14-29.

167. Yuste J. Serum amyloid P aids complement-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS Pathog.* 2007; 3 (9): 1208–19.

168. Kerr A.R. Innate immune defense against pneumococcal pneumonia requires pulmonary complement component C3. *Infect Immun.* 2005; 73 (7): 4245–52.

169. Tugirimana P., Speeckaert M.M., Fiers T., De Buyzere M.L., Kint J., Benoit D., Delanghe J.R. Agglutination of intravenously administered phosphatidylcholine-containing lipid emulsions with serum C-reactive protein. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(2):253-9.

170. Bray C., Bell L.N., Liang H., Haykal R., Kaiksow F., Mazza J.J., Yale S.H. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ.* 2016;115(6):317-21.

171. Pathak A., Agrawal A. Evolution of C-reactive protein. *Front Immunol.* 2019;10:943.

172. Ridker P.M., Lüscher T.F. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35(27):1782-91.

173. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27.

174. Dinarello C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):612-632.

175. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.

176. Shang A., Wang W., Gu C., Chen C., Zeng B., Yang Y., Ji P., Sun J., Wu J., Lu W., Sun Z., Li D. Long non-coding RNA HOTTIP enhances IL-6 expression to

potentiate immune escape of ovarian cancer cells by upregulating the expression of PD-L1 in neutrophils. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):411.

177. Norelli M., Camisa B., Barbiera G., Falcone L., Purevdorj A., Genua M., Sanvito F., Ponzoni M., Doglioni C., Cristofori P., Traversari C., Bordignon C., Ciceri F., Ostuni R., Bonini C., Casucci M., Bondanza A. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med.* 2018;24(6):739-748.

178. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8(8):959-70.

179. Panigrahy N., Policarpio J., Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020;13(3):301-316.

180. Christmas P. Role of cytochrome P450s in inflammation. *Adv Pharmacol.* 2015;74:163-92.

181. Liu Y., Zhao P., Cheng M., Yu L., Cheng Z., Fan L., Chen C. AST to ALT ratio and arterial stiffness in non-fatty liver Japanese population:a secondary analysis based on a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):275.

182. Zhang L.X., Lv Y., Xu A.M., Wang H.Z. The prognostic significance of serum gamma-glutamyltransferase levels and AST/ALT in primary hepatic carcinoma. *BMC Cancer.* 2019;19(1):841.

183. Ewid M., Sherif H., Allihimy A.S., Alharbi S.A., Aldrewesh D.A., Alkuraydis S.A., Abazid R. AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Res Notes.* 2020;13(1):178.

184. Hammock B.D., Wang W., Gilligan M.M., Panigrahy D. Eicosanoids: the overlooked storm in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Am J Pathol.* 2020 Sep;190(9):1782-1788.

185. Biswas I., Khan G.A. Coagulation disorders in COVID-19: role of Toll-like receptors. *J Inflamm Res.* 2020;13:823-828.

186. Felsenstein S., Herbert J.A., McNamara P.S., Hedrich C.M. COVID-19:

immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;215:108448.

187. Maleknia S.A., Ebrahimi N. Evaluation of liver function tests and serum bilirubin levels after laparoscopic cholecystectomy. *Med Arch.* 2020;74(1):24-27.

188. Mohapatra E., Priya R., Nanda R., Patel S. Serum GGT and serum ferritin as early markers for metabolic syndrome. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(7):3458-3463.

189. Singh J., Jones G., Mahan D. A case of idiopathic GGT elevation with acute hepatitis A. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(7):2542-2544.

190. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Am J Emerg Med.* 2020;38(11):2492.e5-2492.e6.

191. Bagge K, Pedersen L, Lisby JG. Streptococcal toxic shock syndrome in a patient with community-acquired pneumonia. Impact of rapid diagnostics on patient management. *Access Microbiol.* 2020;2(8):acmi000144.

192. Xia SW, Wang ZM, Sun SM, Su Y, Li ZH, Shao JJ, Tan SZ, Chen AP, Wang SJ, Zhang ZL, Zhang F, Zheng SZ. Endoplasmic reticulum stress and protein degradation in chronic liver disease. *Pharmacol Res.* 2020;161:105218.

193. Christodoulou S, Kyriazopoulou E, Chrysanthakopoulou M, Karlis G, Karampela I, Gkizeli K, Veliki N, Safarika A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Adamis G; Hellenic Sepsis Study Group. Lipid peroxidation in Gram-negative bacteremia modulates the risk for septic shock and infections by resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(11):2171-2177.

194. Ousingsawat J, Schreiber R, Gulbins E, Kamler M, Kunzelmann K. *P. aeruginosa* induced lipid peroxidation causes ferroptotic cell death in airways. *Cell Physiol Biochem.* 2021;55(5):590-604.

195. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-acquired pneumonia in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):136-144.

196. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. Community-acquired pneumonia in children: myths and facts. *Am J Perinatol.* 2019;36(S 02):S54-S57.

197. Bradshaw JL, Caballero AR, Bierdeman MA, Adams KV, Pipkins HR, Tang

A, O'Callaghan RJ, McDaniel LS. *Pseudomonas aeruginosa* protease iv exacerbates pneumococcal pneumonia and systemic disease. *mSphere*. 2018;3(3):e00212-18.

198. van den Boogaard FE, Brands X, Duitman J, de Stoppelaar SF, Borensztajn KS, Roelofs JJTH, Hollenberg MD, Spek CA, Schultz MJ, van 't Veer C, van der Poll T. Protease-activated receptor 2 facilitates bacterial dissemination in pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis*. 2018;217(9):1462-1471.

199. Dvorak J, Horn M. Serine proteases in schistosomes and other trematodes. *Int J Parasitol*. 2018;48(5):333-344.

200. Chiang TY, Tsao SM, Yeh CB, Yang SF. Matrix metalloproteinases in pneumonia. *Clin Chim Acta*. 2014;433:272-7.

201. Zhong QQ, Wang X, Li YF, Peng LJ, Jiang ZS. Secretory leukocyte protease inhibitor promising protective roles in obesity-associated atherosclerosis. *Exp Biol Med* (Maywood). 2017;242(3):250-257.

202. Nugteren S, Samsom JN. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in mucosal tissues: protects against inflammation, but promotes cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;59:22-35.

203. Habgood AN, Tatler AL, Porte J, Wahl SM, Laurent GJ, John AE, Johnson SR, Jenkins G. Secretory leukocyte protease inhibitor gene deletion alters bleomycin-induced lung injury, but not development of pulmonary fibrosis. *Lab Invest*. 2016;96(6):623-31.

204. Camper N, Glasgow AM, Osbourn M, Quinn DJ, Small DM, McLean DT, Lundy FT, Elborn JS, McNally P, Ingram RJ, Weldon S, Taggart CC. A secretory leukocyte protease inhibitor variant with improved activity against lung infection. *Mucosal Immunol*. 2016;9(3):669-76.

205. Tang R, Botchway BOA, Meng Y, Zhang Y, Zhou C, Jiang J, Liu X. The inhibition of inflammatory signaling pathway by secretory leukocyte protease inhibitor can improve spinal cord injury. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(7):1067-1073.

206. Majchrzak-Gorecka M, Majewski P, Grygier B, Murzyn K, Cichy J. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), a multifunctional protein in the host defense response. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;28:79-93.

207. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):487-501.

208. Jin Y, Li Y, Wang X, Yang Y. Secretory leukocyte protease inhibitor suppresses HPV E6-expressing HNSCC progression by mediating NF-kappaB and Akt pathways. *Cancer Cell Int.* 2019;19:220.

209. Nugteren S, Goos JACM, Delis-van Diemen PM, Simons-Oosterhuis Y, Lindenbergh-Kortleve DJ, van Haaften DH, Sanders J, Meijer GA, Fijneman RJA, Samsom JN. Expression of the immune modulator secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in colorectal cancer liver metastases and matched primary tumors is associated with a poorer prognosis. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1832761.

210. Triantafyllou E, Pop OT, Possamai LA, Wilhelm A, Liaskou E, Singanayagam A, Bernsmeier C, Khamri W, Petts G, Dargue R, Davies SP, Tickle J, Yuksel M, Patel VC, Abeles RD, Stamataki Z, Curbishley SM, Ma Y, Wilson ID, Coen M, Woollard KJ, Quaglia A, Wendon J, Thursz MR, Adams DH, Weston CJ, Antoniadis CG. MerTK expressing hepatic macrophages promote the resolution of inflammation in acute liver failure. *Gut.* 2018;67(2):333-347.

211. Possamai LA, Khamri W, Triantafyllou E, Wendon JA, Thursz MR, Antoniadis CG. Could targeting secretory leukocyte protease inhibitor be an effective therapeutic option to prevent infections in acute liver failure? *Immunotherapy.* 2014;6(6):667-9.

212. Prompant E, Nernpermpisooth N, Sanit J., Kumphune S. Overexpression and pre-treatment of recombinant human Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (rhSLPI) reduces an in vitro ischemia/reperfusion injury in rat cardiac myoblast (H9c2) cell. *Biomolecular Concepts.* 2018;4:28-32.

213. Antoniadis CG, Khamri W, Abeles RD, et al. . Secretory leukocyte protease inhibitor: a pivotal mediator of anti-inflammatory responses in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology.* 2014;59:1564–76.

214. 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.

215. Palm E, Demirel I, Bengtsson T, Khalaf H. The role of toll-like and protease-activated receptors in the expression of cytokines by gingival fibroblasts stimulated with the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Cytokine*. 2015;76(2):424-432.

216. Nilsson BO. Mechanisms involved in regulation of periodontal ligament cell production of pro-inflammatory cytokines: Implications in periodontitis. *J Periodontal Res*. 2021;56(2):249-255.

217. Bermúdez-Humarán LG, Motta JP, Aubry C, Kharrat P, Rous-Martin L, Sallenave JM, Deraison C, Vergnolle N, Langella P. Serine protease inhibitors protect better than IL-10 and TGF-beta anti-inflammatory cytokines against mouse colitis when delivered by recombinant lactococci. *Microb Cell Fact*. 2015;14:26.

218. Rijkers GT, Holzer L, Dusselier T. Genetics in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(3):323-329.

219. Grudzinska FS, Brodlie M, Scholefield BR, Jackson T, Scott A, Thickett DR, Sapey E. Neutrophils in community-acquired pneumonia: parallels in dysfunction at the extremes of age. *Thorax*. 2020;75(2):164-171.

220. Tramper-Stranders GA. Childhood community-acquired pneumonia: A review of etiology- and antimicrobial treatment studies. *Paediatr Respir Rev*. 2018;26:41-48.

221. Li S, Wang S, Murugan R, Al-Khafaji A, Lebovitz DJ, Souter M, Stuart SRN, Kellum JA Donor biomarkers as predictors of organ use and recipient survival after neurologically deceased donor organ transplantation. *J Crit Care*. 2018;48:42-47.

222. Liu L, Ma Z, Sun WW, Cao JP. Upregulated expression of secretory leukocyte protease inhibitor in lung by inhalation of high concentration of sulfur dioxide. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(16):2005-2007.

223. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; 6:a016295.

224. Samejima T, Nagamatsu T, Akiba N, Fujii T, Sayama S, Kawana K, Taguchi A, Kumasawa K, Iriyama T, Osuga Y, Fujii T. Secretory leukocyte protease inhibitor and progranulin as possible regulators of cervical remodeling in pregnancy. *J Reprod*

Immunol. 2021;143:103241.

225. Cooper M, Roberts M, Barauskas O, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor binds to *Neisseria gonorrhoeae* outer membrane opacity protein and is bactericidal. *Am J Reprod Immunol.* 2012; 68:116–127.

226. Taggart C, Cryan S, Weldon S, et al. Secretory leucoprotease inhibitor binds to NF-kappaB binding sites in monocytes and inhibits p65 binding. *J Exp Med* 2005; 202:1659–1668.

227. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 2017;47(11):1392-1398.

228. Grudzinska FS, Brodlie M, Scholefield BR, Jackson T, Scott A, Thickett DR, Sapey E. Neutrophils in community-acquired pneumonia: parallels in dysfunction at the extremes of age. *Thorax.* 2020;75(2):164-171.

229. 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.

230. Lange A, Cajander S, Magnuson A, Sundén-Cullberg J, Strålin K, Hultgren O. Plasma concentrations of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) differ depending on etiology and severity in community-onset bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(8):1425-1434.

231. Nugteren S, Goos JACM, Delis-van Diemen PM, Simons-Oosterhuis Y, Lindenbergh-Kortleve DJ, van Haaften DH, Sanders J, Meijer GA, Fijneman RJA, Samsom JN. Expression of the immune modulator secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in colorectal cancer liver metastases and matched primary tumors is associated with a poorer prognosis. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1832761

232. Possamai LA, Khamri W, Triantafyllou E, Wendon JA, Thursz MR, Antoniadis CG. Could targeting secretory leukocyte protease inhibitor be an effective therapeutic option to prevent infections in acute liver failure? *Immunotherapy.* 2014;6(6):667-9.

233. Jin Y, Li Y, Wang X, Yang Y. Secretory leukocyte protease inhibitor

suppresses HPV E6-expressing HNSCC progression by mediating NF-kappaB and Akt pathways. *Cancer Cell Int.* 2019;19:220.

234. Bermúdez-Humarán LG, Motta JP, Aubry C, Kharrat P, Rous-Martin L, Sallenave JM, Deraison C, Vergnolle N, Langella P. Serine protease inhibitors protect better than IL-10 and TGF-beta anti-inflammatory cytokines against mouse colitis when delivered by recombinant lactococci. *Microb Cell Fact.* 2015;14:26.

235. Prompant E, Nernpermpisooth N, Sanit J., Kumphune S. Overexpression and pre-treatment of recombinant human Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (rhSLPI) reduces an in vitro ischemia/reperfusion injury in rat cardiac myoblast (H9c2) cell. *Biomolecular Concepts.* 2018;4:28-32.

236. Feldman C, Anderson R. Prevalence, pathogenesis, therapy, and prevention of cardiovascular events in patients with community-acquired pneumonia. *Pneumonia.* 2016;8; 11-21.

237. Rodrigues CMC, Groves H. Community-acquired pneumonia in children: the challenges of microbiological diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2018;56(3):e01318-17.

238. Vasconcellos ÂG, Clarêncio J, Andrade D, Araújo-Neto CA, Barral A, Nascimento-Carvalho CM. Systemic cytokines/chemokines associated to radiographic abnormalities in pneumonia in children. *Cytokine.* 2020;135:155191.

239. Karki BJ, Ponnekanti SK, Salunkhe V, Tripathi N, Tella MA, Furmanek SP, Arnold FW. Outcomes of adult patients hospitalized with community-acquired pneumonia with liver disease or cirrhosis. *Univ Louisville J Respir Infect.* 2020; 4(2):Article 3.

240. Antoniadis CG, Khamri W, Abeles RD, Taams LS, Triantafyllou E, Possamai LA, Bernsmeier C, Mitry RR, O'Brien A, Gilroy D, Goldin R, Heneghan M, Heaton N, Jassem W, Bernal W, Vergani D, Ma Y, Quaglia A, Wendon J, Thursz M. Secretory leukocyte protease inhibitor: a pivotal mediator of anti-inflammatory responses in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology.* 2014;59(4):1564-76.

241. Пасік В.Ю. Діагностична значущість клініко-параклінічних ознак позалікарняної пневмонії у дітей. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* – 2020. - Т. 24, № 2. - С. 244 – 249

242. Пасік В.Ю. Особливості клінічного перебігу позалікарняної пневмонії в дітей раннього віку. *Український журнал перинатологія і педіатрія*. – 2020. – № 3(83). – С. 59-65

243. Дудник В. М., Хромих К.В., Пасік В.Ю. Можливості прогнозування ураження гепатобіліарної системи у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2021. - Т. 25, № 4. - С. 584 – 588

244. Дудник В. М., Пасік В.Ю. Оцінка ураження гепатобіліарної системи при пневмонії у дітей раннього віку. *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2021. - № 4 (54). - С. 81-86

245. Дудник В. М., Пасік В.Ю. Порушення функції печінки в дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією: роль маркерів інфекційно-запального процесу. *Сучасна педіатрія. Україна*. – 2022. - № 2 (122). - С. 32-38

246. Dudnyk V. M., Pasik V. Yu. Secretory leukocyte protease inhibitor as a marker of proinflammatory response in children with community-acquired pneumonia. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2021. - № 43. - С. 29 – 33

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пасік В.Ю. Діагностична значущість клініко-параклінічних ознак позалікарняної пневмонії у дітей / В.Ю. Пасік // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. - Т. 24, № 2. - С. 244 – 249 *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті)*
2. Пасік В.Ю. Особливості клінічного перебігу позалікарняної пневмонії в дітей раннього віку / В.Ю. Пасік // Український журнал перинатологія і педіатрія. – 2020. – № 3(83). – С. 59-65 *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті)*
3. Дудник В. М., Хромих К.В., Пасік В.Ю. Можливості прогнозування ураження гепатобіліарної системи у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію/ В. М. Дудник, К. В. Хромих, В. Ю. Пасік// Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. - Т. 25, № 4. - С. 584 – 588 *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті)*
4. Дудник В. М., Пасік В.Ю. Оцінка ураження гепатобіліарної системи при пневмонії у дітей раннього віку / В. М. Дудник, В. Ю. Пасік // Проблеми клінічної педіатрії. – 2021. - № 4 (54). - С. 81-86 *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті)*
5. Дудник В. М., Пасік В.Ю. Порухення функції печінки в дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією: роль маркерів інфекційно-запального процесу / В. М. Дудник, В. Ю. Пасік // Сучасна педіатрія. Україна. – 2022. -

№ 2 (122). - С. 32-38 (*Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті*)

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

6. Dudnyk V. M., Pasik V. Yu. Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers / V. M. Dudnyk, V. Yu. Pasik // Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(11) – P. 169-181 (*Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті*)
7. Dudnyk V. M., Pasik V. Yu. Secretory leukocyte protease inhibitor as a marker of proinflammatory response in children with community-acquired pneumonia / V. M. Dudnyk, V. Yu. Pasik // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2021. - № 43. - С. 29 – 33 (*Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті*)
8. Пасік В.Ю. Особливості перебігу пневмонії у дітей раннього віку / В.Ю. Пасік // Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку-2018» (18-20 квітня 2018 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2018. – С. 278. (*Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез*)
9. Пасік В.Ю. Клініко-лабораторні особливості перебігу позагоспітальної пневмонії у дітей раннього віку/ В.Ю. Пасік // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Присвяченої 100-річчю заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України «European biomedical young scientist conference NMAPE» (19-21 квітня 2018 р., м. Київ). – Київ, 2018. - С. 88-90. (*Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез*)

10. Дудник В.М., Пасік В.Ю. Перебіг пневмонії у дітей раннього віку: дані клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження / В.М. Дудник, В.Ю. Пасік // Матеріали III науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України «Проблеми сьогодення в педіатрії» (29 березня 2018 р., м. Харків). – Харків, 2018. - С. 13-14. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*
11. Пасік В.Ю. Зв'язок між враженням гепатобіліарної системи та пневмонією у дітей раннього віку / В.Ю. Пасік // Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (7 червня 2018 р., м. Тернопіль). – Тернопіль, 2018. - С. 196-197. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*
12. Дудник В.М., Пасік В.Ю. Особливості перебігу пневмонії у дітей раннього віку / В.М. Дудник, В.Ю. Пасік // XIII конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії». (9-11 жовтня 2018 р., м. Київ). - Київ, 2018. - С. 32-33 *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*
13. Дудник В.М., Пасік В.Ю. Стан гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію/ В.М. Дудник, В.Ю. Пасік // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» (25-26 вересня 2020 р., м. Львів). – Львів, 2020. - С. 17-21. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*
14. Дудник В. М., Пасік В. Ю. Клініко-лабораторні маркери перебігу позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку / В.М. Дудник, В. Ю. Пасік // Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Безперервний професійний розвиток лікарів та провізорів в умовах

- реформування системи охорони здоров'я» (09 жовтня 2020 р., м. Київ). – Київ, 2020. - С. 108-111. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*
15. Дудник В.М., Пасік В.Ю. Клініко-лабораторні зміни при пневмонії у дітей раннього віку / В.М. Дудник, В.Ю. Пасік // Збірник матеріалів VI міжнародної наукової конференції з фундаментальних наук, мистецтва, бізнесу та освіти, інтернет-технологій і суспільства «Trends and directions of development of scientific approaches and prospects of integration of Internet technologies into society» (23 – 26 лютого 2021 р., Стокгольм, Швеція). – Стокгольм, 2021. - С. 299-301. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*
16. Дудник В. М., Пасік В. Ю. Дисфункція біліарного тракту при пневмонії у дітей раннього віку / В. М. Дудник, В. Ю. Пасік // Матеріали 1-ої міжнародної науково-практичної конференції «Global approach to scientific research» (16-18 серпня 2021 р., Сальвадор, Бразилія). – Сальвадор, 2021. - С. 85-89. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*
17. Дудник В.М., Пасік В.Ю. Порухення функції біліарного тракту при пневмонії у дітей раннього віку/ В.М. Дудник, В.Ю. Пасік// Матеріали XV конгресу педіатрів України (12-13 жовтня 2021 р., м. Київ). – Київ, 2021. - С. 45. *(Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез)*

Апробація результатів дисертації:

- «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині». Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена пам'яті акад. Б.Я. Резника, (м. Одеса 6-7 квітня 2017 р.) – стендова доповідь
- «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена пам'яті акад. Б.Я. Резника, (м. Одеса 12-13 квітня 2018 р.) – стендова доповідь

- «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» Науково-практична конференція (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.) – стендова доповідь
- «Складний пацієнт в практиці педіатра» Науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Київ 16-17 грудня 2020 р.) – стендова доповідь
- «Складний пацієнт в практиці педіатра» Науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Київ 16-17 березня 2021 р.) – стендова доповідь
- «Перший крок в науку- 2018» XV наукова конференція студентів та молодих вчених (18-20 квітня 2018 р.) – усна доповідь
- «Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії» Науково-практична конференція до 70-річчя від дня народження професора О.О.Пентюка (17 жовтня 2019 р.) – усна доповідь

Додаток Б
Акти впроваджень


 „ 12 ” _____


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Діагностична роль визначення вмісту секреторного інгібітору протеїнази лейкоцитів (SLPI) в сироватці крові дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2
3. Джерело інформації:
 - Dudnyk V. M., Pasik V. Yu. Secretory leukocyte protease inhibitor as a marker of proinflammatory response in children with community-acquired pneumonia/V.M. Dudnyk, V. Yu. Pasik // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2021. - № 43. - С. 29 – 33
4. Де і коли впроваджено: ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» _____
5. Результати впровадження даних обстежених дітей:
 - позитивні/кількість спостережень/ 31
 - невизначені/кількість спостережень/ —
 - негативні/кількість спостережень/ —
6. Ефективність впровадження / підвищення ефективності ранньої діагностики, зниження частоти захворюваності, економічний ефект та ін.: даний спосіб підвищує якість оцінки стану дітей раннього віку, хворих на пневмонію.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендується до впровадження

Дата « 12 » 12 2021

Підпис СВ / М. Сорокшан
(відповідальні за впровадження)



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

202_1 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Діагностична роль визначення вмісту секреторного інгібітору протеїнази лейкоцитів (SLPI) в сироватці крові дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2
3. Джерело інформації:
 - Dudnyk V. M., Pasik V. Yu. Secretary leukocyte protease inhibitor as a marker of proinflammatory response in children with community-acquired pneumonia/V.M. Dudnyk, V. Yu. Pasik // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2021. - № 43. - С. 29 – 33
4. Де і коли впроваджено:

КЛІТ «Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня»
5. Результати впровадження даних обстежених дітей:

позитивні/кількість спостережень/ 22

невизначені/кількість спостережень/ -

негативні/кількість спостережень/ -
6. Ефективність впровадження / підвищення ефективності ранньої діагностики, зниження частоти захворюваності, економічний ефект та ін.: даний спосіб підвищує якість оцінки стану дітей раннього віку, хворих на пневмонію.
7. Зауваження, пропозиції: немає

Дата «16» 05 2021р

Підпис Торішанко О.М.

(відповідальні за впровадження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Діагностична роль визначення вмісту секреторного інгібітору протеїнази лейкоцитів (SLPI) в сироватці крові дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2
3. Джерело інформації:
 - Dudnyk V. M., Pasik V. Yu. Secretory leukocyte protease inhibitor as a marker of proinflammatory response in children with community-acquired pneumonia/V.M. Dudnyk, V. Yu. Pasik // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2021. - № 43. - С. 29 – 33
4. Де і коли впроваджено:

КНП „Тернопільське міське дитяче комунальне лікарня“
5. Результати впровадження даних обстежених дітей:

позитивні/кількість спостережень/ 28

невизначені/кількість спостережень/ -

негативні/кількість спостережень/ -
6. Ефективність впровадження / підвищення ефективності ранньої діагностики, зниження частоти захворюваності, економічний ефект та ін.: даний спосіб підвищує якість оцінки стану дітей раннього віку, хворих на пневмонію.
7. Зауваження, пропозиції: немає

Дата «20» 05 2021р

Підпис _____

(відповідальний за впровадження)