

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОРОДКОВА ЮЛІЯ ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК: 616.24-002-06-053.2-085.38-039.72

ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ
ПНЕВМОНІЙ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО І
ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

222 «Медицина»
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____Ю.В. Городкова

Науковий керівник – **Курочкін Михайло Юрійович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2020

АНОТАЦІЯ

Городкова Ю.В. Удосконалення інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертація присвячена розробці диференційованого підходу до вибору методів інтенсивної терапії (ІТ) дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу (ППУП) та вдосконаленню емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ) на локальному рівні.

В роботі проаналізовані результати діагностики та лікування 91-ї дитини раннього та дошкільного віку з ППУП IV-V ступеню тяжкості, що знаходились на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради та результати обстеження 28 соматично практично здорових дітей. Робота складалась з двох етапів: ретроспективного дослідження (аналіз даних медичних карт стаціонарного хворого за період з 2001 р. по 2016 р.) та проспективного, когортного, відкритого, моноцентрового дослідження (період з 2017 р. по 2020 р.).

Всі пацієнти були розподілені на п'ять груп: до основної ретроспективної групи 1 (n=39, 32,77 %) та до основної проспективної групи 3 (n=11, 9,24 %) увійшли пацієнти, яким у комплексі ІТ проводився дискретний плазмаферез, до ретроспективної групи порівняння 2 (n=24, 20,17 %) та до проспективної групи порівняння 4 (n=17, 14,29 %) – пацієнти, яким проводилася базисна ІТ. До контрольної групи 5 увійшли діти, що готувалися до планового оперативного

втручання у хірургічному, урологічному відділеннях (соматично практично здорові діти, $n=28$, 23,53 %). В основній групі 1 виділено дві підгрупи в залежності від віку дітей: 1А – діти раннього віку (1-3 роки), $n=18$, 1В – дошкільного віку (3-7 років), $n=21$; також аналогічно розподілена на підгрупи друга група: 2А ($n=11$) та 2В ($n=13$). Групи зіставні за віком, статтю, ступенем тяжкості пневмонії при надходженні дітей до ВАІТ ($p>0,05$). Результати спостереження груп 1-4 оцінювалися при надходженні до ВАІТ (I етап), на першу (II етап), другу (III етап) доби базисної ІТ, у групах 1 і 3 – перед ПФ (IV етап), через добу після ПФ (V етап), через три доби після ПФ (VI етап), у групах 2 і 4 – на третю та п'яту добу базисної ІТ (IV і V етапи), у контрольній групі – перед проведенням оперативного втручання.

При порівнянні груп 1А та 2А статистично значущі відмінності виявлені на другу добу терапії: у більшій частині дітей фебрильна температура з групи 1А (χ^2 з поправкою Йетса=11,65; $df=1$; $p=0,0006$). При порівнянні груп 1В та 2В статистично значущі відмінності виявлені на другу добу терапії – у більшій частині дітей фебрильна температура з групи 1В (χ^2 з поправкою Йетса=6,65; $df=1$; $p=0,0099$). У групах 1А і 1В після проведення ПФ через три доби у порівнянні з етапом перед ПФ – статистично значуща нормалізація температури тіла ($p<0,05$). ϕ -коефіцієнт для залежності проведення ПФ від температури у підгрупах А склав 0,19, коефіцієнт контингенції $K_k>0,25$ ($K_k=0,45$), у підгрупах В ϕ -коефіцієнт=0,26, $K_k=0,51$, тобто зв'язок суттєвий.

При попарному порівнянні груп 1В та 2В, 1А та 2А статистично значущі відмінності за частотою дихань (ЧД) виявлені на першу добу терапії ($p<0,01$), і на другу добу терапії ($p<0,05$). При проведенні ROC-аналізу визначена точка дискримінації для показника частоти дихань за хвилину на другу добу базисної ІТ у підгрупі А – це ЧД > 37 дихань за хвилину ($Se=100$ %, $Sp=50,0$ %, $AUC=0,798$, $p<0,001$), у підгрупі В – ЧД > 42 дихань за хвилину ($Se=70,0$ %, $Sp=91,3$ %, $AUC=0,778$, $p=0,01$). З використанням нелінійної логістичної моделі статистичної регресії виявлена статистично значуща залежність необхідності

проведення ПФ від ЧД у підгрупах А ($p < 0,05$) та у підгрупах В – також ($p < 0,05$).

Показники лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), ядерного індексу інтоксикації (ЯІІ), індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) не відіграють ролі незалежних предикторів у формуванні показань до ПФ у дітей раннього і дошкільного віку. У групах 1А, 1В та 3 через добу після проведення ПФ спостерігалось статистично значуще зменшення значень ЛІІ, ЯІІ та ІЗЛ у порівнянні з показниками індексів перед проведенням ПФ.

Плазмаферез сприяє нормалізації рівня фібриногену через добу після останнього сеансу плазмаферезу: у групі 1А рівень фібриногену А при надходженні склав 5 (3,7; 5,6) г/л, через добу після ПФ – 3,9 (2,9; 4,4) г/л ($p = 0,01$), у групі 1В відповідно 6,4 (5,2; 7,8) г/л та 3,9 (3,5; 4,4) г/л ($p = 0,002$), у групі 3 відповідно 6,4 (4,3; 8,5) г/л та 4,0 (2,7; 4,4) г/л ($p = 0,02$). Проведення ПФ не призводить до тромбоцитопенії ($p < 0,05$).

Виявлені статистично значущі відмінності за ЧСС між групою дослідження та групою порівняння на першу добу базисної інтенсивної терапії у дітей раннього віку, при проведенні ROC-аналізу визначена точка дискримінації: ЧСС > 137 уд/хв ($Se = 62,5\%$, $Sp = 82,4\%$, $p = 0,006$, $AUC = 0,73$) та на другу добу базисної ІТ: ЧСС > 129 уд/хв ($Se = 75,0\%$, $Sp = 70,6\%$, $p = 0,009$, $AUC = 0,74$). При дослідженні зв'язку між проведенням плазмаферезу та рівнем ЧСС на першу і другу доби базисної ІТ з використанням нелінійної логістичної моделі статистичної регресії виявлений статистично значущий зв'язок ($p = 0,01$ і $p = 0,02$ відповідно). Стан гемодинаміки при оцінці за серцевим індексом характеризувався гіпердинамією у дітей дошкільного віку, тенденцією до гіпердинамії у дітей раннього віку. В процесі ІТ у дітей дошкільного віку з основної групи – статистично значуще зниження серцевого індексу ($p < 0,05$), в інших групах – тенденція до нормалізації. Середній артеріальний тиск в процесі ІТ статистично значущо не змінювався.

Медіана насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові в 1А групі при надходженні до ВАІТ склала 94 (92; 96) %, у групі 1В – 94 (92,5; 97,5) %, у

групі 3 – 94 (91; 95) %, у всіх дітей спостерігався періоральний ціаноз; на подальших етапах відрізнялась стабільністю: 96-98 % з урахуванням того, що 9 % дітей були на штучній вентиляції легень та всі діти отримували кисневу терапію у вигляді інсуфляції зволоженого кисню через лицьову маску або носові канюлі/катетер.

Анемія при надходженні дітей до ВАІТ відповідала першому ступеню і прогресувала в процесі базисної ІТ. Діти з основної групи статистично значущо частіше потребували трансфузії еритроцитів ($p < 0,05$).

Вміст кисню в артеріальній крові статистично значущо відрізнявся у підгрупах А на другу добу базисної ІТ: був нижчий у групі дослідження в основному за рахунок низького рівню гемоглобіну, виявлена точка дискримінації при проведенні ROC-аналізу: $CaO_2 \leq 126$ мл/100 мл ($Se=58,3$ %, $Sp=93,7$ %, $AUC=0,74$, $p=0,019$), зв'язок статистично значущий ($p=0,02$). Індекс споживання кисню у підгрупі 2В статистично значущо підвищився в процесі ІТ, а на першому етапі характеризувався відносним зниженням екстракції кисню, відповідно сатурація венозної крові складала 81 %, в інших підгрупах – споживання кисню з тенденцією до підвищення.

Найбільш розповсюдженими етіологічними бактеріями ППУП у дітей раннього і дошкільного віку слід вважати стрептококи, серед яких переважає *Streptococcus pneumoniae*. Виявлений фактор ризику полірезистентної флори (multidrug-resistant infection, MDR-інфекції): гострі інфекційні захворювання в попередні 3 міс. ($BS=15,94$, ДІ 2,9-78,47; $BP=3,56$, ДІ 2,14-5,92; $Sp=77,0$ %, $Se=82,0$ %). При порівнянні груп дітей у розподіленні бактеріальних патогенів за віком виявлені статистично значущі відмінності лише за сімейством *Enterobacteriaceae*, що частіше зустрічались у дітей раннього віку ($\chi^2=9,26$, $p=0,003$). Локальний патерн резистентності найбільш поширених етіологічних збудників ППУП у дітей раннього і дошкільного віку міста Запоріжжя виявлений до незахищених пеніцилінів, макролідів, цефалоспоринів 1-го покоління, лінкозамідів.

Основна група 3 і група порівняння 4 відрізнялися за рівнем каталази на другу добу базисної ІТ ($p=0,007$). З використанням моделі нелінійної логістичної регресії виявлено взаємозв'язок між проведенням ПФ і рівнем каталази ($p=0,016$, $\chi^2=5,77$, $df=1$). При проведенні ROC-аналізу виявлена точка дискримінації: рівень каталази $> 0,34$ нг/мл ($Se=100\%$, $Sp=60,0\%$, $AUC=0,83$, $p<0,001$). Кореляційна залежність між рівнем каталази і частотою дихань є прямою сильною: $r = 0,65$ ($p < 0,05$).

Виявлена відсутність підвищення рівня білку теплового шоку-70 на І етапі в основній групі 3, на відміну від групи порівняння 4, однак необхідні подальші дослідження, тому що відмінності між основною групою і групою порівняння статистично незначущі. Після проведення ПФ виявлено статистично значуще зниження рівня прокальцитоніну ($p=0,004$) в два рази. Рівень індукцйбельної синтази оксиду азоту характеризувався тенденцією до підвищення, в порівнянні з групою контролю, але статистично значущих змін не виявлено. Рівень глюкози знаходився в межах референтних значень без статистично значущих змін в процесі терапії. Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR виявився вищим нормативних значень через добу після проведення ПФ за рахунок підвищення рівня інсуліну, але результати даного дослідження мають обмеження в даному випадку: необхідно визначення додаткових показників і контроль індексів інсулінорезистентності на додаткових етапах.

На другу добу базисної ІТ основна група 3 і група порівняння 4 відрізнялися за рівнем кортизолу ($p=0,002$). При проведенні ROC-аналізу виявлена точка дискримінації: рівень кортизолу $> 12,39$ мкг/дл ($Se=70,0\%$, $Sp=93,3\%$, $AUC=0,85$, $p<0,001$). З використанням моделі нелінійної логістичної регресії виявлений взаємозв'язок між проведенням ПФ і рівнем кортизолу ($\chi^2=12,48$, $df=1$, $p=0,0004$). Кореляційна залежність між рівнем кортизолу і ЧД є прямою сильною: $r= 0,75$ ($p<0,05$). Після проведення ПФ знижується рівень маркера гуморального стресу – кортизолу ($p<0,05$), що підтверджує ефективність еферентної терапії.

Наукова новизна отриманих результатів: вперше науково обґрунтовано, що ППУП у дітей віком 1-7 років, які потребували проведення ПФ, характеризуються більшим ступенем ендогенної інтоксикації на другу добу базисної ІТ за температурною реакцією та ЧД, вищими значеннями кортизолу та каталази у порівнянні з ППУП, які не потребували проведення ПФ. Вперше доведена доцільність використання на другу добу базисної ІТ значення температури тіла вище 38,0 °С у якості інструмента скринінгу необхідності у ПФ (Se=80,0 %, Sp=88,0 % – для дітей раннього віку, Se=91,0 %, Sp=63,0 % – для дітей дошкільного віку, $p < 0,05$), ЧД > 37 дихань за хвилину для дітей раннього віку (Se=100 %, Sp=50,0 %, $p < 0,001$, AUC=0,798), ЧД > 42 дихань за хвилину для дітей дошкільного віку (Se=91,0 %, Sp=70,0 %, $p = 0,01$, AUC=0,778) на підставі ROC-аналізу для ідентифікації симптомів дуже тяжкої ендогенної інтоксикації.

Враховуючи особливості даних обстеження, удосконалений диференційований підхід до лікування хворих на ППУП у дітей 1-7 років.

Практичне значення отриманих результатів: розроблені алгоритм емпіричної антибактеріальної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку на локальному рівні та алгоритм диференційованої інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку, що дозволяє досягти ефективних результатів лікування.

Ключові слова: пневмонія, діти, плазмаферез, гемодинаміка, доставка кисню, антибактеріальна резистентність, ендотоксемія, каталаза, кортизол

SUMMARY

Horodkova Yu.V. Improvement of Intensive Care for Community-acquired Pneumonias in Infants and Preschool-Age Children. — Qualifying Research Paper as Manuscript.

Thesis for the degree of a Doctor of Philosophy: Specialty 222 – «Medicine» (22 «Health care»). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The thesis is devoted to the development of a differentiated approach to the choice of intensive care (IC) methods for infants and preschool-age children with complicated community-acquired pneumonias (CCAP) and the improvement of empirical antibacterial therapy (ABT) at the local level.

The paper has analyzed the diagnostic findings and treatment outcomes in 91 infants and preschool-age children with CCAP of Degree IV-V of severity, who were undergoing treatment at the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of the Municipal Non-Commercial Enterprise the Municipal Pediatric Hospital No. 5 of the Zaporizhzhia City Council and workup results in 28 somatically apparently health children. This was a study of two stages: retrospective analysis (from 2001 till 2016) and prospective, single centre experience, cohort study (from 2017 till 2020).

In the course of examination, patients, who were undergoing discrete plasmapheresis (PP) at the PICU, were enrolled into the 1st retrospective (n=39, 32,77 %) and 3rd (n=11, 9,24 %) prospective treatment groups; patients, who were undergoing background intensive therapy, were enrolled into the comparison retrospective group (2nd, n=24, 20,17 %) and comparison prospective group (4th, n=17, 14,29 %). The children, who were preparing for an elective surgery at the Departments of Surgery or Urology, were enrolled into the control, 5th group (somatically apparently healthy children, n=28). In the treatment group 1st, two subgroups were identified depending on the children's age: 1A – infants (1-3-year

old), n=18, 1B – preschool-age children (3-7-year old), n=21; also, the patients in the second group were similarly assigned to Subgroups 2A (n=11) and 2B (n=13). The groups are comparable in age, sex, degree of pneumonia severity on the children's admission to the PICU ($p>0,05$). The observation results of 1-4 groups were evaluated on admission to the PICU (I stage), on Day 1 (II stage), on Day 2 (III stage) of background IC; in Group 1 – before PP (IV stage), in a day after PP (V stage), in three days after PP (VI stage); in Groups 2 and 4 – on Days 3 and 5 of background IC (IV and V stages); in the control group – prior to the surgical intervention.

When comparing Groups 1A and 2A, following statistically significant differences were revealed on Day 2 of therapy: most of the children from Group 1A had a febrile temperature (Yates corrected $\chi^2=11.65$; $df=1$; $p=0.0006$). When comparing Groups 1B and 2B, following statistically significant differences were revealed on Day 2 of therapy: most of the children from Group 1B had a febrile temperature (Yates corrected $\chi^2=6.65$; $df=1$; $p=0.0099$). In Groups 1A and 1B, in three days vs. the stage prior to PP, a statistically significant normalization of body temperature ($p<0.05$) was observed. The ϕ coefficient of the PP dependence on the temperature in the A subgroups was 0.19; the contingency coefficient $C_c>0.25$ ($C_c=0.45$); in the B subgroups, the ϕ coefficient=0.26, $C_c=0.51$; i.e., the relationship is substantial.

When performing pairwise comparisons of Groups 1B and 2B, 1A and 2A, statistically significant differences in respiratory rate (RR) were found on the first day of therapy ($p<0.01$) and on the second day of therapy ($p<0.05$). ROC analysis determined the discrimination point for the respiratory rate per minute on the second day of background IC: in the A subgroup, it was $RR > 37$ ($Se=100\%$, $Sp=50.0\%$, $AUC=0.798$, $p<0.001$); in the B subgroup, it was $RR > 42$ ($Se=70.0\%$, $Sp=91.3\%$, $AUC=0.778$, $p=0.01$). Using a nonlinear logistic model of statistical regression, a statistically significant dependence of the need for PP on the RR was revealed in the A subgroups ($p<0.05$), as well as in the B subgroups ($p<0.05$).

The levels of the WBC intoxication index (WBC II), nuclear intoxication index (NII), WBC shift index (WBC SI) do not play the role of independent predictors in the formation of indications for PP in preschool-age children and infants. In Groups 1A, 1B and 3 in a day after PP, there was a statistically significant decrease in WBC II, NII and WBC SI values vs. the values of the indices prior to PP.

Plasmapheresis is conducive to the normalization of the level of fibrinogen in a day after the last plasmapheresis session: in Group 1A, the fibrinogen level was 5 (3.7; 5.6) g/l on admission, 3.9 (2.9; 4.4) g/l ($p=0.01$) in a day after PP; in Group 1B, it was 6.4 (5.2; 7.8) g/l and 3.9 (3.5; 4.4) g/l ($p=0.002$), respectively; in Group 3, it was 6.4 (4.3; 8.5) g/l and 4.0 (2.7; 4.4) g/l ($p=0.02$), respectively. PP does not lead to thrombocytopenia ($p<0.05$).

Statistically significant differences in heart rate (HR) between the study group 1st and the comparison group 2nd were revealed on the 1st day of background IC in infants; during the ROC-analysis, the discrimination point was determined $HR > 137$ bpm and $Se=62.5\%$, $Sp=82.4\%$, $p=0.006$, $AUC=0.73$; and on the 2nd day of background IC: $HR > 129$ bpm, $Se=75.0\%$, $Sp=70.6\%$, $p=0.009$, $AUC=0.74$. The study of the relationship between plasmapheresis and the HR level Days 1 and 2 of background IC with the use of a nonlinear logistic model of statistical regression revealed a statistically significant relationship: $p=0.01$ and $p=0.02$, respectively. When evaluating by cardiac index, the state of hemodynamics was characterized by hyperdynamia in the preschool-age children and had a tendency towards hyperdynamia in infants. In the course of IC in the preschool-age children from the treatment group, there was a statistically significant decrease in cardiac index ($p<0.05$); in other groups, there was a tendency towards normalization. The mean arterial pressure did not statistically significantly change in the course of IC.

The median of arterial hemoglobin oxygen saturation in Group 1A was 94 (92; 96) % on admission to the PICU; in Group 1B, it was 94 (92.5; 97.5) %; in Group 3, it was 94 (91; 95) %; perioral cyanosis was observed in all children; at the next stages, it was characterized by stability: 96-98 %, taking into account the fact that 9 % of children underwent artificial lung ventilation, and all children, at a certain

stage, received oxygen therapy in the form of insufflation of moistened oxygen through a facial mask or nasal cannula/catheter.

On admission, anemia corresponded to the 1st degree and progressed in the course of background IC. The need in the RBC transfusion was statistically more significant in the children from the treatment group, $p < 0.05$.

The arterial oxygen content was statistically significantly different in the A subgroups on Day 2 of background IC: it was lower in the study group mainly due to a low hemoglobin level; the ROC analysis revealed the discrimination point: $CaO_2 \leq 126$ ml/100 ml, $Se = 58.3$ %, $Sp = 93.7$ %, $AUC = 0.74$, $p = 0.019$; statistically significant relationship ($p = 0.019$). The oxygen consumption index in Subgroup 2A had a statistically significant increase in the course of IC and was characterized by a relative decrease in oxygen extraction fraction at the first stage; the venous blood saturation was 81 %, respectively; in other subgroups, the oxygen consumption fraction had a tendency to increase.

The most common etiological bacteria in CCAP in infants and preschool-age children should be considered Streptococci, among which *Streptococcus pneumoniae* prevails. The following risk factor for multiresistant microflora were identified (multidrug-resistant infections, MDR-infections): acute infectious diseases within the previous 3 months ($OR = 15.94$, CI 2.9-78.47; $RR = 3.56$, CI 2.14-5.92; $Sp = 77.0$ %, $Se = 82.0$ %). When comparing the distribution of bacterial pathogens by age in the groups of children, statistically significant differences were revealed only in the family *Enterobacteriaceae*, which were more frequently found in infants ($\chi^2 = 9.26$, $p = 0.003$). The local resistance pattern of the most common etiological agents of complicated CAP in infants and preschool-age children of Zaporizhzhia city was found for unprotected penicillins, macrolids, first-generation cephalosporins, and lincosamides.

The treatment group 3 and the comparison group 4 differed in the catalase levels on the second day of IC, $p = 0.007$. Using a nonlinear logistic model of statistical regression, a relationship between PP and the catalase levels was revealed: $p = 0.016$, $\chi^2 = 5.77$, $df = 1$. ROC analysis revealed the discrimination point:

> 0.34 ng/ml, Se=100 %, Sp=60.0 %, AUC=0.83, $p<0.001$. There was a strong linear correlation between the catalase levels and RR: $r= 0.65$, $p<0.05$.

The absence of an increase in the heat shock protein-70 level at the 1st stage in the treatment group 3, in contrast with the comparison group 4; however, further studies are needed, because the differences between the treatment group and the comparison group are not statistically significant. After PP, a statistically significant twofold decrease in procalcitonin level ($p=0.004$) was revealed. The level of inducible nitric oxide synthase was characterized by a tendency towards an increase compared to the control group, but no statistically significant changes were revealed. Glucose levels were within the reference values without statistically significant changes in the course of therapy. The insulin resistance index HOMA-IR was found to be higher than the reference values in a day after PP due to an increase in the insulin level, but the results of this study have limitations in this case: it is necessary to determine additional indicators and monitor insulin resistance indices at additional stages.

On the second day of background IC, the treatment group 3 and the comparison group 4 differed in the cortisol levels ($p=0.002$). ROC analysis determined the discrimination point: $> 12.39 \mu\text{g/dl}$, Se=70.0 %, Sp=93.3 %, AUC=0.85, $p<0.001$. Using a nonlinear logistic model of statistical regression, a relationship between PP and the cortisol levels was revealed: $\chi^2=12.48$, $df=1$, $p=0.0004$. There was a strong linear correlation between the cortisol level and RR: $r= 0.75$, $p<0.05$. After PP, the level of a stress-induced humoral factor, cortisol ($p<0.05$), decreases, which confirms the efficacy of efferent therapy.

Scientific novelty of the obtained results: for the first time, it was scientifically established that CCAP, which required PP, were characterized by a greater degree of endogenous intoxication on the second day of background IC by the temperature response and RR, higher values of cortisol and catalase compared to CCAP, which did not require PP. For the first time, the advisability of using the value of the body temperature above $38.0 \text{ }^\circ\text{C}$ on the second day of background IC has been proven to be a screening tool for the need for PP (Se=80.0 %, Sp=88.0 % for infants;

Se=91.0 %, Sp=63.0 % for preschool-age children, $p < 0.05$), RR > 37 for infants (Se=100 %, Sp=50.0 %, $p < 0.001$, AUC=0.798), RR > 42 for preschool-age children (Se=91.0 %, Sp=70.0 %, $p = 0.01$, AUC=0.778) based on ROC analysis for identification of very severe endogenous intoxication symptoms.

Taking into account the particularities of the diagnostic findings, a differential approach to treatment of 1-7-year old children with CCAP has been improved.

Practical importance of the obtained results: an algorithm of empirical antibacterial therapy for complicated community-acquired pneumonias in infants and preschool-age children at the local level and an algorithm of differential intensive care for complicated community-acquired pneumonias in infants and preschool-age children have been developed, which allows to reach successful treatment outcomes.

Key words: pneumonia, child, plasmapheresis, hemodynamics, oxygen consumption, antibacterial drug resistance, endotoxemia, catalase, cortisol

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю., Абрамов А. В., Литвиненко Е. С. Особенности динамики маркеров бактериальной инфекции, гуморального стресса и клеточной защиты у детей раннего и дошкольного возраста с внегоспитальными пневмониями осложненного течения. *Colloquium-journal*. 2020. Vol. 25, № 77. P. 21–27. (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, забір крові для лабораторних досліджень, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).

2. Horodkova Yu., Kurochkin M. Particularities of hemodynamics and oxygen status in infants and preschool-age children with complicated community-acquired pneumonias. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 5. P. 227–239. (Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь в обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

3. Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю. Клініко-лабораторна оцінка синдрому ендогенної інтоксикації, системи гемостазу в процесі інтенсивної терапії позалікарняних ускладнених пневмоній у дітей раннього і дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 4, Т. 1 (153). С. 78–82. (Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь в обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

4. Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю., Давидова А. Г. Мікробіологічні особливості розподілу патогенів та антибіотикорезистентність при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 3 (152). С. 88–93. (Здобувач проводила збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).

5. Horodkova Yu. Current situation's analysis of the problem in intensive care of complicated community-acquired pneumonias in children. *Crit. Care Innov.* 2020. Vol. 3, No 2. P. 29–42. (Здобувач проводила написання статті - літературного огляду).

6. Городкова Ю. В. Аналіз антибіотикотерапії та антибіотикорезистентності при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього віку. *Pain, anaesthesia and intensive care*: тези доп. конгресу анестезіологів України (м. Київ, 25-26 вересня 2020 р.). Київ, 2020. С. 77. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

7. Городкова Ю. В. Використання плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями. *Актуальні питання клінічної медицини*: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених (м. Запоріжжя, 15 листопада 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 32–34. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

8. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Визначення необхідності у плазмаферезі дітям раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. *Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації-2019*: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 44–45. (Здобувач провела відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

9. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Аналіз змін центральної гемодинаміки у дітей раннього віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. *Інноваційні технології та методика в анестезіології та*

IT: тези одинадцятого Британо-українського симпозиуму (Київ, 17-20 квітня 2019 р.). Київ, 2019. С. 178. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь в обстеженні та лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

10. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Значення гематологічних індексів інтоксикації в інтенсивній терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2018: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (до 50-річчя заснування ЗДМУ). Запоріжжя, 17-18 травня 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 44. (Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

11. Городкова Ю. Аналіз коагулограми у процесі інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей дошкільного віку. *XXII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: тези доп. XXII міжнар. медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.). Тернопіль, 2018. С. 221–222. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь в обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

12. Курочкін М. Ю., Городкова Ю. В., Давидова А. Г., Капуста В. Н., Денисенко І. Г. Оптимізація інтенсивної терапії гнійно-запальних захворювань у новонароджених і дітей раннього віку. *Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії: матеріали конференцій Асоціації анестезіологів Запорізької області (Бердянськ, 08-09 вересня 2017 р.). Бердянськ, 2017. С. 33–35. (Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

13. Городкова Ю. В. Антибактеріальний моніторинг в отделении анестезиологии и интенсивной терапии. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2016: Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції*

молодих вчених і студентів з міжнародною участю (Запоріжжя, 12-13 травня 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 153–154. *(Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

14. Давыдова А. Г., Курочкин М. Ю., Городкова Ю. В., Капустин С. А. Современные особенности тяжелых внегоспитальных пневмоний у детей. VII национальный конгресс Ассоциации анестезиологов Украины: материалы VII национального конгресса Ассоциации анестезиологов Украины (Днепр, 21-24 сентября 2016 г.). Днепр, 2016. С. 167–168. *(Здобувач провела клінічне обстеження, брала участь в обстеженні та лікуванні, оформленні тез).*

15. Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу: пат. 136005 Україна: МПК А61В 5/00 А61В 5/01. №u201902244; заявл. 05.03.19; опубл. 25.07.19, Бюл. №14. 4 с. *(Здобувач провела патентно-інформаційний пошук, формулювання формули винаходу, практичну апробацію способу та оформлення заявки).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень.....	22
Вступ.....	25
Розділ 1 Проблемні питання лікування позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей (огляд літератури).....	33
1.1 Сучасні можливості інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей.....	33
1.2 Проблема застосування екстракорпоральних методів детоксикації при ендотоксикозі.....	38
1.3 Проблема вибору стартової антибактеріальної терапії і мікробіологічний моніторинг.....	44
1.4 Синдром ендогенної інтоксикації при позалікарняній пневмонії: проблема визначення тяжкості перебігу захворювання.....	49
1.5 Резюме.....	55
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження.....	56
2.1 Клінічна характеристика обстежених дітей.....	56
2.2 Методи втручань.....	66
2.2.1 Методика проведення дискретного плазмаферезу при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку.....	66
2.2.2 Методи базисної інтенсивної терапії при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку.....	68
2.3 Методи дослідження.....	70
2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	79
Розділ 3 Дослідження мікробіологічних особливостей розподілу патогенів та антибіотикорезистентності при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку.....	82
3.1 Клініко-мікробіологічні особливості розподілу патогенів при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього	

і дошкільного віку.....	82
3.2 Клініко-мікробіологічні особливості чутливості до антибактеріальних препаратів виявлених мікроорганізмів при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку.....	91
3.3 Резюме.....	96
Розділ 4 Дослідження особливостей системи транспорту кисню та центральної гемодинаміки у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	97
4.1 Особливості динаміки показників кислотно-лужного стану, транспорту кисню та гемодинаміки у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	97
4.2 Оцінка ефективності проведення дискретного плазмаферезу за даними показників кислотно-лужного стану, транспорту кисню та центральної гемодинаміки у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	109
4.3 Визначення ролі показників кислотно-лужного стану, транспорту кисню та центральної гемодинаміки у формуванні показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	114
4.4 Резюме.....	118
Розділ 5 Дослідження клініко-лабораторних особливостей ендогенної інтоксикації та системи гемостазу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	119
5.1 Особливості динаміки температурної реакції та частоти дихань, показників системи гемостазу, інтегральних імунно-гематологічних індексів у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	119
5.2 Оцінка ефективності проведення дискретного плазмаферезу за	

даними температурної реакції та частоти дихань, показників системи гемостазу, інтегральних імуно-гематологічних індексів у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	126
5.3 Визначення ролі температурної реакції та частоти дихань, показників системи гемостазу, інтегральних імуно-гематологічних індексів у формуванні показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	131
5.4 Резюме.....	137
Розділ 6 Дослідження клініко-лабораторних особливостей показників гуморального стресу та клітинного захисту, маркерів бактеріальної інфекції у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	138
6.1 Особливості змін показників гуморального стресу, клітинного захисту, маркерів бактеріальної інфекції у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	138
6.2 Оцінка ефективності проведення дискретного плазмаферезу за даними показників гуморального стресу, клітинного захисту, маркерів бактеріальної інфекції у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	141
6.3 Визначення ролі показників гуморального стресу, клітинного захисту, маркерів бактеріальної інфекції у формуванні показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.....	143
6.4 Резюме.....	145
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	147
Висновки.....	158
Практичні рекомендації.....	161

Список використаних джерел.....	163
Додаток А Акти впровадження.....	185
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації.....	191
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації.....	195
Додаток Г Патент на корисну модель.....	196
Додаток Г Алгоритм емпіричної антибактеріальної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку у відділенні анестезіології, інтенсивної терапії комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради.....	198
Додаток Д Алгоритм диференційованої інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього віку....	199
Додаток Е Алгоритм диференційованої інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей дошкільного віку.....	200

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

АБТ	– антибактеріальна терапія
АБП	– антибактеріальний препарат
АВР	– артеріо-венозна різниця вмісту кисню
АМД	– аміноглікозиди
АТс	– систолічний артеріальний тиск
АТд	– діастолічний артеріальний тиск
АЧТЧ	– активований частковий тромбіновий час
БЛРС	– бета-лактамази розширеного спектру дії
ВАІТ	– відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ВАІТ та ХД	– відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу
ВШ	– відношення шансів
ВР	– відношенні ризиків
ГДН	– гостра дихальна недостатність
ГП	– глікопептиди
ДВЗ-синдром	– синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові
ДІ	– довірчий інтервал
ІЗЛ	– індекс зсуву лейкоцитів (за Любимовою)
ІДО ₂	– індекс доставки кисню
ІСО ₂	– індекс тканинного споживання кисню
ІТ	– інтенсивна терапія
ІФА	– імуно-ферментний аналіз
ЕКМД	– екстракорпоральні методи детоксикації
ЗП	– захищені пеніциліни
КЛС	– кислотно-лужний стан
КП	– карбапенеми
ЛШ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації (за Кальф-Каліфом)

МД	– макроліди
НП	– незахищені пеніциліни
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ОЦП	– об'єм циркулюючої плазми
ПКР	– показник кисневого режиму
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ППУП	– позалікарняна пневмонія ускладненого перебігу
ПТІ	– протромбіновий індекс
ПФ	– плазмаферез
САТ	– середній артеріальний тиск
СІ	– серцевий індекс
СЗП	– свіжозаморожена плазма
СПОН	– синдром поліорганної недостатності
УІ	– ударний індекс
УО	– ударний об'єм
ФХ	– фторхінолони
ХОК	– хвилинний об'єм крові
ЦЕФ1	– цефалоспорини 1-го покоління
ЦЕФ2	– цефалоспорини 2-го покоління
ЦЕФ3	– цефалоспорини 3-го покоління
ЦЕФ4	– цефалоспорини 4-го покоління
ЧД	– частота дихання за хвилину
ЧСС	– частота серцевих скорочень за хвилину
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ЯІ	– ядерний індекс інтоксикації
AUC	– площа під кривою (area under curve)
BE	– зсув буферних основ
CaO ₂	– вміст кисню в артеріальній крові
CvO ₂	– вміст кисню у венозній крові
iNOS	– індукцибельна синтаза оксиду азоту

IS	– індекс інотропної підтримки (inotropic score)
MDR-інфекція	– полірезистентна інфекція (multidrug-resistant infection)
MRSA	– метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i>
PCT	– прокальцитонін (procalcitonin)
pH	– негативний десятковий логарифм концентрації іонів водню
pvO ₂	– парціальна напруга кисню у венозній крові
ROC-аналіз	– аналіз класифікацій із застосуванням характеристичної кривої (receiver operating characteristic-аналіз)
ELISA	– імуноферментний аналіз (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
HOMA-IR	– індекс інсулінорезистентності
HSP70	– білок теплового шоку-70 (Heat Shock Protein70)
Hbвен	– гемоглобін у венозній крові
Hbart	– гемоглобін в капілярній крові
SpO ₂	– вміст кисню в гемоглобіні артеріальної крові
ScvO ₂	– сатурація крові з центральної вени
TAMOF	– тромбоцитопенія, асоційована з поліорганним ураженням (Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Чільне місце в нозологічній структурі захворювань нижніх дихальних шляхів займає пневмонія [1]. Позалікарняна пневмонія залишається однією з найбільш розповсюджених причин дитячої захворюваності і складає біля 16 % всіх випадків смерті у дітей віком до 5 років [1-3].

Частота розвитку ускладнених пневмоній у дітей збільшується протягом останніх двох десятиліть [4], зокрема ведучими бактеріальними патогенами якої є пневмокок та метицилін-резистентні штами *Staphylococcus aureus* (MRSA) [5-9]. Необхідно враховувати, що в даний час доказова база щодо методів лікування в педіатрії, в тому числі стосовно антибактеріальної терапії (АБТ) є недостатньою, що пов'язано з етичними і деонтологічними проблемами. Важливо мати на увазі: ефективність етіотропної терапії пневмонії принципово залежить від чутливості збудників до антибактеріальних препаратів (АБП), яка має значні регіональні особливості і схильна до істотних змін [10].

Головними ланками патогенезу ускладненої пневмонії, що зумовлюють важкість перебігу й несприятливий прогноз, є гіпоксія та системна запальна відповідь [1]. Надмірне запалення, зменшення рівня природних антикоагулянтів призводить до септичного шоку, що асоціюється з поліорганною недостатністю та смертністю [11-13]. Вважається, що терапевтичний плазмаферез покращує функцію органів шляхом очищення від запальних і антифібринолітичних медіаторів та поповнення фракції антикоагулянтних білків для відновлення гемостазу [12-14]. Незважаючи на активні дослідження синдрому системної запальної відповіді, треба зазначити, що на даний момент залишаються нез'ясовані питання, в тому числі визначення і рання діагностика можливих варіантів клінічного перебігу ендогенної інтоксикації з розробкою аргументованих критеріїв, що засвідчують

ефективність детоксикаційних лікувальних методів в інтенсивній терапії у дітей [15].

У ряді клінік при лікуванні пневмоній у дітей з успіхом використовується плазмаферез (ПФ) [16], але у літературі не було знайдено чітких клінічних і лабораторних критеріїв в якості показань до проведення плазмаферезу у дітей. Часто лікарям необхідно вирішувати коли саме необхідно проводити плазмаферез, та чи необхідний він взагалі. Використання дискретного плазмаферезу в інтенсивній терапії ускладнених пневмоній у дітей досі залишається суперечливим у зв'язку з можливим розвитком ускладнень внаслідок проведення плазмаферезу та відсутністю достатньої кількості досліджень, що доводять його ефективність при тяжких бактеріальних інфекціях. Найчастішими ускладненнями є гіпотонія, кровотеча або гіперкоагуляція [17]. Відсутність єдності поглядів на застосування плазмаферезу загострює проблему й диктує пошук подальших досліджень у даному напрямку.

Питання тяжкості перебігу, застосування екстракорпоральних методів детоксикації (ЕКМД), вибору АБП вивчені недостатньо. В зв'язку з цим проблема пневмонії ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку, не дивлячись на прогрес у її вивченні, до теперішнього часу є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України: «Особливості перебігу захворювань та розробка програм раціонального харчування, удосконалення лікувальних, реабілітаційних заходів і профілактики відхилень в стані здоров'я дітей різного віку мешканців промислового міста», 2014-2018 рр. (№ державної реєстрації 0114U001397) та «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку», 2020-2024 рр. (№ державної реєстрації 0120U101143). Автор дисертації є співвиконавцем даних тем. В рамках роботи здобувачем проведено

підбір, комплексне обстеження й лікування, а також динамічне спостереження за пацієнтами.

Мета дослідження: поліпшити інтенсивну терапію позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку шляхом розробки диференційованого підходу до вибору методів лікування та раціоналізації емпіричної антибактеріальної терапії.

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні завдання:

1. Виявити особливості етіології патогенів позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей віком 1-7 років і розробити схеми стартової емпіричної антибактеріальної терапії.
2. З'ясувати клініко-лабораторні особливості у дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу за показниками гемодинаміки, кисневого статусу, динаміки частоти дихань (ЧД), маркерів ендогенної інтоксикації (розрахункові показники загального аналізу крові), бактеріальної інфекції (прокальцитонін – PCT), показниками гуморального стресу (індуцибельна синтаза оксиду азоту iNOS, кортизол, інсулін, глюкоза), клітинного захисту (каталаза, білок теплового шоку-70 – HSP70) та коагулограми.
3. Оцінити ефективність та безпечність проведення дискретного плазмаферезу у дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.
4. Визначити значення клінічних критеріїв, показників кисневого статусу, гемодинаміки, гуморального стресу, клітинного захисту, маркерів ендогенної інтоксикації та бактеріальної інфекції у формуванні показань до проведення плазмаферезу.
5. Обґрунтувати на основі клініко-патогенетичних критеріїв доцільність включення в комплексну інтенсивну терапію дискретного плазмаферезу у дітей з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.

Об'єкт дослідження: перебіг позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку в умовах різних видів інтенсивної терапії.

Предмет дослідження: показники частоти дихань, температурної реакції, гемодинаміки, коагулограми, транспорту кисню, рівню токсемії, маркери гуморального стресу та клітинного захисту, бактеріальної інфекції та їх динаміка в процесі інтенсивної терапії, прогнозування необхідності проведення плазмаферезу в комплексі інтенсивної терапії у дітей з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу, взаємозв'язок між лідуючою мікрофлорою та антибіотикорезистентністю.

Методи дослідження: клінічні (збір анамнезу життя та захворювання, дані об'єктивного огляду та фізикальне обстеження, оцінка за шкалою Pneumonia Severity Index для визначення тяжкості захворювання); лабораторні – загальноклінічні (загальний аналіз крові), біохімічні (для визначення показників гемоглобіну венозної крові, глюкози, коагулограми, кислотно-лужного стану та газів крові), імуноферментні – для визначення маркерів гуморального стресу, клітинного захисту, бактеріальної інфекції (рівні інсуліну, каталази, HSP70, iNOS, кортизолу, прокальцитоніну); мікробіологічні (дослідження мікробного спектру посіву біоматеріалу з верхніх і нижніх дихальних шляхів для визначення етіологічного збудника захворювання, бактеріоносійства та визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів); інструментальні (дослідження ударного об'єму серця, пульсоксиметрія, артеріальний тиск, імпедансне вимірювання частоти дихань, термісторна термометрія), статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше науково обґрунтовано, що ППУП у дітей віком 1-7 років, які потребували проведення ПФ, характеризуються більшим ступенем ендогенної інтоксикації на другу добу базисної ІТ за температурною реакцією та ЧД, вищими значеннями кортизолу та каталази у порівнянні з ППУП, які не потребували проведення ПФ і виявлено значення показників ЧСС на першу і другу добу базисної ІТ, CaO_2 на другу добу базисної ІТ у вигляді прогностичних факторів проведення ПФ у дітей раннього віку з ППУП.

Розширено наукові дані про особливості показників частоти дихань та температурної реакції, гемодинаміки, кисневого статусу, маркерів ендогенної інтоксикації, показників гуморального стресу, клітинного захисту, бактеріальної інфекції та коагулограми у дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.

Вперше доведена доцільність використання на другу добу базисної ІТ значення температури тіла вище 38,0 °С у якості інструмента скринінгу необхідності у ПФ (Se=80,0 %, Sp=88,0 % – для дітей раннього віку, Se=91,0 %, Sp=63,0 % – для дітей дошкільного віку, $p < 0,05$) та ЧД > 37 дихань за хвилину для дітей раннього віку (Se=100 %, Sp=50,0 %, $p < 0,001$, AUC=0,798), ЧД > 42 дихань за хвилину для дітей дошкільного віку (Se=91,0 %, Sp=70,0 %, $p = 0,01$, AUC=0,778) на підставі ROC-аналізу для ідентифікації симптомів дуже тяжкої ендогенної інтоксикації.

Враховуючи особливості даних обстеження удосконалений підхід до лікування хворих на ППУП у дітей 1-7 років.

Уточнено на базі проведеного порівняльного аналізу за клініко-лабораторними критеріями, а саме: за температурною реакцією, рівнем показників ЛШ, ЯШ та ІЗЛ, ЧСС, ЧД, прокальцитоніну та кортизолу, нормалізацією рівня фібриногену А ефективність ПФ.

Набула подальшого розвитку концепція локального мікробіологічного моніторингу, виявивши фактори ризику MDR-інфекції при надходженні пацієнтів до лікарні, локальний патерн резистентності найбільш поширених етіологічних збудників ППУП у дітей раннього і дошкільного віку.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу шляхом загальноклінічного визначення ступеня тяжкості стану пацієнта, що полягає у визначенні респірації імпедансним методом та температури тіла на поверхні шкіри в аксиллярній ділянці термісторним методом за допомогою приліжкового монітора і на основі

отриманих даних розрахування рівняння дискримінантної функції за формулами, що дозволяє підвищити точність при виборі методів лікування і таким чином дозволить підвищити ефективність лікування, прискорити одужання хворих, знизити кількість ускладнень та рівень летальності (Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу: пат. 136005 Україна: МПК А61В 5/00 А61В 5/01. №u201902244; заявл. 05.03.19; опубл. 25.07.19, Бюл. №14. 4 с.).

Для стратифікації дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняною пневмонією ускладненого перебігу запропоновано використання наступних прогностичних маркерів: каталаза на другу добу базисної інтенсивної терапії $> 0,34$ нг/мл ($Se=100\%$, $Sp=60,0\%$, $AUC=0,83$), кортизол на другу добу базисної інтенсивної терапії $> 12,39$ мкг/дл ($Se=70,0\%$, $Sp=93,3\%$, $AUC=0,85$), наявність легеневої деструкції; у дітей раннього віку факторами ризику призначення ПФ можна також розглядати ЧСС на першу добу базисної інтенсивної терапії > 137 уд/хв ($Se=62,5\%$, $Sp=82,4\%$, $p=0,006$, $AUC=0,73$) та на другу добу базисної ІТ: ЧСС > 129 уд/хв ($Se=75,0\%$, $Sp=70,6\%$, $p=0,009$, $AUC=0,74$) і/або $CaO_2 \leq 126$ мл/100 мл ($Se=58,3\%$, $Sp=93,7\%$, $p=0,019$, $AUC=0,74$).

Розроблений алгоритм емпіричної антибактеріальної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку на локальному рівні та алгоритм диференційованої інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку, що дозволяє досягти ефективних результатів лікування.

Результати досліджень впроваджено в практику та використовуються в роботі відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу (ВАІТ та ХД) комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, відділення анестезіології та інтенсивної терапії комунального некомерційного підприємства «Західноукраїнський

спеціалізований дитячий медичний центр» Львівської обласної ради, відділення інтенсивної терапії комунального некомерційного підприємства «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради, відділення анестезіології, інтенсивної терапії на 12 ліжок комунального підприємства «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Ідея роботи була сформульована сумісно з науковим керівником професором М. Ю. Курочкіним. В інструментальному обстеженні та лікуванні кожного пацієнта з проспективних груп дисертант брав безпосередню участь. Здобувачем були сформульовані мета та завдання дослідження, проведений патентно-інформаційний пошук, розроблений план проведення дослідження, дисертантка особисто здійснювала забір крові для лабораторних досліджень. Імуноферментний аналіз проводився на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету при безпосередній участі автора. Здобувач створила базу даних, провела статистичну обробку отриманих даних, інтерпретацію результатів дослідження. Всі розділи дисертаційної роботи оформлені автором самостійно. Здобувач сформулювала висновки та запропонувала практичні рекомендації. Автором самостійно підготовлені матеріали для наукових публікацій, забезпечені наукові розробки у практичну діяльність. Здобувач не використовувала ідеї та/або розробки співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені та обговорені на VII Національному Конгресі анестезіологів України (м. Дніпро, 2016 р.), III міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки ВІМСО-2016» (м. Чернівці, 2016 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти

медицини та фармації-2016» (м. Запоріжжя, 2016 р.), обласній науково-практичній конференції «Компас анестезіолога» (м. Бердянськ, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (до 50-річчя заснування ЗДМУ) «Сучасні аспекти медицини та фармації-2018» (м. Запоріжжя, 2018 р.), на Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Компас анестезіолога» (м. Бердянськ, 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації-2019» (м. Запоріжжя, 2019 р.), Конгресі анестезіологів України (м. Київ, 2019 р.), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2019 р.), XXII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Київ, 2020 р.), Конгресі анестезіологів України (м. Київ, 2020 р.)

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, дитячих хвороб, дитячої хірургії та анестезіології, анестезіології та інтенсивної терапії Запорізького державного медичного університету МОЗ України 24.12.2020 р.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць: 2 статті у наукових фахових виданнях України; 3 статті у наукових виданнях держави Європейського Союзу (Польща), 9 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій, конгресів, 5 робіт без співавторів. Отримано 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 200 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Робота ілюстрована 21 рисунком та 33 таблицями. Список літератури містить 188 джерел (61 кирилицею та 127 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні можливості інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей

Суттєві покращення у профілактиці та лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей зафіксовані протягом останніх 30 років, однак позалікарняна пневмонія залишається однією з найпоширеніших причин дитячої захворюваності та смертності. В країнах, що розвиваються, у дітей діагностується понад 150 мільйонів випадків позалікарняної пневмонії і приблизно 1 мільйон з цих пацієнтів помирає. Смертність є особливо високою серед дітей віком до 5 років. У розвинених країнах приблизно 4 мільйони випадків позалікарняної пневмонії діагностуються щорічно і смерть настає майже виключно у дітей з важкою формою хронічних захворювань [2]. В Україні позалікарняна пневмонія в структурі летальності у дітей посідає третє місце після перинатальних захворювань та вроджених вад розвитку [9]. Також пневмонії ускладненого перебігу характеризуються високою вартістю лікування та тривалим перебуванням у лікарні [4].

Лікування пневмонії повинно мати комплексний характер і передбачає: вплив на збудника захворювання; усунення запалення та інтоксикації; відновлення функції дренажу у бронхолегеновому апараті; нормалізацію імунобіологічної реактивності; спеціальні засоби і методи за ускладненого перебігу пневмонії [9]. Таким чином терапія ускладненої пневмонії включає посиндромне призначення ліків, антибактеріальну терапію, детоксикаційні методи, імунозамісну терапію, діагностичні та лікувальні інструментальні хірургічні втручання на легенях та плеврі, лікувальну фізкультуру [1].

Етіологічно орієнтованим методом лікування ускладненої пневмонії у дітей з критичними порушеннями гомеостазу є антибактеріальна терапія. Антибактеріальна терапія – єдиний науково обґрунтований метод лікування ускладненої пневмонії. Говорячи про оптимізацію терапії, треба пам'ятати, що підбір антибактеріальних препаратів для лікування пневмонії є ефективним при знанні її етіології. Однак, діагностичні експрес-методи не завжди надійні та доступні, що вимагає проведення додаткових методів досліджень для ідентифікації збудника [1] та призначення емпіричної АБТ ще до отримання результатів мікробіологічних досліджень. У імунокомпрометованих хворих доцільно призначати курс протигрибкових препаратів [18]. Дані щодо застосування антибактеріальних препаратів у вигляді аерозолу пацієнтам з пневмонією відділень інтенсивної терапії є обмеженими [19].

Комплексне лікування ускладненої пневмонії на сучасному етапі передбачає, крім АБТ, боротьбу з дихальною недостатністю і токсичними ускладненнями. Гостра дихальна недостатність (ГДН) за паренхіматозним типом на фоні пневмонії є серйозною проблемою та доволі частою причиною смерті пацієнтів. Для терапії ГДН використовуються різноманітні методики респіраторної підтримки, при дуже тяжкому стані – повністю контрольована штучна вентиляція легень (ШВЛ) з агресивними режимами (високий тиск у дихальних шляхах, фракція вдихуваного кисню більше 60 %, співвідношення вдиху до видиху $\geq 1/1$). Підтримка тиску може здійснюватися або через ендотрахеальну трубку, або через неінвазивний інтерфейс як, наприклад, високопоточні назальні канюлі [20]. Основний принцип респіраторної підтримки – забезпечити легенево-протективні параметри вентиляції. При респіраторному дистрес-синдромі у дітей оптимальним алгоритмом для початкової вентиляції вважають використання допоміжно-контрольованого режиму, при помірному дистрес-синдромі можливе використання вентиляції з двома рівнями позитивного тиску (bi-level), при тяжкому – високочастотної осциляторної вентиляції [21]. В останні десятиліття спостерігали прогресивне використання постійного позитивного тиску в дихальних шляхах

(CPAP-терапія) і неінвазивної вентиляції як першої лінії вентиляційного лікування при респіраторній недостатності. Хоча корисна роль CPAP-терапії підтримується двома рандомізованими контрольованими дослідженнями, ефективність неінвазивної вентиляції ще не була продемонстрована. Зокрема, здатність неінвазивної вентиляції запобігати ендотрахеальній інтубації значно варіюється за даними аналізу у діапазоні від 20 % до 76 % [22-23]. В залежності від тяжкості стану, ступеня пошкодження легеневої тканини, рівня гіпоксемії відповідно змінюється інтенсивність дихальної підтримки, разом з тим зі збільшенням показників параметрів ШВЛ збільшується також кількість побічних ефектів. У зв'язку з цим, на сьогоднішній день паралельно зі штучною вентиляцією легень використовуються допоміжні нереспіраторні методи лікування паренхіматозної ГДН, наприклад позиційна терапія [18]. Один з найбільш ефективних методів кінетичної терапії – це повертання пацієнта на живіт (прон-позиція). Серед основних механізмів дії прон-позиції: розправлення гравітаційно-залежних ателектазів, поліпшення вентиляційно-перфузійних співвідношень та дренажу секрету дихальних шляхів, що сприяє збільшенню об'єму функціональної паренхіми легень та покращенню легеневого газообміну [21, 24]. Відомо, що спонукальна спірометрія також попереджає ателектазування [25]. Пацієнтам, хворим на позаликаряну пневмонію, з насиченням киснем $\leq 92\%$ при диханні атмосферним повітрям, необхідно вводити додатковий кисень через назальні канюлі, купол для кисневої терапії, маски чи інший високопоточний девайс для доставки кисню, щоб підтримувати насичення киснем $> 92\%$ [26-27]. При цьому потік кисню повинен становити 2 л/хв, його концентрація залежить від методу інгаляції: при використанні назальних канюль – 30-35 %, назального катетера – 35-40 %, назофарингеального катетера – 45-60 %. Введення назогастрального зонда може призвести до порушення дихання і тому його слід уникати у тяжкохворих дітей і, особливо, у дітей з невеликими носовими ходами. У випадку, коли його використання не можна уникнути, зонд

найменшого діаметру повинен бути введений в найменшу ніздрю. Слід використовувати тільки зволожений і підігрітий кисень [26].

Більшість дітей з важкою дихальною недостатністю потребують екстракорпоральної мембранної оксигенації протягом 7-10 днів, однак деякі з них – навіть більше 14 днів [24].

Як первинна, так і вторинна гіпервентиляція, що пов'язана зі значними відхиленнями кислотно-лужної рівноваги, в значній мірі збільшує втрату води з перспірацією. Так, якщо хвилинний об'єм дихання збільшиться в п'ять-шість разів, порівняно з нормальним, добова втрата води з легенями у немовляти може перевищувати 100 мл/кг [18]. Особлива увага повинна приділятися балансу рідини та аналгезії [6, 18, 28]. При первинній гіпервентиляції поряд з ексикозом може виникнути респіраторний алкалоз. Оскільки в даному випадку процеси компенсації призводять до зменшення вмісту бікарбонатів і гіперхлоремії, то характер змін водно-сольового обміну у хворого з ексикозом і гіпервентиляцією може бути помилково визначений як ацидотичний стан. Отже для верифікації розладів кислотно-лужного стану (КЛС) необхідний контроль газів крові та дефіциту/надлишку буферних основ в динаміці [10, 29] з подальшою індивідуалізованою корекцією водно-електролітного балансу та КЛС [18].

У цілому в дітей, на відміну від дорослих, високе споживання кисню детермінується збільшенням його доставки, а не екстракції. Ефективним критерієм достатності серцевого викиду є величина сатурації крові з центральної вени ($ScvO_2$) понад 70 %. Якщо попри застосування інотропів зберігається низька $ScvO_2$ і гематокрит менший від 0,3, показане проведення трансфузії еритроцитарної маси [29].

Часто необхідне хірургічне лікування (пункція, дронування плевральної порожнини з/без внутрішньоплевральним фібринолізом, торакоскопія) [6, 8, 30]. Використовуються пристрої для бронхоальвеолярного лаважу [31] та регулярна фібробронхоскопія [32]. При проведенні санації плевральної порожнини використовують розчини антисептиків. Для санації плевральної

порожнини при піотораксі використовують метод дренажу, при якому у верхній і нижній відділи емпієми вводяться 2 дренажі (у нижній відділ більшого діаметра дренаж, у верхній – більш тонкого). Подвійне дренажування сприяє більш ретельному промиванню плевральної порожнини й ефективному відмиванню плевральних нашарувань. Використовують пломбування бронхоплевральних норниць, дренажування порожнин абсцесів за Мональдї із установленням режиму активної аспірації [32].

Досліджується ступінь розладу енергетичного метаболізму лімфоцитів у дітей з позалікарняною пневмонією для розподілення за групами ризику дітей що потребують метаболічної терапії [33]. Недостатньо достовірних даних про суттєвий терапевтичний ефект від лікування вітамінами [2]. Не доведено збільшення ефективності фармакотерапії на тлі прийому антиоксидантів [34].

Відомо про використання свіжозамороженої плазми (СЗП) з високим рівнем антиендотоксичних антитіл з метою корекції антиендотоксичного імунітету у дітей з гнійно-септичними захворюваннями. Чіткий позитивний ефект чинить при стафілококовій пневмонії використання антистафілококового імуноглобуліну [18].

Лікування синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдром) може включати трансфузію СЗП, кріопреципітату та тромбоконтрату для досягнення рівня міжнародного нормалізованого відношення менше 1,5, фібриногену – понад 1 г/л, тромбоцитів – більше 50 Г/л [21].

Кортикостероїди можуть бути корисні при сполученні пневмонії з бронхообструкцією, є невизначеність використання глюкокортикоїдів у пацієнтів з пневмонією [2, 9, 18]. Хоча показано, що глюкокортикоїди не пов'язані зі зниженням 28-денної та 3-місячної смертності за допомогою ретроспективного спостережного дослідження [35], рандомізоване контрольоване дослідження продемонструвало, що застосування метилпреднізолону в порівнянні з плацебо знизило частоту невдачі лікування [36]. Варто також відзначити, що рандомізоване контрольоване дослідження

Annane D. et al. показало значну користь гідрокортизону з флудрокортизоном на 90-денну смертність у пацієнтів з септичним шоком [37]. Враховуючи висновки вищенаведених досліджень, надмірна запальна реакція, що призводить до невдачі лікування і смертності при позалікарняній пневмонії ускладненого перебігу [3], і той факт, що стероїди пригнічують експресію багатьох цитокінів, залучених до запальної реакції, пов'язаної з пневмонією, глюкокортикоїди можуть відігравати значущу роль в управлінні пацієнтами з ППУП [20, 36-38].

1.2 Проблема застосування екстракорпоральних методів детоксикації при ендотоксикозі

Ендотоксин, або, якщо використовувати більш точний термін «бактеріальний ліпополісахарид», вважається найпотужнішим медіатором мікробного походження, який бере участь у патогенезі тяжких інфекцій, зокрема – сепсису. Ендотоксин є необхідним фактором для нормального розвитку імунної системи і облігатним фактором адаптаційного синдрому. При нормальному гомеостазі існує чіткий баланс між виробленням ендотоксину облігатними бактеріями кишечника і активністю систем, що інактивують його. Велика кількість ендотоксину, що вивільняється при лізисі бактеріальної стінки, призводить до швидкого виснаження фізіологічних ендотоксин-зв'язуючих систем. Це в свою чергу сприяє його проникненню в судинне русло і активації безлічі біологічних систем – системи коагуляції, комплементу і клітин крові (моноцитів, макрофагів, нейтрофілів і ін.). Виділення безлічі медіаторів клінічно проявляється важкою системною запальною реакцією з розвитком гіперфузійного синдрому та поліорганної недостатності [39]. З огляду на величезну роль ендотоксину в патофізіології інфекційного процесу, недостатню клінічну користь антиендотоксинової і антикінінової терапії вчені зацікавлені в екстракорпоральних методах

лікування, які дозволяють зменшити рівень медіаторів септичного процесу в системному кровотоці [40-41].

Дані щодо клінічних застосувань методів очищення крові у дітей є обмеженими. З літературного огляду Bottari G. et al. про очищення крові у дітей з гіперзапальними синдромами відомо, що наявні лише три рандомізовані контрольовані дослідження з використанням плазмаферезу в інтенсивній терапії. Також виявлені спостережні дослідження або повідомлення про випадки інших методів очищення крові у дітей [42]. Високооб'ємна гемофільтрація у двох нерандомізованих дослідженнях несуттєво зменшила 28-денну смертність у дітей. ПФ не був пов'язаний зі зниженням смертності у педіатричних хворих із септичним шоком, але невелике число пацієнтів, що включені у дослідження, є важливим обмеженням. Використання поліміксину В та інших адсорбуючих колонок у дітей з септичним шоком і гіперзапальним синдромом зростає, але результати все ще обмежені спостережним характером досліджень. Виходячи з низького рівня наявних даних, не можна зробити висновки щодо ефективності та безпечності очищення крові у дітей. Подальші дослідження з більш клінічно надійними даними необхідні для визначення впливу різних методів екстракорпоральної детоксикації у цій педіатричній популяції [43-45]. Узагальнення результатів досліджень у дорослих показує, що застосування екстракорпоральних методів детоксикації (включаючи гемоперфузію, плазмообмін, гемофільтрацію в комбінації з гемоперфузією) асоційоване з меншою кількістю випадків смерті пацієнтів з важкими формами сепсису (35,7 %, в контролі – 50,1 %). Застосування методу ліпополісахаридної сорбції є патогенетично обгрунтованим і високоефективним компонентом інтенсивної терапії важких форм сепсису. Показаннями для її застосування є збільшення рівня активності ендотоксину (Endotoxin Activity Assay) понад 0,6 одиниць. При сепсисі з поліорганною недостатністю доцільно поєднання ліпополісахаридної сорбції з сеансами високооб'ємної вено-венозної гемофільтрації в режимі 45-35 мл/ кг/год [45-47].

У міжнародних рекомендаціях по менеджменту сепсису та септичного шоку у дорослих від 2016 року автори не дають жодних рекомендацій відносно використання методів пурифікації крові у зв'язку з недостатністю доказової бази як для підтвердження можливості використання, так і для аргументації недоцільності їх використання, наявні протиріччя, що потребують подальших досліджень [48-49]. У міжнародному гайдлайні по менеджменту септичного шоку та сепсис-асоційованих дисфункцій у дітей від 2020 року рекомендують не застосовувати плазмообмін дітям із септичним шоком або іншою дисфункцією, пов'язаною із сепсисом, одночасно вказується, що це є слабка рекомендація і дуже низька якість доказів. Обґрунтовують автори такі рекомендації відсутністю великих рандомізованих контрольованих досліджень у дітей [50], які в багатьох випадках є неможливими з етичної точки зору, беручи до уваги тяжкість стану та вік пацієнтів.

Rimmer et al. провели метааналіз, який включав чотири невеликих рандомізованих контрольованих дослідження, що оцінювали ПФ у дорослих (n=128) та педіатричних (n=66) пацієнтів при сепсисі та септичному шоці. ПФ асоціювався зі зменшенням смертності у дорослих (BP=0,63; ДІ 0,42-0,96), але не у дітей (BP=0,96; ДІ 0,28-3,38). Однак через неоднорідність популяції пацієнтів, критерії включення, технічні умови плазмаферезу (фільтрація та центрифугування) та типи замісної рідини (плазма проти альбуміну) у цих чотирьох дослідженнях, а також витрат та потенційних ризиків, ПФ не може бути рекомендованим для рутинного використання [51]. Повідомляється про видалення і протизапальних факторів при використанні неселективних методів плазмообміну [45, 51]. На думку представників Американської асоціації аферезу, з точки зору доказовості ПФ при синдромі поліорганної недостатності відноситься до третьої групи захворювань, коли ефект методу не підтверджений, але він може використовуватися за окремими показаннями [51-52]. Включення пацієнтів з раннім септичним шоком з високими дозами вазопресорів було можливо і плазмаферез був безпечним. Спостерігалось

швидко поліпшення гемодинаміки і сприятливі зміни профілю цитокінів у пацієнтів з септичним шоком [53].

За іншими даними, високооб'ємний плазмаферез є швидким і ефективним засобом впливу на гомеостаз, застосування високооб'ємного плазмаферезу протягом 3-4 годин призводить до нормалізації порушених показників метаболізму, компенсації детоксикаційних резервів організму, сприяє зниженню проявів синдрому запальної відповіді, ендотоксикозу та зменшення ймовірності розвитку поліорганних розладів [54-57]. У ряді клінік з успіхом використовуються плазмаферез та гемосорбція за тяжкого перебігу токсикозу при пневмонії, що сприяє видаленню бактеріальних токсинів та аутокотоксичних речовин із крові пацієнта [18]. Повідомляється про успішне використання дискретного плазмаферезу як метода неспецифічної детоксикаційної терапії у дитини 6 років із синдромом Рея та вентилятор-асоційованою пневмонією [58]. У новонароджених з синдромом ендогенної інтоксикації при використанні плазмаферезу у комплексному лікуванні виявлено зменшення тривалості перебування на штучній вентиляції легень та у відділенні реанімації зі зниженням показників летальності [56]. Також повідомляється про пацієнта, 3-річного хлопчика з дихальною, нирковою, коагуляційною, печінковою, неврологічною дисфункціями, що асоційовано з метицилін-резистентним стафілококом та після п'яти сеансів плазмаферезу пацієнт повністю відновився [59]. У дітей рекомендують використовувати дискретний плазмаферез у випадках значного ендогенного токсикозу внаслідок генералізованої запальної відповіді. Необхідно відзначити, що саме дискретний плазмаферез у хворих з даною патологією був більш ефективним засобом, і його виконання починали вже в першу добу після надходження, особливо у дітей з токсичною формою гострого гематогенного остемієліту. Зауважується, що доцільно використовувати даний метод детоксикації у дітей з цією формою остемієліту вже при надходженні у відділення, коли виникають труднощі під час діагностики, тобто коли ще не визначено первинне вогнище інфекції [31, 60]. Також плазмообмін у дітей

виявився корисним в якості комплементарної терапії в умовах інтенсивної терапії, особливо для ниречальних показань [59]. В більшості випадків показанням до цього виду еферентної терапії слугує резистентність до медикаментозної терапії [16]. Підставою для проведення плазмаферезу є тяжкість стану та відсутність клінічного ефекту, а в деяких випадках навіть негативна динаміка від попереднього загальноприйнятого лікування.

Використання плазмаферезу як методу еферентної терапії у комплексному лікуванні дорослих хворих на гострий панкреатит дозволяло попередити розвиток та прогресування поліорганної недостатності [61]. У дітей також для ефективного усунення ендотоксикозу необхідним компонентом із метою комплексного лікування гнійно-септичних захворювань було використання дискретного плазмаферезу [31]. Плазмаферез у дітей із синдромом поліорганної недостатності у зв'язку з сепсисом, що вимагає екстракорпоральної підтримки життя, як видається, пов'язаний зі значним відновленням органної недостатності та зниженням необхідності у вазоактивних та/або інотропних агентах, які можуть мати потенціал для підвищення виживаності. Крім того, більш раннє ініціювання плазмаферезу, порівняно з пізнішим у стаціонарному курсі терапії, було пов'язано з більш кращим поліпшенням функції органів і меншою необхідністю у вазоактивних та/або інотропних агентах. Ці дані підтверджують необхідність більших, проспективних досліджень, що визначають показання, клінічні переваги та безпеку використання плазмаферезу у педіатричних пацієнтів із сепсисом [42, 59]. Дослідження вказують на те, що в спеціалізованих центрах терапевтичний плазмообмін можна проводити відносно безпечно у критично хворих дітей, ізольовано або в поєднанні з безперервною замісною нирковою терапією і екстракорпоральною мембранною оксигенацією. Результат у дітей, які потребують застосування плазмаферезу, є відмінним, проте виживаність зменшується в залежності від кількості органів, що мають недостатність [23, 55]. Не менш важливим є зміна вмісту клітин крові на тлі плазмаферезу, вважається, що з плазмою видаляються частково і формені елементи:

тромбоцити, лейкоцити, еритроцити [47], хоча одночасно терапевтичний плазмаферез використовується у випадку ТАМОФ (поліорганна недостатність, пов'язана з тромбоцитопенією) [55]. Так, за результатами ретроспективного когортного аналізу у пацієнтів з ТАМОФ виявлений позитивний зв'язок між використанням плазмаферезу і поліпшенням виживання, що підтверджує потенціал цієї терапії у дітей з тромбоцитопенією при поліорганній недостатності [55].

Пацієнти з сепсисом зазвичай не вмирають від інфекції як такої, а від переважної патологічної відповіді організму на неї. З огляду на те, що лікування обмежується стратегіями реанімації, протиінфекційними засобами і контролем джерела [48], не дивно, що інноваційні підходи, що змінюють переважну системну реакцію, вкрай бажані. Нові методи адсорбції останнім часом привертають велику увагу і можуть являти собою багатообіцяючий шлях для подальших досліджень. При важкому сепсисі і септичному шоці запальні і протизапальні реакції розвиваються одночасно, тому є ймовірність, що при використанні неселективних методів видалення шкідливих молекул, таких як плазмообмін, можуть видалятися і деякі корисні молекули [45], однак теоретичне обґрунтування для плазмаферезу виходить за рамки простого (безумовно, важливого) усунення циркулюючих шкідливих молекул [51, 62]. Обмін плазми пацієнта на здорову плазму може також замінити споживані захисні фактори, які важливі для підтримки мікроциркуляторного кровотоку (наприклад, ADAMTS13) і врівноваження проникності судин (наприклад, ангіопоеїтин-1). За останні 20 років було опубліковано близько 2000 звітів – в основному, звітів про випадки або серії випадків із застосуванням плазмаферезу при сепсисі [51, 53].

Доведено, що використання мембранного плазмаферезу має переваги перед дискретним плазмаферезом (менше пошкодження еритроцитів, менша тривалість процедури, більш швидке зменшення інтоксикації) [47, 58].

Таким чином, відсутність доказових досліджень із безпечності та ефективності плазмаферезу у дітей, відсутність науково обґрунтованих

показань до проведення екстракорпоральних методів детоксикації, зокрема – плазмаферезу, обумовлює актуальність дослідження особливостей лікування пневмоній з включенням у комплексну терапію плазмаферезу.

1.3 Проблема вибору стартової антибактеріальної терапії і мікробіологічний моніторинг

Систематичний огляд досліджень етіології позалікарняних пневмоній до появи нових кон'югатних вакцин підтвердив, що у розвинених країнах на початку 2000-х років *Streptococcus pneumoniae* був провідним бактеріальним патогеном. До інших розповсюджених бактерій, що пов'язані з позалікарняною пневмонією у дітей відносяться: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Слід зауважити, що пневмококова інфекція та інфекції, викликані *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* пов'язані з важкими і дуже важкими випадками позалікарняної пневмонії [63-65]. Близько 80 % дітей, що вмирають від пневмококової інфекції, мають пневмонію [66-69]. Найчастішими етіологічними агентами позалікарняної пневмонії, ускладненої некрозом легеневої тканини, є також *Streptococcus pneumoniae*, *MRSA* та лейкоцидин-стафілококова інфекція [7, 9]. У структурі вірусних причин переважав респіраторно-синцитіальний вірус, надалі – грип А і В, парагрип, людський метапневмовірус і аденовірус [70-73]. Метааналізи останніх років припускають зміну профілю патогенів за рахунок виникнення кон'югатних вакцин проти пневмококу та гемофільної інфекції, а також розвитку молекулярної діагностики вірусних інфекцій [64-65]. Однак деякі дослідження свідчать, що і досі залишається превалювати *Streptococcus pneumoniae* в етіологічній структурі, бо у багатьох країнах, що розвиваються, вакцини не введені або введені нещодавно [63]. Таким чином питання етіології позалікарняної пневмонії у сучасній медицині залишається недостатньо вивченим, тому що етіологічні патогени можуть значно відрізнятися в залежності від регіону, в тому числі від країни або міста. Слід наголосити, що

Всесвітня організація охорони здоров'я постійно звітує про проблеми антибіотикорезистентності, щороку в Європі помирає близько 25 000 хворих у зв'язку з полірезистентними інфекціями. Стійкі до метициліну штами *Staphylococcus aureus* також швидко розповсюджуються світом [70-73]. У дослідженні Lu Y. Y. et al. [74] резистентність *Streptococcus pneumoniae* до еритроміцину, тетрацикліну, кліндаміцину – вище 85 %; більше 50 % штамів *Staphylococcus aureus* резистентні до пеніциліну, еритроміцину, кліндаміцину; більше 60 % штамів *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae* виявлені з β -лактамазами розширеного спектру дії (БЛРС).

До одних з обов'язкових умов надійного знищення мікроорганізмів при терапії пневмонії відносяться наступні правила лікування антибіотиками:

1. здійснення вибору стартового антибактеріального препарату відповідно до ймовірного спектру збудників, характеру патологічного процесу, загального стану хворого, віку дитини [9];
2. своєчасність оцінки ефективності лікування: через 24-48 годин від початку емпіричної антибіотикотерапії [9, 70];
3. тривалість лікування антибактеріальними препаратами: при досягненні позитивного ефекту від емпіричної антибактеріальної терапії лікування нетяжкої пневмонії складає від 7 до 10 днів, за тяжкого перебігу пневмонії або при наявності ускладнень тривалість застосування АБП може перевищувати 14 днів [9, 70-75];
4. шлях введення АБП: пацієнтам, що лікуються амбулаторно, рекомендований пероральний шлях введення; парентеральне застосування АБП – у випадках неможливості прийому через рот (найчастіше через блювання) або за тяжкого стану пацієнта [9, 25].

Фахівці з Британського торакального товариства рекомендують призначати АБП дітям відразу після діагностування пневмонії [9, 25]. Водночас, фахівці Американського товариства дитячих інфекційних захворювань та Американського товариства спеціалістів інфекційних хвороб вважають, що немає необхідності у призначенні АБП дітям дошкільного віку з

позалікарняною пневмонією, бо в етіології хвороби у цьому віці переважають віруси [9, 70]. Відповідно до рекомендацій Американського товариства інфекційних захворювань дітей та спеціалістів Американського товариства інфекційних хвороб для емпіричної терапії типової позалікарняної пневмонії у дітей відділення інтенсивної терапії (де часто зустрічається пневмонія з ускладненнями та/або з полірезистентністю етіологічних мікроорганізмів) рекомендують призначати цефтріаксон у дозі 50-100 мг/кг на добу за два введення внутрішньовенно або цефтріаксон/сульбактам у дозі 50-70 мг/кг на добу за цефтріаксоном в один-два прийоми внутрішньовенно, додаткове призначення ванкоміцину у дозі 40-60 мг/кг на добу в три-чотири прийоми внутрішньовенно чи кліндаміцину в дозі 40 мг/кг на добу в три-чотири прийоми внутрішньовенно при підозрі на *MRSA*. Альтернативою є призначення левофлоксацину у дозі 16-20 мг/кг на добу в два прийоми дітям віком 6 міс.-5 років і 8-10 мг/кг на добу однократно дітям 5-16 років внутрішньовенно (максимально 750 мг на добу). При лікуванні атипових пневмоній рекомендують призначати азитроміцин (на додаток до β -лактамних АБП при сумнівному діагнозі). Альтернативи: кларитроміцин або еритроміцин, доксициклін дітям, що старше 7 років; левофлоксацин дітям, що досягли статевої зрілості, чи які не переносять макроліди [9, 70]. За іншими даними, використання макролідів і у виді монотерапії, і в комбінації з іншими АБП не підтверджується достовірними доказами [2], також необхідність в антимікоплазмовій антибактеріальній терапії виникає рідко [76].

Таким чином, застосування комбінованої антибактеріальної терапії є показаним при відсутності ефекту від стартової емпіричної АБТ, за тяжкого перебігу пневмонії або наявності ускладнень. При комбінованій антибактеріальній терапії АБП призначаються в такому режимі дозування, що створює терапевтичні концентрації [9].

Відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія» [77] ефект від антибактеріальної терапії оцінюється за наступними критеріями: при зниженні температури тіла менше

38 °C через 24-48 годин за неускладненої та через дві-чотири доби за ускладненого перебігу пневмонії на фоні покращення загального стану, поліпшення апетиту, регресування задишки, якщо на рентгенограмі органів грудної клітини патологічні зміни зменшуються або без негативної динаміки – повний ефект від антибіотикотерапії; при збереженні фебрильної температури тіла у зазначені вище терміни на фоні зменшення явищ токсикозу, покращення апетиту, відсутності прогресування рентгенологічних патологічних змін, зменшенні задишки – розцінюється як частковий ефект. Слід зауважити, що частковий ефект є характерним для деструктивної пневмонії або при метапневмонічному плевриті і не вимагає зміни АБП. Збереження фебрильної температури тіла на фоні погіршення загального стану і/або негативна рентгенологічна динаміка свідчить про відсутність ефекту від антибактеріальної терапії – необхідна зміна АБП [9, 77]. Час на оцінку ефекту від антибактеріальної терапії за іншими літературними джерелами може бути через 24 години, 36 годин, 48 годин та 72 години лікування [78]. Слід переоцінити лікування, якщо спостерігається збереження лихоманки через 48 годин після початку лікування, посилена робота дихання, або якщо у дитини дистрес чи ажитація [26]. Зазначають, що при ускладненій пневмонії з некрозом зазвичай немає адекватної відповіді на АБП, тому рекомендовані антибактеріальні препарати широкого спектру дії [6].

Стосовно позалікарняної пневмонії вірусного походження, то застосування протівірусних препаратів повністю виправдано у випадку грипу в перші 24-48 годин від початку захворювання. Початок протівірусної терапії через 48 годин може бути корисним лише у пацієнтів з тяжким перебігом грипу [70]. У дітей для лікування грипу можуть використовуватись осельтамівір, занамівір, амантадин, римантадін – препарати, що інгібують вірусну нейрамінідазу. Тривалість курсу протівірусної терапії становить 5 днів [9]. Дані Randolph A. G. свідчать про те, що у випадках грипу з коінфекцією *MRSA* необхідний другий анти-*MRSA* антибактеріальний препарат на додаток до ванкоміцину [79].

Спроба класифікації пневмонії в залежності від етіологічних ознак, враховуючи недостатність масової ідентифікації збудника, видається практично неможливою (від 33 % до 65 % результатів мікроскопії й посіву мокротиння з метою верифікації є негативними). Однак, не можна не зауважити різницю в етіології позалікарняної пневмонії у дітей залежно від віку. У віковій групі від 4 місяців до 5 років основними збудниками є віруси (в т.ч. респіраторно-синцитіальний), *Streptococcus pneumoniae* (> 90 %), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [1, 80-83]. Етіологічна діагностика позалікарняної пневмонії утруднена, особливо важко відрізнити бактеріальну від небактеріальної пневмонії [71, 84-87]. Мікробіологічні методи, що застосовуються, повинні включати: культуру крові, назофарингеальний секрет та/або мазки з носа для виявлення вірусу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та/або імунофлуоресценції, серологічні дослідження респіраторних вірусів в гострий період захворювання та у період реконвалесценції, виявлення мікоплазми та хламідіозу. Якщо є, плевральну рідину слід направити на мікроскопію, культуру, виявлення пневмококових антигенів та/або ПЛР. Виявлення сечового пневмококового антигену не слід проводити у дітей раннього віку [26].

За результатами клінічних досліджень відомо, що при невеликому рівні резистентності, ефективність антибактеріальної терапії при пневмонії не знижується та лікування стає неефективним, коли кількість резистентних штамів перевищує пороговий рівень [88-91]. Це є однією з основних причин розвитку ускладнень, особливо гнійних, які часто закінчуються летально [1, 92-95].

Аналіз мікробіологічних досліджень свідчить, що збудники захворювань відрізняються територіально та в залежності від профілю відділень, що вірогідно, може бути пов'язаним зі зміною лідоючих мікроорганізмів в результаті попереднього лікування, змін імунобіологічної реактивності та приєднання суперінфекції [31, 95-97].

1.4 Синдром ендогенної інтоксикації при позалікарняних пневмоніях: проблема визначення тяжкості перебігу захворювання

Від можливостей антитоксичних резервів організму залежить формування і тяжкість ендогенної інтоксикації. За умови достатнього рівня захисної та антитоксичної адаптації організму спостерігається відсутність клінічної маніфестації при наявності, вірогідно, прихованого чи латентного ендотоксикозу. При функціональній неспроможності антитоксичних систем організму, порушенні гуморальних, нейроендокринних, мембранопротекторних і інших захисних механізмів локальний інфекційний процес стає системним з вираженим синдромом ендогенної інтоксикації [98]. Ендотоксикоз, в свою чергу, сприяє подальшим порушенням у імунній системі та декомпенсації регуляторних систем зі зміною метаболізму і у відносно інтактних клітинах. Масивне вивільнення внутрішньоклітинних біологічно активних речовин з переважно вазоактивним спрямуванням поряд із некерованим збільшенням у судинному руслі та тканинах токсичних метаболітів може відіграти фатальну роль. Гіперпродукція активних форм кисню, потужних протеаз та оксиду азоту призводить й до ендотеліальної дисфункції, що є в основі патогенезу синдрому поліорганної недостатності [15, 99-100]. У генезі розвитку синдрому ендогенної інтоксикації виділяють окремо поняття токсемії та ендотоксикозу. Токсемія являє собою наявність в крові, а також позасудинно токсичних речовин у певній концентрації, в той час як ендотоксикоз – це закономірний наслідок впливу токсинів на системи і органи. Відповідно у діагностиці необхідно використовувати тести для визначення як токсемії, так і ендотоксикозу, що дозволить визначити тяжкість стану, спричиненої інтоксикацією. На даний момент залишається багато нез'ясованих питань стосовно синдрому ендогенної інтоксикації. Так, потребує удосконалення діагностика ендотоксикозу з визначенням можливих варіантів перебігу та розробкою науково доведених критеріїв ефективності методів детоксикації з подальшим визначенням лікувальної стратегії й тактики терапії [15, 98].

Ендотоксикоз призводить до порушення гомеостазу, в тому числі порушується баланс між показниками гуморального стресу і клітинного захисту організму, до яких відносяться: теплові шоківі білки, глюкоза, інсулін, кортизол, каталаза та ін. Теплові шоківі білки є первинними пом'якшувачами клітинного стресу, виконуючи функцію антиапоптотичних білків [99]. Отримані результати досліджень свідчать про те, що зменшення рівня білку теплового шоку-70 може посилити апоптоз в моделях клітин гіпоксії-реоксигенації в легенях [99]. Продукція надмірного рівня реактивних видів кисню в ендотелії судин є поширеним патофізіологічним шляхом при багатьох станах, включаючи гостру ішемію-реперфузію і запалення легень [100], тому актуальним є вивчення ролі антиоксидантних ферментів, одним з яких є каталаза [101]. Відомо, що хронічне запалення є однією з причин інсулінорезистентності [102]. Рівні інсуліну і глюкози взаємопов'язані з кортизолом, є маркерами стресу [103, 104] і вивчення особливостей їх участі в патогенезі гострого запалення також актуальні. Синтази оксиду азоту – це сімейство ізоформ, відповідальних за синтез потужного дилататора судин – оксиду азоту. Експресія індукованої NOS (iNOS) відбувається в умовах запалення і сприяє виробленню великої кількості оксиду азоту [105-106].

Традиційно активність запального процесу при пневмонії оцінюють шляхом визначення кількості лейкоцитів, за рівнем температури тіла, можливе використання С-реактивного протеїну в якості маркера тяжкості та ускладнень позалікарняної пневмонії [107-109]. Дані наукових досліджень свідчать, що універсальним біохімічним маркером гострої фази запалення є також прокальцитонін. Прокальцитонін і С-реактивний білок залишаються найбільш широко використовуваними біомаркерами бактеріального навантаження і запалення [110-111]. Однак оцінити ступінь структурних пошкоджень клітин і можливість адаптивно-захисних реакцій організму за динамікою їх змін в крові не можна [112].

Прокальцитонін, як один із маркерів бактеріальної інфекції, доцільно визначати для виявлення ступеня активності запалення у дітей з

позалікарняною пневмонією. З метою інтерпретації рівня прокальцитоніну у сироватці крові звичайно використовуються контрольні діапазони: рівень прокальцитоніну нижче 0,5 нг/мл розцінюється як нормальний, від 0,5 нг/мл до 2 нг/мл – помірний ризик розвитку важкої системної інфекції, понад 2 нг/мл і менше 10 нг/мл – високий ризик розвитку системної інфекції, а висока вірогідність тяжкого септичного шоку при рівні вище 10 нг/мл [113-115]. Зниження рівня прокальцитоніну є методом оцінки ефективності антибактеріальної терапії позалікарняних пневмоній у дітей [114-117].

Для виявлення тяжкості запальних процесів в організмі пацієнта використовуються інтегральні імунно-гематологічні індекси, серед яких найчастіше розраховують ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) [15, 98, 118-119]. Позитивною якістю індексів інтоксикації є можливість перевести показники гемограми в коефіцієнт, числову характеристику з відображенням ступеню інтоксикації та недостатності імунітету. ЛІІ підвищується за умови зниження кількості еозинофілів, підвищення паличкоядерних, сегментоядерних і юних нейтрофільних гранулоцитів, появи плазматичних клітин (реакція кровотворного паростка на запалення) або зниженні вмісту лімфоцитів та моноцитів (клітинних факторів гуморального імунітету та мононуклеарно-макрофагальної системи). ІЗЛ підвищується при активному запальному процесі та порушенні процесів імунологічної реактивності. ІЗЛ підвищується також за умов еозинопенії, що спостерігається у більшості пацієнтів із синдромом ендогенної інтоксикації та при підвищенні кількості паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів. Проте цей індекс не завжди відповідає важкості токсикозу й повинен використовуватися лише в комплексі з іншими технологіями спостереження за ендогенною інтоксикацією. З дослідження Єржанової Є. Г. відомо про те, що роль гемограми у діагностиці пневмонії не настільки значна, як це прийнято вважати, клінічні ознаки мають більшу діагностичну цінність [108].

Гіперлактатемія часто спостерігається в крові педіатричних хворих з сепсисом і септичним шоком. Однак механізм розвитку гіперлактатемії при цих станах неоднаковий. Якщо при сепсисі високий рівень лактату є наслідком гіперметаболізму, то при септичному шоці активність гліколізу обумовлена тканинною гіпоксією [120].

Багато дослідників дотримуються думки, що молекули середньої маси не є абсолютно шкідливими для організму. Цей клас речовин об'єднує поряд з токсичними продуктами й важливі регуляторні компоненти. З огляду на це, під час інтерпретації лабораторних даних про вміст молекул середньої маси у біологічних рідинах не слід вдаватися до категоричних тверджень про наявність ендотоксикозу, а оцінювати його вираженість в організмі з урахуванням результатів інших досліджень [15].

Досліджується значення інтерлейкіну-1, фактору некрозу пухлини α , інтерферону γ , інтерлейкіну-17, фактору росту ендотелію судин, хемокіну MSR1 у прогнозуванні розвитку ускладнень при позалікарняній пневмонії [121-124]. Так пропонується при збільшенні концентрації інтерлейкіну-1, фактору некрозу пухлини α і інтерферону γ в 1,5 і більше разів, діагностувати типовий перебіг позалікарняної пневмонії. При відсутності інтерлейкіну-1 і фактору некрозу пухлини α та збільшенні рівня інтерферону γ , інтерлейкіну-17, фактору росту ендотелію судин і хемокіну MSR1 в 1,5 і більше разів діагностується розвиток ускладнень у дітей з позалікарняною пневмонією [124]. Вивчаються у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією також прозапальні (інтерлейкін-6, інтерлейкін-8) та протизапальні (інтерлейкін-4, інтерлейкін-10) цитокіни, особливості протеїнограми для визначення запалення [124]. Рівень сироваткового фетуїну-А є корисним біомаркером тяжкості пневмококової інфекції у дітей, в тому числі з пневмоніями [125]. Метод діагностики пневмонії, ускладненої пневмонічним токсикозом у дітей раннього віку передбачає виявлення антибактеріальної пептид-нейтрофільної еластази у комплексі з КЛС [126].

Відомо, що у пацієнтів з пневмонією відбувається активація процесів перекисного окиснення ліпідів з утворенням вільних радикалів та перекисних сполук, що безпосередньо ушкоджують легеневу тканину і поглиблюють запальний процес в ній. Результати досліджень антиоксидантного статусу у пацієнтів з пневмонією тяжкого перебігу доволі неоднозначні як у категорії дітей, так і у категорії дорослих. При гіпоксії інгібується транспорт електронів у дихальному ланцюгу, гідролізуються фосфоліпіди у клітинних мембранах, виникає внутрішньоклітинний ацидоз, підвищується тканинна концентрація катехоламінів, порушуються регуляторні функції АТФ-синтезної системи, антиоксидантних клітинних систем, виявляється дисліпідемія, зниження показників церулоплазміну. Вищеперераховані патологічні механізми, в свою чергу, сприяють інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів [15, 127]. Також у пацієнтів з позаликарняною пневмонією відомо про збільшення рівня ендотеліну-1, ступінь зростання якого пропорційно залежить від тяжкості перебігу хвороби. Наприклад, за розвитку гнійних ускладнень пневмонії у крові виявляється підвищення рівню ендотеліну-1. Якщо після завершення курсу терапії пневмонії у дитини виявляється підвищений вміст ендотеліну-1 у крові, то це може призвести до хронізації патологічного процесу в легеневій тканині [128].

Діти з такими факторами ризику, як частота дихання більше 70 вдихів за хвилину, рахіт, порушення свідомості, діти, які не можуть пити, мають патологічні рентгенівські знімки грудної клітки або позитивну культуру крові, ймовірно, мають відстрочене відновлення або потребують зміни антибіотиків [25, 129-130]. Глобальна оцінка клінічного ступеня тяжкості та факторів ризику має вирішальне значення. До критеріїв важкого захворювання у дитини до 2 років належать: насичення киснем < 92 %, ціаноз; частота дихання більше 70 вдихів за хвилину; значна тахікардія щодо рівня лихоманки (значення дефіцитної тахікардії змінюються залежно від віку та температури [129-131]); тривалість капілярного наповнення > 2 с; утруднене дихання; переривчасті апное, дистанційні хрипи; відмова від годування; хронічні захворювання

(наприклад, вроджена хвороба серця, хронічна хвороба легень недоношеності, хронічні захворювання дихальних шляхів, що призводять до інфекції, такі як кістозний фіброз, бронхоектатична хвороба, недостатність імунітету) [25]. До особливостей важкого захворювання у дитини старшого віку (старші 2 років) належать: насичення киснем $< 92\%$, ціаноз; частота дихання більше 50 вдихів за хвилину; значна тахікардія для рівня лихоманки (значення дефіцитної тахікардії змінюються залежно від віку та температури [130-131]); тривалість капілярного заповнення > 2 с; утруднене дихання; дистанційні хрипи; ознаки зневоднення; хронічні захворювання (наприклад, вроджена хвороба серця, хронічна хвороба легень недоношених, хронічні захворювання дихальних шляхів, що призводять до інфекції, такі як кістозний фіброз, бронхоектатична хвороба, недостатність імунітету) [26]. При цьому є два основні сценарії, коли дитина, ймовірно, потребує прийому до реанімаційного відділення: коли пневмонія настільки значна, що у дитини розвивається виражена дихальна недостатність, яка потребує допоміжної вентиляції, та пневмонія, ускладнена септицемією. Основні особливості, що виявляють необхідність переведу до ВАІТ: недотримання рівня насичення киснем $> 92\%$ при фракційному вдихуваному кисні $> 0,6$; шок; підвищення частоти дихання й пульсу з клінічними ознаками важкого респіраторного дистрес-синдрому та виснаження, з підвищеною напругою артеріального вуглекислого газу або без; періодичне апное або нерегулярне дихання [26]. Також для визначення ступеня тяжкості пневмонії використовуються шкала тяжкості пневмонії у дітей за Fine et al. [9] та шкала PRESS (Pediatric Respiratory Severity Score) [132].

Сьогодні є доцільним впровадження в лабораторну діагностику позалікарняної пневмонії у дітей достовірних тестів, які дозволять об'єктивно оцінити активність запального процесу відповідно до тяжкості стану хворого та спланувати і оцінити лікувальну тактику захворювання [133-135]. Біомаркери і молекулярні реакції пацієнта на інфекцію наразі інтенсивно досліджуються, що сприяє більш глибокому розумінню етіопатогенезу пневмонії і прогнозу захворювання [136-138].

1.5 Резюме

Позалікарняна пневмонія у дітей продовжує характеризуватись значною захворюваністю і залишається однією з найпоширеніших серйозних дитячих інфекцій [139-141]. Хоча рівень смертності від позалікарняної пневмонії набагато нижче в економічно розвинених країнах, однак пневмонія, як і раніше, становить значну частку звернень до лікаря і госпіталізацій в країнах з високим рівнем доходів. Найвищий рівень звернення за медичною допомогою спостерігається у дітей віком до 2 років і знижується з віком в педіатричній популяції [142-145]. За статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України на гострі позалікарняні пневмонії в Україні щорічно хворіє близько 80 000 дітей [9]. Плазмаферез не відноситься до лікування першої лінії, основою терапії як і інших інфекцій є антибактеріальні препарати, консервативна детоксикаційна терапія [146-148], але у випадку пневмоній ускладненого перебігу базисної терапії може бути недостатньо [12, 149]. У лікарів відділень інтенсивної терапії часто виникає необхідність визначення, коли саме необхідно доповнити терапію екстракорпоральними методами детоксикації, але у світовій літературі відсутні чіткі критерії визначення необхідності у плазмаферезі. Ідентифікація причинних мікроорганізмів у дітей з позалікарняною пневмонією залишається постійною проблемою [150-151]. В більшості випадків антибактеріальна терапія призначається емпірично й знання місцевої епідеміології, структури резистентності до АБП є важливою платформою для поліпшення антибактеріальної терапії [9, 69-74].

Останнім часом посилюється пошук нових біомаркерів, за допомогою яких можливо прогнозувати ступінь тяжкості і реакцію-відповідь на лікування пневмонії [152-153]. Оптимальний діагностичний і терапевтичний підхід для ППУП залишається відкритим для досліджень [154]. Необхідність удосконалення менеджменту лікування пневмоній у дітей [155-156] обумовлює актуальність вивчення даної теми.

Матеріали розділу відображені в одній статті: [157].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Роботу виконано на клінічній базі кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету – відділенні анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради (м. Запоріжжя).

Дослідження включало проведення двох етапів. На першому етапі за клініко-лабораторними та інструментальними даними вивчалися особливості клінічних проявів у дітей з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу, а також методи їх лікування. Для реалізації цього етапу проведений ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих, які перебували на обстеженні та лікуванні в ВАІТ та ХД у період з 2001 року по 2016 рік. Ретроспективну групу дослідження склало 63 (52,94 %) хворих. На другому етапі вивчали вплив плазмаферезу на рівень маркерів стресу та захисту, бактеріальної інфекції у хворих на ППУП, вдосконалювали діагностично-лікувальний підхід. У проспективну групу дослідження за період з 2017 року по 2020 рік увійшли 28 (23,53 %) хворих та 28 (23,53 %) соматично практично здорових дітей (група контролю). Загалом проведений аналіз діагностики та лікування 91 хворого на позалікарняні пневмонії ускладненого перебігу.

Всі пацієнти були розподілені на п'ять груп: до основної ретроспективної групи 1 (n=39, 32,77 %) та до основної проспективної групи 3 (n=11, 9,24 %) увійшли пацієнти, яким у комплексі ІТ проводився дискретний плазмаферез, до ретроспективної групи порівняння 2 (n=24, 20,17 %) та до проспективної групи порівняння 4 (n=17, 14,29 %) – пацієнти, яким проводилася базисна ІТ. До контрольної групи 5 увійшли діти, що готувалися до планового оперативного втручання у хірургічному, урологічному відділеннях (соматично практично

здорові діти, $n=28$, 23,53 %). В основній групі 1 виділено дві підгрупи в залежності від віку дітей: 1А – діти раннього віку (1-3 роки), $n=18$, 1В – дошкільного віку (3-7 років), $n=21$; також аналогічно розподілена на підгрупи друга група: 2А ($n=11$) та 2В ($n=13$).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- 1) наявність позалікарняної пневмонії IV-V ступеню тяжкості (за шкалою тяжкості пневмонії у дітей, Fine et al., 1997) [9] бактеріальної і/або вірусної, і/або грибової етіології;
- 2) субкомпенсована та декомпенсована дихальна недостатність;
- 3) ускладнений перебіг позалікарняної пневмонії (легеневі ускладнення: деструкція, плеврит, пневмоторакс; позалегенові: септичний шок, синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові 1-2 ст., гіпоксична енцефалопатія, синусит, отит, пієлонефрит, менінгіт, остеомієліт);
- 4) вік від 1 року до 7 років;
- 5) час заповнення капілярів < 3 с перед проведенням еферентної терапії;
- 6) систолічний артеріальний тиск (АТс) $> 70+(\text{вік в роках}\cdot 2)$ мм рт. ст. перед проведенням еферентної терапії;
- 7) згода батьків на проведення запланованого виду терапії.

Критерії виключення з дослідження:

- 1) вік дітей менше 1 року та старші 7 років;
- 2) час заповнення капілярів ≥ 3 с перед проведенням плазмаферезу;
- 3) АТс $< 70+(\text{вік в роках}\cdot 2)$ мм рт. ст. перед проведенням еферентної терапії;
- 4) тромбоцитопенія менше 50 Г/л;
- 5) триваюча кровотеча або ризик кровотечі при виразковій хворобі шлунка у стадії загострення;
- 6) синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові 3-4 ст.;
- 7) набряковий синдром;
- 8) гіпопротеїнемія (загальний білок менше 40 г/л);

- 9) гострі нервово-психічні порушення;
- 10) термінальний стан;
- 11) відмова батьків дитини від участі у дослідженні.

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1. Проспективне дослідження було заплановане як моноцентрове, когортне, відкрите.



Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

У роботі дотримані принципи біоетики: основні положення Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р., GCP (1996 р.),

Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу Міністерства охорони здоров'я України № 281 від 01.11.2000 р. Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 11 від 26.11.2020 р.) із висновком про відповідність роботи вимогам морально-етичних норм біоетики.

В основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень інтенсивної терапії, клінічних, інструментальних та лабораторно-біохімічних і спеціальних методів дослідження хворих. Результати спостереження груп 1-4 оцінювалися при надходженні до ВАІТ (I етап), на першу (II етап), другу (III етап) доби базисної ІТ, у групах 1 і 3 – перед ПФ (IV етап), через добу після ПФ (V етап), через три доби після ПФ (VI етап), у групах 2, 4 – на третю та п'яту добу базисної ІТ (IV і V етапи), у контрольній групі – перед проведенням планового оперативного втручання.

Діагнози в усіх випадках установлені згідно Клінічних рекомендацій з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини [9] та Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 18 від 13.01.2005 р. [157].

Серед обстежених дітей з ПШУП було 49 хлопчиків (53,8 %) та 42 дівчаток (46,2 %). Розподіл хворих за статтю представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих на позалікарняні пневмонії ускладненого перебігу за віком (n=91)

Група \ Стать	1А		2А		1В		2В		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Хлопці	9	9,89	9	9,89	14	15,38	8	8,79	3	3,3	6	6,59
Дівчата	9	9,89	2	2,2	7	7,7	5	5,5	8	8,79	11	12,09
Всього	18	19,78	11	12,09	21	23,08	13	14,29	11	12,09	17	18,68

Підгрупи А і В зіставні статтю (відповідно $p=0,19$, χ^2 з поправкою Йетса=1,74 і $p=0,95$, χ^2 з поправкою Йетса=0,004), групи 3 і 4 – також ($p=0,98$, χ^2 з поправкою Йетса=0,001).

Середній вік пацієнтів у підгрупі 1А склав $24,17 \pm 1,39$ міс., у підгрупі 1В – $51,52 \pm 2,4$ міс., у підгрупі 2А – $28,82 \pm 1,22$ міс., у підгрупі 2В – $48,92 \pm 2,4$ міс., підгрупи А і В співставні за віком: відповідно $p=0,08$ і $p=0,5$. Середній вік дітей у групі 3 склав $38,64 \pm 2,13$ міс., у групі 4 – $49,53 \pm 2,15$ міс. ($p=0,17$). До групи контролю увійшли 28 дітей, що репрезентативні за віком (середній вік склав $41,57 \pm 1,79$ міс.) – соматично практично здорові без наявності гострих запальних бронхолегеневих захворювань: 24 (54,8 %) хлопчика та 4 (45,2 %) дівчат.

За локалізацією патологічного процесу підгрупи були співставні, як і за клініко-рентгенологічною формою (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих за локалізацією і клініко-рентгенологічною формою позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу в основній групі 1 і групі порівняння 2 ($n=63$)

Група		Група 1А	Група 2А	р	Група 1В	Група 2В	р
Ознака		(n=18)	(n=11)		(n=21)	(n=13)	
Локалізація	Однобічна	12 (66,7 %)	7 (63,6 %)	0,8	12 (57,1 %)	11 (84,6 %)	0,2
	Двобічна	6 (33,3 %)	4 (36,4 %)		9 (42,9 %)	2 (15,4 %)	
Клініко-рентгенологічна форма	Вогнищева	-	-	-	-	-	-
	Полісегментарна	13 (72,2 %)	6 (54,5 %)	0,3	15 (71,4 %)	8 (61,5 %)	0,42
	Лобарна	5 (27,8 %)	5 (45,5 %)		6 (28,6 %)	5 (38,5 %)	

Примітка. Значення надано у вигляді абсолютних значень та відсотків n (%).

У групі 3 у 72,7 % випадків – одностороння локалізація пневмонії, у групі 4 – у 70,5 % випадках, двостороння – відповідно у 27,3 % і 29,4 % випадків. За клініко-рентгенологічною формою також статистично значущих відмінностей не виявлено: полісегментарна пневмонія у 100 % випадків у групі 3 та у 76,7 % у групі 4 (χ^2 з поправкою Йетса=1,4, $p=0,24$), лобарна – відповідно у третині випадків в групі 4. Підгрупи А зіставні за ступенем тяжкості пневмонії при надходженні дітей до ВАІТ (χ^2 з поправкою Йетса=0,06, $p=0,8$), підгрупи В – також $p=1,0$ (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Розподіл хворих за ступенем тяжкості ППУП та кількістю ліжко-днів в основній групі 1 і групі порівняння 2 (n=63)

Група		Група 1А (n=18)	Група 2А (n=11)	p	Група 1В (n=21)	Група 2В (n=13)	p
Ступінь тяжкості при надходженні	4 ст.	17 (94,4 %)	11 (100 %)	0,8	26 (100 %)	24 (100 %)	1,0
	5 ст.	1 (5,6 %)	0		0	0	
Ступінь тяжкості заключна	4 ст.	8 (55,6 %)	10 (90,9 %)	0,03	10 (61,9 %)	11 (95,8 %)	0,03
	5 ст.	10 (44,4 %)	1 (9,1 %)		11 (38,1 %)	1 (4,2 %)	
Кількість ліжко-днів ВАІТ	у	12 (8; 16)	6 (4; 7)	0,05	11 (7; 14)	5 (3; 7)	0,03
Кількість ліжко-днів стаціонарі	у	24 (23-31)	17 (13-20)	0,01	31 (22-38)	20 (19-25)	0,03
Примітка 1. Значення кількості пацієнтів за ступенем тяжкості ППУП надані у вигляді абсолютних значень та відсотків n (%);							
Примітка 2. Показники кількості ліжко-днів надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).							

Заключна оцінка ступеню тяжкості пневмонії статистично значущо відрізнялась, більш тяжкий ступінь спостерігався у пацієнтів, які потребували проведення плазмаферезу. Таким чином в основній групі 1 виявлено відсутність або частковий недостатній ефект від базисної інтенсивної терапії, що призвело до більш тяжкого стану пацієнтів, довшого знаходження в відділенні інтенсивної терапії та в стаціонарі у порівнянні з другою групою, та необхідності проведення плазмаферезу. За кількістю летальних випадків підгрупи 1А і 2А, 1В і 2В статистично значущо не відрізнялися: відповідно $p=0,7$ (χ^2 з поправкою Йетса=0,15, у групі 1А два летальних випадка) і $p=1,0$ (летальних випадків нема). У групах 3 і 4 при надходженні до відділення інтенсивної терапії у всіх дітей тяжкість пневмонії відповідала четвертому ступеню. Заключна тяжкість пневмонії у 36,4 % випадків у групі 3 і в 5,9 % у групі 4 визначена як п'ятий ступінь (χ^2 з поправкою Йетса=2,41, $p=0,12$).

За розвитком ускладнень пневмонії спостерігались наступні особливості: статистично значущо частіше спостерігались деструктивні зміни в основній групі як у дітей раннього віку (χ^2 з поправкою Йетса=6,97, $p=0,009$, ВР=7,3, ДІ 1,01-53,26, ВШ=20,0, ДІ 1,85-216,1), так і дошкільного (χ^2 з поправкою Йетса=4,17, $p=0,04$, ВР=6,2, ДІ 0,83-46,2, ВШ=10,9, ДІ 1,1-108,4); спостерігалась тенденція до частішого зустрічання пневмотораксу в основній групі 1 у дітей раннього віку χ^2 з поправкою Йетса=2,8, $p=0,09$. За розвитком інших ускладнень (плеврит, септичний шок, синдром поліорганної недостатності, ДВЗ-синдром, отит, менінгіт, остемієліт) статистично значущих відмінностей не виявлено (табл. 2.4). У групі 3 в 36,4 % випадків спостерігалась деструкція легень, на відміну від групи порівняння 4, де не виявлено жодного випадку легеневої деструкції (χ^2 з поправкою Йетса=4,55, $p=0,03$). Плеврит ускладнив перебіг пневмонії в групі 3 у 90,9 % випадків, у групі 4 – в 52,9 % випадків ($p=0,07$). За частотою розвитку пневмотораксу, ДВЗ-синдрому, отиту групи 3 і 4 статистично значущо не відрізнялися. У дітей з ППУП переважно

виявляли ДВЗ-синдром 1-2 ст. – в 82,1 % випадків, 3-4 ст. – в 3,6 % випадків (n=28).

Таблиця 2.4 – Розподіл хворих за ускладненнями позалікарняних пневмоній в основній групі 1 і групі порівняння 2 (n=63)

Група		1А	2А	р	1В	2В	р
Ускладнення		(n=18)	(n=11)		(n=21)	(n=13)	
Легенево-плевральні	плеврит	12 (66,7 %)	8 (72,7 %)	0,94	16 (76,2 %)	9 (69,2 %)	0,93
	деструкція	12 (66,7 %)	1 (9,1 %)	0,009	10 (47,6 %)	1 (7,7 %)	0,04
	пневмоторакс	5 (27,8 %)	-	0,09	1 (4,8 %)	1 (7,7 %)	0,95
Позалегеневі	септичний шок	2 (11,1 %)	-	0,22	-	-	1,0
	отит	1 (5,6 %)	1 (9,1 %)	0,72	1 (4,8 %)	2 (15,4 %)	0,48
	остеомиєліт	2 (11,1 %)	-	0,22	-	-	1,0
	менінгіт	1 (5,6 %)	-	0,4	-	-	1,0
	СПОН	2 (11,1 %)	-	0,22	-	-	1,0
	ДВЗ-синдром 1-2 ст.	12 (66,7 %)	8 (72,7 %)		16 (76,2 %)	9 (69,2 %)	
	ДВЗ-синдром 3-4 ст.	2 (11,1 %)	-		-	-	1,0

Примітка. Показники надано у вигляді абсолютних значень та відсотків n (%).

Частина дітей отримувала АБТ до госпіталізації у ВАІТ (амбулаторно або в стаціонарі) і дещо меншій кількості пацієнтів призначалась АБТ у групі порівняння 2, ніж в основній групі 1, але статистично незначучо (табл. 2.5), за

видом призначених АБП також не виявлено значущих відмінностей. Пацієнти отримували АБП наступних груп антибіотиків: незахищені пеніциліни (НП), захищені пеніциліни (ЗП), цефалоспорини 1 покоління (ЦЕФ1), цефалоспорини 3-го покоління (ЦЕФ3), макроліди (МД), макроліди в комбінації з цефалоспоринами 3-го покоління (МД+ЦЕФ3), глікопептиди в комбінації з цефалоспоринами 4-го покоління (ГП+ЦЕФ4). У групі 3 статистично значуще частіше призначалися АБП до госпіталізації у ВАІТ (χ^2 з поправкою Йетса=6,34, $p=0,012$): так 72,7 % дітей з групи 3 отримували АБП амбулаторно (переважно макроліди – у 50 % випадків) і 17,6 % дітей з групи 4 (ЦЕФ 3 – у 66,7 % випадків, МД – у 33,3 %).

Таблиця 2.5 – Анамнестичні особливості дітей, хворих на позалікарняні пневмонії ускладненого перебігу (n=63)

Група		1А (n=18)	2А (n=11)	p	1В (n=21)	2В (n=13)	p	
Показник	Антибіотик до госпіталізації у ВАІТ	всього	5 (27,8 %)	3 (27,3 %)	0,69	5 (23,8 %)	1(7,8 %)	0,46
		ЗП	1 (5,6 %)	-	0,8	1 (4,8 %)	-	0,81
		НП	1 (5,6 %)	1 (9,1 %)	0,7	1 (4,8 %)	-	0,81
		ЦЕФ1	-	-	-	1 (4,8 %)	-	0,81
		ЦЕФ3	2 (11,1 %)	-	0,7	1 (4,8 %)	-	0,81
		МД	-	1 (9,1 %)	0,8	-	-	-
		МД+ЦЕФ3	1 (5,6 %)	-	0,8	1 (4,8 %)	1(7,8 %)	0,69
		ГП+ЦЕФ4	-	1 (9,1 %)	0,8	-	-	-
День захворювання до госпіталізації у ВАІТ		6 (5,5; 9,5)	5 (4; 12)	0,22	7 (5; 14)	7 (4; 13)	0,15	
Гострі інфекційні захворювання у попередні 3 міс.		6 (33,3 %)	3 (27,3 %)	0,58	11 (52,4 %)	8 (61,5 %)	0,39	
Примітка. Значення надані у вигляді абсолютних значень та відсотків n (%) і медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).								

Найпоширенішою супутньою патологією була анемія, що мала місце у 35 (55,6 %) пацієнтів ретроспективних груп, переважно – це анемія I ст. (88,6 %), але у дітей раннього віку з основної групи у 4 дітей (11,4 %) спостерігалась анемія II ст.

Таблиця 2.6 – Розподіл супутньої патології у дітей, хворих на позалікарняні пневмонії ускладненого перебігу в основній групі 1 і групі порівняння 2

Захворювання \ Група	1A (n=18)	2A (n=11)	p	1B (n=21)	2B (n=13)	p
Муковісцидоз	1 (5,6 %)	-	0,8	-	-	-
Анемія I ст.	8 (44,4 %)	7 (63,6 %)	0,23	9 (42,9 %)	7 (53,8 %)	0,59
Анемія II ст.	4 (22,2 %)	-	0,05	-	-	-
Білково-енергетична недостатність 2 ст.	-	-	-	1 (4,8 %)	1 (7,7 %)	0,95
Білково-енергетична недостатність 3 ст.	1 (5,6 %)	-	0,4	-	-	-
Вітамін Д-дефіцитний стан	3 (16,7 %)	-	0,13	-	-	-
Неврологічна патологія (епілепсія/гідроцефалія/аутизм)	-	3 (27,3 %)	0,13	3 (14,3 %)	1 (7,7 %)	0,34
Кардіопатія	-	-	-	1 (4,8 %)	-	0,33
Аномалія сечовивідної системи	-	-	-	1 (4,8 %)	-	0,33
Синдром Дауна	-	-	-	-	1 (7,7 %)	0,29
Вітряна віспа	1 (5,6 %)	-	0,4	-	-	-
Примітка. Показники надано у вигляді абсолютних значень та відсотків n (%).						

Поєднання двох і більше супутніх захворювань відмічено у 4 (4,4 %) хворих. Структура супутньої патології в групах 1 і 2 відображена у табл. 2.6. У групі 3 у трьох дітей (27,3 %) була анемія III ст., у одного пацієнта (9,1 %) – анемія II ст., у двох (18,2 %) – анемія I ст., білково-енергетична недостатність I ступеню – у двох випадках (18,2 %), ожиріння та аутизм – в одному випадку (9,1 %). В групі 4 – два випадки (11,8 %) імунодефіцитного стану. Слід зауважити, що серед померлих – діти з тяжкою хронічною патологією (легенева форма муковісцидозу, ожиріння+аутизм) та вітряною віспою.

Лікування з проведенням дискретного ПФ у комплексній ІТ проведено 50 (54,9 %) хворим. Переважно проводились 1-2 сеанси дискретного ПФ із загальним об'ємом заміненої плазми – 1 об'єм циркулюючої плазми (ОЦП). Так у групі 1А один сеанс плазмаферезу проводився у дев'яти випадках, 2 сеанси – у шести, 3 сеанси – одному пацієнтові, більше трьох – також одному, у групі 1В відповідно у шістнадцяти, п'яти випадках, жодного разу за 3 сеанси і більше трьох – в одному випадку. Статистично значущих відмінностей за кількістю проведених сеансів ПФ між підгрупами 1А і 1В не виявлено, як і за добою базисної ІТ, на яку проведений перший сеанс плазмаферезу ($p=0,32$): у підгрупі 1А – це третя доба з медіаною 3 (1; 4,5), у підгрупі 1В – близько другої доби з медіаною 2 (1; 3). У групі 3 у вісьми випадках (72,7 %) ПФ проводився за один сеанс, у трьох (27,3 %) – за два сеанси. Доба базисної інтенсивної терапії, на яку проведений перший сеанс плазмаферезу відповідала 2 (1; 3).

2.2 Методи втручань

2.2.1 Методика проведення дискретного плазмаферезу при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку

Плазмаферез призначався при відсутності достатнього ефекту від базисної інтенсивної терапії, а саме: збереження фебрильної температури,

відсутність зменшення задишки, кисневої залежності, негативна динаміка змін на рентгенограмі на фоні комбінованої антибактеріальної терапії. При проведенні плазмаферезу проводили дробну ексфузію крові з катетеризованої магістральної судини, найчастіше – доступ через підключичну вену. Ексфузія крові проводилась у контейнери для крові з антикоагулянтом: глюгіциром або гепарином у 0,9 % розчині натрію хлориду у співвідношенні до крові як 1:4. Розрахункова доза гепарину 2-4 Од/мл крові в залежності від наявності та ступеню гіперкоагуляції. За допомогою центрифуги або методом седиментації (за умови високого значення швидкості осідання еритроцитів) відокремлюють формені елементи крові від плазми. Центрифугування зі швидкістю 1500-2000 обертів за хвилину протягом 10 хвилин Об'єм ексфузії крові на один забір не повинен перевищувати 10 % об'єму циркулюючої крові (ОЦК) з розрахунку ОЦК: 70 мл/кг [158]. Надалі плазма, разом із циркулюючими в ній токсинами видаляється й заміщується свіжозамороженою плазмою (часткове заміщення може бути розчином альбуміну 5 %, переважно у старших дітей), а формені елементи реінфузуються. За сеанс плазмаферезу видаляють від 50 % до 80 % ОЦП, кількість необхідних сеансів індивідуалізується в залежності від характеру перебігу захворювання, рекомендований загальний об'єм видаленої та заміненої плазми – один об'єм циркулюючої плазми (плазмообмін). За один сеанс плазмаферезу для видалення 50 % об'єму циркулюючої плазми в середньому (з урахуванням ваги пацієнта та гематокриту) необхідно провести 5-6 ексфузій крові.

Перед сеансом плазмаферезу проводили заходи, спрямовані на профілактику гемодинамічних розладів, корекцію електролітних і білкових порушень. З метою поліпшення мікроциркуляції, більш повного виведення з тканин у кровоносне русло токсичних метаболітів, перед проведенням плазмаферезу створювали помірну гемодилуцію. В якості гемодилуєнтів використовували сольові або поліелектролітні розчини в об'ємі розрахованої однієї ексфузії крові, тобто до 10 % об'єму циркулюючої крові [159].

2.2.2 Методи базисної інтенсивної терапії при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку

Базисна інтенсивна терапія включала антибактеріальну терапію (емпірична, з урахуванням даних мікробіологічного моніторингу, клінічної картини, епідеміологічного анамнезу, надалі – за даними антибіотикограми і динаміки клініко-лабораторних показників).

Проводилась інфузійна терапія в рестриктивному режимі (поліелектролітні сольові розчини, розчин NaCl 0,9 %) з індивідуалізацією, урахуванням поточних витрат рідини, корекцією водно-електролітного балансу та КЛС. Серед колоїдів застосовувався розчин альбуміну 5 % при гіпопротеніемії та в одиничних випадках при проведенні ПФ з метою часткового заміщення об'єму видаленої плазми.

Симпатоміметики застосовувались при артеріальній гіпотензії, серед симпатоміметиків найчастіше використовувався допамін в ретроспективних групах, в проспективній групі в одному випадку виникла необхідність у симпатоміметиках – був використаний норадреналін. Отримували терапію симпатоміметиками (переважно допамін) 7 хворих з групи 1А (30,4 %): індекс інотропної підтримки Inotropic Score (IS)=4 у двох пацієнтів, IS=5 у трьох пацієнтів і IS більше 10 у двох пацієнтів короткочасно протягом доби, надалі IS дорівнював 6-7. У групі 1В 8 пацієнтів (34,8 %) отримували терапію симпатоміметиками: шість дітей з IS=4, одна дитина з IS=5 і одна дитина з IS до 10. Малі дози допаміну (4-5 мкг/кг/хв) використовувались також у комплексі із внутрішньовенним застосуванням ізосорбїду динітрату, доза 10 мкг/кг/хв – для корекції гемодинамічних порушень (низький артеріальний тиск). Тривалість застосування симпатоміметиків у дітей раннього віку склала 12 (6; 14) днів, у дітей дошкільного віку – 7 (6; 11) днів. У групах порівняння не використовувались симпатоміметики, препарати нітратів застосовували в одному випадку. Для зменшення легеневої гіпертензії при тяжкій бронхообструкції використовували інфузію ізосорбїду динітрату

внутрішньовенно через шприцевий інфузійний насос у дозуванні 10-20 мкг/кг/год. Легенева гіпертензія визначалась за даними ультразвукового дослідження при значенні середнього тиску в легеневій артерії більше 25 мм ртутного стовпчика.

Антикоагулянтні препарати призначались в профілактичній чи лікувальній дозі відповідно 100-150 Од/кг/добу гепарину внутрішньовенно кожні три години, в окремих випадках 200 Од/кг/добу.

Серед муколітиків переважно застосовувався амброксол, зважаючи на його участь у синтезі сурфактанту.

Одним з головних напрямків лікування була респіраторна терапія (оксигенотерапія зволеним киснем масочно/через назальні канюлі, ШВЛ). ШВЛ застосовувалась при декомпенсованій дихальній недостатності, що виникла у дев'яти пацієнтів (8 – з ретроспективної групи, 1 – з проспективної). Використовувались апарати ШВЛ «РО-6-03» (Красногвардеец, Союз Радянських Соціалістичних Республік) у 6 випадках (66,7 %), «Малютко» (Буревісник, Україна) в 1 випадку (11,1 %) в групі 1, «Raphael» (Hamilton Medical, Швейцарія) в 1 випадку (11,1 %) в групі 2, «Hamilton C-1» (Hamilton Medical, Швейцарія) в 1 випадку (11,1 %) в групі 3. ШВЛ в групі 3 – протективна вентиляція з індивідуалізацією параметрів вентиляції, використовувались режими як з контролем за об'ємом, так і з контролем за тиском, як примусова вентиляція, так і синхронізована періодична примусова вентиляція, застосовувалась прон-позиція. При вентиляції апаратом «РО-6-03» дихальний об'єм складав близько 10 мл/кг, тиск на вдиху від 22 см водного стовпчика до 38 см водного стовпчика, тиск в кінці видиху – 0-5 см водного стовпчика. При використанні апаратів «Малютко» та «Raphael» застосовували режим синхронізованої періодичної примусової вентиляції з контролем за об'ємом. Режим нормовентиляції змінювали на режим гіпервентиляції при гіпоксемії, що зберігалась.

Глюкокортикоїди призначались лише в окремих випадках коротким курсом (1-3 дні): при розвитку набряку легень, при сполученні пневмонії з тяжким бронхообструктивним синдромом.

В ряді випадків з метою замісної імунотерапії (в основній групі після проведення ПФ) призначали людський імуноглобулін G внутрішньовенно повільно 0,4 г/кг з ізотонічним розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:2 на протязі 3-4 діб через шприцевий інфузійний насос зі швидкістю 0,5 мл/хв.

Інгаляційна терапія включала розчин 0,9 % NaCl, при наявності бронхообструктивного синдрому – комбіновані бронхолітики (М-холіноблокатор з β_2 -адреноміметиком).

Всі пневмонії ускладненого перебігу лікувались під спостереженням хірурга: при потребі виконувались дренування плевральної порожнини, торакоскопія, плевральна пункція, санація інших інфекційних осередків (остеомієліт).

Виконувалась лікувально-діагностична фібробронхоскопія з санацією трахео-бронхіального дерева.

При явищах гострої ниркової недостатності проводились сеанси гемодіалізу.

Симптоматична терапія включала жарознижуючу, анальгетики та інше посиндромне лікування.

2.3 Методи дослідження

Комплексне клінічне обстеження пацієнтів зі збором скарг, анамнезу, оцінкою об'єктивного огляду, клініко-лабораторних і інструментальних даних проводилось згідно загальноприйнятих стандартів

Антропометричне дослідження. Всім обстежуваним пацієнтам виконувалось антропометричне дослідження з визначенням зросту (м) та маси тіла (кг).

Методика визначення площі поверхні тіла дитини. Площу поверхні тіла дитини визначали за загальноприйнятою номограмою. З'єднуючи показники росту (шкала I) і маси тіла (шкала III) прямою лінією, знаходять точку перетину на шкалі II, що відповідає значенню площі поверхні тіла (рис. 2.2).

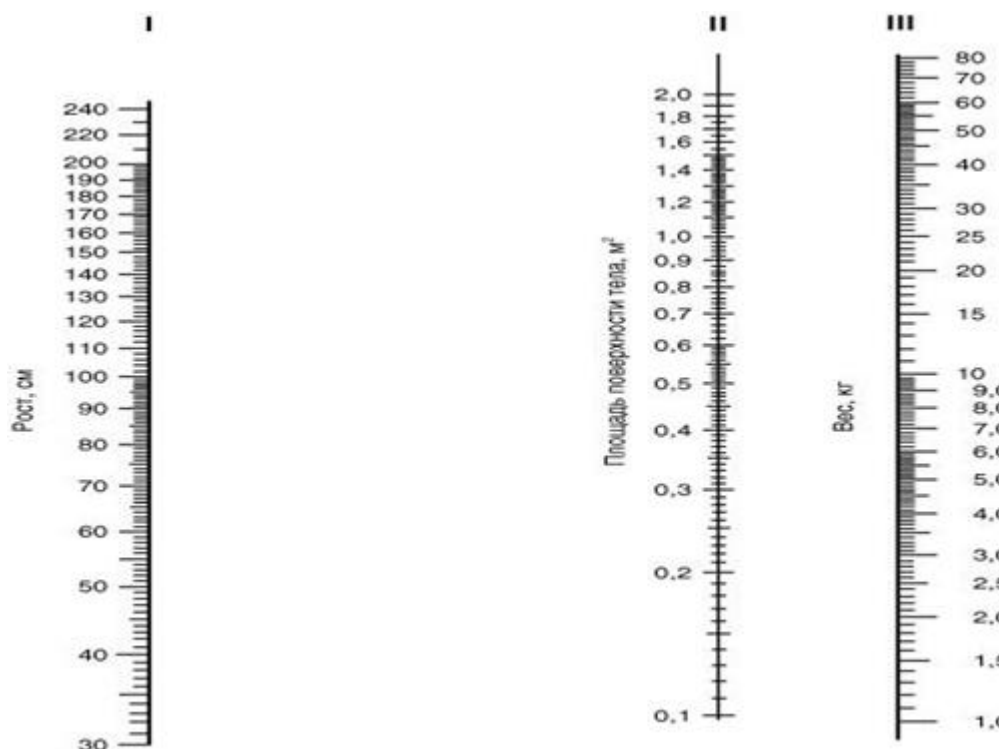


Рисунок 2.2 – Методика визначення площі тіла дитини [160]

Лабораторні методи дослідження. Загальноклінічні лабораторні методи дослідження включали загальний аналіз крові, біохімічні показники крові (глюкоза, фібриноген А в плазмі, протромбіновий час з підрахунком протромбінового індексу, АЧТЧ), показники КЛС та газів крові. Вищеперераховані аналізи виконувалися лабораторіями комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради. Специфічні лабораторні методи дослідження включали визначення: інсуліну, каталази, кортизолу, HSP70, iNOS, прокальцитоніну, що виконувались у Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету.

Методи дослідження рівня токсемії. Токсемія у пацієнтів досліджувалась за допомогою оцінки показників інтегральних імуно-гематологічних індексів у динаміці.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом Я. Я. (1941 р.) визначався за формулою 2.1 [15]:

$$\text{ЛІІ} = (4 \times \text{Мі} + 3 \times \text{Ю} + 2 \times \text{П} + \text{С}) \times \frac{\text{Пл} + 1}{\text{Лі} + \text{Мо}} \times (\text{Е} + 1), \text{ум. од.} \quad (2.1)$$

де Мі – рівень мієлоцитів, %;

Ю – рівень юних нейтрофілів (метамієлоцитів), %;

П – рівень паличкоядерних нейтрофілів, %;

С – рівень сегментоядерних нейтрофілів, %;

Пл – рівень плазматичних клітин, %;

Мо – рівень моноцитів, %;

Лі – рівень лімфоцитів, %;

Е – рівень еозинофілів, %.

Відомо, що ЛІІ може характеризувати реакцію системи крові і використовується у якості непрямой ознаки компетентності, реактивності імунної системи. Підвищення показників ЛІІ на фоні лейкопенії розглядається як ознака токсичного ушкодження кісткового мозку. Референтними значеннями ЛІІ є показники від 0,3 ум. од. до 1,5 ум. од. Значення ЛІІ до 3,0 ум. од. – сформований інфекційний процес, а у межах від 4,0 ум. од. до 9,0 ум. од. свідчить про значний мікробний компонент синдрому ендогенної інтоксикації. Большаков І. М. зі співавт. (1991 р.) градує ступені тяжкості ендогенної інтоксикації в залежності від рівня ЛІІ наступним чином: при ЛІІ до 2,0 ум. од. – легкий, 2,1-7,0 (ум. од.) – середній ступінь важкості, від 7,1 ум. од. до 12,0 ум. од. – важкий ступінь і при ЛІІ >12,1 ум. од. – термінальний ступінь важкості інтоксикації [15]. В той час як за даними П. І. Чупрова легкий ступінь інтоксикації виставляється тоді, коли показники ЛІІ коливаються в межах 1,3-2,0 (ум. од.), середній ступінь – коли ЛІІ коливається в межах

2,1-3,0 (ум.од.) і важку ступінь інтоксикації автор діагностує, коли ЛІ вище 3,0 ум. од.

При появі у хворого ознак алергізації ця формула не працює. У таких випадках потрібно використовувати варіанти формули Каль-Каліфа, ЛІ за модифікацією Костюченко О. Л. зі співавт. [15] – формула 2.2.

$$\text{ЛІ} = (0,1 \times \text{Лей} \times \text{Н}) / (100 - \text{Н}), \text{ум.од.} \quad (2.2)$$

де Лей – показник кількості лейкоцитів, тис./мкл;

Н – показник сумарної кількості нейтрофілів у %.

Ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ) за Г. А. Даштаянцем (1978 р.) [15], що використовується для оцінки важкості стану пацієнта розраховувався за формулою 2.3:

$$\text{ЯІІ} = \frac{\text{Мо} + \text{Ю} + \text{П}}{\text{С}}, \text{ум.од.} \quad (2.3)$$

де Мо – моноцити, %;

Ю – юні нейтрофіли (метамієлоцити), %;

П – паличкоядерні нейтрофіли, %;

С – сегментоядерні нейтрофіли, %.

При значенні ЯІІ 0,05-0,1 (ум. од.) стан пацієнта оцінюють як задовільний, якщо значення ЯІІ від 0,3 ум. од. до 1,0 ум. од. – стан оцінюють як середнього ступеню важкості, при показнику, що перевищує 1,0 ум. од. – як важкий.

Також визначався індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) за формулою А. Я. Любимової (1971 р.) – формула 2.4.

$$\text{ЛІ} = \frac{\text{Мі} + \text{Ю} + \text{п}}{\text{Мі} + \text{Ю} + \text{П} + \text{с}}, \text{ум. од.} \quad (2.4)$$

де Мі – мієлоцити, %;

Ю – юні нейтрофіли (метамієлоцити), %;

П – паличкоядерні нейтрофіли, %;

С – сегментоядерні нейтрофіли, %.

Типовим для токсемії є збільшення ІЗЛ більше 0,2 ум. од. [108-109].

Показники загального аналізу крові визначались за допомогою гематологічного аналізатору «Micros 60» (ABX Diagnostics, Японія).

Методи дослідження рівня гуморального стресу, клітинного захисту та бактеріальної інфекції. Проводилось визначення досліджуваних показників у сироватці крові методом імуно-ферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів реактивів ІФА в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету: рівень інсуліну – за допомогою Insuline ELISA (Monobind Incorporated, USA, REF 2425-300A, партія EIA-24K1F7), білок теплового шоку HSP70 – HSP70 ELISA kit (Enzo, LOT NO.: 02201818, NY), каталазу – за допомогою набору Catalase ELISA (Cloud-Clone Corp., USA, Lot: L181115154), прокальцитонін/procalcitonin (PCT) – Procalcitonin AccuBind^R ELISA Test System (REF 9225-300, LOT EIA-92K1F8, Monobind Incorporated, USA), Nitric Oxide Synthase 2, Inducible (iNOS, human NOS2) – Human NOS2/iNOS ELISA Kit (Catalog No: E-EL-H0753, Lot: Y7UFXH46HC, Elabscience Biotechnology Incorporated, USA), кортизол – Cortisol AccuBindTM ELISA Test System (REF 3625-300, LOT EIA-36K4H8, Monobind Incorporated, USA). Використовувався повноплашковий імуноферментний аналізатор «SIRIO S» (Seac, Італія). Рівень глюкози досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі «BIOSENC_line» (EKF-diagnostic GmbH, Германія). Взяття зразків сироватки для дослідження рівня кортизолу, глюкози, інсуліну проводилось натщесерце в ранковий час. Розраховувався індекс інсулінорезистентності за допомогою моделі оцінки гомеостазу Homeostasis model assessment (НОМА-IR) з використанням формули 2.5 [101]:

$$НОМА - IR = \left(\text{глюк. натщ.} \left(\frac{\text{мм}}{\text{л}} \right) \times \text{інс. натщ.} \left(\frac{\text{мкОд}}{\text{мл}} \right) \right) \div 22,5, \text{ ум. од. (2.5)}$$

де НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності Homeostasis model assessment;

глюк. натщ. – глюкоза натщесерце;

інс. натщ. – інсулін натщесерце.

Визначення показників кислотно-лужного стану, газового складу крові. Використовувались аналізатор газів крові «Eazy Blood Gaz» (Medica Corporation, USA), концентрація гемоглобіну венозної та артеріальної крові визначалась з використанням гемоглобінометру фотометричного «МініГЕМ-540» (Technomedica, Russia). Забір венозної крові здійснювався з центральної вени (через підключичний венозний катетер), артеріальної крові – з периферичної артерії (пункція променевої артерії).

Для визначення вмісту кисню в артеріальній (CaO_2) та венозній крові (CvO_2) використовували формулу 2.6 [161]:

$$Ca(v)O_2 = \frac{1,34 \times Hba(v) \times Sa(v)O_2}{100} + 0,0031 \times PaO_2 \quad (2.6)$$

де 1,34 – константа Гюфнера;

$Hba(v)$ – гемоглобін в артеріальній/венозній крові, г/100 мл;

$Sa(v)O_2$ – насичення гемоглобіну киснем в артеріальній або венозній крові у %;

0,0031 – коефіцієнт Бунзена;

PaO_2 – парціальний тиск кисню в артеріальній крові, мм рт. ст.

Для визначення артеріо-венозної різниці за киснем (ABP) використовували формулу 2.7:

$$ABP = CaO_2 - CvO_2, \left(\frac{мл}{л}\right) \quad (2.7)$$

де ABP – артеріо-венозна різниця за киснем;

CaO_2 – вмісту кисню в артеріальній крові, мл/100 мл;

CvO_2 – вмісту кисню в венозній крові, мл/100 мл.

Визначення показників коагулограми. Фібриноген у плазмі крові визначався хронометричним методом (за Клаусом) (коагулометр «TS4000», НТІ, США), визначення ПЧ, АЧТЧ у плазмі крові клоттинговим методом (коагулометр «TS4000», НТІ, США).

Інструментальні методи дослідження. З інструментальних методів дослідження використовувалися: трансторакальна ехокардіографія, обстеження приліжковим монітором пацієнта.

Ехокардіографія. Центральна гемодинаміка визначалась ехокардіоскопічно ультразвуковим сканером «Samsung Medison» (Samsung Medison Co. Ltd., Republic of Korea) в М-режимі. Положення пацієнтів під час дослідження було на спині. Проводили вимірювання ударного об'єму лівого шлуночка (за L. Teicholz).

Розраховувались показники центральної гемодинаміки – хвилиний об'єм крові (ХОК) за формулою 2.8 та серцевий індекс (СІ) за формулою 2.9 [161-162].

$$\text{ХОК} = \text{УО}(\text{мл}) \times \text{ЧСС} \left(\frac{\text{УД}}{\text{ХВ}} \right), \text{мл/хв} \quad (2.8)$$

де ХОК – хвилиний об'єм крові, мл/хв;

УО – ударний об'єм серця, мл;

ЧСС – частота серцевих скорочень, уд/хв.

$$\text{СІ} = \text{ХОК} \left(\frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ}} \right) \div \text{ППТ}(\text{м}^2) \quad (2.9)$$

де СІ – серцевий індекс, мл/хв/м²;

ХОК – хвилиний об'єм крові, мл/хв;

ППТ – площа поверхні тіла (м²).

Приліжковий монітор пацієнта. За допомогою приліжкового монітору «BSM-6701K» (Nihon Kohden, Японія) визначали респірацію (частоту дихань) імпедансним методом, температуру тіла на поверхні шкіри в аксиллярній ділянці – термісторним методом, ударний об'єм серця – з використанням технології esCCO, ЧСС, сатурацію кисню артеріальної крові – методом пульсоксиметрії, проводили неінвазивне вимірювання артеріального тиску. В ретроспективних групах для моніторингу вітальних показників використовувався приліжковий монітор пацієнта «UM-300» (UTAS, Україна).

Визначення транспорту кисню. На основі даних інструментальних і лабораторних досліджень розраховувались показники транспорту кисню за

наступними формулами: індекс доставки кисню (IDO_2) визначали як добуток серцевого індексу і вмісту кисню в артеріальній крові (CaO_2), індекс споживання кисню (ICO_2) розраховують як добуток серцевого індексу і артеріовенозної різниці за киснем; показник кисневого режиму (ПКР), що характеризує міру збалансованості тканинної доставки кисню і його споживання [159], обчислювали за формулою 2.10:

$$ПКР = IDO_2 \div ICO_2, \text{ум.од.} \quad (2.10)$$

де ПКР – показник кисневого режиму, ум.од.;

IDO_2 – індекс доставки кисню, мл/хв/м²;

ICO_2 – індекс споживання кисню, мл/хв/м².

В нормі киснева місткість крові складає 19 ± 3 мл кисню на 100 мл крові, індекс транспорту кисню – 600 ± 50 мл/хв/м², а індекс споживання кисню – в межах 135 ± 25 мл/хв/м² [161-162].

Оцінка ступеню тяжкості пневмонії. Ступінь тяжкості пневмонії визначався за шкалою тяжкості пневмонії у дітей [9] (табл. 2.8) з урахуванням вираженості клініко-лабораторних ознак [9] (табл. 2.9).

Таблиця 2.8 – Шкала тяжкості пневмонії у дітей за Fine et al. (1997 р.)

Ступінь тяжкості	Кількість балів
I	< 50
II	51-70
III	71-90
IV	91-130
V	> 130

Оцінка ступеню гемодинамічної підтримки. Індекс інотропної підтримки розраховувався за формулою 2.11 [163]:

$$IS = \text{доп.}(\text{мкг/кг/хв}) + \text{доб.}(\text{мкг/кг/хв}) + 100 \times \text{епінефр.}(\text{мкг/кг/хв}), \quad (2.11)$$

де IS – індекс інотропної підтримки (Inotropic Score), ум.од.;

доп. – доза допаміну, мкг/кг/хв;

доб. – доза добутаміну, мкг/кг/хв;

епінефр. – доза епінефрину, мкг/кг/хв.

Таблиця 2.9 – Індекс тяжкості пневмонії у дітей

Клінічні ознаки		Лабораторні ознаки	
Ознака	Бали	Ознака	Бали
Вік:		Лейкоцитоз	10
6 міс.-3 роки	15	Лейкопенія	20
3-15 років	10	Анемія	10
Супутні захворювання		pH<7,35	30
ВВС	30	Залишковий азот >11 мМоль/л	20
Гіпотрофія	10	Гематокрит <30 %	10
Патологія нирок	10	SaO ₂ <90 %	20
Імунодефіцитний стан	10	Кардіоваскулярні порушення	20
Порушення свідомості	20	Мультилобарна інфільтрація на рентгенограмі	15
Задишка	20	Септичний шок	40
Ціаноз	15	Плевральний ексудат	30
Біль в грудній клітині	10	Деструкція	50
Токсична енцефалопатія	30		
Температура тіла > 39 °С або < 36 °С	15		
Тахікардія	10		

Методика визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Бактеріологічні дослідження з визначенням чутливості мікроорганізмів проводились при надходженні (первинні дослідження), на третю, десятю доби знаходження у ВАІТ та ХД, надалі – кожні 7 днів – відповідно вторинні дослідження. Дослідження проводили у бактеріологічній лабораторії комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради з використанням стандартного диско-дифузійного методу визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, результати оцінювались згідно критеріїв EUCAST 2016. *MRSA* виявляли з використанням тесту з оксациліном або цефокситіном. Досліджували зразки із верхніх дихальних

шляхів (ВДШ) при супутніх захворюваннях носа і ротоглотки, а також для виявлення бактеріоносійства – зів, ніс, носоглотка; нижніх дихальних шляхів (НДШ) – трахео-бронхіальні змиви при бронхоскопії, внутрішня поверхня інтубаційної трубки, виділення дихальних шляхів (мокрота при відкашлюванні); плевральний пунктат; кров. Зразки з дихальних шляхів брали за стандартною методикою з використанням стерильних ватних тампонів (для виділень з носу), стерильних задньоглоткових тампонів (для матеріалу з носоглотки), зволжених ватних тампонів (для зіву), стерильного посуду/пробірок і/або транспортних пробірок для біологічних рідин з гелем та пластиковим аплікатором (JS, Medical Materials, China). Забір зразків крові здійснювали стерильним одноразовим шприцом за правилами асептики з подальшим засіванням у флакони з поживним середовищем (тіогліколове й подвійне). Аналізувались результати досліджень 490 зразків. Вірусологічне дослідження носоглоткових змивів проводились методом ІФА з визначенням антигенів вірусів (грип А, В, парагрип, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус, COVID-19) та ПЛР (зразків – 12).

2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Для статистичної обробки результатів дослідження використовувалась комп'ютерна програма Statistica 13.0 (StatSoft, USA, номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). В залежності від типу розподілу ознак, що досліджувались, використовувались параметричні чи непараметричні статистичні методи. Для визначення типу розподілу ознаки відповідно до закону нормальності розподілу застосовувались критерії Шапіро-Уїлка, Колмогорова-Смірнова та Лілієфорса. Кількісні дані, що відповідають закону нормальності розподілу, наведені як $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – стандартна похибка середнього арифметичного. Кількісні дані, що не відповідають закону нормальності розподілу, наведені як Me (Q25; Q75), де Me – медіана, Q25 – 25-ий перцентиль, Q75 – 75-ий перцентиль). Параметричні

статистичні методи, а саме t-критерій Ст'юдента для залежних і незалежних двох груп та параметричний дисперсійний аналіз в разі порівняння трьох незалежних груп застосовували до кількісних ознак, що відповідають нормальному типу розподілу. Статистичні непараметричні методи (U-критерій Манна-Уїтні у незалежних двох групах та критерій Вілкоксона у залежних двох групах, критерій Краскела-Уолліса при порівнянні трьох незалежних груп) використовувались для опису розподілу ознак, що відрізняються від нормального або при описі малих вибірок. Оцінка міжгрупових відмінностей якісних даних здійснювалась з використанням критерію χ^2 Пірсона (з поправкою Йетса за умови малої вибірки). Кореляційний аналіз застосовували для оцінки взаємозв'язків між показниками з розрахунком коефіцієнту кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) та Спірмена (r) (при розподілі, що відрізняється від нормального). Зв'язок між двома параметрами вважався сильним при значеннях коефіцієнта (r), що перевищує 0,7, середнім – при значенні r від 0,3 до 0,7, слабким – при значенні коефіцієнта 0,2-0,3. Використовувалась нелінійна модель статистичної логістичної регресії для аналізу зв'язку між якісною ознакою та кількісною. Аналіз взаємозв'язку між номінальними (бінарними) даними проводився з обчисленням коефіцієнту контингенції [164].

Розраховувались абсолютний і відносний ризику, шанси і відношення шансів, оцінювалась статистична значущість відношення ризиків для порівняння досліджуваних груп за частотою виявлення певного чинника ризику, виходячи зі значень 95 % довірчого інтервалу, розраховувались чутливість і специфічність діагностичного методу. Для визначення якості отриманої моделі прогнозування використовували ROC-аналіз (Receiver Operator Characteristic-аналіз) з визначенням показника AUC (Area Under Curve) – чисельного показника площі під ROC-кривою. При значенні площі 0,9-1 засвідчують відмінну якість моделі, при 0,8-0,9 – дуже добру, 0,7-0,8 – добру, 0,6-0,7 – середню, 0,5-0,6 – незадовільну [165].

Для прогнозування ймовірності появи досліджуваного результату в певний період часу (аналіз дожиття) використовувався метод Каплана-Майєра (Kaplan-Meier).

При рівні статистичної значущості $p < 0,05$ результати в дисертаційній роботі вважалися статистично значущими.

Матеріали розділу відображені в одних тезах: [166].

РОЗДІЛ 3.

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РОЗПОДІЛУ ПАТОГЕНІВ ТА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЯХ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО І ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

3.1 Клініко-мікробіологічні особливості розподілу патогенів при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку

Позитивні бактеріологічні/вірусологічні результати при надходженні пацієнтів до відділення інтенсивної терапії були виявлені у 61 випадку (67,0 %) – 176 штамів бактерій, 31 штамп грибів, атипових збудників не виявили, в одному випадку виявлена РНК вірусу грипу А, ще в одному – посмертно цитологічно та морфологічно вірус парагрипу. Причому у першій групі в 31 випадку, що складає 79,5 % і відповідно у другій групі у 11 випадках (45,8 %), відмінності статистично значущі ($p=0,01$, χ^2 з поправкою Йетса=6,1). Є тенденція до переважання патогенної флори у третій групі: χ^2 з поправкою Йетса=2,8, $p=0,09$, у групі 4 позитивні мікробіологічні дослідження в 9 (52,9 %) випадках, у групі 3 – в 10 (90,9 %) випадках. У переважній більшості зустрічались асоціації патогенів: так у 25,42 % випадків мікроорганізми виділені у виді монокультури, змішана флора зустрічалась у 74,58 % випадків. Слід зауважити: у випадках, коли етіологічно значимої мікрофлори виявити не вдалось, не можна виключити недосконалість бактеріологічних методів чи труднощі діагностики.

Виявлено, що в первинному мікробіологічному спектрі в підгрупі 1А грампозитивна флора переважає приблизно на 20 %: грампозитивні бактерії ідентифіковані у 62,06 % випадків із верхніх дихальних шляхів та в 57,14 % із нижніх дихальних шляхів, а грамнегативна флора – у 37,93 % та в 42,85 % випадків відповідно (табл. 3.1). Превалююча флора представлена аеробними коками. У ВДШ дітей віком 1-3 роки переважали стрептококи (31,43 %),

стафілококи (17,18 %), *Candida albicans* (15,71 %), у НДШ – стрептококи, стафілококи, представники роду *Haemophilus* (20,0 %), *Moraxella catarrhalis* (13,33 %). Серед стрептококів переважав пневмокок, що можна бачити на рис. 3.1. Серед стафілококів переважав *Staphylococcus aureus* (12,9 % з ВДШ, 12,5 % з НДШ від усієї кількості виявлених мікроорганізмів).

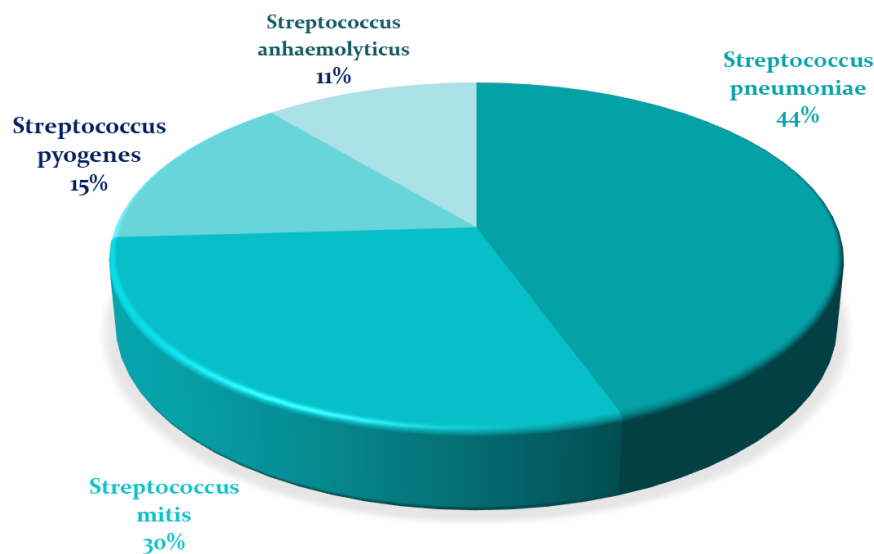


Рисунок 3.1 – Структура видів роду *Streptococcus*, що виділені з дихальних шляхів у дітей групи 1А

Грампозитивна флора у групі порівняння 2 дітей раннього віку склала 55 % випадків, грамнегативна – 45 % із верхніх дихальних шляхів (з нижніх дихальних шляхів не виявлено мікроорганізмів) (табл. 3.2), превалює *Streptococcus pneumoniae* (26,09 %) та *Candida spp.* (13,04 %), по 8,7 % у структурі зайняли *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus spp.*

Грампозитивна флора у підгрупі 1В із верхніх дихальних шляхів виявлена у 69,77 % випадків, грамнегативна – у 30,2 % випадків, з нижніх дихальних шляхів – відповідно у 71,4 % та в 28,57 % випадків. У ВДШ переважають стрептококи (*Streptococcus pneumoniae* – 13,73 %, *Streptococcus mitis* – 19,61 %, *Streptococcus pyogenes* – 7,84 %), гриби – 15,69 %, стафілококи (*Staphylococcus aureus* – 5,88 %, *Staphylococcus epidermidis* – 1,12 %).

Staphylococcus haemolyticus – 3,92 %), *N. mucosae/porflava/sicca* й *Moraxella catarrhalis* по 7,84 %. У нижніх дихальних шляхах за частотою виявлення превалює пневмокок – 50 % від усієї флори, надалі йдуть *Streptococcus mitis* та *Moraxella catarrhalis*, що виявлені по 14,29 %, гриби – у 12,5 %, інші мікроорганізми зустрічались одинично. Первинна структура розподілення мікроорганізмів із верхніх дихальних шляхів у дітей віком 1-7 років з ППУП груп 1 і 2 представлена на рис. 3.2.

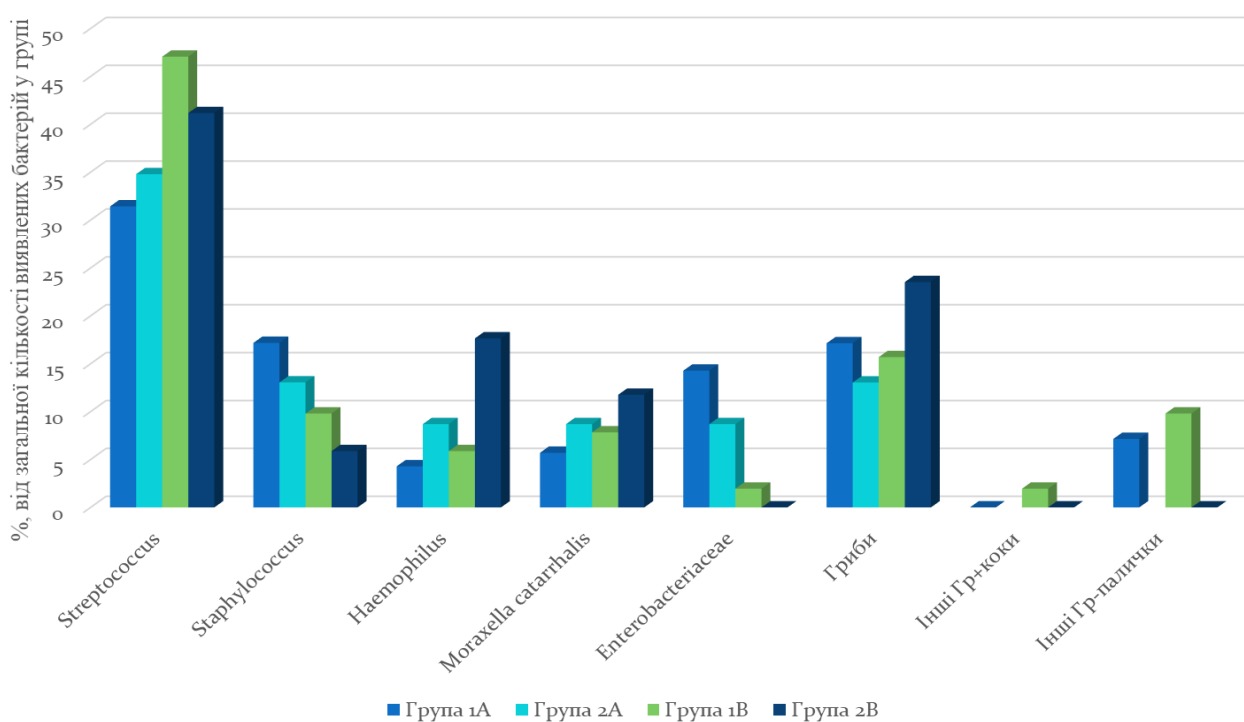


Рисунок 3.2 – Первинна структура мікроорганізмів із верхніх дихальних шляхів у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу груп 1 і 2

Грампозитивна флора в групі 2В із верхніх дихальних шляхів виявлена у 61,54 % випадків, грамнегативна – у 38,46 % випадків, з НДШ – 100 % грамнегативна флора. У верхніх дихальних шляхах переважали стрептококи (*Streptococcus pneumoniae* – 35,29 %, β -гемолітичний стрептокок не групи А, В – 5,88 %), приблизно у чверті випадків було виявлено гриби *Candida albicans* (23,53 %), дещо менше – *Haemophilus influenzae* (17,65 %), *Moraxella* та

Staphylococcus aureus відповідно виявлені у 11,65 % та 5,88 % випадків (табл. 3.3, табл. 3.4). З нижніх дихальних шляхів були виділені лише три штами мікроорганізмів – стрептококи (*Streptococcus pneumoniae* – 66,67 %, *Streptococcus viridans* – 33,33 %).

Таблиця 3.1 – Первинний спектр грампозитивних бактерій дихальних шляхів дітей раннього віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу груп 1 і 2

Мікроорганізм	Група 1А, ВДШ	Група 1А, НДШ	Група 2А, ВДШ	Група 2А, НДШ
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (12,86 %)	2 (12,5 %)	2 (8,7 %)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (14,29 %)	2 (12,5 %)	7 (26,09 %)	-
<i>Streptococcus mitis</i>	6 (8,57 %)	3 (18,75 %)	1 (4,35 %)	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4 (5,71 %)	0	0	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (2,86 %)	0	0	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (1,43 %)	0	0	-
β-гемолітичний стрептокок не групи А, В	0	0	1 (4,35 %)	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	1 (4,35 %)	-
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	2 (2,86 %)	1 (6,25 %)	0	-
<i>Streptococcus viridans</i>	0	1 (6,25 %)	0	-
Примітка. Показники надано у вигляді абсолютних значень та відсотків n (%)				

У групі 3 із ВДШ грампозитивні штами виявлені у 50 %, грамнегативні – у 33,3 %, гриби – у 11,1 %, а також – 1 штаму вірусу грипу А (5,6 %). *Streptococcus pneumoniae* зустрічався у ВДШ в 33,3 % випадків грампозитивних штамів, *Staphylococcus aureus* – у 44,4 %, β-гемолітичний стрептокок не групи А, В і

Streptococcus pyogenes – одиничні випадки (по 11,1 %). Грамнегативна флора представлена *Moraxella catarrhalis* у 5,56 % виділених штамів, *Acinetobacter baumannii* – 5,56 %, *Pseudomonas spp.* – у 5,56 %, *Klebsiella pneumoniae* – у 5,56 %, *Enterobacter cloacae* – у 11,1 %. З НДШ у всіх випадках – лише грампозитивна флора, переважно виявляли *Streptococcus pneumoniae* (80 %).

Таблиця 3.2 – Первинний спектр грамнегативних бактерій та мікотичної флори дихальних шляхів дітей раннього віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу груп 1 і 2

Мікроорганізм		Група 1А, ВДШ	Група 1А, НДШ	Група 2А, ВДШ	Група 2А, НДШ
Гр (-) палоч ки	<i>Enterobacter spp.</i>	5 (7,14 %)	0	2 (8,7 %)	-
	<i>Corynebacterium pseudodiphthericum</i>	1 (1,43 %)	1 (6,25 %)	0	-
	<i>Pseudomonas spp.</i>	2 (2,86 %)	0	0	-
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (5,71 %)	0	1 (4,35 %)	-
	<i>Acinetobacter spp.</i>	2 (2,86 %)	0	1 (4,35 %)	-
	<i>Escherichia coli</i>	1 (1,43 %)	0	1 (4,35 %)	-
Аероб ні Гр (-) коки	<i>Haemophilus influenzae/parainfluenzae</i>	3 (4,29 %)	3 (18,75 %)	2 (8,7 %)	-
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	4 (5,71 %)	2 (12,5 %)	2 (8,7 %)	-
Гриби	<i>Candida spp.</i>	12 (17,14 %)	1 (6,25 %)	3 (13,04 %)	-
Примітка. Показники надано у вигляді абсолютних значень та відсотків n (%)					

У групі 4 із ВДШ грампозитивні штами виявлені у 53,3 %, грамнегативні – у 26,7 %, гриби – у 20 %, причому *Streptococcus pneumoniae* зустрічався у ВДШ в

100 % випадків грампозитивних штамів. Грамнегативна флора представлена *Moraxella catarrhalis* у 13,3 % виділених штамів, *Escherichia coli* – у 6,67 %, *Enterobacter cloacae* – у 6,67 %. У НДШ також превалювали грампозитивні мікроорганізми (виявлені в 71,4 % випадків), що були представлені *Streptococcus pneumoniae* (60 %) і *Streptococcus viridans* (40 %). Відповідно грамнегативна флора (*Neisseria spp.*) визначена у 14,3 %, як і частота виявлення грибів (*Candida albicans*) – 14,3 %.

Таблиця 3.3 – Первинний спектр грампозитивних бактерій дихальних шляхів дітей дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу груп 1 і 2

Мікроорганізм	Група 1В, ВДШ	Група 1В, НДШ	Група 2В, ВДШ	Група 2В, НДШ
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (5,88 %)	0	1 (5,88 %)	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (13,73 %)	7 (43,75 %)	7 (35,29 %)	2 (66,67 %)
<i>Streptococcus mitis</i>	10 (19,61 %)	2 (12,5 %)	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4 (7,84 %)	1 (6,25 %)	0	0
β-гемолітичний стрептокок не групи А, В	1 (1,96 %)	0	1 (5,88 %)	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2 (3,92 %)	0	0	0
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	2 (3,92 %)	0	0	0
<i>Streptococcus viridans</i>	0	1 (6,25 %)	0	1 (33,33 %)
<i>Enterococcus furans</i>	1 (1,96 %)	0	0	0
Примітка. Показники надано у вигляді абсолютних значень та відсотків n (%)				

Мікроорганізми родів *Pseudomonas* та *Acinetobacter* є нечастими причинами позалікарняних пневмоній і були виявлені у 2,89 % хворих, тому виявити фактори ризику цих інфекцій неможливо за рахунок малої кількості спостережень.

Таблиця 3.4 – Первинний спектр грамнегативних бактерій та мікотичної флори дихальних шляхів дітей дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу груп 1 і 2

Мікроорганізм	Група 1В, ВДШ	Група 1В, НДШ	Група 2В, ВДШ	Група 2В, НДШ
<i>Enterobacter spp.</i>	0	0	0	0
<i>Corynebacterium pseudodiphthericum/amycolatum</i>	1 (1,96 %)	1 (6,25 %)	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,96 %)	0	0	0
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	0	0	0
<i>N. mucosae/porflava/sicca</i>	4 (7,84 %)	1 (6,25 %)	0	0
<i>Haemophilus influenzae/parainfluenzae</i>	3 (5,88 %)	0	3 (17,65 %)	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4 (7,84 %)	2 (12,5 %)	2 (11,76 %)	0
<i>Candida spp.</i>	7 (13,73 %)	1 (6,25 %)	4 (23,53 %)	0
Рід Аспергил	0	1 (6,25 %)	0	0
Дріжджоподібні (не Кандіда)	1 (1,96 %)	0	0	0
Примітка. Показники надано у вигляді абсолютних значень та відсотків n (%)				

У розподіленні бактеріальних патогенів за віком виявлені статистично значущі відмінності лише за сімейством *Enterobacteriaceae*, що частіше зустрічались у дітей віком 1-3 роки ($\chi^2=9,26$, $p=0,003$) і тенденція до переважання частоти зустрічаємості золотистого стафілококу у дітей 1-3 років

($\chi^2=3,21$, $p=0,07$), за іншими мікроорганізмами відмінностей не має: *Streptococcus pneumoniae*, $p=0,39$; *Moraxella spp.*, $p=0,62$; *Haemophilus influenzae*, $p=0,62$; *Streptococcus pyogenes*, $p=0,50$; *Streptococcus mitis*, $p=0,3$ та гриби, $p=0,77$.

Таблиця 3.5 – Результати мікробіологічних досліджень матеріалу з дихальних шляхів при тривалому перебуванні дітей груп 1 і 2 у відділенні інтенсивної терапії

Мікроорганізм	Група 1А	Група 1В	Група 2А	Група 2В
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (4,55 %)	0	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (9,1 %)	2 (8,33 %)	0	0
<i>Streptococcus mitis</i>	7 (31,85 %)	3 (12,5 %)	0	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2 (9,1 %)	1 (4,17 %)	0	0
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	1 (4,55 %)	1 (4,17 %)	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	2 (8,33 %)	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (4,55 %)	1 (4,17 %)	0	0
<i>Enterococcus furans</i>	0	1 (4,17 %)	0	0
<i>Pseudomonas spp.</i>	3 (13,64 %)	3 (12,5 %)	0	0
<i>Acinetobacter spp.</i>	3 (13,64 %)	2 (8,33 %)	0	0
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (4,55 %)	1 (4,17 %)	0	1 (100 %)
<i>N. porflava/mucosae</i>	0	2 (8,33 %)	0	0
<i>Moraxella oescens</i>	0	1 (4,17 %)	0	0
Гриби	1 (4,55 %)	3 (12,5 %)	2 (100 %)	0
<i>Corynebacterium xerosis</i>	0	1 (4,17 %)	0	0
Примітка. Показники надано у вигляді абсолютних значень та відсотків n (%)				

З крові в групі 1А у двох випадках (11,1 %) виявлені бактерії – *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus haemolyticus*, в групі 1В – також у двох випадках (9,5 %), виділені *Staphylococcus haemolyticus* і *Streptococcus pneumoniae*, у групі 2 із зразків крові не виявлені мікроорганізми, а у групі 4 в одному випадку (5,9 %) – *Streptococcus pneumoniae*. Відмінності між основними групами і групами порівняння статистично незначущі.

При аналізі вторинних мікробіологічних досліджень виявлено, що в основних групах було виділено 49 штамів мікроорганізмів (24 – у підгрупі 1А та 24 – у підгрупі 1В, 1 – в групі 3), що є втричі меншим у порівнянні з результатами досліджень при надходженні пацієнтів у ВАІТ, а у групах порівняння – тільки два штами, що свідчить про ефективність АБТ. При вторинних мікробіологічних дослідженнях зразків крові бактерій не виявлено, що також підтверджує ефективність терапії.

Було визначено, що за тривалого перебування дітей у ВАІТ грамнегативна флора більше ніж у половині випадків представлена мікроорганізмами родів *Pseudomonas* та *Acinetobacter* – у підгрупі 1А вони склали 60,0 %, у підгрупі 1В – 62,5 %, що є характерним для нозокоміальної флори, відмінності у порівнянні з результатами при надходженні статистично значущі: $\chi^2=21,89$, $p<0,001$; серед інших грамнегативних організмів – *Neisseria spp.* та *Moraxella spp.*

Серед грампозитивних мікроорганізмів при тривалому перебуванні дітей у ВАІТ (табл. 3.5) залишається переважати сімейство стрептококів (превалює *Streptococcus mitis* – 29,6 % у підгрупі 1А, 14,29 % – у підгрупі 1В, *Streptococcus pneumoniae* відповідно – 8,33 % та 9,5 %), стафілококи – 16 % та 8,33 % у підгрупах 1А та 1В, ентерококи у підгрупі 1В – 8,3 %. Виявлено 11 штамів полірезистентних мікроорганізмів, причому 4 з них (36,36 %) – це внутрішньогоспітальні представники роду *Pseudomonas* та *Acinetobacter*; 3 штами *Streptococcus mitis* (27,27 %), і по одному штаму (9,09 %) *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Moraxella spp.*, *Staphylococcus epidermidis*.

3.2 Клініко-мікробіологічні особливості чутливості до антибактеріальних препаратів виявлених мікроорганізмів при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку

За результатами аналізу антибіотикограм виявлено, що в усіх групах дослідження *Streptococcus pneumoniae* первинно був стовідсотково чутливий до більшості антибактеріальних препаратів (захищених пеніцилінів, а саме до амоксиклаву, піперациліну/тазобактаму), цефалоспоринів 1-го (цефазоліну), 2-го (цефуроксіму, цефокситіму), 3-го (цефотаксіму, цефтріаксону, цефтазидіму), 4-го покоління (цефепіму), глікопептидів (ванкоміцину), оксазолідинонів (лінезоліду), фторхінолонів (офлоксацину, левофлоксацину) та карбапенемів (іміпенему, меропенему, ертапенему), окрім незахищених пеніцилінів (бензилпеніциліну, оксациліну, ампіциліну), макролідів (еритроміцину, кларитроміцину, азитроміцину) та лінкозамідів (лінкоміцину, кліндаміцину), що відображено на рис. 3.3. Так, чутливість мікроорганізмів до незахищених пеніцилінів у групі 1 склала від 69,23 % до 71,43 %, у групі 2 – від 60 % до 80 %, до макролідів – від 57,14 % до 85,71 % і від 71,43 % до 83,33 %, лінкозамідів – від 72,73 % до 84,62 % і від 83,33 % до 85,71 % відповідно. У групі 3 чутливість *Streptococcus pneumoniae* до незахищених пеніцилінів – 25 %, до макролідів – 50 %, до лінкозамідів – 50 %, у групі 4 відповідно: 55,55 %, 55,55 % і 66,67 %.

Staphylococcus aureus у підгрупах 1В, 2А, 2В та 3 мав стовідсоткову чутливість до всіх груп досліджуваних антибактеріальних препаратів. У групі 1А *Staphylococcus aureus* виявив чутливість від 80 % до 90 % до цефалоспоринів 1-го, 3-го покоління (цефтазидим), макролідів, лінкозамідів і аміноглікозидів, до інших груп антибактеріальних препаратів – 100 % чутливості. У групі 4 *Staphylococcus aureus* не виявлений. *Streptococcus mitis* виявляв резистентність до незахищених пеніцилінів (ампіцилін, оксацилін, пеніцилін), макролідів (азитроміцин, але не до кларитроміцину), лінкоміцину – чутливість склала від 40,0 % до 75,0 %.

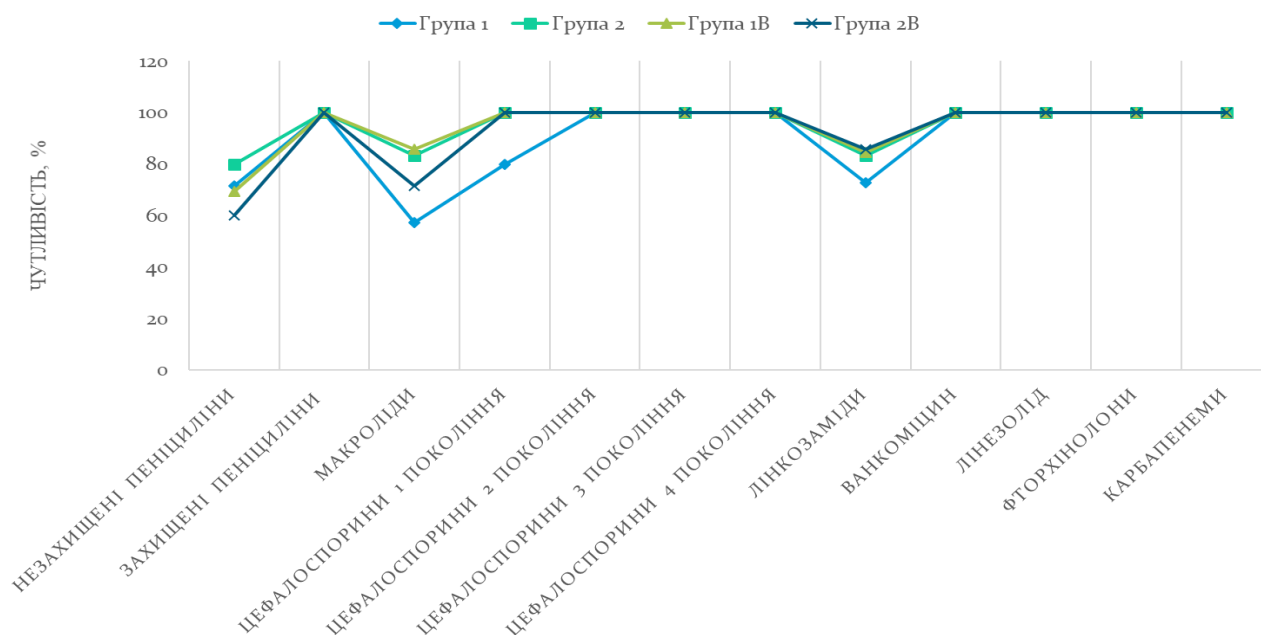


Рисунок 3.3 – Первинна чутливість пневмококу до антибіотиків у дітей раннього і дошкільного віку з ускладненими пневмоніями

Достатню чутливість *Streptococcus mitis* виявив до цефалоспоринів 3-го покоління – від 77,78 % до 87,5 % через випадки резистентності до цефтазидиму, але не до цефтріаксону. До ванкоміцину та фторхінолонів стовідсоткова чутливість. Інші грампозитивні коки (*Streptococcus anhaemolyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, β -гемолітичний стрептокок не групи А, не групи В, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus furans*) найбільшу резистентність виявили до макролідів – 52,4 % бактерій резистентні, одиничні випадки резистентності до офлоксацину, ампіциліну, кліндаміцину, а також 4 мікроорганізми (2 штами *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus furans*, *Enterococcus faecalis*) виявили полірезистентність.

При дослідженні антибіотикочутливості мікроорганізмів роду *Haemophilus* виявлена нечутливість до макролідів і цефалоспоринолу 1-го покоління у групі 1, у групі 2 – резистентність не виявлена до жодного з антибактеріальних препаратів. Чутливість виявлена до пеніцилінів, цефалоспоринів 2-го, 3-го, 4-го поколінь, аміноглікозидів, фторхінолонів, карбапенемів. У *Moraxella catarrhalis* виявлена

чутливість до більшості антибіотиків (амоксиклаву, цефалоспоринів поколінь 2-4, аміноглікозидів, фторхінолонів, карбапенемів), окрім макролідів (у групі 2B), цефазоліну (у групі 1A) та ампіциліну (у групах 1A та 2B). У мікроорганізмів із сімейства *Enterobacteriaceae* у 21,43 % випадках фенотипично були виявлені БЛРС з асоційованою резистентністю до гентаміцину та стовідсотковою чутливістю до карбапенемів, фторхінолонів, амікацину, нетілміцину. Інші грамнегативні палички (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Corynebacterium pseudodiphthericum/amycolatum*) у 16,67 % випадків виявилися резистентні до цефалоспоринів 3-го покоління, до інших класів АБП (захищених пеніцилінів, цефалоспоринів 4-го покоління, аміноглікозидів, фторхінолонів, карбапенемів) – стовідсоткова чутливість.

Полірезистентні бактерії у групі 1 були виявлені у 7 пацієнтів (17,95 % від загальної кількості хворих) – 14 штамів, тоді як у другій групі – не виявлено, у групі 3 – три штами у двох пацієнтів (18,2 % від загальної кількості хворих), у групі 4 – три штами у трьох пацієнтів (17,65 % від загальної кількості хворих). Виявлений наступний фактор ризику MDR-інфекції: наявність гострих інфекційних захворювань у попередні 3 міс. (ВШ=15,94, ДІ 2,9-78,47; ВР=3,56, ДІ 2,14-5,92; Sp=77,0 %, Se=82,0 %), в свою чергу наявність хронічних супутніх захворювань (неврологічної патології, вітамін Д-дефіцитного стану, хронічної легеневої патології, хронічних запальних захворювань, імунодефіцитного стану) не є фактором ризику полірезистентності флори (ВШ=1,31, ДІ 0,24-7,07; ВР=1,26, ДІ 0,31-5,03). Представники родів *Pseudomonas* та *Acinetobacter* виявили чутливість до більшості АБП (цефтазидім, цефепім, аміноглікозиди, офлоксацин, ципрофлоксацин, іміпенем, меропенем, захищені пеніциліни з антисинегнійною активністю), окрім цефтріаксону в одному випадку.

У групі 1A в 55,56 % випадків стартово призначалась комбінація антибіотиків з аміноглікозиду (АМД) та глікопептиду (ГП), в 16,67 % випадків – карбапенем (КП) з ГП, в 22,22 % – АМД з цефалоспорином 3-го покоління (ЦЕФ 3), в 5,56 % – ЦЕФ 3+ГП (табл. 3.6). У групі 2A найчастіше призначалися: КП+ГП (54,55 %) (різниця між групами незначуща, $p=0,21$), АМД+КП (27,27 %) (різниця

між групами незначуща, $p=0,09$). Виявлена статистично значуща залежність необхідності проведення ПФ від виду АБТ: виникала необхідність ПФ при призначенні АМД+ГП: ϕ -коефіцієнт=0,2, $K_k=0,45$, тобто зв'язок суттєвий. Проводилася зміна антибіотиків, кількість курсів склала від 1 до 3, слід зазначити, що у випадку призначення КП з ГП не виникало необхідності у зміні АБТ. Статистично значущої залежності між видом АБТ і кількістю ліжко-днів не виявлено.

Таблиця 3.6 – Стартова антибактеріальна терапія в ВАІТ у дітей раннього віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу груп 1 і 2

Антибактеріальна терапія	1А, кількість	1А, %	2А, кількість	2А, %
АМД+ГП	10*	55,56*	1*	9,09*
АМД+ЦЕФ3	4	22,22	0	-
КП+ГП	3	16,67	6	54,55
ЦЕФ3+ГП	1	5,56	-	-
КП+АМД	0	-	3	27,27
КП+ЦЕФ3	0	-	1	9,09
всього	18	100	11	100

Примітка 1. *- відмінності статистично значущі між основною групою та групою порівняння

У групі 1В в 38,1 % випадків стартово призначалась комбінація антибіотиків з аміноглікозиду (АМД) та глікопептиду (ГП), в 23,81 % випадків – карбапенем (КП) з ГП, в 28,57 % – АМД з цефалоспорином 3-го покоління (ЦЕФ3) (табл. 3.7). У групі 2В найчастіше призначалися: КП+ГП (46,15 %) (різниця між групами незначуща, $p=0,33$), ЦЕФ3+АМД (23,08 %) (різниця незначуща). Виявлена статистично значуща залежність необхідності проведення ПФ від виду АБТ: частіше виникала необхідність ПФ при призначенні АМД+ГП:

ϕ -коефіцієнт=0,9, $K_k=0,44$, тобто зв'язок суттєвий. Проводилася зміна антибіотиків, кількість курсів склала від 1 до 3, слід зазначити, що у випадку призначення КП з ГП не виникало необхідності у зміні АБТ. Статистично значущої залежності між видом АБТ і кількістю ліжко-днів не виявлено.

Таблиця 3.7 – Стартова антибактеріальна терапія у дітей дошкільного віку з ППУП у ВАІТ

Антибактеріальна терапія	1В, кількість	1В, %	2В, кількість	2В, %
АМД+ГП	8*	38,1	0*	0
АМД+ЦЕФ3	6	28,57	3	23,08
КП+ГП	5	23,81	6	46,15
ЦЕФ3+ГП	-	-	1	7,69
КП+АМД	1	4,76	1	7,69
КП+ЦЕФ3	-	-	1	7,69
ЗП+ГП	1	4,76	-	-
ЦЕФ3+АМД	-	-	1	7,69
всього	21	100	13	100

Примітка 1. *- відмінності статистично значущі між основною групою та групою порівняння

У групі 3 переважно застосовувались комбінації карбапенему з глікопептидом (у 72,73 % випадків) та цефалоспорину 3-го покоління з глікопептидом (у 27,27 % випадків). У групі 4 найчастіше використовували комбінації ЦЕФ3+ГП (47,1 %), також призначали КП+ГП (29,41 %), ЗП+ГП (11,76 %), ГП+АМД (11,76 %). Статистично значущих відмінностей у призначенні стартової АБТ між групами не було виявлено.

Особливості чутливості до антибактеріальних препаратів виявлених мікроорганізмів при тривалому перебуванні у відділенні наступні: виявлено 11 штамів полірезистентних мікроорганізмів, причому 4 з них (36,36 %) – це внутрішньогоспітальні представники родів *Pseudomonas* та *Acinetobacter* (псевдомонади резистентні до цефалоспоринів, аміноглікозидів, карбапенемів та фторхінолонів, у мікроорганізмів роду *Acinetobacter* збережена чутливість до фторхінолонів); 3 штами *Streptococcus mitis* (27,27 %), і по одному штаму (9,09 %) *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Moraxella spp.* Так, стрептококи були резистентні до цефалоспоринів, макролідів, лінкозамідів, амоксиклаву та чутливі до ванкоміцину, фторхінолонів, карбапенемів; *Moraxella spp.* нечутлива до фторхінолонів, цефалоспоринів, карбапенемів та чутлива до аміноглікозидів; *Enterococcus spp.* нечутливий до макролідів, аміноглікозидів, цефалоспоринів, чутливий до ванкоміцину та ФХ.

3.3 Резюме

Отже емпірична антибактеріальна терапія, що діє на найбільш розповсюджені етіологічні мікроорганізми позалікарняної пневмонії ускладненого перебігу в Запоріжжі повинна включати комбінацію β-лактамів з глікопептидом, антибіотиками резерву є лінезолід, тайгециклін та фторхінолони. Наявність гострих інфекційних захворювань у попередні 3 міс. є фактором ризику MDR-інфекції при надходженні до лікарні у дітей віком 1-7 років з позалікарняною пневмонією ускладненого перебігу. Проведення локального мікробіологічного моніторингу є основою для науково обґрунтованого емпіричного призначення антибактеріальних препаратів з індивідуалізацією в залежності від результатів досліджень, тяжкості захворювання та ускладнень.

Матеріали розділу відображені у наукових працях: в одній статті [167] та двох тезах матеріалів конференцій [168-169].

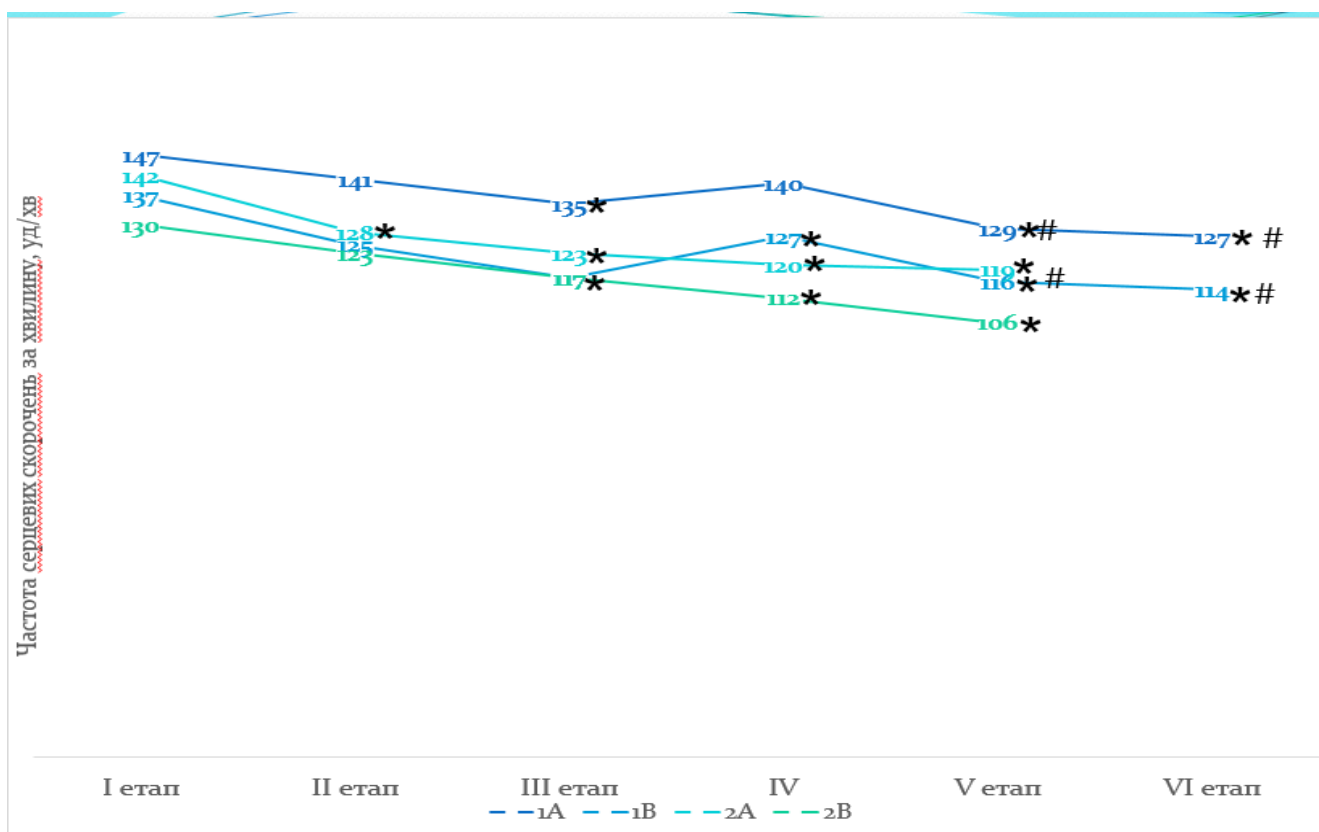
РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СИСТЕМИ ТРАНСПОРТУ КИСНЮ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО І ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ПОЗАЛІКАРНЯНИМИ ПНЕВМОНІЯМИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ

4.1 Особливості динаміки показників кислотно-лужного стану, транспорту кисню та гемодинаміки у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу

При надходженні дітей до ВАІТ групи дослідження та порівняння були зіставні за рівнем ЧСС. Показник ЧСС у підгрупі 1А на I етапі (при надходженні до ВАІТ) склав $146,9 \pm 5,0$ уд/хв, на II етапі (перша доба базисної терапії) – $141,3 \pm 3,9$ уд/хв, на III етапі (друга доба базисної ІТ) – $134,8 \pm 4,1$ уд/хв, на IV етапі (перед ПФ) – $139,7 \pm 3,5$ уд/хв, на V етапі (через добу після ПФ) – $128,7 \pm 4,2$ уд/хв, на VI етапі (третья доба після ПФ) – $127,1 \pm 2,4$ уд/хв; у підгрупі 1В відповідно: $137,0 \pm 4,2$ уд/хв, $125,0 \pm 3,3$ уд/хв, $117,3 \pm 4,5$ уд/хв, $126,9 \pm 3,8$ уд/хв, $115,9 \pm 4,0$ уд/хв, $113,8 \pm 3,7$ уд/хв. Показник ЧСС у підгрупі 2А на I етапі – $141,8 \pm 4,9$ уд/хв, на II етапі (перша доба базисної ІТ) – $127,8 \pm 4,1$ уд/хв, на III етапі (друга доба базисної ІТ) – $122,5 \pm 3,6$ уд/хв, на IV етапі (третья доба базисної ІТ) – $119,5 \pm 4,0$ уд/хв, на V етапі (п'ята доба базисної ІТ) – $119,3 \pm 3,9$ уд/хв; у підгрупі 2В відповідно: $129,9 \pm 5,1$ уд/хв, $123,4 \pm 3,8$ уд/хв, $116,7 \pm 2,9$ уд/хв, $112,1 \pm 3,5$ уд/хв, $105,5 \pm 3,6$ уд/хв (рис. 4.1). Таким чином, у групі порівняння спостерігалось поступове зменшення тахікардії з тенденцією до нормалізації рівня ЧСС: статистично значуще зменшення тахікардії у дітей раннього віку вже з першої доби лікування у ВАІТ та з другої доби базисної ІТ у дітей дошкільного віку, в той час як в групі спостереження ЧСС також зменшувалось протягом перших двох діб лікування, але знову наросла тахікардія на певному етапі ІТ – IV етапі. У дітей раннього віку з основної групи на I-IV етапах регрес тахікардії статистично незначущий, а у дітей дошкільного віку – значущий ($p < 0,05$).

Аналогічні зміни спостерігались у групах 3 і 4: на першому етапі у групі 3 виявлена тахікардія – ЧСС склала $147,3 \pm 6,6$ уд/хв і $132,5 \pm 6,3$ уд/хв у групі 4, що перевищувало показники у контрольній групі на 47,7 % та на 32,9 % відповідно. У контрольній групі ЧСС склала $99,7 \pm 1,2$ уд/хв. При надходженні дітей до ВАІТ група дослідження 3 та група порівняння 4 були зіставні за рівнем ЧСС. На II етапі у групі 3 показник ЧСС – $134,5 \pm 5,5$ уд/хв, на III етапі – $128,0 \pm 8,8$ уд/хв, на IV етапі – $136,9 \pm 6,0$ уд/хв, на V етапі – $120,4 \pm 7,7$ уд/хв, на VI етапі – $124,9 \pm 6,2$ уд/хв; у групі 4 відповідно: $119,8 \pm 6,1$ уд/хв, $113,8 \pm 4,1$ уд/хв, $113,1 \pm 3,4$ уд/хв, $112,0 \pm 2,9$ уд/хв. Статистично значущі зміни у групі 4 з першої доби базисної ІТ, у групі 3 – тільки через добу після проведення ПФ.



Примітка 1. * - різниця достовірна у порівнянні з I етапом ($p < 0,05$);

Примітка 2. # - різниця достовірна у порівнянні з IV етапом ($p < 0,05$).

Рисунок 4.1 – Динаміка змін ЧСС на етапах дослідження у дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу

При надходженні дітей до ВАІТ групи дослідження та порівняння були зіставні за рівнем систолічного артеріального тиску. У групі 1А систолічний артеріальний тиск (АТс) на I етапі склав 107 (103; 115) мм рт. ст., на II етапі склав

104 (98; 111) мм рт. ст., на III етапі – 104 (99; 110) мм рт. ст., у групі 1В відповідно – 102 (96; 109), 104 (96; 110), 104 (99; 105) (мм рт. ст.), у групі 2А відповідно 100 (97; 105), 99 (97; 102), 102 (98; 110) (мм рт. ст.), у групі 2В відповідно 103 (94; 116), 100 (95; 104), 102 (99; 109) (мм рт. ст.). На V етапі у дітей раннього віку з групи порівняння АТс збільшився на 4,0 % у порівнянні з показником при надходженні дітей до ВАІТ, у дітей дошкільного віку зменшився – на 2,9 %. У групах 3 і 4 показники АТс в процесі ІТ відрізнялись відхиленнями від 1 % до 10 % у порівнянні з показниками у контрольній групі: так у групі контролю АТс склав 100 (100; 105) мм рт. ст., у групі 3 при надходженні дітей – 101 (97; 112), на першу добу базисної ІТ – 104 (103; 110), на другу добу ІТ – 107 (105; 109), перед проведенням ПФ – 104 (100; 113), через три доби після ПФ – 105 (100; 113) (мм рт. ст.). У групі 4 АТс на I етапі склав 101 (97; 119) мм рт. ст., на II етапі склав 100 (97; 105) мм рт. ст., на III етапі – 102 (100; 107) мм рт. ст., на IV етапі – 107 (101; 109) мм рт. ст., на V етапі – 105 (104; 107) мм рт. ст. Статистично значущих змін в процесі ІТ не виявлено.

АТд у дітей раннього віку групи 1 на I етапі склав 60 (57; 68) мм рт. ст., на II етапі – 60 (53; 67) мм рт. ст., на III етапі – 63 (61; 69) мм рт. ст.; у дітей дошкільного віку відповідно – 61 (56; 77); 65,0 (56; 69); 60 (59; 64) (мм рт. ст.), з групи контролю – 60 (55; 60) мм рт. ст. у дітей раннього віку, 65 (50; 65) мм рт. ст. у дітей дошкільного віку. На V етапі у дітей раннього віку з групи порівняння АТд зменшився на 1,6 % у порівнянні з показником при надходженні дітей до ВАІТ, у дітей дошкільного віку відповідно – на 8,7 %. У групах 3 і 4 показники АТд в процесі ІТ відрізнялись відхиленнями від 1,7 % до 11,7 % у порівнянні з показниками у контрольній групі: так у групі контролю АТд склав 60 (50; 65) мм рт. ст., у групі 3 при надходженні дітей – 57 (53; 60), на першу добу базисної ІТ – 58 (54; 63), на другу добу ІТ – 62 (61; 71), перед проведенням ПФ – 61 (53; 63), через три доби після ПФ – 67 (62; 70) (мм рт. ст.). У групі 4 АТд на I етапі склав 68 (61; 76) мм рт. ст., на II етапі склав 60 (55; 64) мм рт. ст., на III етапі – 62 (56; 66) мм рт. ст., на IV етапі – 65 (60; 70) мм рт. ст., на V етапі – 61 (59; 65) мм рт. ст. АТд з групи контролю – 60 (50; 65) мм рт. ст. Статистично значущі

зміни виявлені в групі 3 через добу після проведення ПФ і через три доби також за рахунок підвищення АТд. При надходженні дітей до ВАІТ групи дослідження та порівняння були зіставні за рівнем середнього артеріального тиску (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники середнього артеріального тиску у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу на етапах дослідження

Показник	Група	Етап 1	Етап 2	Етап 3	Етап 4	Етап 5	Етап 6
САТ, мм рт.ст.	1А, n=18	77,7 (72,7; 84)	76 (68,3; 81)	76,2 (74; 84)	76,5 (71; 83,7)	77,3 (74,3; 83,3)	77,3 (72; 88,4)
	1В, n=21	74,7 (71; 90)	76,7 (72,7; 81,7)	74 (73; 77,7)	77,4 (74; 84,3)	76,7 (74; 82,3)	76,3 (72,7; 82)
	2А, n=11	75,3 (71,7; 80,3)	73,3 (70,7; 75,7)	76 (73; 80,3)	82 (76; 87)	75 (73,3; 79,3)	-
	2В, n=13	80,5 (70; 84)	75,7 (71; 78,3)	78,3 (75,7; 82,7)	79 (76,3; 83)	75,7 (71,3; 79,3)	-
	3, n=11	73 (69; 75)	72 (70; 78)	76 (76; 84)	76 (71; 77)	80 (79; 81)*	79 (78; 89)*
	4, n=17	80 (73; 90)	74 (71; 78)	75 (72; 78)	78 (74; 82)	75 (75; 78)	-
	5, n=28	77 (68; 78)					
Примітка 1. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Ме (Q25; Q75); Примітка 2. *- відмінності статистично значущі у порівнянні з першим етапом.							

Середній артеріальний тиск (САТ) при надходженні дітей до ВАІТ був вищим за показники у контрольній групі на 9,6 % у групі 4, а у групі 3 відповідав контрольним показникам. Середній артеріальний тиск (САТ) в процесі ІТ

статистично значущо змінювався у групі 3, збільшившись на 9,6 % на етапі 5. На VI етапі САТ у дітей раннього віку залишався практично таким же як і на I етапі (зменшився на 0,5 %), у дітей дошкільного віку збільшився на 2,1 %. На V етапі у дітей підгрупи 2А медіана значення САТ майже не змінилася (зменшення на 0,4 %) при порівнянні з етапом при надходженні дітей до ВАІТ, а у дітей підгрупи 2В САТ зменшився на 6,0 %.

У дітей раннього віку стан гемодинаміки при оцінці за СІ характеризувався тенденцією до гіпердинамії (табл. 4.2). В процесі ІТ в обох підгрупах дітей раннього віку статистично значущих змін не виявлено, однак спостерігається тенденція до зменшення – нормалізації показника СІ у 1А групі через добу після проведення ПФ, у групі 2А – на 5-ту добу терапії: так, значення СІ через добу після проведення ПФ зменшилось на 10,5 % у порівнянні з даними при надходженні ($p=0,18$), у групі 2А СІ зменшився на п'яту добу терапії на 19,4 % у порівнянні з I етапом ($p=0,13$). У дітей дошкільного віку спостерігалася гіпердинамія кровообігу зі статистично значущою зміною показника СІ на IV-VI етапах у 1В групі (через добу після ПФ зменшення на 21,9 % у порівнянні з I етапом) і тенденцією до нормалізації СІ у 2В групі (на V етапі виявлено зменшення на 23,7 %). У групі 3 спостерігали гіпердинамію кровообігу при надходженні дітей і позитивну динаміку в процесі ІТ – тенденція до нормодинамії: так, значення СІ на VI етапі зменшилось на 26,3 % при порівнянні з I етапом, на 13,3 % при порівнянні з етапом перед проведенням плазмаферезу. Зміни статистично незначущі ($p=0,1$). У групі 4 показник СІ на V етапі зменшився на 16,9 % у порівнянні з I етапом. Зміни статистично значущі ($p=0,03$).

Ударний індекс (УІ) статистично значущо не змінювався в процесі інтенсивної терапії (табл. 4.3), при порівнянні з референтними значеннями [27] ударний індекс знаходився в межах норми у всіх досліджуваних групах. У підгрупі 1В на VI етапі медіана показника УІ у порівнянні з I етапом не змінилася, у підгрупі 1А – зменшення на 3,7 %, у підгрупі 2А на V етапі – без змін, у підгрупі 2В – зменшення на 8,6 %.

Таблиця 4.2 – Показники серцевого індексу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу на етапах дослідження та у групі контролю

Показник	Група	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V	Етап VI
CI, л/хв/м ²	1А, n=18	5,7 (5,3; 6,4)	5,6 (5,1; 7,1)	5,3 (4,8; 6,5)	5,4 (5,1; 6,5)	5,1 (4,6; 6)	5,1 (4,7; 5,6)
	1В, n=21	6,4 (5,8; 7,8)	5,7 (5,3; 6,2)	5,6 (5,2; 6,3)	5,7 (5,2; 6,4)*	5,0 (4,7; 5,9)*#	5,3 (4,4; 6,2)*
	2А, n=11	6,7 (5,7; 7,0)	5,6 (5,2; 6,8)	5,3 (5,2; 8)	5,7 (4,21; 6)	5,4 (4,78; 6,1)	-
	2В, n=13	5,9 (5,3; 6,3)	5,3 (4,9; 5,7)	5,5 (5,0; 6,7)	4,9 (3,8; 6,2)	4,5 (3,5; 5,3)	-
	3, n=11	7,05 (5,34-8,0)	5,63 (5,32-8,6)	5,9 (5,5-6,6)	6,0 (5,5-7,9)	5,4 (4,7- 6,3)	5,2 (4,6-6,7)
	4, n=17	6,5 (5,9-6,7)	5,7 (5,2-6,7)	6,0 (5,3-7,7)	5,7 (4,2-7,5)	5,4* (4,1- 5,8)	-
	5, n=28	4,3 (3,6-4,6)					
Примітка 1. #- відмінності статистично значущі у порівнянні з етапом перед проведенням ПФ;							
Примітка 2. *- відмінності статистично значущі у порівнянні з першим етапом;							
Примітка 3. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Ме (Q25; Q75).							

У групі 3 ударний індекс на I етапі при порівнянні з групою контролю був вище на 15,2 %, у групі 4 – на 6,6 %. На VI етапі показник ударного індексу

зменшився на 4,3 % у порівнянні з етапом при надходженні дітей, на V етапі у групі 4 – збільшився на 4,5 %. Зміни статистично незначущі.

Таблиця 4.3 – Показники ударного індексу у дітей раннього і дошкільного віку на етапах дослідження

Показник	Група	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V	Етап VI
УІ, мл/м ²	1А, n=18	42,1 (37; 49,1)	40,55 (35,2; 45,5)	42,1 (40; 49,1)	41,1 (37,4 45,5)	41 (37; 45,3)	40,55 (36,7; 47,2)
	1В, n=21	47,1 (42,9; 51,6)	47,8 (42,47; 55,1)	46,25 (42,9; 51)	47,15 (43,1; 52,1)	48,4 (44,3; 53,2)	47,1 (43,3; 53,2)
	2А, n=11	45,3 (43,6; 46,8)	43,6 (38; 46,8)	52,1 (44,5; 65)	47,55 (41,6; 55)	45,15 (38; 52,6)	-
	2В, n=13	43,25 (38,6; 46,7)	44,45 (38,6; 63)	45,25 (39,6; 51,1)	42,2 (38,6; 43,8)	39,55 (37,9; 43,3)	-
	3, n=11	51 (41,1- 51,6)	46,4 (40,8- 57,0)	58,6 (40,8- 60,0)	52,1 (47,0- 60,0)	51 (40,8- 52,0)	48,8 (43,9- 49,0)
	4, n=17	46,8 (43,9- 57,0)	46,9 (46,2- 62,5)	56,2 (47,5- 69,9)	48,9 (32,8- 73,0)	48,9 (34,3- 52,3)	-
	5, n=28	43,9 (36,5; 49,1)					
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).							

Показник венозної сатурації та парціального тиску кисню в венозній крові в процесі ІТ статистично значущо не змінювався в жодній з груп (табл. 4.4). Так у групі 1А SvO₂ на VI етапі у порівнянні з I етапом збільшився на 8,2 %, у групі 1В

на відповідному етапі зменшився на 6,3 %, у 2А групі на V етапі збільшився на 6,2 % у порівнянні з I етапом, у 2В групі на відповідному етапі зменшився на 8,7 % (при надходженні відповідав надлишковим значенням). У групах 3 і 4 показники SvO₂ на I етапі були вище від показнику у групі контролю на 5,5 % і 2,2 % відповідно.

Таблиця 4.4 – Показники сатурації венозної крові у дітей раннього і дошкільного віку на етапах дослідження

Показник	Група	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V	Етап VI
SvO ₂ , %	1А, n=18	69,85 (56,15; 77,85)	70,75 (60,8; 76,9)	72,4 (64,1; 79,65)	71,4 (63,5; 77,6)	73,2 (64,9; 77,1)	75,55 (64,4; 77,1)
	1В, n=21	74,8 (75; 81)	73,9 (60; 77)	69,8 (69; 76)	70,1 (66; 74)	70,1 (61; 70)	70,1 (66; 71)
	2А, n=11	65 (61; 71)	75,3 (64; 82)	65,6 (65; 77)	70 (68; 76)	69 (64; 68)	-
	2В, n=13	80,9 (74; 83)	74,8 (73; 78)	75,4 (63; 84)	73,4 (72; 76)	72,2 (66; 72)	-
	3, n=11	78,1 (75,7- 79,9)	75,7 (74,3- 78,1)	76,7 (61,0- 81,9)	77,6 (74,9- 78,1)	74 (72,1- 76,0)	75,6 (70,4- 76,7)
	4, n=17	75,6 (73,9- 81,4)	74,7 (73,4- 77,9)	75,1 (72,7- 75,8)	71,4 (69,0- 74,4)	70,1 (66,0- 72,4)	-
	5, n=28	74 (73; 76)					
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).							

Показник рvO₂ – без статистично значущих змін, але простежується тенденція до зменшення значень в процесі ІТ від надлишкових значень до

нормалізації: у групі 1А при надходженні – 41 (28; 43), на VI етапі – 36 (31; 55), у групі 1В відповідно – 45 (42; 57) і 35 (32; 35), у групі 2А – 39 (34; 42) і 35 (33; 36), у групі 2В – 45 (45; 46) і 34 (32; 36) (мм рт. ст.). У групі 3 спостерігались аналогічні зміни: на I етапі $p\text{vO}_2$ склав 51 (43-63) мм рт. ст., на VI етапі – 36 (33; 38) мм рт. ст., у групі 4 при надходженні дітей – 46 (44-48) мм рт. ст., на V етапі – 36 (33; 36) мм рт. ст. Показник у контрольній групі склав 38 (35; 40) мм рт. ст. Зміни статистично незначущі.

pH характеризувався як компенсований показник у дітей віком 1-3 роки в 1А, 2А групах та субкомпенсований метаболічний ацидоз у дітей дошкільного віку груп 1В, 2В, 3 та 4 на I-II етапах (табл. 4.4). На V-VI етапах показник pH компенсований в усіх групах за рахунок зменшення дефіциту основ: так, у групі 1А при надходженні $\text{BE}_b = -3,0$ (-5; -1,6), на VI етапі: -1,0 (-1,8; 2,6), у групі 1В: -6,4 (-9,3; -4,1) та -2,8 (-3,2; -1,5) відповідно, у групі 3: -5,6 (-10,8; -5,5) та -1,8 (-1,8; -2,9). Повторне наростання дефіциту на певному етапі відмічено перед ПФ у групі 1А: -2,7 (-3,7; -0,5), у 1В групі: -5,6 (-9; -0,9). У групі 2А на I етапі BE_b дорівнював -2,3 (-4,3; -0,05), на V етапі: -2,6 (-5,5; 0,4), у групі 2В відповідно: -5,2 (-5,5; -1,2) та -3 (-4,4; 0,6), у групі 4 відповідно: -3,6 (-2,2; -5,4) та 0,4 (-3,1; 0,4).

Медіана насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові в 1А групі на першому етапі склала 94 (92; 95,5) %, у групі 1В – 94 (92,5; 97,5) %, у групі 2А – 94 (93; 96) %, у 2В – 95 (93; 96,5) %, у всіх дітей спостерігався періоральний ціаноз, задишка з участю допоміжних м'язів у диханні; на етапах II-VI SpO_2 відрізнялась стабільністю: 96-98 % з урахуванням того, що 5 дітей з 1А групи, 2 дитини з 1В групи, 1 дитина з 2В групи, 1 дитина з групи 3 знаходились на ШВЛ та всі діти на певному етапі отримували кисневу терапію у вигляді інсуфляції зволоженого кисню через лицьову маску або носові канюлі/катетер, що було ефективним: вже з першої доби терапії статистично значущі зміни з підвищенням SpO_2 .

Анемія при надходженні дітей до ВАІТ відповідала першому ступеню і прогресувала в процесі базисної ІТ, так, у підгрупі 1А на I етапі Нварт склав

100,1±4 на III етапі – 99,7±2,8, на IV етапі – 95±2,4 (г/л), у підгрупі 1В відповідно: 110,9±2,3; 104,5±3 та 103,1±2 (г/л), у групі 3 відповідно: 99,8±2,5; 104,3±3,1; 99,5±9,5 (г/л).

Таблиця 4.4 – Показники рН у дітей раннього і дошкільного віку на етапах дослідження

Показник	Група	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V	Етап VI
рН	1А, n=18	7,37 (7,33; 7,41)	7,41 (7,27; 7,44)	7,39 (7,36; 7,42)	7,38 (7,38; 7,44)	7,41 (7,37; 7,43)	7,42 (7,38; 7,46)
	1В, n=21	7,3 (7,2; 7,4)	7,35 (7,3; 7,4)	7,38 (7,3; 7,5)	7,34 (7,3; 7,4)	7,39 (7,38; 7,41)	7,39 (7,48; 7,52)
	2А, n=11	7,36 (7,25; 7,41)	7,38 (7,37; 7,39)	7,36 (7,34; 7,38)	7,39 (7,39; 7,4)	7,41 (7,39; 7,43)	-
	2В, n=13	7,34 (7,29; 7,39)	7,38 (7,36; 7,41)	7,42 (7,37; 7,46)	7,47 (7,41; 7,49)	7,41 (7,4; 7,44)	-
	3, n=11	7,3 (7,21; 7,33)	7,33 (7,31; 7,41)	7,41 (7,39; 7,42)	7,3 (7,18; 7,34)	7,39 (7,31; 7,43)	7,44 (7,4; 7,44)
	4, n=17	7,33 (7,29; 7,37)	7,38 (7,37; 7,43)	7,41 (7,34; 7,46)	7,48 (7,47; 7,49)	7,43 (7,39; 7,46)	-
	5, n=28	7,4 (7,39; 7,42)					
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).							

У групі порівняння анемія була менш виражена, хоча і статистично незначущо, так у підгрупі 2А Нварт на I етапі склав 110±3,6, на II етапі –

104,1±3,2, на III етапі – 106,5±3,2 (г/л); у підгрупі 2В відповідно 112,4±2,5; 104,8±3 та 103,7±2,6 (г/л); у групі 4 відповідно: 109±1,5; 105,4±2,9 та 109,5±1,1 (г/л). Отримували трансфузію еритроцитів 9 дітей з групи 1А (50 %), 8 – з групи 1В (38,1 %), 2 – з групи 2А (18,2 %), 0 – з групи 2В, 7 – з групи 3 (63,6 %), 2 – з групи 4 (11,8 %), тобто діти з основної групи статистично значущо частіше потребували трансфузії еритроцитів, $p < 0,05$. На VI етапі відмічена позитивна динаміка з підвищенням рівню гемоглобіну: у групі 1А склав 102,4±2,6 г/л, у групі 1В – 106,5±2,8 г/л, у групі 3 – 104,4±3,5 г/л.

СаО₂ в процесі ІТ у дітей дошкільного віку не змінювався і залишався нижче ніж референтні показники [161-162] на 28,4 % (I етап) та 26,8 % (VI етап) з групи 1, та на 25,8 % (I етап), 27,9 % (V етап) з групи 2 головним чином за рахунок анемії 1 ст., у дітей раннього віку також: нижче ніж референтні значення на 29,5 % (I етап) та 30 % (VI етап) з групи 1, та на 26,8 % (I етап), 13,1 % (V етап) з групи 2. У групі 3 значення СвО₂ склало 13 (11,4; 14,8) мл/100 мл на I етапі та 14,5 (13; 15,9) мл/100 мл, що на 22,2 % і 13,2 % нижче показника у контрольній групі відповідно. Показник СаО₂ у контрольній групі дорівнював 16,7 (16; 17,7) мл/100 мл. У групі 4 показник СаО₂ на I етапі склав 14 (13,4; 15,5) мл/100 мл і на V етапі 12,7 (12,2; 13,9) мл/100 мл, що на 16,2 % і 31,5 % нижче ніж у групі 5. Показник СвО₂ також залишався без статистично значущих змін в процесі ІТ і був зниженим на I етапі у порівнянні з нормативними значеннями на 25,5 % та 19,3 % з груп 1В і 2В відповідно, на 26,9 % і 37,0 % з груп 1А та 2А, на 22,8 % у групі 3, на 26,2 % у групі 4. СвО₂ у контрольній групі склав 12,5 (11,9; 13,3) мл/100 мл.

ІСО₂ в процесі ІТ мав тенденцію до нормалізації, зменшившись на VI етапі в порівнянні з даними при надходженні на 3,6 % у підгрупі 1А, на 16,3 % у підгрупі 1В, на 19,9 % у підгрупі 2А, на 16,9 % у групі 3, на 15,2 % у групі 4. Тільки у підгрупі 2В ІСО₂ збільшився до V етапу у порівнянні з I етапом на 22,4 % (табл. 4.5), відповідно і венозна сатурація відрізнялась підвищеними значеннями при надходженні дітей, тобто споживання кисню у цій групі було знижене, нормалізувавшись до п'ятого етапу дослідження. В інших групах (1А, 2А, 1В, 3 і 4) ІСО₂ на I етапі характеризувався тенденцією до підвищення значень.

ІДО₂ в процесі ІТ мав тенденцію до нормалізації і склав у підгрупі 1А на І етапі 741,6 (537,6; 931,6), перед ПФ – 683,5 (617,85; 824,5), на VI етапі – 686,8 (625,2; 870,7) (мл/хв/м²), у підгрупі 1В відповідно: 899,1 (800,7; 976,3); 811 (713; 900,5); 705,2 (618,5; 837) (мл/хв/м²), у групі 3 відповідно: 895,9 (620,1; 950,3), 899 (632,1; 900,1), 729 (620,2; 790,3) (мл/хв/м²).

Таблиця 4.5 – Показники індексу споживання кисню у дітей раннього і дошкільного віку на етапах дослідження

Показник	Група	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V	Етап VI
ІСО ₂ , мл/хв/м ²	1А, n=18	204,6 (157,3; 385,2)	245,95 (197,45; 297,84)	256,25 (180,55; 319,46)	207,5 (163,1; 235,6)	219,4 (158,76; 275,9)	197,23 (170,67; 236,64)
	1В, n=21	235,95 (147,5; 288,85)	193,35 (175,65; 226,3)	229,1 (108,4; 355,9)	227,6 (167,3; 338,31)	220,3 (163,9; 275,5)	197,5 (158,2; 249,4)
	2А, n=11	252,55 (210,92 ; 362,0)	205,85 (153,14; 281,3)	238,3 (186,4; 259,8)	224,4 (210,67; 303,12)	202,15 (118,73; 301,55)	-
	2В, n=13	159,15 (119,6; 201,4)	145,7 (117,1; 171,9)	157,9 (116,0; 236,5)	177,98 (133,34; 227,7)*	194,8 (109,87; 221,49)*	-
	3, n=11	205,3 (144,5- 326)	209,3 (180- 346,4)	203,2 (170- 346,4)	204,5 (128- 205)	202 (168- 283)	170,7 (159,4- 218)
	4, n=17	201,4 (182,7; 210,9)	155,8 (87,4; 171,1)	153,1 (123,4; 232,2)	209,9 (195,9; 232,2)	170,7 (98,7; 218,8)	-
	5, n=28	167,62 (159,94; 206,35)					

Примітка. * – різниця достовірна у порівнянні з I етапом;

Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Ме (Q25; Q75).

У групах порівняння до п'ятої доби терапії показник ІДО₂ нормалізувався, склавши 880 (759,6; 1001,5) мл/хв/м² при надходженні і 656,4 (582,3; 1047,9) мл/хв/м² на V етапі в підгрупі 2А, відповідно в підгрупі 2В: 870,9 (773,4; 984,9) мл/хв/м² і 629,3 (485; 723) мл/хв/м² і відповідно у групі 4: 866,9 (645,2; 799,7) мл/хв/м² і 656,4 (590,8; 708,6) мл/хв/м². У групі контролю показник склав 657,3 (640,24; 708,4) мл/хв/м².

4.2 Оцінка ефективності проведення дискретного плазмаферезу за даними показників кислотно-лужного стану, транспорту кисню та центральної гемодинаміки у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу

У групі 1А вже через добу після проведення ПФ відмічена стійка позитивна динаміка зі статистично значущим зменшенням тахікардії: на V етапі ЧСС зменшилось на 12,4 % у порівнянні з I етапом та на 7,9 % у порівнянні з IV етапом, на етапі VI відповідно – на 13,4 % і 9 %. У групі 1В аналогічні зміни зі зменшенням тахікардії на V етапі на 15,4 % у порівнянні з I етапом та на 8,7 % у порівнянні з IV етапом, на етапі VI відповідно – на 16,9 % і 10,3 %. У групі 3 ЧСС на V етапі зменшилась на 18,3 % у порівнянні з I етапом та на 12,1 % у порівнянні з IV етапом, на етапі VI відповідно – на 15,2 % і 8,8 %.

АТс і АТд значущо не змінювалися в динаміці після проведення ПФ: так, АТс перед ПФ склав 104,5 (99; 110) у підгрупі 1В і 105 (96; 113) (мм рт. ст.) у підгрупі 1А, через добу після ПФ – 107 (100; 115) у дітей раннього віку, 104 (99; 109) – у дітей дошкільного віку, через три доби відповідно – 105 (103,5; 114) і 100 (96; 108) (мм рт. ст.). У групі 3 показник АТс на IV етапі склав 104 (102; 106), на V етапі – 110 (103; 109), на VI етапі – 105 (103; 108) (мм рт. ст.). АТд перед ПФ склав 63 (58; 69) у дітей раннього віку, 67,5 (60; 70) – у дітей дошкільного віку, через добу після ПФ відповідно – 63 (60; 68), 64 (60; 71) (мм рт. ст.), через три доби – 64 (57,5; 71,5) і 64 (60; 70) (мм рт. ст.). У групі 4 показник АТд на IV етапі склав 61 (57; 68), на V етапі – 64 (62; 73), на VI етапі – 67 (64; 72) (мм рт. ст.).

Середній артеріальний тиск також статистично значущо не змінювався після проведення плазмаферезу і відповідав референтним значенням. У групі 1А на VI етапі САТ був вищим на 1 % в порівнянні з IV етапом, у групі 3 відповідно – на 3,9 %, у групі 1В нижче на 4,1 % на відповідному етапі. За даними моніторингу артеріального тиску перед сеансом ПФ та одразу після його закінчення також не виявлено статистично значущих відмінностей: у групі 1А САТ склав 76,7 (71; 83,7) мм рт. ст. та 73,3 (63,7; 86,0) мм рт. ст. відповідно, у групі 1В – 79,7 (74; 84,3) та 80 (72,7; 85) (мм рт. ст.) відповідно, у групі 3 – 76 (71; 77) та 78 (72; 79) (мм рт. ст.), тобто проведення дискретного ПФ не призводило до виникнення гіпотонії.

У 1В групі спостерігались статистично значущі зміни СІ через добу після проведення ПФ: перед призначенням ПФ СІ склав 5,7 (5,2; 6,4), через добу після ПФ – 5,0 (4,7; 5,9), $p=0,04$, через три доби – 5,3 (4,4; 6,2) (л/хв/м²), $p=0,12$. У групі 1А значущих відмінностей за показником СІ після ПФ не виявлено, але простежується тенденція до зменшення СІ (табл. 4.2). У групі 3 показник серцевого індексу через добу після проведення ПФ зменшився на 10 % ($p=0,066$), через три доби – на 13,3 % ($p=0,1$). При цьому УІ значущо не змінювався і у дітей раннього віку групи 1 перед ПФ склав 41,1 (37; 45,5), через добу після – 41 (37; 45,3), через три доби – 40,6 (36,7; 47,2), у дітей дошкільного віку групи 1 відповідно 47,2 (43,1; 52,1), 48,4 (44,3; 53,2), 47,1 (43,3; 53,2) (мл/м²), у групі 3 відповідно 52,1 (47; 60), 51 (40,8; 52), 48,8 (43,9; 49) (мл/м²), тобто зміни СІ обумовлені перш за все зменшенням тахікардії, а не ударного об'єму серця.

У групі 1А SvO₂ перед ПФ склав 71,4 (63,5; 77,6) %, на VI етапі – 75,6 (64,4; 77,1) %, у групі 1В відповідно – 70,1 (65,9; 72,7) та 70,1 (68; 71,4) (%), у групі 3 – 77,6 (74,9-78,1) та 75,6 (70,4-76,7) (%), статистично значущих змін не виявлено, за рівнем парціального тиску кисню в венозній крові аналогічно: у дітей раннього віку групи 1 на IV етапі – 36 (31; 40), на VI етапі – 36 (31; 55) (мм рт. ст.), у дітей дошкільного віку групи 1 відповідно – 41,5 (37; 45) і 35 (32; 35) (мм рт. ст.), у групі 3 – 51 (43-63) і 36 (35-38) (%). Простежується тенденція до зменшення (нормалізації) сатурації венозної крові в процесі ІТ у групах 1В і 3.

Перед проведенням плазмаферезу рН характеризувався як компенсований показник у дітей раннього віку та субкомпенсований метаболічний ацидоз у дітей дошкільного віку з групи 1 та дітей групи 3. Через добу після проведення плазмаферезу рН є компенсованим, що зберігалось і через три доби з показниками ВЕ відповідно у 1А групі: -1,2 (-3,7; 0,6) та -0,95 (-1,8; 2,6); у 1В групі відповідно: -2,8 (-3,2; -1,6) та -2,8 (-2,9; -1,5), у групі 3 відповідно: -4,3 (-9; -2,6), -2,4 (-3,1; -1,7). SpO₂ на етапах перед проведенням ПФ та після процедури статистично значущо не змінювались.

Беручи до уваги тяжкість стану, дискретну методику плазмаферезу при наявності анемії 1-2 ст. до початку плазмаферезу пацієнтам проводилась трансфузія еритроцитів після сеансу ПФ. У групі 1А рівень Нварт на IV етапі (перед ПФ) склав 95±2,4, p=0,1, на V етапі – 102,3±2,8, на VI етапі – 102,4±2,6 (г/л), у групі 1В відповідно: 103,1±2,0, p=0,01; 103,4±2,3, 106,5±2,8 (г/л), у групі 3 – 99,5±9,5, 114,3±13,5, 114,2±10,7 (г/л). Статистично значущі зміни виявлені в групі 3 на VI етапі (p=0,03).

Показник СаО₂ у групі 1А статистично значущо не змінювався, однак спостерігалась тенденція до підвищення СаО₂ в процесі комплексної ІТ. Вміст кисню в артеріальній крові відрізнявся на VI етапі у порівнянні з IV етапом, збільшившись на 13,2 %, у групі 1В відповідно – на 3,7 % (зміни статистично незначущі), у групі 3 – на 15,1 % (p=0,07). СвО₂ залишався без статистично значущих змін в процесі комплексної ІТ і на етапах перед ПФ та після його проведення на п'ятому, шостому етапах склав у групі 1А відповідно: 8,8 (7,8; 9,8), 9,0 (8,0; 10,2), 9,8 (8,0; 10,6) (мл/100 мл), у групі 1В: 9,7 (8,2; 10,2), 8,9 (7,8; 9,8), 9,2 (8,1; 10,3) (мл/100 мл), у групі 3: 10,0 (9,3-10,8), 10,7 (10,0-10,8), 10,0 (9,8-10,3).

ІДО₂ в групі 1 у дітей раннього віку дещо зменшився після плазмаферезу за рахунок зменшення значення серцевого індексу, склавши перед проведенням ПФ 689,8 (617,9; 824,5), на V етапі – 708,9 (664,2; 818,0), на VI етапі – 686,8 (625,2; 870,7) (мл/хв/м²). У дітей дошкільного віку групи 1 після проведення ПФ статистично незначуще зменшення показників за рахунок зменшення СІ, склавши відповідно 811 (713,1; 900,5), 708 (643,4; 796,0), 725,2 (618,5; 837) (мл/хв/м²). У

групі 3 аналогічні зміни з показниками 899 (666; 951), 776,5 (715; 836), 779 (707,2; 964,8) (мл/хв/м²) на відповідних етапах.

Таблиця 4.6 – Показники вмісту кисню в артеріальній крові у дітей раннього і дошкільного віку на етапах дослідження

Показник	Група	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V	Етап VI
СаО ₂ , мл/100 мл	1А, n=18	13,25 (11,44- 14,45)	12,87 (11,88- 13,93)	12,35 (11,5- 13,73)§	12,01 (11,01- 13,26)	13,13 (12,34- 13,92)	13,59 (12,21- 14,95)
	1В, n=21	13,6 (12,7- 15,3)	13,5 (13,0- 14,2)	13,4 (12,6- 13,96)	13,4 (12,6- 14,2)	13,5 (13,1- 14,4)	13,9 (12,8- 14,96)
	2А, n=11	13,7 (13,0- 15,6)	13,5 (12,5- 15,0)	13,6 (12,8- 15,3)§	13,7 (13,2- 15,1)	13,1 (12,3- 14,97)	-
	2В, n=13	14,1 (13,3- 15,4)	13,1 (12,5- 14,8)	13,5 (12,8- 14,7)	13,6 (13,1- 14,99)	13,7 (12,5- 14,5)	-
	3, n=11	12,9 (11,8- 13,3)	13,5 (12,6- 14,5)	13,4 (13,1- 13,6)	12,6 (11,8- 13,3)	13,8 (12,9- 16,5)	14,5 (13,0- 15,9)
	4, n=17	14,1 (13,4- 15,5)	13,9 (12,6- 15,1)	14,3 (13,5- 15,9)	14,6 (13,1- 16,9)	14,7 (14,2- 14,9)	-
	5, n=28	16,7 (16,0-17,7)					

Примітка 1. § - відмінності статистично значущі між групою дослідження та групою порівняння на відповідному етапі;

Примітка 2. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).

Показник ІСО₂ після проведення плазмаферезу – з тенденцією до нормалізації, так, у групі 1А значення зменшилось на 5 % на VI етапі у порівнянні з I етапом, у групі 1В – відповідно на 13,2 %, у групі 3 – відповідно на 16,5 %.

Таблиця 4.7 – Показники кисневого режиму у дітей раннього і дошкільного віку на етапах дослідження

Показник	Група	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V	Етап VI	
ПКР	1А, n=18	3,8 (2,43; 5,7)	3,5 (2,77; 3,92)	3,8 (2,75; 4,23)	3,65 (2,72; 3,83)	3,0 (2,72; 4,35)	3,47 (2,9; 4,14)	
	1В, n=21	4,4 (2,9; 4,84)	4,2 (2,94; 4,38)	3,6 (2,38; 3,6)	3,1 (2,8; 4,55)	3,1 (2,61; 3,69)	3,32 (2,93; 3,62)	
	2А, n=11	2,91 (2,61; 3,68)	3,1 (2,82; 4,24)	2,8 (2,65; 2,94)	2,84 (2,76; 2,97)	3,19 (2,74; 5,43)	-	
	2В, n=13	5,6 (3,84; 7,38)	4,82 (3,99; 7,46)	4,3 (3,33; 5)	3,8 (3,44; 4,86)	3,48 (2,88; 4,4)	-	
	3, n=11	5,8 (4,8; 7,7)	4,02 (3,8; 4,7)	3,5 (2,7; 3,8)	4,9 (3,8; 5,2)	3,3 (3,1; 4,9)	3,7 (3,3; 3,5)	
	4, n=17	4,5 (3,9; 5,6)	4,7 (4,2; 4,7)	4,3 (4,1; 5,1)	4,0 (3,8; 4,3)	3,8 (3,1; 3,9)	-	
	5, n=28	3,9 (3,6; 4,01)						
	Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).							

На VI етапі значення індексу споживання кисню наближалось до показників у контрольній групі. ПКР статистично значущо не змінювався в процесі комплексної ІТ (табл. 4.7), хоча простежується тенденція зміни ПКР від надлишкових значень у групах 1, 2А, 3 та 4 до нормалізації значень (табл. 4.9). У групі 2В – тенденція до збільшення ПКР, що обумовлено відповідними змінами значень ICO_2 . У групах 3 і 4 спостерігалась тенденція до підвищення значення АВР та нормалізації показників.

4.3 Визначення ролі показників кислотно-лужного стану, транспорту кисню та центральної гемодинаміки у формуванні показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу

Виявлені статистично значущі відмінності за ЧСС між групою дослідження 1 та групою порівняння 2 на першу добу базисної ІТ у дітей раннього віку, при проведенні ROC-аналізу визначена точка дискримінації: ЧСС > 137 уд/хв, Se=62,5 %, Sp=82,4 %, p=0,006, AUC=0,73 (рис. 4.2), ВР=3,94 (ДІ 1,32-11,79), ВШ=10,67 (ДІ 2,2-51,78) та на другу добу базисної ІТ: ЧСС > 129 уд/хв, Se=75,0 %, Sp=70,6 %, p=0,009, AUC=0,74 (рис. 4.3), ВР=2,49 (ДІ 1,09-5,72), ВШ=6,6 (ДІ 1,32-33,06).

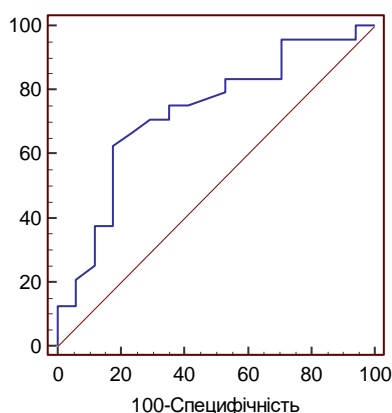


Рисунок 4.2. ROC-крива для частоти серцевих скорочень у підгрупах А на першу добу базисної терапії

У дітей дошкільного віку відмінностей за частотою серцевих скорочень на I-III етапах між групами 1 і 2 не виявлено. При дослідженні зв'язку між проведенням плазмаферезу та рівнем ЧСС на першу і другу доби базисної інтенсивної терапії з використанням нелінійної логістичної моделі статистичної регресії виявлений статистично значущий зв'язок: $p=0,01$ і $p=0,02$ відповідно (формула 4.1, формула 4.2).

$$y = e^{5,8-0,05x} \div (1 + e^{5,8-0,05x}) \quad (4.1)$$

де x – частота серцевих скорочень за хвилину за першу добу ІТ;

y – ймовірність необхідності проведення плазмаферезу;

e – число Ейлера.

$$y = e^{7,8-0,06x} \div (1 + e^{7,8-0,06x}) \quad (4.2)$$

де x – частота серцевих скорочень за хвилину за другу добу ІТ;

y – ймовірність необхідності проведення плазмаферезу;

e – число Ейлера.

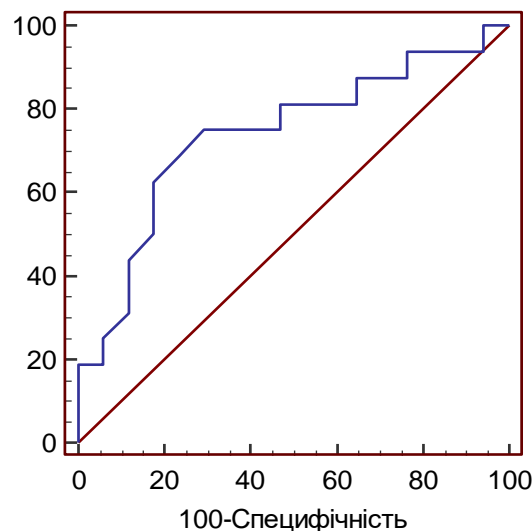


Рисунок 4.3. ROC-крива для частоти серцевих скорочень у підгрупах А на другу добу базисної терапії

За рівнем АТс, АТд і САТ, СІ та УІ між групою порівняння та основною групою не виявлено статистично значущих відмінностей на етапах дослідження, відповідно вищевказані показники не є прогностичними факторами ризику проведення ПФ. Показники венозної сатурації, парціального тиску кисню у

венозній крові, рН, ВЕb, SpO₂ (табл. 4.8), Нбарт, СвО₂, ІДО₂, ІСО₂ на I-III етапах дослідження між групою 1 та 2 статистично значущо не відрізнялися.

Таблиця 4.8 – Показники сатурації кисню у дітей раннього і дошкільного віку на етапах дослідження

Показник	Група	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V	Етап VI
SpO ₂ , %	1A	94 (92; 95)	98 (97; 98)*	98 (97; 99)*	98 (96; 99)*	96 (94; 98)	98 (96; 99)*
	1B	94 (92; 98)	98 (97; 99)*	97,5 (97; 98)*	98 (96; 98)*	98 (97; 99)*	98 (97; 98)*
	2A	94 (93; 96)	98 (97; 99)*	99 (97; 99)*	98 (97; 99)*	98 (98; 99)*	-
	2B	95 (93; 96)	98 (96; 98)*	98 (96; 99)*	97 (96; 99)*	98 (98; 98)*	-
	3	94 (91; 95)	98 (96; 98)*	97 (96; 98)*	96 (94; 98)*	96 (94; 97)*	97 (95; 97)*
	4	95 (94; 97)	97 (96; 98)*	97 (96; 98)*	97 (96; 98)*	98 (97; 98)*	-
	5	99 (99; 99)					
Примітка 1. *- відмінності статистично значущі у порівнянні з першим етапом;							
Примітка 2. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Ме (Q25; Q75).							

Показники АВР та ПКР на I-III етапах дослідження між групою 1 та 2 статистично значущо не відрізнялися (табл. 4.8, табл. 4.9). Вміст кисню в артеріальній крові статистично значущо відрізнявся у підгрупах А на другу добу базисної ІТ: був нижчий у групі дослідження 1 в основному за рахунок низького рівню гемоглобіну, при проведенні ROC-аналізу виявлена точка дискримінації CaO₂ ≤ 126,1 мл/100 мл, Se=58,3 %, Sp=93,7 %, AUC=0,74, p=0,019 (рис. 4.4), розраховані ВШ=26,3 (ДІ 2,2-314,5), ВР=10,2 (ДІ 1,32-78,7), зв'язок статистично значущий (p=0,02). Вміст кисню в артеріальній крові статистично значущо не відрізнявся у підгрупах В.

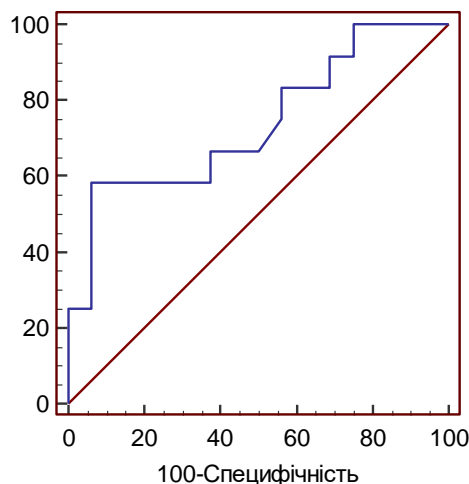


Рисунок 4.4. ROC-крива для вмісту кисню в артеріальній крові у підгрупах А на другу добу базисної терапії

Таблиця 4.9 – Показники артеріо-венозної різниці за киснем у дітей раннього і дошкільного віку на етапах дослідження

Показник	Група	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V	Етап VI
1	2	3	4	5	6	7	8
ABP, мл/л	1A	38,4 (31,7; 40,5)	38,9 (33; 47,8)	39,9 (29,4; 50,4)	43,4 (39; 47,8)	50,9 (37,3; 55,8)	42,3 (41,9; 42,5)
	1B	36,8 (28,0; 43,7)	41,2 (32,5; 47,9)	38,7 (35,8; 63,0)	48,5 (32,5; 62,8)*	42,5 (39,9; 48,3)	35,3 (33,5; 37,0)
	2A	43,4 (35,8; 66,3)	41,1 (31,3; 48,0)	47,6 (39,7; 54,95)	50,0 (48,0; 53,0)	41,6 (36,6; 46,5)	-
	2B	26,1 (22,6; 34,2)	26,4 (13,7; 32,7)	32,4 (21; 46,1)	42,8 (32,0; 44,6)	40,1 (32,3; 47,95)	-
	3	32,7 (32,8;	33,3 (32,4;	38,6 (36,9; 42)	34,7 (33,4;	45,7 (33,9;	39,7 (37,1;

Продовження таблиці 4.9

1	2	3	4	5	6	7	8
		37,7	34,1		40,7	54,1	42,5
	4	30,2 (30,1; 32,8)	30,1 (29,1; 31,3)	32,3 (32,4; 33,5)	38,3 (32,1; 41,6)	37,6 (32,3; 40,2)	-
	5	40,7 (40,2; 45,6)					
Примітка 1. *- відмінності статистично значущі у порівнянні з першим етапом;							
Примітка 2. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).							

4.4 Резюме

Для дітей з ППУП IV-V ступенів тяжкості на початкових етапах перебігу захворювання характерні: гіпердинамічний тип кровообігу за рахунок тахікардії, субкомпенсований та компенсований метаболічний ацидоз, легка гіпоксемія ($SpO_2=92-94\%$), підвищення доставки та споживання кисню, анемія 1 ст. Проведення ПФ сприяє відновленню нормодинамії кровообігу (головним чином, за рахунок регресу тахікардії нормалізується показник CI), не викликає артеріальну гіпотензію; після його проведення спостерігається тенденція до зменшення доставки і споживання кисню, зменшення дефіциту основ; проведення дискретного ПФ асоціюється з частішою необхідністю трансфузій еритроцитів. У дітей раннього віку прогностичними факторами призначення ПФ можна розглядати ЧСС > 137 уд/хв за першу добу ІТ ($Se=62,5\%$, $Sp=82,4\%$, $p=0,006$) або за другу добу базисної ІТ: ЧСС > 129 уд/хв ($Se=75,0\%$, $Sp=70,6\%$, $p=0,009$) і/або $CaO_2 \leq 126$ мл/100 мл ($p=0,019$). Наведені результати гемодинамічних показників та транспорту кисню (збалансовані показники доставки і споживання кисню після процедури ПФ) підтверджують безпечність проведення плазмаферезу у пацієнтів з ППУП раннього і дошкільного віку, в тому числі під час проведення ПФ.

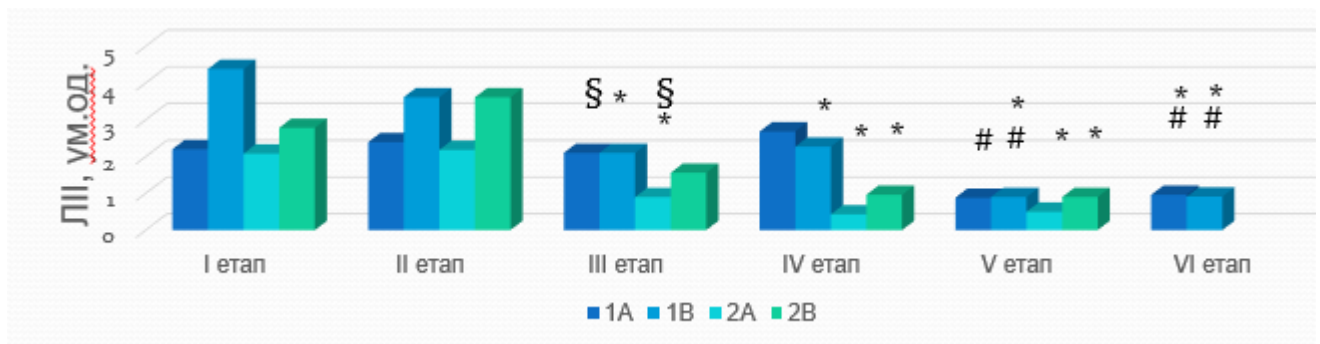
Матеріали розділу відображені у наукових працях: двох статтях [170-171] та одних тезах матеріалів конференцій [172].

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО І ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ПОЗАЛІКАРНЯНИМИ ПНЕВМОНІЯМИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ

5.1 Клініко-лабораторні особливості температурної реакції та частоти дихань, показників системи гемостазу, інтегральних імуно-гематологічних індексів у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу

У групі 1А при надходженні дітей лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф-Каліфом склав 2,41 (0,85; 3,53) (рис. 5.1), ядерний індекс інтоксикації за Даштаянцем 0,85 (0,58; 1,38), індекс зсуву лейкоцитів 0,46 (0,26; 0,53), у групі 2А відповідно 1,92 (1,53; 3,79), 1,12 (0,85; 1,61), 0,5 (0,4; 0,56) (ум. од.).



Примітка 1.* - різниця достовірна у порівнянні з I етапом;

Примітка 2. # - різниця достовірна у порівнянні з IV етапом;

Примітка 3. § - відмінності між групами 1 і 2 на відповідному етапі.

Рисунок 5.1 – Особливості змін лейкоцитарного індексу інтоксикації у дітей віком 1-7 років з ППУП груп 1 і 2

Групи 1А та 2А співставні при надходженні за показниками ЛІІ, ЯІІ, ІЗЛ. У групі 2А спостерігається статистично значуще зменшення значень індексів інтоксикації з другої доби терапії (рис. 5.1): ЛІІ – на 50,0 %, ЯІІ – на 65,0 %, ІЗЛ –

на 48,0 % і на V етапі показники відповідали референтним значенням. У групі 1А протягом перших двох діб базисної ІТ спостерігалась незначна тенденція до зниження значень імуно-гематологічних індексів: ЛШ знизився на 6,8 %, ЯШ – на 17,8 %, ІЗЛ – на 17,1 % на III етапі, зміни статистично незначущі (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Значення інтегральних імуно-гематологічних індексів у пацієнтів групи 1А

Показник	I етап, n=18	II етап, n=16	III етап, n=15	IV етап, n=11	V етап, n=18	VI етап, n=17
ЛШ, ум.од.	2,2 (0,85; 3,53)	2,39 (1,26; 3,92)	2,05 (1,8; 2,79)	2,53 (2,0; 5,11)	0,77 (0,49; 2,86)#	0,83 (0,36; 1,62*#
ЯШ, ум.од.	0,9 (0,58; 1,38)	0,94 (0,61; 1,68)	0,74 (0,43; 0,97)	0,66 (0,4; 1,16)	0,43 (0,31; 0,55)*#	0,35 (0,31; 0,65)*#
ІЗЛ, ум.од.	0,41 (0,26; 0,53)	0,44 (0,28; 0,59)	0,34 (0,26; 0,41)	0,33 (0,24; 0,51)	0,2 (0,14; 0,32)*#	0,18 (0,15; 0,27)*#
Примітка 1. * – різниця достовірна у порівнянні з I етапом;						
Примітка 2. # – різниця достовірна у порівнянні з IV етапом;						
Примітка 3. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).						

У групі 1В при надходженні дітей лейкоцитарний індекс інтоксикації склав 4,38 (2,05; 7,12), ядерний індекс інтоксикації – 1,01 (0,8; 1,5), індекс зсуву лейкоцитів – 0,49 (0,36; 0,58). Між групами 1В та 2В на I-III етапах не виявлено достовірних відмінностей за ЛШ, ІЗЛ, ЯШ. У групі 2В – статистично значуще зменшення індексів інтоксикації на третю добу за ЛШ, на п'яту добу – за ЯШ, ІЗЛ (табл. 5.2). У групі 1В на другу добу базисної ІТ спостерігалось зниження значень ЛШ на 52,1 %, ЯШ – на 34,7 %, ІЗЛ – на 40,1 %, у 2В групі: ЛШ – на 55,7 %, ЯШ – на 55,0 %, ІЗЛ – на 42,6 % і на V етапі відповідно лейкоцитарний індекс інтоксикації

та індекс зсуву лейкоцитів відповідали референтним значенням, а ядерний індекс інтоксикації – середньому ступеню інтоксикації в обох групах.

Таблиця 5.2 – Значення інтегральних імуно-гематологічних індексів у пацієнтів групи 2В

Показник	Етап I, n=13	Етап II, n=13	Етап III, n=13	Етап IV, n=13	Етап V, n=13
ЛШ, ум.од.	4,29 (0,93; 6,94)	3,82 (1,73; 6,05)	1,9 (0,64; 2,52)	0,95 (0,56; 1,46)*	0,75 (0,29; 1,27)*
ЯШ, ум.од.	1,0 (0,45; 1,13)	0,91 (0,41; 1,17)	0,45 (0,31; 0,69)	0,56 (0,32; 0,76)	0,42 (0,25; 0,57) *
ІЗЛ, ум.од.	0,47 (0,31; 0,53)	0,46 (0,29; 0,54)	0,27 (0,24; 0,41)	0,3 (0,24; 0,43)	0,19 (0,11; 0,33) *
Примітка 1. * – різниця достовірна у порівнянні з I етапом;					
Примітка 2. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Ме (Q25; Q75).					

У групі 3 в процесі ІТ показники імуно-гематологічних індексів зменшувались, що свідчить про позитивний ефект від терапії. ЛШ склав на I етапі 3,4 (2,2; 6,4), на II етапі – 2,1 (1,3; 3,6), на III етапі – 1,6 (0,6; 1,6), на IV етапі – 2,8 (1,5; 3,9), ЯШ відповідно: 1,1 (0,8; 1,59), 0,83 (0,59; 1,1), 0,69 (0,69; 0,7), 0,6 (0,39; 1,3), ІЗЛ відповідно: 0,84 (0,49; 1,3), 0,44 (0,35; 0,59), 0,41 (0,36; 0,41), 0,44 (0,22; 1,0). Різниця між основною групою 3 на першому етапі та групою контролю за ЛШ в 13,6 разів, за ЯШ в 4,6 та за ІЗЛ в 12 разів, на шостому етапі – відповідно в 2,8 разів, 1,4 разів та 2,7 разів. У групі 4 статистично значущі зміни з другої доби ІТ (за ЯШ, ІЗЛ) та з третьої доби ІТ (за ЛШ). ЛШ склав на I етапі 4,3 (1,9; 5,3), на II етапі – 2,9 (1,7; 4,9), на III етапі – 2,2 (1,7; 2,6), на IV етапі – 0,56 (0,2; 1,8), на V етапі – 0,9 (0,3; 0,9), ЯШ відповідно: 1,1 (0,8; 1,29), 0,97 (0,69; 1,1), 0,52 (0,49; 0,6), 0,54 (0,39; 0,6), 0,55 (0,4; 0,55), ІЗЛ відповідно: 0,49 (0,39; 0,3), 0,47 (0,35; 0,49), 0,28 (0,26; 0,31), 0,25 (0,22; 0,3), 0,19 (0,19; 0,23). Різниця між групою порівняння 4 на першому етапі та групою контролю за ЛШ в 17,2 разів, за ЯШ в

4,75 разів та за ІЗЛ в 7 разів, на п'ятому етапі – відповідно в 3,6 разів, 2,2 разів та 2,7 разів.

Лейкоцитоз у групі 1А відповідав наступним значенням: на I етапі – 13,7 (11,2; 19,8), на II етапі – 12,3 (12,3; 24,2), на III етапі – 11,2 (11,1; 19,3), на IV етапі – 14,7 (14,7; 25,2), на V етапі – 13,2 (12,3; 16,1), на VI етапі – 12,5 (10,7; 13,2), у 1В групі відповідно: 13,8 (12,1; 21,1), 14,6 (14,6; 22,3), 11,6 (10,9; 19,9), 13,1 (13,1; 23,3), 12,7 (12,2; 18,1), 12,2 (10,9; 13,8). Лейкоцитоз у групі 2А відповідав наступним значенням: на I етапі – 15,3 (13,4; 20,8), на II етапі – 12,1 (11,9; 19,2), на III етапі – 11,2 (11,1; 18,3), на IV етапі – 8,9 (8,7; 15,2), на V етапі – 9,5 (9,3; 14,1), у 2В групі відповідно: 12,8 (11,1; 18,6), 12,6 (11,6; 18,3), 11,2 (10,4; 17,9), 11,4 (12,1; 16,3), 10,7 (8,2; 13,1). У групі 3 лейкоцитоз відповідав наступним значенням: на I етапі – 16,7 (12,2; 20,1), на II етапі – 19,3 (15,7; 25,8), на III етапі – 16,3 (13,1; 19,5), на IV етапі – 21,3 (15,1; 25,3), на V етапі – 14,9 (12,4; 17,5), на VI етапі – 13,6 (10,4; 14,5). У групі 4 лейкоцитоз відповідав наступним значенням: на I етапі – 12,7 (6,8; 21,8), на II етапі – 12,0 (6,7; 10,8), на III етапі – 9,4 (7,5; 13,8), на IV етапі – 8,3 (7,3; 10,4), на V етапі – 8,0 (6,9; 14,6). Статистично значущих змін не виявлено. Таким чином кількість лейкоцитів в процесі комплексної ІТ за значенням медіани мала тенденцію до зменшення, а у випадках лейкопенії після проведення ПФ спостерігався лейкоцитоз. Так у групі 1А у 16,7 % випадків значення кількості лейкоцитів при надходженні дітей до ВАІТ відповідало референтним значенням (4,0-9,0 Г/л) і у 5,6 % нижче 4 Г/л, у групі 1В відповідно – у 23,8 % і 4,8 % випадків. У групі 2А 36,4 % випадків відповідали нормативним значенням за кількістю лейкоцитів на I етапі, у групі 2В – 46,2 % випадків, у групі 3 – 45,5 % випадків, у групі 4 – 35,3 % випадків та розраховані індекси інтоксикації в цих випадках перевищували референтні значення.

При попарному порівнянні груп – 1В та 2В, 1А та 2А груп статистично значущих відмінностей за частотою дихань при надходженні пацієнтів до ВАІТ нема. Частота дихань при надходженні у групі 1А склала 51 (43; 60) дих/хв, у групі 1В – 52 (40; 60) дих/хв, що відповідно на 131 % і 136 % більше граничних показників частоти дихань у дітей для виявлення ознак системної запальної

відповіді [29]. В основній групі у дітей раннього віку на першу добу терапії частота дихань склала 50 (41; 56) дих/хв і три дитини на штучній вентиляції легень, на другу – 42 (40; 47) дих/хв і чотири дитини на ШВЛ, перед плазмаферезом – 47 (41; 60) дих/хв і 5 дітей на ШВЛ та у групі 1В відповідно: 52 (40; 57) дих/хв +1 дитина на ШВЛ, 50 (38; 64) дих/хв+1 дитина на ШВЛ та 49 (40; 54) дих/хв+1 дитина на ШВЛ (рис. 5.2).



Примітка. # - різниця достовірна у порівнянні з IV етапом

Рисунок 5. 2 – Особливості динаміки зміни частоти дихань у дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу на етапах дослідження

Частота дихань при надходженні у групі 2А склала 48 (42; 51) дих/хв, на першу добу терапії – 43 (39; 46) дих/хв, на другу – 37 (33; 42) дих/хв, на третю – 34 (30; 40) дих/хв і на п'яту – 32 (29; 36) дих/хв, що на 45 % перевищувало граничні нормативні показники ЧД, та у групі 2В відповідно: 40 (36; 47) дих/хв, 39 (35; 44) дих/хв+1 на ШВЛ, 37 (31; 40) дих/хв+1 на ШВЛ, 33 (29; 40) дих/хв і на

V етапі – 28 (26; 32) дих/хв, що на 27 % перевищувало граничні нормативні показники ЧД. У групі 3 частота дихань на I етапі відрізнялась від показників у контрольній групі на 126 %, склавши 52 (40; 62) дих/хв, на IV етапі частота дихань склала 51 (36; 58) дих/хв+1 дитина на ШВЛ. У групі 4 частота дихань на I етапі відрізнялась від показників у контрольній групі на 78 %, склавши 41 (39; 58) дих/хв, на V етапі ЧД склала 32 (28; 38) дих/хв. Таким чином частота дихань була підвищена на 78-136 % від вікової норми при надходженні дітей до відділення. Виявлено статистично достовірне зменшення частоти дихань на третю добу терапії у порівнянні з частотою дихань при надходженні у групах 2 і 4 та на V етапі у групах 1 і 3.

За температурою тіла діти з основної групи 1 та групи порівняння 2 статистично значущо не відрізнялись (χ^2 з поправкою Йетса=0,067; df=1; p=0,8 у підгрупах А, χ^2 з поправкою Йетса =0,344; df=1; p=0,6 у підгрупах В). У групі 1А на етапах I-III статистично значущих змін не виявлено, на четвертому етапі (перед проведенням плазмаферезу) – відмінності за температурою у порівнянні з даними при надходженні до ВАІТ незначущі: χ^2 з поправкою Йетса =2,9; df=1; p=0,09, у порівнянні з першою добою інтенсивної терапії – зміни також незначущі. У групі 1 В – зміни значущі з першої доби інтенсивної терапії у порівнянні з даними при надходженні: на I етапі у двох дітей відмічена фебрильна температура, на II етапі – у 13 (χ^2 з поправкою Йетса=10,4; df=1; p<0,002). Субфебрильна або нормальна температура у більшості дітей при надходженні до ВАІТ, на нашу думку, може бути обумовлена прийманням жарознижуючих препаратів амбулаторно, тому що протягом першої доби інтенсивної терапії спостерігали підвищення температури більше 38 °С. У групі 3 на I етапі в трьох дітей фебрильна температура, на IV етапі – в сімох (зміни незначущі). У групі 2А в процесі терапії на III-IV етапах статистично значущі відмінності відмічені на III етапі у порівнянні з температурою у першу добу інтенсивної терапії (χ^2 з поправкою Йетса=6,6; df=1; p=0,011). У групі 2В статистично значущі зміни виявлені на третю добу ІТ: у першу добу інтенсивної терапії фебрильна температура у 8 дітей, на третю добу – вже в двох дітей (χ^2 з поправкою Йетса =4,1; df=1; p=0,04). У

групі 4 аналогічні зміни: статистично значуще зменшення частоти виявлення фебрильної температури з третьої доби ІТ ($p=0,04$).

Основна група 1 та група порівняння 2 були співставні за рівнем фібриногену А при надходженні дітей до відділення інтенсивної терапії, медіана його значення перевищує референтні показники [187] на 125-160 %, тобто спостерігалась гіперкоагуляція. У дітей раннього та дошкільного віку з основної групи 1 на I-IV етапах рівень фібриногену А статистично значущо не змінювався. У групі порівняння 2 в процесі інтенсивної терапії не виявлено статистично значущих змін, хоча виявлена тенденція до нормалізації рівня фібриногену А: так, при надходженні у групі 2А (табл. 5.3) він перевищував референтні показники [187] на 55 %, на другу добу терапії – на 27,5 %, на п'яту добу інтенсивної терапії – на 5 %; у групі 2В відповідно – на 60 %, на 10 %, на 0 % (дорівнював верхній межі референтних значень). У групі 3 на I етапі рівень фібриногену А склав 6,4 (4,4; 6,5) г/л, на II етапі – 4,9 (4,3; 5,6) г/л, на III етапі – 5,3 (4,9; 5,5) г/л, на IV етапі – 4,9 (4,8; 5,4) г/л, у групі 4 відповідно: 6,44 (5,1; 6,5), 5,2 (4,9; 5,3), 4,44 (4,1; 4,5), 4,44 (3,8; 4,6) (г/л). Зміни статистично незначущі.

Таблиця 5.3 – Показники фібриногену А у пацієнтів з ППУП віком 1-7 років групи порівняння 2

Показник	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V
Група 2А	6,2 (5,3; 8,2), n=11	6,7 (6,4; 6,99), n=10	5,1 (4,1; 5,5), n=10	5,8 (5,5; 6,77), n=10	4,2 (3,7; 5,1), n=10
Група 2В	6,4 (4,9; 7,1), n=13	4,9 (3,66; 5,06), n=12	4,4 (4,4; 5,3), n=10	4,8 (4,44; 5,77), n=10	4,0 (3,0; 5,1), n=10
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Ме (Q25; Q75).					

Рівень тромбоцитів у всіх групах змінювався незначно та статистично незначущо, окрім групи 2В – лише на V етапі значуща зміна показників – тромбоцитоз. Так, рівень тромбоцитів у групі 1А на першому етапі склав 220 (180; 280) Г/л, на шостому – 320 (200; 380) Г/л, у групі 1В відповідно – 250 (220;

290) Г/л та 295 (250; 320) Г/л, у групі 3 відповідно – 255 (245; 310) Г/л та 270 (255; 310) Г/л, у групі 2А – 270 (230; 310) Г/л при надходженні, на третьому етапі – 260 (210; 320) Г/л та 250 (240; 510) Г/л на п'ятому етапі, у групі 2В відповідно – 250 (200; 270) Г/л, 240 (210; 290) Г/л та 445 (380; 495) Г/л, у групі 4 відповідно – 230 (220; 280) Г/л, 280 (250; 290) Г/л та 315 (270; 320) Г/л.

ПТІ в основній групі 1 у дітей раннього віку статистично значущо на досліджуваних етапах не змінювався і склав при надходженні – 90 (80; 99) %, на першу добу терапії – 94 (80; 100) %, на другу добу ІТ – 88 (76; 94) %, у групі порівняння відповідно: 86 (82; 91) %, 94 (88; 103) %, 94 (68; 100) %. Зміни статистично незначущі між групами 1А та 2А. ПТІ в основній групі 1 у дітей дошкільного віку статистично значимо підвищився на етапах V та VI у порівнянні з надходженням: перший етап – 83 (76; 88) %, п'ятий етап – 94 (79; 100) %, шостий етап – 97 (84; 103) %. У групі 3 статистично незначущі зміни, показник ПТІ на I етапі склав 92 (87; 93) %, на IV етапі – 88 (88; 92) %. У групі порівняння 2 у дітей дошкільного віку між I та V етапами значимих відмінностей нема: протромбіновий індекс на I етапі склав 89 (80; 96) %, на V етапі – 93 (85; 93) %, у групі 4 відповідно: 91 (87; 94) % і 92 (92; 93) %. Міжгрупових статистично значущих відмінностей на I-III етапах не виявлено.

При розрахуванні коефіцієнту кореляції Спірмена між частотою дихань та індексами інтоксикації, між частотою дихань та кількістю ліжко-днів статистично значущого взаємозв'язку не виявлено.

5.2 Оцінка ефективності проведення дискретного плазмаферезу за даними температурної реакції та частоти дихань, показників системи гемостазу, інтегральних імунно-гематологічних індексів у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу

Через добу після проведення плазмаферезу у групі 1А спостерігалось статистично значуще зменшення значень ЛШ, ЯШ та ІЗЛ у порівнянні з показниками індексів перед проведенням плазмаферезу: ЛШ зменшився на 69,6 %

(рис. 5.1), ЯП на 52,2 %, ІЗЛ на 39,4 %. Через три доби після завершення останнього сеансу ПФ спостерігалось подальше зниження значень ЯП та ІЗЛ: у порівнянні з показниками перед плазмаферезом ЛП зменшився на 67,2 %, ЯП – на 47 %, ІЗЛ – на 45,5 %. ЛП та ІЗЛ на VI етапі відповідали референтним значенням, ЯП – середньому ступеню інтоксикації. У порівнянні з першим етапом (надходження до ВАГ) – статистично значущі зміни індексів інтоксикації виявлені за ЛП через три доби після ПФ (VI етап), за ЯП та ІЗЛ – через добу (V, VI етапи). Після проведення плазмаферезу через добу у групі 1В відмічено зниження значень індексів інтоксикації з тенденцією до нормалізації через 3 доби після ПФ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Значення інтегральних імуно-гематологічних індексів у пацієнтів групи 1В

Показник	Етап I, n=21	Етап II, n=20	Етап III, n=15	Етап IV, n=21	Етап V, n=20	Етап VI, n=20
ЛП, ум. од.	4,38 (2,05; 7,12)	3,61 (1,57; 6,05)	2,1 (0,83; 3,57)*	2,27 (1,0; 3,57)*	0,9 (0,35; 2,2)*#	0,91 (0,29; 2,29)*#
ЯП, ум. од.	1,01 (0,8-1,5)	0,71 (0,54; 1,1)	0,66 (0,39; 0,94) *	0,68 (0,44; 1,13)*	0,41 (0,25; 0,69)*#	0,4 (0,31; 0,47)*#
ІЗЛ, ум. од.	0,49 (0,36; 0,58)	0,39 (0,33; 0,49)	0,29 (0,26; 0,4)*	0,33 (0,27; 0,5)*	0,22 (0,14; 0,34)*#	0,18 (0,13; 0,23)*#
Примітка 1. * – різниця достовірна у порівнянні з I етапом;						
Примітка 2. # – різниця достовірна у порівнянні з IV етапом;						
Примітка 3. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).						

У групі 1В на V етапі дослідження лейкоцитарний індекс інтоксикації зменшився на 60,4 %, ядерний індекс інтоксикації – на 39,7 %, індекс зсуву лейкоцитів – на 33,3 % у порівнянні з показниками на етапі перед проведенням

плазмаферезу. У групі 3 статистично значущі зміни за показниками індексів інтоксикації вже через добу після проведення ПФ. Так, ЛПІ зменшився на V етапі на 78,6 % у порівнянні з етапом перед проведенням ПФ, на VI етапі – на 75 %, ЯП відповідно – на 28,3 % і 43,3 %, ІЗЛ відповідно – на 29,5 % і 56,8 %. При дослідженні сили зв'язку у групі 1А між показниками лейкоцитарного індексу інтоксикації при надходженні до ВАІТ і через три доби після плазмаферезу коефіцієнт Спірмена склав -0,21 (кореляції статистично незначимі), для ядерного індексу інтоксикації $r = -0,46$ (кореляції статистично значимі на рівні $p < 0,05$), для індексу зсуву лейкоцитів $r = -0,44$ ($p < 0,05$), у групі 1В відповідно: $r = 0,04$ ($p > 0,05$), $r = 0,06$ ($p > 0,05$), $r = -0,56$ ($p < 0,05$), у групі 3 відповідно: $r = 1,0$ ($p < 0,05$), $r = 1,0$ ($p < 0,05$), $r = 1,0$ ($p < 0,05$).

При оцінці температурної реакції у групі 1А після проведення плазмаферезу через добу приблизно у половини спостерігаємих зберігалась фебрильна температура (χ^2 з поправкою Йетса=0,53; $df=1$; $p=0,4646$), через три доби після плазмаферезу у порівнянні з IV етапом – статистично значущі зміни (χ^2 з поправкою Йетса=4,42; $df=1$; $p=0,0356$). У групі 1В після проведення плазмаферезу через добу у половини спостерігаємих зберігалась температура (χ^2 з поправкою Йетса=0,95; $df=1$; $p=0,33$), на третю добу після плазмаферезу у порівнянні з IV етапом – статистично значущі зміни (χ^2 з поправкою Йетса=4,39; $df=1$; $p=0,0361$), що свідчить про клінічну ефективність ПФ. У групі 3 статистично значущі зміни при порівнянні з четвертим етапом також на третю добу після проведення ПФ за рахунок регресу лихоманки: χ^2 з поправкою Йетса=4,9; $df=1$; $p=0,027$.

Частота дихань достовірно зменшилась у дітей, що дихали самостійно: після проведення плазмаферезу вже через добу частота дихань зменшилась на 15 % (+4 дитини на штучній вентиляції легень), через три доби – на 19 % у групі 1А і відповідно у групі 1В: на 22,4 % (+2 дитини на штучній вентиляції легень) та на 34,7 %, у групі 3: на 15,7 % (+1 дитина на штучній вентиляції легень) та 25,5 % (+1 дитина на штучній вентиляції легень) (табл. 5.7). Кореляція Спірмена за

частотою дихань при надходженні та через три доби після плазмаферезу у групі 1А визначена як $r=0,28$, у групі 1В: $r=0,07$ ($p<0,05$), у групі 3: $r=0,7$ ($p<0,05$).

Таблиця 5.7 – Значення частоти дихань за хвилину у пацієнтів основних груп

Група	Етап I	Етап II	Етап III	Етап IV	Етап V	Етап VI
1А	51 (44; 64), n=18	50 (44; 58), n=18	42 (41; 52), n=12	47 (40; 60), n= 18	40 (32; 46) *#, n=18	38 (33; 42) *#, n=18
1В	52 (46; 60), n=21	52 (40; 56), n=20	50 (32; 56), n=12	49 (40; 56), n=21	38 (32; 42)*#, n=21	32 (28; 40)*#, n=21
3	52 (45; 59), n=11	50 (49; 55), n=11	39 (39; 53), n=11	51 (42; 57), n=11	43 (33; 43)*#, n=11	38 (29; 38)*#, n=11
Примітка 1. * – різниця достовірна у порівнянні з I етапом;						
Примітка 2. # – різниця достовірна у порівнянні з IV етапом;						
Примітка 3. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).						

У групі 1А за рівнем фібриногену А були виявлені статистично значущі зміни через добу після проведення плазмаферезу у порівнянні з першим етапом: зменшення на 22 % (табл. 5.8). На V етапі спостерігаємо статистично значуще зменшення значень також і в порівнянні з IV етапом: зменшення на 14 %. Зміни у показниках рівнів тромбоцитів та ПТІ статистично незначущі та відповідали референтним значенням.

У групі 1В за рівнем фібриногену А були виявлені статистично значущі зміни через добу після проведення плазмаферезу у порівнянні з першим етапом – зменшення на 39 % і у порівнянні з четвертим етапом – зменшення на 32,7 %, склавши 4,0 (3,4; 4,0) г/л.

У групі 3 рівень фібриногену А на VI етапі зменшився на 12,5 % у порівнянні з IV етапом. Коефіцієнт кореляції Спірмена за фібриногеном при

надходженні та на шостому етапі у групі 1В склав 0,4, у групі 1А – $r = -0,12$, у групі 3 – $r = 0,98$ ($p < 0,05$). Виявлені статистично значущі зміни за рівнем ПТІ на V-VI етапах у порівнянні з показниками при надходженні до ВАІТ: так, рівень ПТІ на I етапі склав 83 (76; 89) %, на IV етапі – 94 (79; 96) %, на VI етапі – 97 (89; 107) %.

Зміни рівня тромбоцитів в групах 1 і 3 – без значущих змін, тобто тромбоцити не видалялись при проведенні дискретного плазмаферезу і процедура не викликає тромбоцитопенію.

Таблиця 5.8 – Показники системи гемостазу у пацієнтів групи 1А

Показник	Етап I, n=18	Етап II, n=17	Етап III, n=10	Етап IV, n=18	Етап V, n=16	Етап VI, n=16
Фібриноген А, г/л	5,0 (3,73; 5,55)	4,0 (3,55; 5,1)	4,4 (3,64; 5,55)	4,0 (3,54; 5,33)	3,9 (2,9; 4,4)*	3,44 (2,66; 4,25)*#
ПТІ, %	90 (80; 99)	94 (79; 100)	88 (76; 91)	81 (77; 96)	89 (75; 100)	85 (83; 99)
Тромбоцити, Г/л	220 (210; 310)	220 (170; 325)	250 (160; 260)	250 (190; 450)	240 (190; 290)	320 (280; 450)
Примітка 1. * – різниця достовірна у порівнянні з I етапом;						
Примітка 2. # – різниця достовірна у порівнянні з IV етапом						
Примітка 3. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).						

Активованій частковий тромбіновий час у групі 1А склав на першому етапі 29 (22; 37) с, на четвертому етапі – 31 (28; 39) с, на шостому етапі – 28 (21; 28) с, АЧТЧ у групі 1В відповідно: 28 (27; 33) с, 29 (23; 36) с, 27 (26; 31) с, АЧТЧ у групі 3 відповідно: 29 (26; 30) с, 28 (24; 35) с, 27 (25; 30) с. Зміни статистично незначущі.

5.3 Визначення ролі температурної реакції та частоти дихань, показників системи гемостазу, інтегральних імунно-гематологічних індексів у формуванні показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу

На другу добу терапії виявлені відмінності за ЛШ між групою 1А та 2А, тобто ЛШ був статистично значущо вищим у групі, де проводився ПФ, однак за ЯШ та ІЗЛ відмінностей між групами не виявлено на етапах I-III. Між групами 1В та 2В на I-III етапах не виявлено значущих відмінностей за ЛШ. При дослідженні взаємозв'язку між проведенням ПФ та показниками ЛШ на другу добу базисної ІТ з використанням нелінійної моделі логістичної регресії статистично значущого зв'язку не виявлено.

При порівнянні груп 1А та 2А статистично значущі відмінності виявлені на другу добу терапії: у більшій частині дітей фебрильна температура з групи 1А (χ^2 з поправкою Йетса=11,65; df=1; p=0,0006). Виявлено, що температура вище 38,0°C на другу добу базисної терапії в 24 рази частіше зустрічалась у групі 1А, ніж в 2А групі (ВШ=24,4; ДІ 3,56-166,8; p<0,05; ВШ=6,5; ДІ 1,64-25,8; p<0,05). Чутливість цього діагностичного методу складає 0,87, специфічність – 0,8 (χ^2 з поправкою Йетса=11,65; df=1; p=0,0006). При порівнянні груп 1В та 2В статистично значущі відмінності також виявлені на другу добу терапії – у більшій частині дітей фебрильна температура з групи 1В (χ^2 з поправкою Йетса=6,65; df=1; p=0,0099). Підвищення температури вище 38,0 °C на другу добу базисної терапії в 20 разів зустрічалось частіше у дітей групи 1В (ВШ=20,0, ДІ 1,99-200,67, p<0,05; ВР=2,73, ДІ 1,47-5,06, p<0,05), ніж у групі 2В (Se=56 %, Sp=94 %).

За рівнем фібриногену А, тромбоцитів та ПТІ не виявлено статистично значущих відмінностей на I-III етапах дослідження між основною групою та групою порівняння, тож ці показники системи згортаємості не є незалежними предикторами проведення ПФ.

Між групами 1А та 2А, 1В та 2В виявлені статистично достовірні (p<0,01) відмінності за ЧД вже на першу добу терапії, і на другу добу терапії (p<0,05),

таким чином рівень дихальної недостатності, як один з проявів інтоксикації й ураження паренхіми легень був достовірно вищим у групі дітей, які потребували проведення плазмаферезу, хоча при надходженні групи були співставні за частотою дихань. З використанням ROC-аналізу визначена точка дискримінації для показника частоти дихань за хвилину на другу добу базисної інтенсивної терапії у підгрупі А – це ЧД > 37 дих/хв (Se=100 %, Sp=50,0 %, AUC=0,798, p<0,001), у підгрупі В – ЧД > 42 дих/хв (Se=70,0 %, Sp=91,3 %, AUC=0,778, p=0,01) (рис. 5.3).

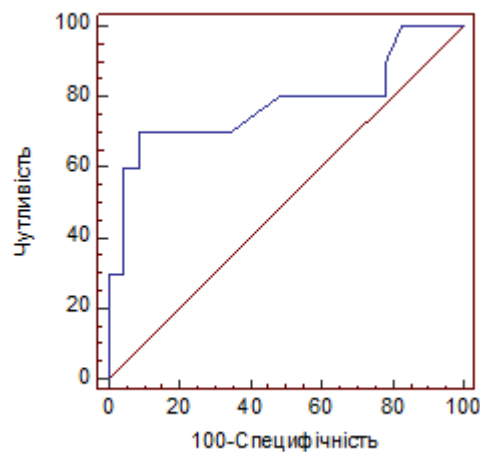


Рисунок 5.3 – ROC-крива для частоти дихань за хвилину в якості предиктора необхідності проведення ПФ у підгрупах В на другу добу базисної терапії

Виявили статистично значущу залежність необхідності проведення плазмаферезу від частоти дихань у підгрупах А (p<0,001) (рис. 5.4, формула 3.1) та у підгрупах В – також (p<0,001) (рис. 5.5, формула 3.2) з використанням моделі логістичної регресії:

$$y = e^{8,19-0,2x} \div (1 + e^{8,19-0,2x}) \quad (3.1)$$

$$y = e^{5,61-0,14x} \div (1 + e^{5,61-0,14x}) \quad (3.2)$$

де x – частота дихань за хвилину на другу добу ІТ;

y – ймовірність необхідності проведення плазмаферезу;

e – число Ейлера.

Виявлена статистично незначуща залежність проведення ПФ від значення ЛШ у підгрупах А ($p=0,07$). ϕ -коефіцієнт для залежності проведення плазмаферезу від температури у підгрупах А склав 0,19, коефіцієнт контингенції $K_k > 0,25$ ($K_k=0,45$), у підгрупах В ϕ -коефіцієнт=0,26, $K_k=0,51$, тобто зв'язок суттєвий.

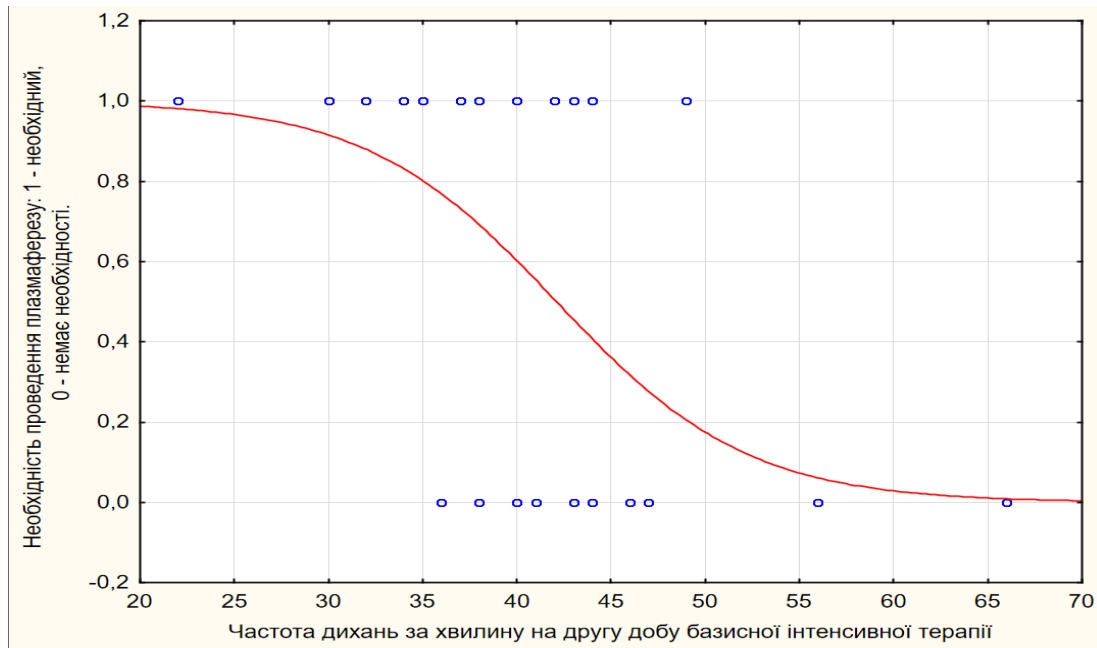


Рисунок 5.4 – Залежність необхідності проведення плазмаферезу від частоти дихань на другу добу ІТ у підгрупах А ($p < 0,001$)

Для стратифікації дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняною пневмонією ускладненого перебігу була розроблена для використання прогностична математична модель на основі розрахування рівнянь дискримінантної функції для дітей раннього віку (формула 3.3), для дітей дошкільного віку (формула 3.4):

$$f = (0,195469 \times \text{ЧД}_2 + 8,849065 \times T_2) - 340,626 \quad (3.3)$$

де f – значення дискримінантної функції;

ЧД_2 – медіана значень частоти дихань за хвилину за другу добу базисної терапії у відділенні інтенсивної терапії;

T_2 – значення температури тіла протягом другої доби базисної терапії у відділенні інтенсивної терапії: якщо спостерігалась $38\text{ }^\circ\text{C}$ або більше, то $T_2=38$, якщо температура субфебрильна – $T_2=37$.

340,626 – константа дискримінації (для дітей раннього віку);

$$f = (0,082548 \times \text{ЧД}_2 + 2,557207 \times T_2) - 99,44856 \quad (3.4)$$

де f – значення дискримінантної функції;

ЧД_2 – медіана значень частоти дихань за хвилину за другу добу базисної терапії у відділенні інтенсивної терапії;

T_2 – значення температури тіла протягом другої доби базисної терапії у відділенні інтенсивної терапії: якщо спостерігалась $38\text{ }^\circ\text{C}$ або більше, то $T_2=38$, якщо температура субфебрильна – $T_2=37$.

99,44856 – константа дискримінації (для дітей дошкільного віку).

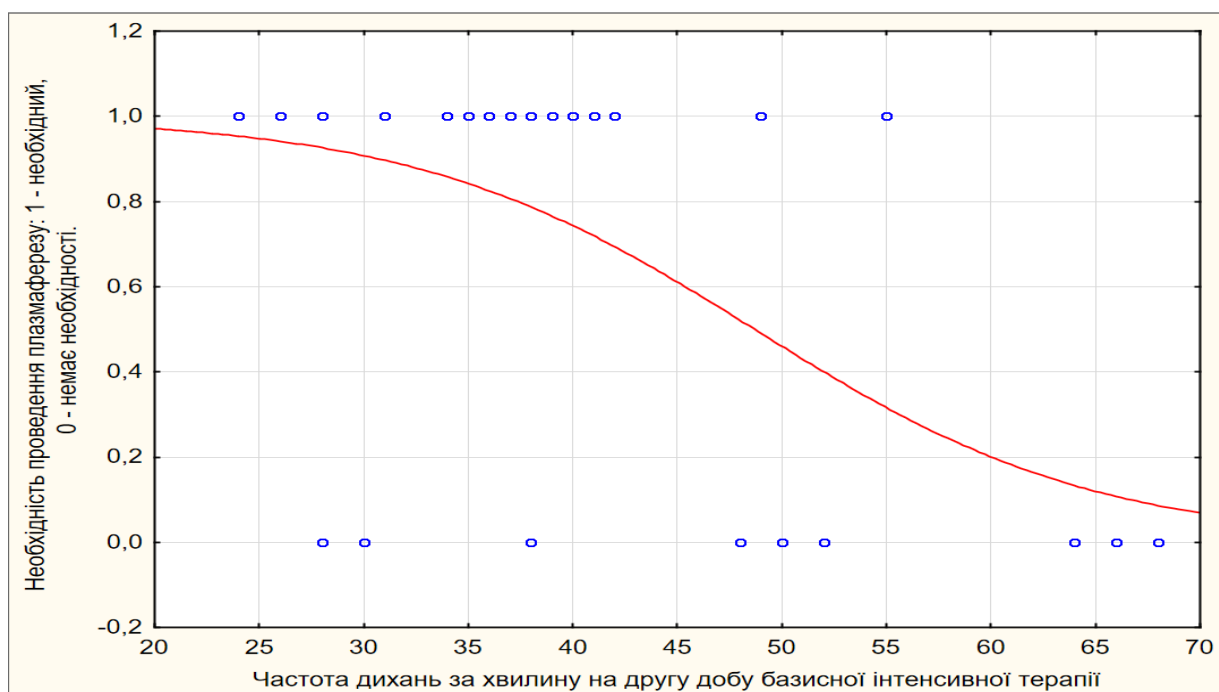


Рисунок 5.5 – Залежність необхідності проведення ПФ від ЧД у підгрупах В ($p < 0,001$)

Вимірювання ЧД (респірації) проводиться за допомогою приліжкового монітору імпедансним методом; Вимірювання температури тіла на поверхні

шкіри в аксиллярній ділянці проводиться термісторним методом за допомогою приліжкового монітору; Підставляючи дані пацієнтів у формулу, результат порівнюємо з нулем: $f > 0$ свідчить на користь проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняною пневмонією ускладненого перебігу, $p < 0,05$.

Приклад 1. Хворий П. 2011 р.н. (вік 2 р. 11 міс.), був госпіталізований у комунальну установу «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5» 17.10.2014 р. і знаходився у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) з діагнозом «Позалікарняна нижньодольова лівостороння плевропневмонія, гострий перебіг, ускладнена ДВЗ-синдромом 1 ст., дисметаболічною кардіопатією, ДН 2 ст. Гострий ринофарингіт. Анемія легкого ступеню змішаного генезу», історія хвороби № 11189.

Не дивлячись на комбіновану антибактеріальну терапію (ванкоміцин, аміцил), консервативну детоксикаційну терапію, проведення санаційної фібробронхоскопії стан дитини залишався тяжким – підвищення температури до фебрильних цифр, задишка у стані спокою, виражені запальні зміни в загальному аналізі крові. Після обстеження йому було призначено лікування з включенням дискретного плазмаферезу у комплексну терапію з визначенням показань за способом, що пропонується, а саме: термометрія поверхні шкіри в аксиллярній ділянці на другу добу базисної терапії термісторним методом – відзначалось підвищення температури тіла до $38,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ одноразово ($T_2=38$), вимірювання респірації на другу добу базисної терапії імпедансним методом – медіана значень частоти дихань за хвилину склала 56 ($\text{ЧД}_2=56$ дих/хв). Підставляючи дані пацієнта у формулу 3.3 для дітей раннього віку, отримуємо результат розрахунків: $f=6,584734$, тобто $f > 0$, що свідчить про необхідність проведення плазмаферезу. Плазмаферез (один сеанс) був проведений на третю добу знаходження у ВАІТ (20.10.2014 р.), після чого температура тіла була субфебрильною, при переводі до відділення соматичного профілю – нормотермія; ЧД через добу після проведення плазмаферезу склала 43 дих/хв.; нормалізувався показник фібриногену А, що склав до плазмаферезу 6,8 г/л, через добу після плазмаферезу – 4,22 г/л, на третю

добу після плазмаферезу – 2,5 г/л; зменшення запальних змін у загальному аналізі крові через добу після плазмаферезу: зменшення паличкоядерних нейтрофілів з 36 % до 6 %, з'явилися 3 % еозинофілів, швидкість осідання еритроцитів зменшилось до 30 мм/год з 38 мм/год; рентгенограма органів грудної клітини від 23.10.2014: рентген-динаміка помірно-позитивна за рахунок часткового регресу пневмонічної інфільтрації; спостерігалось зменшення тахікардії і регрес нефропатії.

Все вищезазначене свідчить про ефективність плазмаферезу і способу визначення показань до його проведення, дитина була переведена до соматичного відділення 24.10.2014 р. (проведено 7 ліжко-днів у ВАІТ).

Приклад 2. Хворий С. 2007 р.н. (вік 3 р. 7 міс.), був госпіталізований у комунальну установу «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5» 30.09.2010 р. і знаходився у ВАІТ з діагнозом “Позалікарняна деструктивна полісегментарна правостороння плевропневмонія, гострий перебіг, ускладнена гнійним плевритом, ДН 2 ст.”, історія хвороби № 11249. Не дивлячись на комбіновану антибактеріальну терапію, консервативну детоксикаційну терапію, проведення санаційної фібробронхоскопії, дренажу плевральної порожнини за Бюлау стан дитини залишався тяжким – підвищення температури до фебрильних цифр, задишка у стані спокою, виражені запальні зміни в загальному аналізі крові. Після обстеження йому було призначено лікування з включенням дискретного плазмаферезу у комплексну терапію з визначенням показань за способом, що пропонується, а саме: термометрія поверхні шкіри в аксиллярній ділянці на другу добу базисної терапії термісторним методом – відзначалось фебрильне підвищення температури тіла неодноразово у межах 38,2-38,6 °С ($T_2=38$), вимірювання респірації на другу добу базисної терапії імпедансним методом – медіана значень частоти дихань за хвилину склала 52 ($ЧД_2=52$).

Підставляючи дані пацієнта у формулу 3.4 для дітей дошкільного віку, отримуємо результат розрахунків: $f=2,017802$, тобто $f>0$, що свідчить про необхідність проведення плазмаферезу. Було проведено 6 сеансів плазмаферезу, через добу після останнього сеансу дитина була переведена до хірургічного

відділення – ЧД склала 32/хв.; спостерігалось зменшення запальних змін у загальному аналізі крові – до плазмаферезу: лейкоцитоз – 19,5 Г/л, метамієлоцити – 2 %, паличкоядерні нейтрофіли – 21%, швидкість осідання еритроцитів– 35 мм/год, після передостаннього сеансу плазмаферезу – лейкоцитоз 11,8 Г/л, 7 % паличкоядерних нейтрофілів, швидкість осідання еритроцитів дорівнювала 21 мм/год; спостерігалось зменшення тахікардії і регрес нефропатії. Все вищезазначене свідчить про ефективність плазмаферезу, дитина була переведена до хірургічного відділення 14.10.2010 р. (проведено 15 ліжко-днів у ВАІТ).

5.4 Резюме

У пацієнтів, яким проводили плазмаферез, спостерігали більший ступінь ендогенної інтоксикації на другу добу базисної інтенсивної терапії за температурною реакцією та частотою дихань. Температура тіла вище 38,0 °С (Se=80,0 %, Sp=88,0 % – для дітей раннього віку, Se=91,0 %, Sp=63,0 % – для дітей дошкільного віку, $p < 0,05$), ЧД > 37 дих/хв для дітей раннього віку (Se=100 %, Sp=50,0 %, $p < 0,001$, AUC=0,798), ЧД > 42 дих/хв для дітей дошкільного віку (Se=91,0 %, Sp=70,0 %, $p = 0,01$, AUC=0,778) на другу добу базисної інтенсивної терапії можуть слугувати діагностичними критеріями в якості показань до проведення ПФ, водночас рівні ЯП, ІЗЛ, фібриногену А, тромбоцитів, ПТІ не відіграють ролі незалежних предикторів у формуванні показань до плазмаферезу. Проведення плазмаферезу сприяє регресу фебрильної температури у більшості дітей після останнього сеансу плазмаферезу через три доби, зменшенню показників ЧД, ЛП, ЯП та ІЗЛ – через добу; плазмаферез сприяє нормалізації рівня фібриногену А через добу після останнього сеансу плазмаферезу й не призводить до тромбоцитопенії.

Матеріали розділу відображені у наукових працях: одній статті [173], п'яти тезах [174-178], одному патенті на корисну модель [179].

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО СТРЕСУ ТА КЛІТИННОГО ЗАХИСТУ, МАРКЕРІВ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО І ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ПОЗАЛІКАРНЯНИМИ ПНЕВМОНІЯМИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ

6.1 Особливості змін показників гуморального стресу, клітинного захисту, маркерів бактеріальної інфекції у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу

Виявлено, що на другу добу базисної ІТ в основній групі 3 рівень каталази був вище, ніж у групі контролю в 4,3 рази, в групі порівняння 4 – в 2,4 рази, відмінності статистично значущі (рис. 6.1, табл. 6.1). Кореляційна залежність між рівнем каталази і частотою дихань пряма сильна: $r = 0,65$, $p < 0,05$, між каталазою і рівнями ЧСС, ЛП, ЯП, ІСЛ, фібриногену А – статистично не значимі.

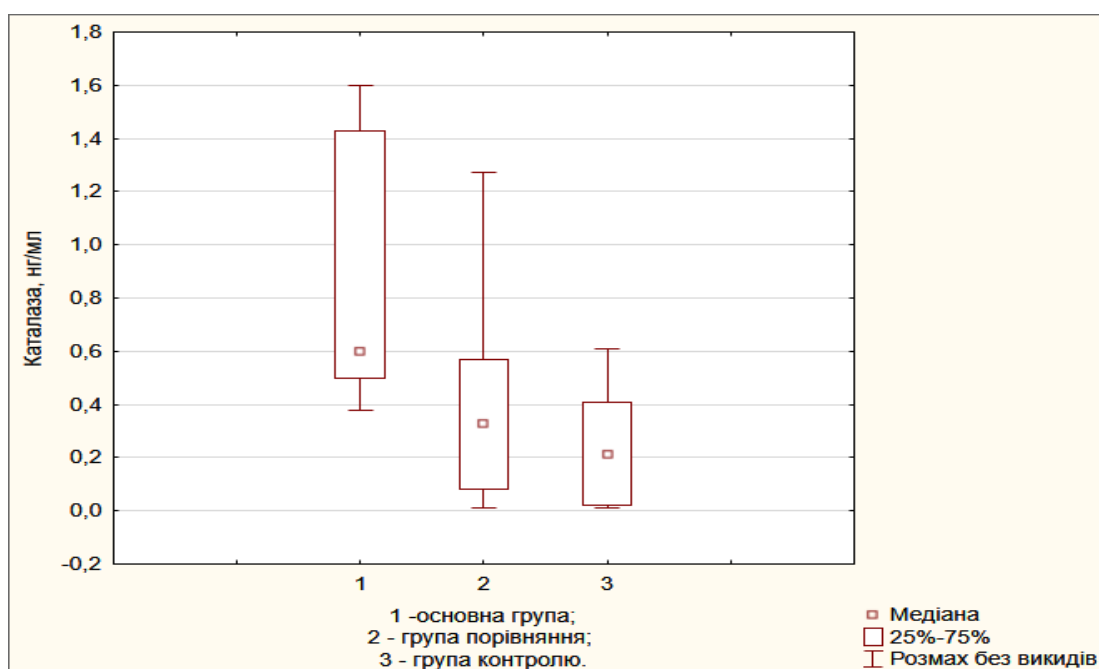


Рисунок 6.1 – Діаграма розмаху рівня каталази у досліджуваних групах на другу добу базисної інтенсивної терапії (медіана та міжквартильний розмах).

Таблиця 6.1 – Показники гуморального стресу, клітинного захисту та бактеріальної інфекції в процесі інтенсивної терапії у дітей з позалікарняною пневмонією ускладненого перебігу

Група, етап		Показник	Каталаза, нг/мл	HSP70, нг/мл	PCT, нг/мл	iNOS, пг/мл
Група 3 (n=11)	друга доба ІТ або перед ПФ	0,6 (0,5; 1,43)#§	0,16 (0,12; 0,48)	2,09 (1,85; 4,79)#	863,5 (113,7; 1029,1)	
	після ПФ через добу	0,43 (0,25; 1,55)	0,24 (0,2; 0,28)	1,03 (0,02; 1,91)*	724,9 (472,9; 2184,3)	
Група 4 (n=15)	надходження у ВАІТ	0,89 (0,27; 1,42)#	0,32 (0,2; 0,4)#	2,7 (0,14; 8,39)#	664,9 (256,4; 914,0)	
	друга доба у ВАІТ	0,33 (0,08; 0,57)§	0,24 (0,2; 0,36)	1,97 (0,81; 4,92)	756,0 (288,1; 1106,7)	
Група 5 (n=27)	перед операцією	0,14 (0,01; 0,25)	0,16 (0,08; 0,28)	0,01 (0,01; 0,02)	666,1 (335,3; 921,1)	
Примітка 1. # - відмінність в порівнянні з групою контролю, $p < 0,05$;						
Примітка 2. § - відмінність між основною групою і групою порівняння на відповідному етапі, $p < 0,05$;						
Примітка 3. * - відмінність після проведення ПФ, $p < 0,05$.						
Примітка 4. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).						

Виявлено, що в основній групі на другу добу базисної інтенсивної терапії значення HSP70 дорівнює показнику в контрольній групі, в той час як в групі порівняння на цьому ж етапі HSP70 був підвищений в 1,5 рази, при цьому групи 3 і 4 статистично значимо не відрізнялися одна від одної ($p > 0,05$). На першому етапі

в групі порівняння рівень HSP70 був підвищений в два рази ($p=0,005$) (табл. 6.1). Виявлена відсутність підвищення рівня HSP70 на другу добу базисної інтенсивної терапії в основній групі, на відміну від групи порівняння, однак необхідні подальші дослідження, тому що відмінності між основною групою і групою порівняння статистично незначущі.

Рівень кортизолу на другу добу базисної інтенсивної терапії в основній групі 3 був вищим у 2,7 разів, ніж в групі порівняння 4 (рис. 6.2). Кореляційна залежність між рівнем кортизолу і частотою дихань пряма сильна: $r = 0,75$, $p < 0,05$, між кортизолом і рівнями ЧСС, ЛП, ЯП, ІСЛ, фібриногену А статистично незначимі.

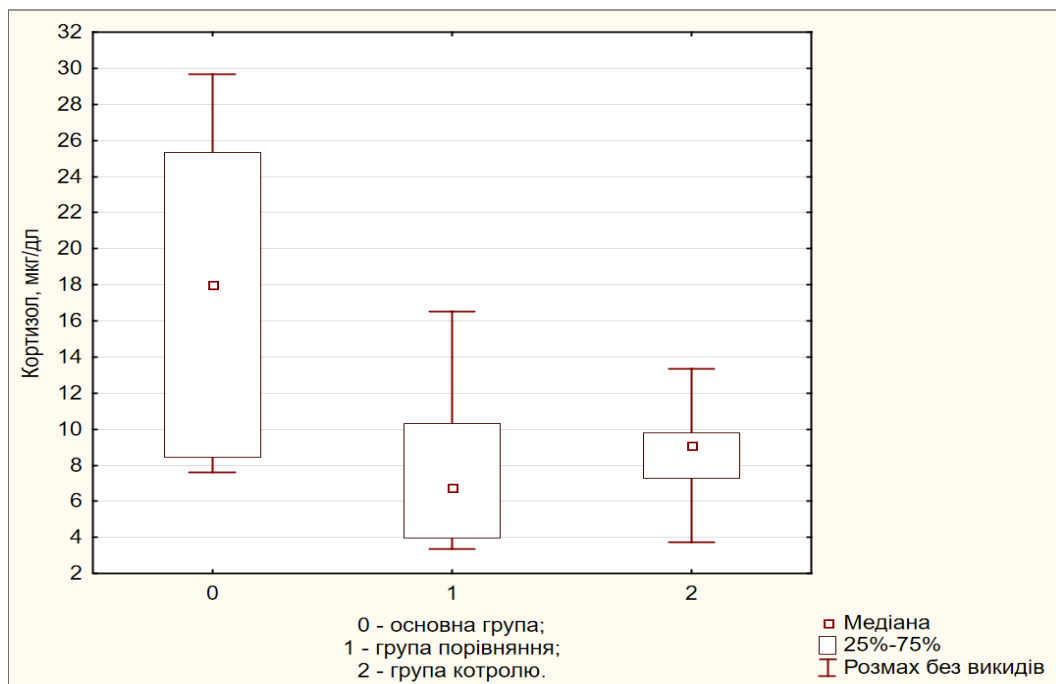


Рисунок 6.2 – Діаграма розмаху рівня кортизолу у досліджуваних групах на другу добу базисної інтенсивної терапії(медіана та міжквартильний розмах).

За рівнем прокальцитоніну основна група статистично значуще не відрізнялась від групи порівняння. У порівнянні з контрольною групою прокальцитонін був підвищений у 209 раз в основній групі 3 і в 270 разів в групі порівняння 4. Кореляційна залежність між рівнем прокальцитоніну і ЧД, ЧСС, ЛП, ЯП, ІСЛ, фібриногеном А статистично незначима.

Рівень iNOS характеризувався тенденцією до підвищення, в порівнянні з групою контролю, але статистично значущих змін не виявлено. Так, в основній групі на другу добу базисної інтенсивної терапії рівень iNOS був вище показників в групі контролю в 0,43 рази, а у групі 4 – у 0,25 рази.

Рівень інсуліну при надходженні дітей з ПШУП до ВАІТ статистично значимо не відрізнявся від показників соматично практично здорових дітей (табл. 6.2) і в групі порівняння не змінився в процесі базисної інтенсивної терапії. Рівень глюкози при цьому перебував у межах референтних значень без статистично значущих змін в процесі терапії, зменшившись у групі 3 на другу добу ІТ на 11,4 % у порівнянні з I етапом, у групі 4 відповідно – на 16,4 % (табл. 6.2).

6.2 Оцінка ефективності проведення дискретного плазмаферезу за даними показників гуморального стресу, клітинного захисту, маркерів бактеріальної інфекції у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу

В динаміці через добу після плазмаферезу спостерігалася тенденція до зниження рівня каталази в основній групі, а в групі порівняння на другу добу базисної інтенсивної терапії в порівнянні з показниками при надходженні (табл. 6.1). Так рівень каталази через добу після проведення плазмаферезу зменшився на 28,3 %.

В процесі інтенсивної терапії спостерігались такі особливості: статистично незначуще зниження в другій групі і підвищення рівня HSP70 в першій групі після плазмаферезу (табл. 6.1). Так рівень HSP70 через добу після проведення плазмаферезу збільшився на 150 %.

Після проведення плазмаферезу виявлено статистично значуще зниження рівня прокальцитоніну ($p=0,004$) в два рази (табл. 6.1).

iNOS після проведення плазмаферезу залишалася підвищена в 0,2 рази (табл. 6.1).

Таблиця 6.2 – Показники гуморального стресу в процесі інтенсивної терапії у дітей з позалікарняною пневмонією ускладненого перебігу

Показник		Інсулін, МЕ/мл	Глюкоза, мМ/л	НОМА- IR	Кортизол, мкг/дл
Група 3 (n=10)	друга доба БТ або перед ПФ	6,73 (1,7; 10,9)	5,08 (3,8; 6,5)	1,55 (0,5; 2,1)	18,02 (8,5; 25,3)§
	через добу після ПФ	16,52 (7,4; 18,9)#	4,5 (4,4; 4,7)	3,78 (1,5; 3,8)	9,35 (5,1; 9,8) *
Група 4 (n=15)	надходження у ВАІТ	6,4 (1,2; 24,7)	5,5 (4,8; 6,3)	1,44 (0,3; 4,9)	11,58 (4,8; 19,9)
	друга доба БТ	6,48 (5; 12,3)	4,6 (4,0; 5,7)	2,09 (0,7; 3,5)	6,77 (3,9; 10,3)§
Група 5 (n=27)	до операції	3,45 (1,6; 6,9)	-	-	9,1 (7,3; 9,8)

Примітка 1. # - відмінність в порівнянні з групою контролю, $p < 0,05$;
Примітка 2. § - відмінність між основною групою і групою порівняння на відповідному етапі, $p < 0,05$;
Примітка 3.* - відмінність після проведення ПФ, $p < 0,05$.
Примітка 4. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).

Через добу після плазмаферезу виявлено статистично значуще підвищення рівня інсуліну в порівнянні з показниками в контрольній групі, однак незначне в порівнянні з попереднім етапом до плазмаферезу. Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR виявився вищим нормативних значень [8] через добу після проведення плазмаферезу за рахунок підвищення рівня інсуліну.

Рівень кортизолу в першій групі перед плазмаферезом перевищував показники групи контролю в 2 рази, а через добу після плазмаферезу практично не відрізнявся від показників у соматично здорових дітей третьої групи, зменшившись у 1,9 разів, зміни після плазмаферезу статистично значущі, що свідчить про ефективність плазмаферезу.

6.3 Визначення ролі показників гуморального стресу, клітинного захисту, маркерів бактеріальної інфекції у формуванні показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу

Група 3 і 4 відрізнялися на другу добу базисної інтенсивної терапії за рівнем каталази, $p=0,007$. З використанням моделі нелінійної логістичної регресії виявлено взаємозв'язок між проведенням плазмаферезу і рівнем каталази: $p=0,016$, $\chi^2=5,77$, $df=1$. З використанням ROC-аналізу виявлена точка дискримінації: $> 0,34$ нг/мл, $Se=100,0\%$, $Sp=60,0\%$, $AUC=0,83$, $p<0,001$ (рис. 6.3).

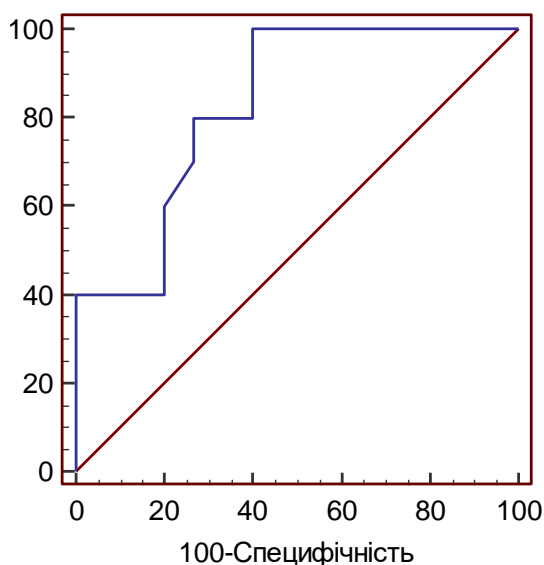


Рисунок 6.3 – ROC-крива для рівня каталази (нг/мл) на другу добу базисної терапії у дітей з позалікарняної пневмонією ускладненого перебігу

На другу добу базисної інтенсивної терапії основна група і група порівняння відрізнялися за рівнем кортизолу ($p=0,002$) (табл. 6.2). З використанням ROC-аналізу виявлена точка дискримінації: $> 12,39$ мкг/дл, $Se=70,0\%$, $Sp=93,3\%$, $AUC=0,85$, $p<0,001$ (рис. 6.4).

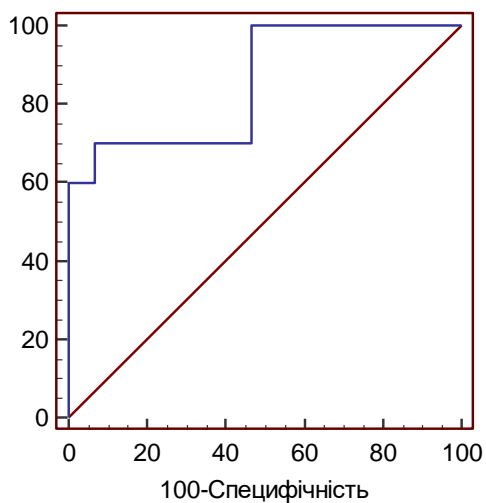


Рисунок 6.4 – ROC-крива рівня кортизолу (мкг/дл) з точкою розподілу на другу добу базисної терапії у дітей з позалікарняною пневмонією ускладненого перебігу

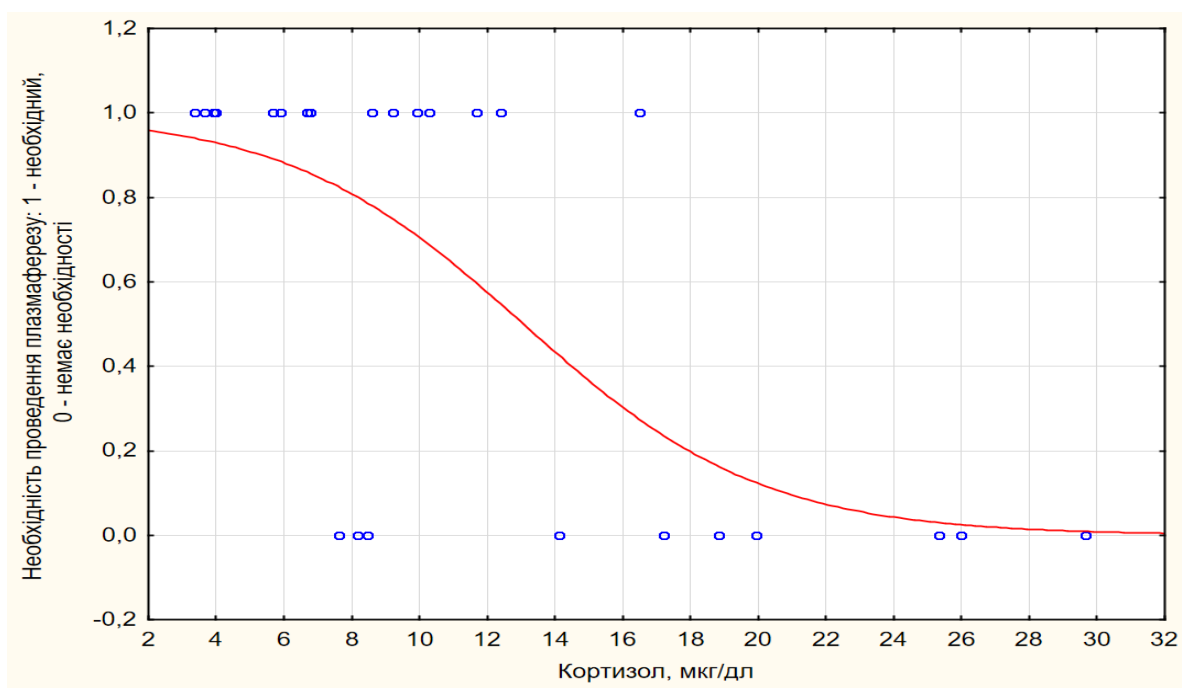


Рисунок 6.5 – Залежність проведення ПФ від рівню кортизолу у дітей з ПШУП

З використанням моделі нелінійної логістичної регресії виявлений взаємозв'язок між проведенням плазмаферезу і рівнем кортизолу: $\chi^2=12,48$, $df=1$, $p=0,0004$ (рис. 6.5, формула 6.1):

$$y = e^{3,71-0,28x} \div (1 + e^{3,71-0,28x}) \quad (6.1)$$

де y – ймовірність необхідності проведення плазмаферезу;

x – рівень кортизолу на другу добу ІТ;

e – число Ейлера.

Виявлена статистично значуща залежність необхідності проведення ПФ від каталази ($p=0,02$) (рис. 6.6, формула 6.2):

$$y = e^{1,79-2,19x} \div (1 + e^{1,79-2,19x}), \quad (6.2)$$

де y – ймовірність необхідності проведення плазмаферезу;

x – рівень каталази на другу добу ІТ;

e – число Ейлера.

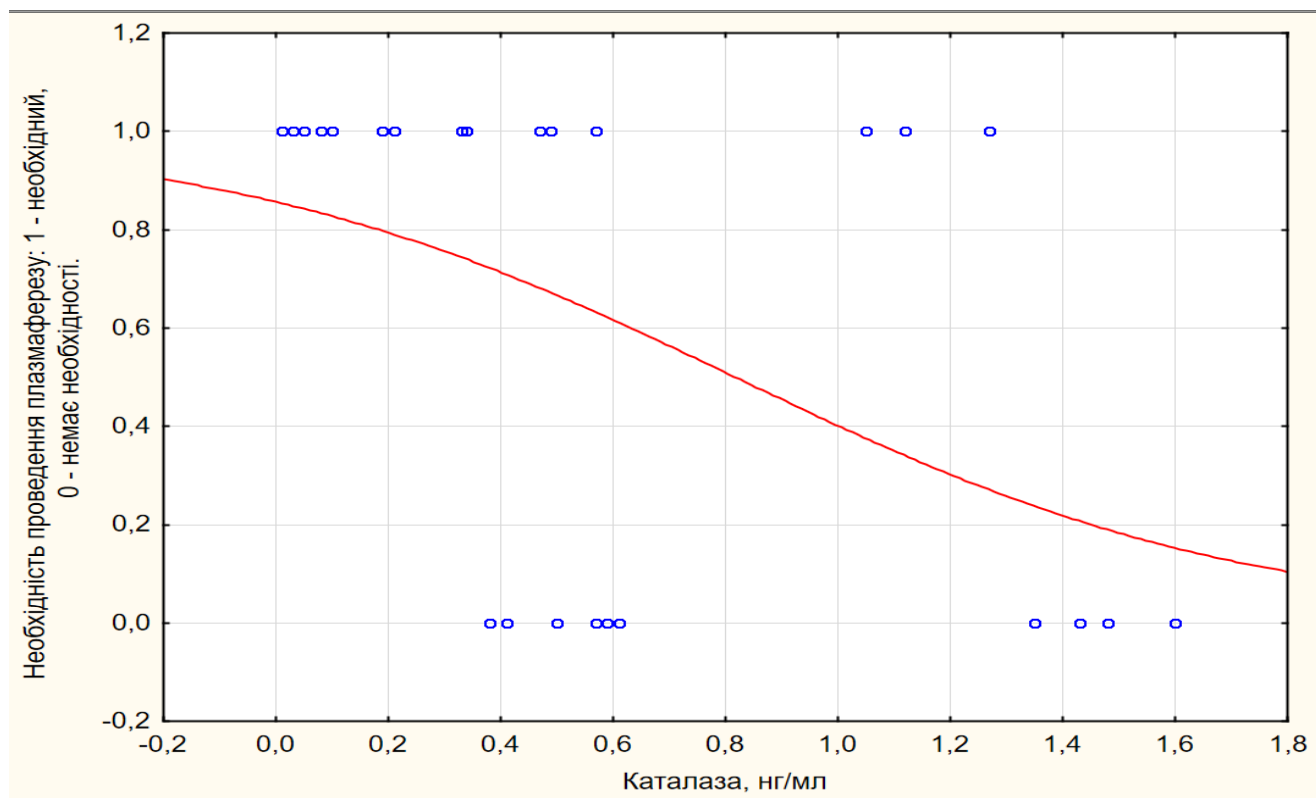


Рисунок 6.6 – Графік залежності проведення плазмаферезу від рівню каталази у дітей з ПШУП

6.4 Резюме

Для дітей з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу характерно підвищення рівня каталази і прокальцитоніну ($p<0,05$); тенденція до підвищення

значень кортизолу, iNOS, які є предикторами структурних клітинних змін; між рівнем каталази і частоти дихань, кортизолу і частоти дихань виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок. Після проведення ПФ знижується рівень маркера бактеріальної інфекції – прокальцитоніну і гуморального стресу – кортизолу ($p < 0,05$), що підтверджує ефективність еферентної терапії. Значення каталази $> 0,34$ нг/мл ($Se=100\%$, $Sp=60,0\%$, $AUC=0,83$), кортизолу $> 12,39$ мкг/дл ($Se=70,0\%$, $Sp=93,3\%$, $AUC=0,85$) на другу добу базисної інтенсивної терапії можуть служити прогностичними факторами необхідності проведення ПФ у дітей раннього та дошкільного віку з ППУП.

Матеріали розділу відображені в одній статті [180].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Позалікарняна пневмонія у дітей залишається однією з серйозних проблем у системі охорони здоров'я в усьому світі, не дивлячись на досягнення в області її профілактики і лікування [1-9]. Існуючі дослідження демонструють перспективність у створенні найкращих методів для оцінки та лікування ускладненої пневмонії у дітей. Однак, незважаючи на це, ще багато питань потребують подальшого дослідження, що допоможе краще зрозуміти оптимальні терапевтичні та діагностичні можливості для дітей із цією поширеною та тяжкою хворобою [4]. Треба зауважити, що й етіологічні патогени можуть суттєво відрізнятися у різних країнах, містах і лікарнях [72-74].

Одними з найсуттєвіших ланок патогенезу синдрому ендогенної інтоксикації визнають токсемію і ендотоксикоз [15, 98]. Для визначення тяжкості перебігу пневмонії у дітей доволі часто використовують інтегральне оцінювання гематологічних показників [9, 15, 18], але недостатньо досліджень стосовно оцінки інтенсивної терапії ускладнених пневмоній з використанням індексів інтоксикації. Останнім часом посилюється пошук нових біомаркерів, за допомогою яких можливо прогнозувати ступінь тяжкості і реакцію-відповідь організму на лікування пневмонії [113-116]. Точна діагностика і виявлення причин пневмонії є важливими для визначення тяжкості захворювання, реалізації відповідної тактики профілактики і лікування, розробки більш ефективних медичних втручань [4]. Все ж основою визначення тяжкості стану при пневмоніях є аналіз газового складу крові [4]. В свою чергу ультрасонографічне вимірювання показників роботи серця – це швидкий та точний підхід для динамічного вимірювання серцевої функції та загального стану кровообігу у дітей із важкою пневмонією [28, 119]. Схематично патогенез порушень у серцево-судинній системі при пневмонії можна описати таким чином: токсікоз і дихальна недостатність сприяють спазму артеріол малого кола кровообігу, викликаючи легеневу гіпертензію, а також підвищують навантаження на праві відділи серця, що призводить до зниження скоротливої

здатності міокарда і порушень периферичної гемодинаміки, розладів мікроциркуляції. Тяжка пневмонія доволі часто ускладнюється енергетично-динамічною недостатністю міокарда (синдром Хеггліна), дегенеративними змінами м'яза серця і судин, підвищенням капіляропроникливості [9]. У ряді клінік при лікуванні пневмоній у дітей з успіхом використовується плазмаферез [16, 18], хоча застосування дискретного плазмаферезу в терапії ускладнених інфекцій досі залишається дискутабельним. Відсутність єдності поглядів на застосування плазмаферезу, недостатньо вивчені питання тяжкості перебігу, порушень гемодинаміки у дітей в процесі інтенсивної терапії пневмоній з використанням еферентних методів детоксикації обумовлюють актуальність дослідження. Оптимальний діагностичний і терапевтичний підхід для позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей залишається відкритим для досліджень [4, 90].

Метою дослідження було підвищення ефективності методів інтенсивної терапії дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу шляхом розробки диференційованого підходу до вибору методів лікування на підставі оцінки тяжкості перебігу захворювання та ефективності плазмаферезу за клініко-патогенетичними критеріями, аналізу мікробіологічного моніторингу.

Дослідження, до якого увійшли 91 дитина раннього і дошкільного віку з ППУП, складалось з двох етапів: ретроспективного і проспективного. Проспективне дослідження було заплановане як моноцентрове, когортне, відкрите. Було виділено п'ять груп: до основної ретроспективної групи 1 (n=39, 32,77 %) та до основної проспективної групи 3 (n=11, 9,24 %) увійшли діти, яким у комплексі ІТ проводився дискретний плазмаферез, до ретроспективної групи порівняння 2 (n=24, 20,17 %) та до проспективної групи порівняння 4 (n=17, 14,29 %) – діти, що отримували лише базисну ІТ. У якості контрольної групи до дослідження було залучено 28 соматично практично здорових дітей, співставних за віком з основною групою і групою порівняння. Результати комплексного обстеження всіх пацієнтів з ППУП, включених до дослідження, в групах 1-4

оцінювалися при надходженні до ВАІТ (I етап), на першу (II етап), другу (III етап) доби базисної ІТ, у групах 1 і 3 – перед ПФ (IV етап), через добу після ПФ (V етап), через три доби після ПФ (VI етап), у групах 2 і 4 – на третю та п'яту добу базисної ІТ (IV і V етапи), у контрольній групі – перед проведенням оперативного втручання. Учасникам дослідження проводили загальноклінічний огляд, виконували загальноклінічні лабораторні методи дослідження, що включали загальний аналіз крові, біохімічні показники крові (глюкоза, фібриноген А в плазмі, протромбіновий час з підрахунком протромбінового індексу, РФМК, АЧТЧ), показники КЛС та газів крові. Специфічні лабораторні методи дослідження включали визначення: інсуліну, каталази, кортизолу, HSP70, iNOS, прокальцитоніну; мікробіологічні (дослідження мікробного спектру посіву біоматеріалу з верхніх і нижніх дихальних шляхів для визначення етіологічного збудника захворювання та визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів); інструментальні (дослідження ударного об'єму серця, пульсоксиметрія, артеріальний тиск, імпедансне вимірювання респірації, термісторна термометрія).

За результатами нашого дослідження виявлено, що в дітей, яким у комплексній терапії проводився плазмаферез, спостерігали більш виражену ендогенну інтоксикацію на другу добу базисної інтенсивної терапії за температурною реакцією та частотою дихань. Такі діагностичні критерії як температура тіла, що дорівнює $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ або більше ($Se=80,0\%$, $Sp=88,0\%$ – для дітей раннього віку, $Se=91,0\%$, $Sp=63,0\%$ – для дітей дошкільного віку, $p<0,05$), частота дихань понад 37 дих/хв для дітей раннього віку ($Se=100\%$, $Sp=50,0\%$, $p<0,001$, $AUC=0,798$), частота дихань понад 42 дих/хв для дітей дошкільного віку ($Se=91,0\%$, $Sp=70,0\%$, $p=0,01$, $AUC=0,778$) на другу добу базисної ІТ можуть слугувати в якості показань до проведення ПФ, водночас рівні ЯП, ІЗЛ, фібриногену А, тромбоцитів, ПТІ не відіграють ролі незалежних предикторів у формуванні показань до призначення плазмаферезу. Включення плазмаферезу у комплексну ІТ призводить до регресу фебрильної температури у більшості дітей після останнього сеансу ПФ через три доби, зменшенню показників ЧД, ЛШ, ЯП

та ІЗЛ – через добу; плазмаферез сприяє нормалізації рівня фібриногену А через добу після останнього сеансу плазмаферезу, не викликає тромбоцитопенію. Нормалізація рівня фібриногену обумовлена окрім протективної дії плазмаферезу на функції органів і систем [51, 62], ще й безпосередньою донацією пацієнтові факторів згортання крові та протизгортальних факторів, серед яких одним з основних є антитромбін III, що в цілому сприяє регресії ДВЗ-синдрому.

Залежність необхідності проведення плазмаферезу від частоти дихань у підгрупах А та у підгрупах В статистично підтверджена ($p < 0,001$ і $p < 0,001$ відповідно). Виявлений також суттєвий зв'язок для залежності проведення ПФ від температури тіла у підгрупах А: ϕ -коефіцієнт дорівнює 0,45, коефіцієнт контингенції $K_k = 0,67$, у підгрупах В: ϕ -коефіцієнт дорівнює 0,24, $K_k = 0,49$. Такі клінічні показники як частота дихань та температура тіла, відображаючи реакцію організму на ендотоксикоз, виявили більшу значущість у якості критеріїв показань до призначення плазмаферезу, ніж показники інтегральних індексів інтоксикації. З цим твердженням цілком узгоджуються результати досліджень Єржанової Є. Г., що виявили суттєвість значення клінічних ознак і значно меншу роль показників гемограми у діагностиці пневмонії [108]. Антибактеріальні препарати, консервативна детоксикаційна терапія складають основу лікування бактеріальної пневмонії, як і для інших інфекційних хвороб, однак у випадку ускладненого перебігу пневмонії базисної терапії може не вистачити. Час, що рекомендований на оцінку ефекту від АБТ за літературними даними різняться: надається 2-4 доби при ускладненій пневмонії [9] або навіть через 24 години чи 36 годин, 48 годин та 72 години терапії [108]. Зважаючи на те, що плазмаферез призначали у різні строки: і через тиждень після надходження пацієнтів у ВАІТ, і в перші три доби перебування у відділенні, з урахуванням вищенаведених статистичних результатів дисертаційного дослідження можна зробити висновок, що вірогідно, оптимальним часом для призначення плазмаферезу є третя доба базисної інтенсивної терапії при одночасному збереженні фебрильної температури та вираженої задишки (субкомпенсованої дихальної недостатності). Слід відзначити, що у випадках абсцедування легень після проведення

плазмаферезу у деяких дітей зберігалась фебрильна температура тіла й у такому разі повний клінічний ефект визначається лише при спорожненні гнійного осередка [1, 9]. Важливим питанням для обговорення є зміни вмісту клітин крові після проведення плазмаферезу, вважається, що з плазмою можуть видалятися частково і формені елементи: тромбоцити, лейкоцити, еритроцити [16], хоча одночасно терапевтичний ефект плазмаферезу використовується у випадку ТАМОФ-синдрому [55]. В нашому дослідженні доведено, що проведення плазмаферезу не викликає тромбоцитопенію. Це може бути пов'язано з відновленням функції внутрішніх органів [54] та особливістю дискретної методики, що характеризується утворенням тромбо-лейкоцитарного шару над еритроцитами, який не видаляли з плазмою.

В ході роботи нами був розроблений і запроваджений новий спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу (Патент України на корисну модель № 136005 від 25.07.2019 р.). Суть способу полягає в використанні прогностичної математичної моделі на основі розрахування рівнянь дискримінантної функції за формулою 7.1 для дітей раннього віку і формулою 7.2 для дітей дошкільного віку, за результатами яких роблять висновок про необхідність проведення плазмаферезу: при $f > 0$ плазмаферез є показаним у комплексній терапії, при $f < 0$ немає необхідності у проведенні плазмаферезу. Даний спосіб дозволяє об'єктивізувати і конкретизувати визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.

$$f = (0,195469 \times \text{ЧД}_2 + 8,849065 \times T_2) - 340,626 \quad (7.1)$$

де f – значення дискримінантної функції;

ЧД_2 – медіана значень частоти дихань за хвилину на другу добу базисної ІТ у ВАІТ;

T_2 – значення температури тіла протягом другої доби базисної ІТ у ВАІТ;

340,626 – константа дискримінації для дітей раннього віку.

$$f = (0,082548 \times \text{ЧД}_2 + 2,557207 \times T_2) - 99,44856 \quad (7.2)$$

де f – значення дискримінантної функції;

ЧД_2 – медіана значень частоти дихань за хвилину на другу добу базисної ІТ у ВАІТ;

T_2 – значення температури тіла протягом другої доби базисної ІТ у ВАІТ;

99,44856 – константа дискримінації для дітей дошкільного віку.

У літературі не було знайдено чітких клінічних і лабораторних критеріїв в якості показань до проведення плазмаферезу у дітей. Часто лікарям необхідно вирішувати коли саме необхідно проводити плазмаферез, та чи необхідний він взагалі. Запропонований спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу вирішує цю проблему у дітей раннього і дошкільного віку з ускладненими пневмоніями, є одночасно простим у використанні та достовірним ($p < 0,05$). Було виявлено, що частота дихань та температурна реакція віддзеркалюють саме ендотоксикоз, а не токсемію. Спосіб дозволяє підвищити точність при виборі методів лікування. Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у проведенні плазмаферезу дітям раннього віку з ускладненим перебігом тяжкої пневмонії, з патологічною або підвищеною активацією адаптаційних реакцій, які визначаються за лімфоцитарно-нейтрофільним індексом (відношення відсоткового вмісту лімфоцитів до нейтрофілів) [181]. Підставою для проведення плазмаферезу була тяжкість стану та відсутність клінічного ефекту, а в деяких випадках навіть негативна динаміка від попереднього загальноприйнятого лікування. Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що не визначає чітких критеріїв оцінки ступеню тяжкості загального стану пацієнта і не дає конкретних значень лімфоцитарно-нейтрофільного індексу, при яких необхідно доповнити базисну терапію еферентною – плазмаферезом, також роль гемограми для діагностики пневмонії не настільки значна [182-183], як це прийнято вважати, клінічні ознаки мають більш високу діагностичну цінність, крім того рекомендації стосуються тільки обмеженої групи пацієнтів – дітей раннього віку, а у дітей дошкільного і старшого

віку в силу анатомо-фізіологічних особливостей загальноклінічні показники будуть іншими.

Виявлені статистично значущі відмінності за ЧСС між групою дослідження та групою порівняння на 1-шу добу юазисної інтенсивної терапії у дітей раннього віку, при проведенні ROC-аналізу визначена точка дискримінації: ЧСС > 137 уд/хв, Se=65,2 %, Sp=82,4 %, p=0,004, AUC=0,74, BP=3,94 (ДІ 1,32-11,79), ВШ=10,67 (ДІ 2,2-51,78) та на другу добу базисної ІТ: ЧСС > 129 уд/хв, Se=73,3 %, Sp=70,6 %, p=0,014, AUC=0,73, BP=2,49 (ДІ 1,09-5,72), ВШ=6,6 (ДІ 1,32-33,06). Вміст кисню в артеріальній крові статистично значущо відрізнявся у підгрупах А на другу добу ІТ: був нижчий у групі дослідження в основному за рахунок низького рівню гемоглобіну, при проведенні ROC-аналізу виявлена точка дискримінації $\text{CaO}_2 \leq 126$ мл/100 мл, Se=54,5 %, Sp=93,7 %, AUC=0,724, p=0,033, розраховані ВШ=26,3 (2,2-314,5), BP=10,2 (1,32-78,7), зв'язок статистично значущий (p=0,02). Вміст кисню в артеріальній крові статистично значущо не відрізнявся у підгрупах В. Ми провели пошук за останні 10 років у базах даних Scopus, PubMed, Google Scholar за ключовими словами «pneumonia», «children», «hemodynamic» та «oxygen», і було знайдено небагато публікацій стосовно досліджень гемодинамічних особливостей у дітей з пневмонією. Відмінності за ЧСС та CaO_2 між групою дослідження та порівняння у дітей раннього віку і відсутність цих відмінностей у дітей дошкільного віку, вірогідно, може свідчити про більш тяжкий перебіг пневмоній у дітей віком 1-3 роки за рахунок менших адаптаційних можливостей у молодших дітей, ніж старшого віку. Моніторинг СІ, УІ дозволяє своєчасно виявляти досягнення мети інтенсивної терапії при ПШУП у дітей [184]. За дослідженням Fan Juan et al. [185], де порівнювались показники гемодинаміки у дітей з тяжкою пневмонією та у групі дітей з нетяжкою пневмонією, було виявлено що група спостереження мала значно більш вищий рівень ЧСС і менший серцевий викид, ніж у контрольній групі (p<0,05), не було значних відмінностей за СІ (p>0,05). В групі спостереження ЧСС, серцевий викид, серцевий індекс значно покращились після лікування (p<0,05), що також виявлено і в нашому дослідженні. У дослідженні Yu

Kawai et al. [53] при використанні плазмаферезу у дітей із сепсис-індукованим синдромом поліорганної недостатності (пневмонія у 13 дітей з 14) на екстракорпоральній підтримці життя виявлено зв'язок між використанням ПФ та відновленням функції органів (регрес органної недостатності), поліпшенням гемодинамічного статусу, зниженням необхідності в вазоактивних і/або інотропних засобах. Таким чином наші результати щодо сприяння нормодинамії кровообігу у дітей з ППУП узгоджуються з опублікованими дослідженнями у відношенні потенційної користі плазмаферезу за впливом на гемодинаміку.

Клінічними ознаками дихальної недостатності II ступеня (субкомпенсованої) є експіраторна, інспіраторна чи змішаного типу задишка, допоміжна мускулатура приймає участь в акті дихання, підвищення частоти дихання на 50 % – 100 % від вікових нормативних значень, наявність періорального ціанозу, тахікардії, сатурація крові близько 90 %, але не нижче [77], відповідно у дітей нашого дослідження з ППУП 1-7 років в переважній більшості випадків спостерігалась дихальна недостатність 2 ст (субкомпенсована), у випадках ШВЛ – декомпенсована. За рекомендаціями Британського Торакального Суспільства киснева терапія призначається дітям з пневмонією при $SpO_2 \leq 92\%$ [26], однак, на нашу думку, необхідність у подачі зволоженого кисню через назальний катетер або лицеву маску виникає дещо раніше: при $SpO_2 \leq 94\%$ і клінічних ознаках субкомпенсованої дихальної недостатності. Thompson M. et al. також зазначає, що значення $SpO_2 < 94\%$ є однією з ознак розвитку тяжкої інфекції у дітей [186]. CaO_2 статистично значущо не відрізнявся на етапах перед ПФ та після його проведення на V, VI етапах. SvO_2 також залишався без статистично значущих змін в процесі комплексної ІТ з проведенням ПФ. Вміст кисню в артеріальній/венозній крові відрізнявся меншими значеннями як в групі контролю, так і в групах дослідження і порівняння за рахунок значення гемоглобіну, що було нижчим ніж стандартне 140 г/л, яке застосовується у формулі [187], що, може свідчити про необхідність конкретизації вищевказаних нормативних значень за рівнем гемоглобіну при відсутності анемії.

Найбільш розповсюдженими етіологічними бактеріями позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей віком 1-7 років є стрептококи, серед яких переважає пневмокок. Представники сімейства *Enterobacteriaceae* частіше зустрічались у дітей раннього віку, ніж дошкільного ($p < 0,05$). Представники родів *Pseudomonas* та *Acinetobacter* є нечастими причинами ППУП і виявились у 2,89 % хворих, отже визначити фактори ризику цих інфекцій було неможливо у даному дослідженні – недостатня кількість спостережень. Згідно Гайдлайну про призначення АБП у ВАІТ [188], фактори ризику псевдомонадної інфекції включають: хронічні легеневі захворювання, часте вживання ГКС, попередня АБТ, імунокомпромований статус, зондове харчування, церебро- та кардіоваскулярні захворювання. Фактором ризику MDR-інфекції при надходженні до лікарні у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу є наявні гострі інфекційні захворювання в анамнезі за попередні 3 міс. При аналізі антибіограма виявлено, що в усіх досліджуваних групах пневмокок первинно був стовідсотково чутливий до більшості АБП (захищених пеніцилінів (амоксиклав, піперацилін/тазобактам), цефалоспоринів 1-го (цефазолін), 2-го (цефуроксім, цефокситім), 3-го (цефотаксім, цефтріаксон, цефтазидім), 4-го покоління (цефепім), глікопептидів (ванкоміцин), оксазолідинонів (лінезолід), фторхінолонів (офлоксацин, левофлоксацин) та карбапенемів (іміпенем, меропенем, ертапенем), окрім незахищених пеніцилінів (бензилпеніцилін, оксацилін, ампіцилін), макролідів (еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин) та лінкозамідів (лінкоміцин, кліндаміцин). Таким чином, наші дані стосовно чутливості до макролідів, відмінні від даних G. S. Khilnani et al. [188], які повідомляють про збереження чутливості пневмококу до макролідів і β -лактамів, що може бути пов'язаним з розповсюдженим використанням на догоспітальному етапі макролідів в Запоріжжі і підтверджують дані Lu Y. Y. et al. [74], які повідомляють про резистентність до еритроміцину, що може бути пов'язаним з широким використанням макролідів на догоспітальному етапі. Необхідність у ПФ виникла статистично значуще частіше у групі з використанням АМД+ГП в якості

стартової антибактеріальної терапії, припустимо, за рахунок того, що аміноглікозиди та глікопептиди в низьких концентраціях містяться в мокроті, хоча в терапевтичній концентрації – в плевральній порожнині.

Для дітей з ППУП характерно підвищення рівня каталази і PCT ($p < 0,05$); тенденція до підвищення значень кортизолу, iNOS, які є предикторами структурних клітинних змін; між рівнем каталази і ЧД, кортизолу і ЧД виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок. Після проведення ПФ знижується рівень маркера бактеріальної інфекції – PCT і гуморального стресу – кортизолу ($p < 0,05$), що підтверджує ефективність еферентної терапії. Значення каталази $> 0,34$ нг/мл ($Se=100\%$, $Sp=60,0\%$, $AUC=0,83$), кортизолу $> 12,39$ мкг/дл ($Se=70,0\%$, $Sp=93,3\%$, $AUC=0,85$) на другу добу базисної інтенсивної терапії можуть служити прогностичними факторами необхідності проведення ПФ у дітей раннього та дошкільного віку з ППУП. Наші дані узгоджуються з даними інших досліджень [114-116] в тому, що прокальцитонін підтверджує ступінь тяжкості бактеріальної інфекції, може бути критерієм ефективності терапії. Відсутність підвищення рівня HSP70 на другу добу базисної інтенсивної терапії в основній групі, на відміну від групи порівняння, може свідчити про активацію захисних функцій, імунну відповідь організму [2] у другій групі, в той час як в основній групі цієї активації не відбувалося, тобто діти, які в подальшому вимагали проведення ПФ характеризувалися відносним зниженням захисних антиапоптотичних функцій, виснаженням захисних клітинних резервів на першому етапі дослідження, однак необхідні подальші дослідження, тому що відмінності між основною групою і групою порівняння статистично незначущі. Підвищення рівня інсуліну в основній групі через добу після ПФ може свідчити про транзиторну інсулінорезистентність, що характерно для виражених запальних синдромів [100], але результати даного дослідження мають обмеження в даному випадку: необхідно визначення додаткових показників і контроль індексів інсулінорезистентності на додаткових етапах. iNOS є прозапальним ферментом і виконує імунорегулюючу функцію [105-106], відповідно простежується тенденція до більш високих значень рівня iNOS в основній групі, де базисної терапії в

лікуванні було недостатньо, відсутність статистично значущих значень, ймовірно, пов'язана з малою вибіркою. Підвищений рівень каталази свідчить про активацію антиоксидантної системи [100], до того ж показники статистично значущо вищі виявлені в основній групі, ніж в групі порівняння. Таким чином рівень каталази може відображати ступінь тяжкості позалікарняної пневмонії у дітей.

Використання диференційованого підходу до вибору методів лікування позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу дозволяє уникнути вищого рівня летальності, не дивлячись на більш тяжкий стан дітей з другої доби базисної інтенсивної терапії у порівнянні з пацієнтами групи порівняння (відмінностей за рівнем летальності між групами 1 і 2, між групами 3 і 4 не виявлено, $p > 0,05$). Вірогідність 30-денної летальності в основних групах, змодельованої за методом множинних оцінок Каплана-Мейера склала 13 % (вірогідність того, що пацієнт проживе більше 30 днів відповідно – 0,86, що відображено на рис. 7.1), в той час як 30-денна летальність у дослідженні дорівнює 6 %. Таким чином проведення плазмаферезу сприяє зменшенню 30-денної летальності на 7 %.

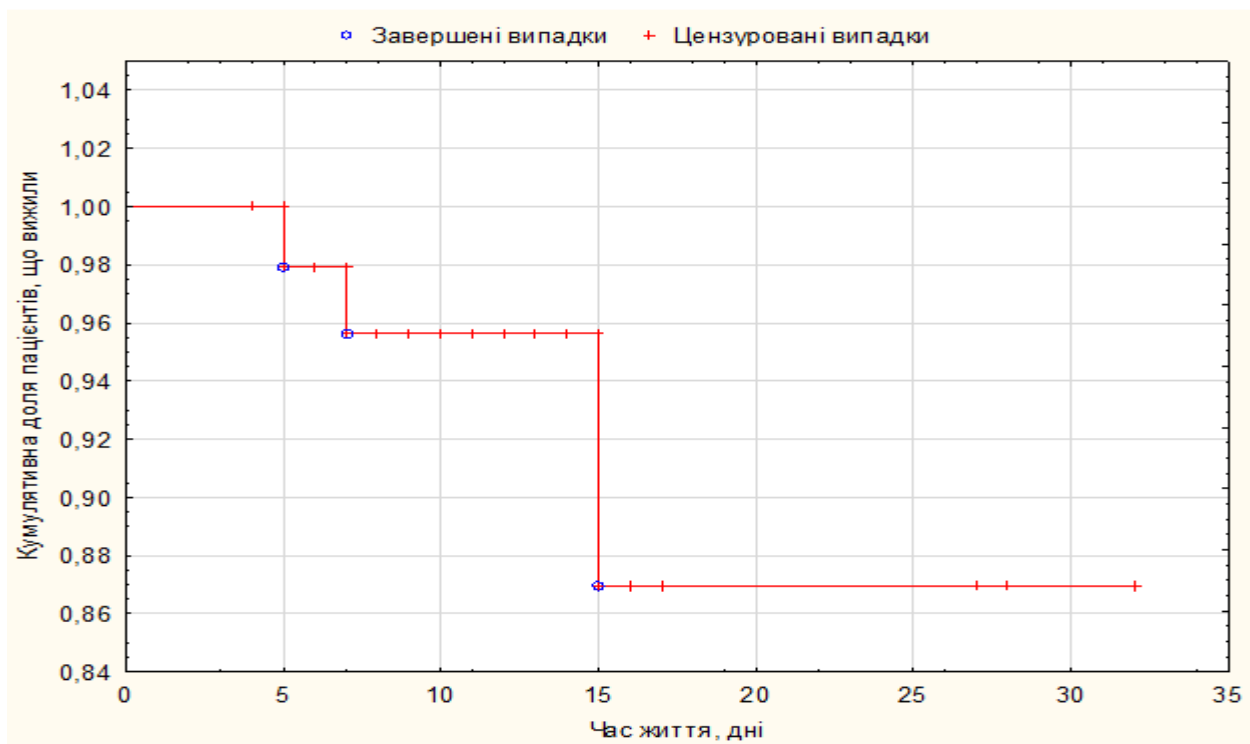


Рисунок 7.1 – Графік аналізу дожиття в основних групах дослідження

Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження дозволили сформулювати представлені далі висновки та практичні рекомендації.

ВИСНОВКИ

Позалікарняна пневмонія ускладненого перебігу залишається однією з поширених причин захворюваності і смертності, особливо у дітей до 5 років. Плазмаферез не є терапією першої лінії, оскільки антибактеріальна терапія, консервативна детоксикація, дихальна підтримка є основою лікування, як і для інших інфекцій, але у випадку ускладнених пневмоній курс базової терапії часто буває недостатнім, і тоді виникає потреба в екстракорпоральних методах детоксикації. У дисертаційній роботі представлено розв'язання актуальної проблеми щодо підвищення ефективності інтенсивної терапії дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу шляхом включення у комплексну інтенсивну терапію дискретного плазмаферезу і раціоналізації емпіричної антибактеріальної терапії на локальному рівні.

1. До найбільш розповсюджених етіологічних патогенів позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей віком 1-7 років слід вважати стрептококи, серед яких переважає пневмокок. Представники сімейства *Enterobacteriaceae* частіше зустрічаються у дітей раннього віку, ніж дошкільного ($p < 0,05$). Локальний патерн резистентності найбільш поширених етіологічних збудників позалікарняної пневмонії ускладненого перебігу у дітей віком 1-7 років у Запоріжжі визначений до наступних груп антибактеріальних препаратів: незахищені пеніциліни, макроліди, цефалоспорини 1-го покоління, лінкозаміди. Фактором ризику полірезистентної інфекції при надходженні до ВАІТ у дітей віком 1-7 років з позалікарняною пневмонією ускладненого перебігу можна вважати наявність гострих інфекційних захворювань у попередні 3 міс. ($p < 0,05$).

2. Для дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу IV-V ступенів тяжкості при надходженні до ВАІТ характерні: активація антиоксидантної системи – підвищення рівня каталази ($p < 0,05$); підвищення рівня маркера бактеріальної інфекції – прокальцитоніну ($p < 0,05$); підвищення показників інтегральних імунно-гематологічних індексів: лейкоцитарного індексу інтоксикації, ядерного індексу інтоксикації, індексу зсуву лейкоцитів ($p < 0,05$),

гіпердинамічний тип кровообігу за рахунок тахікардії, тенденція до підвищення доставки та споживання кисню, анемія I ст.; рівень каталази, кортизолу корелює з частотою дихань за типом прямого сильного зв'язку (відповідно $r=0,65$ і $r=0,75$, $p<0,05$); деструктивні зміни легень у дітей дошкільного і раннього віку в 6,2 разів і 7,3 разів відповідно частіше зустрічались у пацієнтів, які потребували проведення плазмаферезу ($p<0,05$).

3. Проведення плазмаферезу сприяє нормалізації клініко-лабораторних показників, що підтверджує ефективність еферентної терапії: відновлюється нормодинамія кровообігу (головним чином, за рахунок регресу тахікардії нормалізується показник серцевого індексу), через добу після проведення плазмаферезу спостерігається зниження рівня прокальцитоніну в 2,0 рази, кортизолу – в 1,9 рази ($p<0,05$), зменшення показників лейкоцитарного індексу інтоксикації більше ніж на 69,6 %, ядерного індексу інтоксикації – більше ніж на 28,3 %, індексу зсуву лейкоцитів – більше ніж на 29,5 % ($p<0,05$), нормалізація рівня фібриногену А ($p<0,05$), а через три доби – регрес фебрильної температури у більшості дітей ($p<0,05$). Проведення плазмаферезу не викликає артеріальну гіпотензію та тромбоцитопенію, проте асоціюється з частішою необхідністю трансфузій еритроцитів ($p<0,05$).

4. У дітей раннього віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу прогностичними факторами призначення плазмаферезу можна розглядати частоту серцевих скорочень за хвилину понад 137 за першу добу інтенсивної терапії ($Se=62,5$ %, $Sp=82,4$ %, $p=0,006$) або за другу добу базисної інтенсивної терапії: частота серцевих скорочень за хвилину більше 129 ($Se=75,0$ %, $Sp=70,6$ %, $p=0,009$) і/або вміст кисню в артеріальній крові менше чи дорівнює 126 мл/100 мл ($Se=58,3$ %, $Sp=93,7$ %, $AUC=0,74$, $p=0,019$); у дітей раннього і дошкільного віку – значення каталази понад 0,34 нг/мл ($Se=100$ %, $Sp=60,0$ %, $AUC=0,83$, $p<0,001$), кортизолу – понад 12,39 мкг/дл ($Se=70,0$ %, $Sp=93,3$ %, $AUC=0,85$, $p<0,001$) на другу добу базисної інтенсивної терапії, температура тіла вище 38,0 °C ($Se=80,0$ %, $Sp=88,0$ % – для дітей раннього віку, $Se=91,0$ %, $Sp=63,0$ % – для дітей дошкільного віку, $p<0,05$), частота дихань за

хвилину понад 37 для дітей раннього віку ($Se=100\%$, $Sp=50,0\%$, $p<0,001$, $AUC=0,798$), частота дихань за хвилину понад 42 для дітей дошкільного віку ($Se=91,0\%$, $Sp=70,0\%$, $p=0,01$, $AUC=0,778$) на другу добу базисної інтенсивної терапії.

5. Необхідність у плазмаферезі виникає внаслідок відсутності ефекту або часткового недостатнього ефекту від базисної інтенсивної терапії ($p<0,05$). Проведення плазмаферезу сприяє зменшенню 30-денної летальності на 7 % у дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення показань до проведення плазмаферезу дітям раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу доцільно визначати респірацію (частоту дихань) та температуру тіла на поверхні шкіри в аксиллярній ділянці за допомогою приліжкового монітору і на основі отриманих даних розраховувати рівняння дискримінантної функції [179], за результатами якого роблять висновок про необхідність проведення плазмаферезу: при $f > 0$ плазмаферез є показаним у комплексній терапії, при $f < 0$ немає необхідності у проведенні плазмаферезу.

2. У дітей раннього і дошкільного віку з ППУП значення каталази понад 0,34 нг/мл, кортизолу $> 12,39$ мкг/дл на другу добу базисної ІТ та наявність легеневої деструкції слід вважати додатковими прогностичними критеріями необхідності у ПФ, які доцільно визначати пацієнтам вищеназваної когорти.

3. У дітей раннього віку прогностичними факторами необхідності плазмаферезу можна розглядати ЧСС на першу добу базисної терапії понад 137 уд/хв та на другу добу базисної ІТ понад 129 уд/хв і/або $\text{CaO}_2 \leq 126$ мл/100 мл.

4. Дітям раннього і дошкільного віку, що хворі на ППУП, доцільно призначати за показаннями плазмаферез, оскільки його проведення сприяє нормалізації клініко-лабораторних показників.

5. Концентрацію маркерів бактеріальної інфекції – прокальцитоніну, клітинного стресу – кортизолу доцільно визначати хворим на ППУП дітям раннього і дошкільного віку в якості додаткових критеріїв ефективності інтенсивної терапії.

6. У Запоріжжі з урахуванням результатів мікробіологічного моніторингу виявляється раціональним емпіричне призначення за тяжкого перебігу позалікарняної пневмонії з ускладненнями у дітей раннього і дошкільного віку в ВАІТ β -лактамів без антисинегнійної активності (цефалоспоринів 2-3 покоління, амоксиклаву) в комбінації з глікопептидом або аміноглікозиду з глікопептидом при алергії до β -лактамів; при наявності факторів ризику полірезистентності

флори – карбапенему з глікопептидом; при наявності факторів ризику псевдомонадної інфекції – β -лактами з антисинегнійною активністю (цефтазидим, цефепім, тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам) та глікопептида.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Семкович Я. В. Ускладнена пневмонія у дітей. *Архів клінічної медицини*. 2014. № 1. С. 7-11.
2. Principi N., Esposito S. Emerging problems in the treatment of paediatric community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2018. Vol. 12. No 7. P. 595-603.
3. Jain S., Williams D. J., Arnold S. R., Ampofo K., Bramley A. M., Reed C., et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372. No 9. P. 835-45.
4. Darby J. B., Singh A., Quinonez R. Management of Complicated Pneumonia in Childhood: A Review of Recent Literature. *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2017. Vol. 12. No 4. P. 253-259.
5. Silva-Costa C., Brito M. J., Pinho M. D., Friães A., Aguiar S. I., Ramirez M., et al. Pediatric Complicated Pneumonia Caused by Streptococcus pneumoniae Serotype 3 in 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines, Portugal, 2010-2015. *Emerg Infect Dis*. 2018. Vol. 24. No 7. P. 1307-1314.
6. Spencer D. A., Thomas M. F. Necrotising pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2014. Vol. 15. No 3. P. 240-5.
7. Krenke K., Sadowy E., Podsiadły E., Hryniewicz W., Demkow U., Kulus M. Etiology of parapneumonic effusion and pleural empyema in children. The role of conventional and molecular microbiological tests. *Respir Med*. 2016. No. 116. P. 28-33.
8. Krenke K., Sanocki M., Urbankowska E., Kraj G., Krawiec M., Urbankowski T., et al. Necrotizing Pneumonia and Its Complications in Children. *Adv Exp Med Biol*. 2015. No 857. P. 9-17.
9. Майданник В. Г., Ємчинська Є. О. Клінічні настанови з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини : клінічні настанови. Київ : Асоціація педіатрів України, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, 2014. 43 с.

10. Внебольничная пневмония у детей : клинические рекомендации / под ред. А. Г. Чучалина. Москва : Оригинал-макет, 2015. 64 с.

11. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. No 10229. P. 1033-1034.

12. Винсент Ж.-Л. и др. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии : изд. 3-е, перераб. и доп. / под ред. Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовского. Москва : НЦССХ, 2016. 798 с.

13. Knaup H., Stahl K., Schmidt B. M. W., Idowu T. O., Busch M., Wiesner O. T., et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care*. 2018. Vol. 22. No 1. P. 285.

14. Nave A. H., Harmel P., Buchert R., Harms L. Altered cerebral glucose metabolism normalized in a patient with a pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder after streptococcal infection (PANDAS)-like condition following treatment with plasmapheresis: a case report. *BMC Neurol*. 2018. Vol. 18. No 1. P. 60.

15. Годлевський А. І., Саволук С. І. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2015. 232 с.

16. Москвин С. В., Федорова Т. А., Фотеева Т. С. Плазмаферез и лазерное освечение крови : монография. Москва-Тверь : Триада, 2018. 416 с.

17. Misanovic V., Pokrajac D., Zubcevic S., Hadzimuratovic A., Rahmanovic S., Dizdar S., et al. Plasmapheresis in Pediatric Intensive Care Unit. *Med Arch*. 2016. Vol. 70. No 5. P. 332-335.

18. Шабалов Н. П. Детские болезни: в 2 т. Спб.: Питер Мир книг, 2012. Т. 1: Детские болезни. 880 с.

19. Luyt C.-E. , G. Hékimian, N. Bréchet, J. Chastre. Aerosol Therapy for Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med*. 2018. Vol. 39. No 4. P. 823-836.

20. Vanoni N. M., Carugati M., Borsa N., Sotgiu G., Sadari L., Gori A., et al. Management of Acute Respiratory Failure Due to Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *Med Sci (Basel)*. 2019. Vol. 7. No 1. P. 10.

21. Георгіянц М. А., Жовнір В. А., Корсунов В. А., Дмитрієв Д. В., Постернак Г.І., Снісарь В. І., та ін. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та інтенсивної терапії септичний шок у дітей (проект) (частина 2). *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. № 4. 2017. С. 11-26.

22. Nicolini A., Ferraioli G., Ferrari-Bravo M., Barlascini C., Santo M., Ferrera L. Early non-invasive ventilation treatment for respiratory failure due to severe community-acquired pneumonia. *Clin. Respir. J.* 2016. No 10. P. 98-103.

23. Murad A., Li P. Z., Dial S., Shahin J. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J. Crit. Care.* 2015. No 30. P. 49-54.

24. Cortina G., Niederwanger C., Klingkowski U., Velik-Salchner C., Neu N. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation for pediatric necrotizing pneumonia due to Streptococcus pneumonia and influenza H1N1 co-infection: how long should we wait for native lung recovery? *J Artif Organs*. 2018. Vol. 21. No 3. P. 367-370.

25. Kuzmenko T. S., Vorotyntsev S. I. Incentive spirometry as a way to prevent pulmonary atelectasis development. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 2 (113). С. 199-202.

26. Harris M., Clark J., Coote N., Fletcher P., Harnden A., Mc Kean M., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011. Vol. 66. No 2. P. 1-23.

27. Haq I. J., Battersby A. C., Mc Kean K. E. M. Community acquired pneumonia in children. *BMJ* 2017. Vol. 356. P. j686. DOI: [10.1136/bmj.j686](https://doi.org/10.1136/bmj.j686)

28. Спосіб лікування пневмонії, ускладненої токсичним синдромом та гнійним ендобронхітом у дітей раннього віку: пат. 83960 Україна: МПК

A61B 5/0205 (2006.01), A61B 5/083 (2006.01). № u201303187; заявл. 15.03.2013; опубл. 10.10.2013, бюл. № 19. 7 с.

29. Георгіянц М. А., Жовнір В. А., Корсунов В. А., Дмитрієв Д. В., Постернак Г.І., Снісарь В. І., та ін. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та інтенсивної терапії септичний шок у дітей (проект). *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. № 3. 2017. С. 11-24.

30. Перцов В. І., Телушко Я. В., Савченко С. І. Досвід лікування хворих на гостру неспецифічну парапневмонічну емпієму плеври зі застосуванням торакоскопичних втручань. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 2 (101). С. 175–180.

31. Wang K., Gao M., Yang M. et al. Transcriptome analysis of bronchoalveolar lavage fluid from children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia reveals novel gene expression and immunodeficiency. *Hum Genomics*. 2017. Vol. 11. No 1. P. 4.

32. Притуло Л. Ф. Гнійно-септичні захворювання в дітей: прогноз клінічного перебігу, хірургічна і медикаментозна корекція : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.09. Донецьк, 2011. 40 с.

33. Козлов В. К., Евсеева Г. П., Лебедько О. А., Рыжавский Б. Я., Супрун С. В., Холодок Г. Н., Ли Л. А., Морозова Н. В., Наговицына Е. Б. Внебольничные пневмонии у детей на современном этапе: монография. Хабаровск : АРНО, 2016. 186 с.

34. Крайдашенко О. В., Свинтозельский О. О., Долінна М. О., Саржевська А. В., Красько М. П., Самура Т. О. Фармакотерапія: навч.-метод. посіб. для студентів вищ. навч. закладів. Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 159 с.

35. Chon G. R., Lim C. M., Koh Y., Hong S. B. Analysis of systemic corticosteroid usage and survival in patients requiring mechanical ventilation for severe community-acquired pneumonia. *J. Infect. Chemother*. 2011. No 17. P. 449–455.

36. Torres A., Sibila O., Ferrer M. et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and

high inflammatory response: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015. Vol. 313. P. 677–686.

37. Annane D., Renault A., Brun-Buisson C. et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. P. 809–818.

38. Bordon J., Aliberti S., Fernandez-Botran R. et al. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 17. P. 76–83.

39. Bordon J. M., Fernandez-Botran R., Wiemken T. L. et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: Clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*. 2015. Vol. 43. P. 729–738.

40. Vasconcellos Â. G., Clarêncio J., Andrade D. et al. Systemic cytokines and chemokines on admission of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Cytokine*. 2018. Vol. 107. P. 1–8.

41. Haugen J., Chandyo R. K., Brokstad K. A. et al. Cytokine Concentrations in Plasma from Children with Severe and Non-Severe Community Acquired Pneumonia. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. No 9. P. e0138978. DOI: [10.1371/journal.pone.0138978](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138978)

42. Bottari G., Di Nardo M., Gleeson J. et al. Extracorporeal blood purification techniques in children with hyper-inflammatory syndromes: a clinical overview. *Minerva Anestesiol.* 2019. Vol. 85. No 5. P. 531–542.

43. Takeyama N., Noguchi H., Hirakawa A. et al. Time to Initiation of Treatment with Polymyxin B Cartridge Hemoperfusion in Septic Shock Patients. *Blood Purification*. 2012. Vol. 33. P. 252–256.

44. Sato K., Maekawa H., Sakurada M., Orita H., Komatsu Y. Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe. *Surg Today*. 2011. Vol. 41. No 6. P. 754–760.

45. Яковлев А. Ю., Боровкова Л. В., Власкин С. Ю., Панченко Л. Ф., Пирожков С. В., Теребилина Н. И. Влияние последовательного проведения плазмафереза и продленной вено-венозной гемофильтрации на динамику

маркеров сепсиса у акушерских больных. *Медицинский альманах*. 2014. № 5 (35). С. 74–77.

46. Кулабухов В. В., Чижов А. Г., Кудрявцев А. Н., Клеузович А. А., Корешков К. А. Применение метода липополисахаридной адсорбции в комплексе интенсивной терапии у пациентов с тяжелым грамотрицательным сепсисом. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2010. С. 90–93.

47. Колесниченко А. П., Распопин Ю. С., Миллер А. А., Беляев К. А., Кондрашов М. А. Современные подходы к выбору эфферентных методов терапии тяжелых форм сепсиса: обзор литературы и собственный опыт. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015. № 6. С. 36–42.

48. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017. Vol. 43. No 3. P. 304–77.

49. Сорокина Е. Ю., Дубров С. А. 2016 год – новый шаг в диагностике и методов терапии сепсиса и септического шока. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2016. № 4. С. 8–15.

50. Scott L. W., Mark J. P., Waleed A. et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020. Vol. 21. No 2. P. 52–106.

51. Rimmer E., Houston B. L., Kumar A. et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014. Vol. 18. P. 699.

52. Knaup H., Stahl K., Schmidt B. M. W. et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care*. 2018. Vol. 22. No 1. P. 285.

53. Kawai Y., Cornell T. T., Cooley E. G. et al. Therapeutic plasma exchange may improve hemodynamics and organ failure among children with sepsis-

induced multiple organ dysfunction syndrome receiving extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med*. 2015. Vol. 16. No 4. P. 366–74.

54. Соловьева И. Н., Белов Ю. В. Высокообъемный плазмаферез в хирургии сердца и аорты. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018. Т. 15, № 2. С. 25–31.

55. Sevketoglu E., Yildizdas D., Horoz O., Kihtir H., Kendirli T., Bayraktar S. and Carcillo J. Use of therapeutic plasma exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure in the Turkish TAMOF network. *Pediatr Crit Care Med*. 2014. Vol. 15. No 8. P. 354–359.

56. Дудукалов С. Г. Применение дискретного и мембранного плазмафереза в комплексной терапии новорожденных детей с синдромом эндогенной интоксикации : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08. Хабаровск, 2010. 137 с.

57. De Simone N., Racsca L., Bevan S. et al. Therapeutic plasma exchange in the management of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a report of three cases. *J Clin Apher*. 2014. Vol. 29. No 2. P. 127–31.

58. Цимбаліста О. Л., Волосянко А. Б., Семкович М. Я., Семкович Я. В., Мельник Т. М., Стефанишин П. А. Клінічний випадок успішного лікування синдрому Рея у дитини. *Перинатология и педиатрия*. 2016. № 1. С. 122–124.

59. Margabandhu S., Ranjit S., Jayakumar I. et al. Therapeutic plasma exchange for pediatric nonrenal disease indications and outcomes: a single-center experience. *Asian J Transfus Sci*. 2018. Vol. 12. No 2. P. 127–135.

60. Притуло Л. Ф. Ретроспективный анализ диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей с учетом клинико-anamнестических и микробиологических характеристик. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 6. С. 24–30.

61. Кузенко Р. Т., Шевчук І. М., Легун О. М. Плазмаферез в комплексному лікуванні гострого панкреатиту в осіб похилого і старечого віку. *Галицький лікарський вісник*. 2012. Т. 19, № 2. С. 41–43.

62. David S., Stahl K. To remove and replace – a role for plasma exchange in counterbalancing the host response in sepsis. *Crit Care* 23. 2019. No 14.

63. De Antonio R., Yarzabal J. P., Cruz J. P., Schmidt J. E., Kleijnen J. Epidemiology of community-acquired pneumonia and implications for vaccination of children living in developing and newly industrialized countries: A systematic literature review. *Hum Vaccin Immunother.* 2016. Vol. 12. No 9. P. 2422–2440.

64. Jakhar S. K., Pandey M., Shah D. et al. Etiology and Risk Factors Determining Poor Outcome of Severe Pneumonia in Under-Five Children. *Indian J Pediatr.* 2018. Vol. 85. No 1. P. 20–24.

65. Wahl B., O'Brien K. L., Greenbaum A. et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health.* 2018. Vol. 6. No 7. P. 744–757.

66. Fritz C. Q., Edwards K. M., Self W. H. et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Bacteremic Pneumonia in Children. *Pediatrics.* 2019. Vol. 144. No 1. P. e20183090. DOI: [10.1542/peds.2018-3090](https://doi.org/10.1542/peds.2018-3090)

67. Nathan A. M., Teh C. S. J., Jabar K. A. et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2020. Vol. 15. No 2. P. e0228056. DOI: [10.1371/journal.pone.0228056](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228056)

68. Arbo A., Lovera D., Martínez-Cuellar C. Mortality Predictive Scores for Community-Acquired Pneumonia in Children. *Curr Infect Dis Rep.* 2019. Vol. 21. No 3. P. 10.

69. Dean P., Florin T. A. Factors Associated With Pneumonia Severity in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018. Vol. 7. No 4. P. 323-334.

70. le Roux D. M., Zar H. J. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 2017. Vol. 47. No 11. P. 1392- 1398.

71. Bhuiyan M. U., Snelling T. L., West R., Lang J., Rahman T., Borland M. L., et al. Role of viral and bacterial pathogens in causing pneumonia among Western Australian children: a case-control study protocol. *BMJ Open.* 2018. Vol. 8. No 3. 10 p. DOI:[10.1136 / bmjopen-2017-020646](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020646)

72. Nascimento-Carvalho A. C., Ruuskanen O., Nascimento-Carvalho C. M. Comparison of the frequency of bacterial and viral infections among children with community-acquired pneumonia hospitalized across distinct severity categories: a prospective cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2016. No 16. P. 105.

73. Zaman S. B., Hussain M. A., Nye R., Mehta V., Mamun K. T., Hossain N. A. Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus.* 2017. Vol. 9. No 6. 9 p. DOI: [10.7759/cureus.1403](https://doi.org/10.7759/cureus.1403)

74. Lu Y. Y., Luo R., Fu Z. Pathogen distribution and bacterial resistance in children with severe community-acquired pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017. Vol. 19. No 9. P. 983-988.

75. Katherine L. O'Brien, Henry C. B., W. Abdullah Brooks et al. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: The PERCH multi-country case-control study. *Lancet.* 2019. Vol. 394. No 10200. P. 757-779.

76. Bradley J. S., Byington C. L., Samir S., Shah S. S. 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. Vol. 53. No 7. P. 617–630.

77. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "дитяча пульмонологія": Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.01.2005 р. №18. Дата оновлення: 16.07.2014. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0018282-05#Text> (дата звернення: 23.10.2020).

78. Esposito S., Cohen R., Domingo J. D., et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatr Infect Dis J.* 2012. Vol. 31. No 1. P. 78–85.

79. Randolph A. G., Xu R., Novak T. et al. Vancomycin Monotherapy May Be Insufficient to Treat Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus Coinfection in Children With Influenza-related Critical Illness. *Clin Infect Dis.* 2019. Vol. 68. No 3. P. 365-372.

80. Schauner S., Erickson C., Fadare K., Stephens K. Community-acquired pneumonia in children: A look at the IDSA guidelines. *J Fam Pract.* 2013. Vol. 62. No 1. P. 9-15.
81. Jain S., Williams D. J., Arnold S. R. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015. Vol. 372. No 9. P. 835–845.
82. Shi T., McLean K., Campbell H., Nair H. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015. Vol. 5. No 1. P. 010408.
83. Slack M. P. E. The evidence for non-typeable *Haemophilus influenzae* as a causative agent of childhood pneumonia. *Pneumonia (Nathan).* 2017. Vol. 9. P. 9.
84. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18. No 2. P. 447.
85. Yang L., Yang Z., Cheng L. et al. Lectin Microarray Combined with Mass Spectrometry Identifies Haptoglobin-Related Protein (HPR) as a Potential Serologic Biomarker for Separating Nonbacterial Pneumonia from Bacterial Pneumonia in Childhood. *Proteomics Clin Appl.* 2018. Vol. 12. No 6. P. 1800030.
86. Yun K. W., Wallihan R., Juergensen A., Mejias A., Ramilo O. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. *Am J Perinatol.* 2019. Vol. 36 (S 02). P. 54–57.
87. Leung A. K. C., Wong A. H. C., Hon K. L. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018. Vol. 12. No 2. P. 136–144.
88. Rider A. C., Frazee B. W. Community-Acquired Pneumonia. *Emerg Med Clin North Am.* 2018. Vol. 36. No 4. P. 665–683.
89. Mathur S., Fuchs A., Bielicki J., Van Den Anker J., Sharland M. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. *Paediatr Int Child Health.* 2018. Vol. 38 (sup1). P. 66–75.
90. Messinger A. I., Kupfer O., Hurst A., Parker S. Management of Pediatric Community-acquired Bacterial Pneumonia. *Pediatr Rev.* 2017. Vol. 38. No 9. P. 394–409.

91. Nascimento-Carvalho A. C., Nascimento-Carvalho C. M. Clinical management of community-acquired pneumonia in young children. *Expert Opin Pharmacother.* 2019. Vol. 20. No 4. P. 435–442.

92. Blyth C. C., Gerber J. S. Macrolides in Children With Community-Acquired Pneumonia: Panacea or Placebo? *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018. Vol. 7. No 1. P. 71–77.

93. Krenke K., Urbankowska E., Urbankowski T., Lange J., Kulus M. Clinical characteristics of 323 children with parapneumonic pleural effusion and pleural empyema due to community acquired pneumonia. *J Infect Chemo.* 2016. Vol. 22. No 5. P.292–297.

94. Neuman M. I., Shah S. S., Shapiro D. J., Hersh A.L. Emergency department management of childhood pneumonia in the United States prior to publication of national guidelines. *Acad Emerg Med.* 2013. Vol. 20. No 3. P. 240–6.

95. Krenke K., Sadowy E., Podsiadły E., Hryniewicz W., Demkow U., Kulus M. Etiology of parapneumonic effusion and pleural empyema in children. The role of conventional and molecular microbiological tests. *Resp Med.* 2016. Vol. 116. P. 28–33.

96. Michelow I. C., Olsen K., Lozano J. et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. No 4. P.701–707.

97. Mc Allister D. A., Liu L., Shi T. et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: A systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019. Vol. 7. No 1. P. 47–57.

98. Аксенова В. М., Кузнецов В. Ф., Маслов Ю. Н. и др. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации : методические рекомендации / Под ред. И. П. Корюкиной. Пермь: ПГМА, 2005. 39 с.

99. Chen B., Feder M. E., Kang L. Evolution of heat-shock protein expression underlying adaptive responses to environmental stress. *Mol Ecol.* 2018. Vol. 27. No 15. P. 3040–3054.

100. Zhai C., Lv J., Wang K., Li Q., Qu Y. HSP70 silencing aggravates apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation *in vitro*. *Exp Ther Med*. 2019. Vol. 18. No 2. P. 1013–1020.

101. Howard M. D., Greineder C. F., Hood E. D., Muzykantov V. R. Endothelial targeting of liposomes encapsulating SOD/catalase mimetic EUK-134 alleviates acute pulmonary inflammation. *J Control Release*. 2014. Vol. 177. P. 34–41.

102. Locateli J. C., Lopes W. A., Simões C. F. et al. Triglyceride/glucose Index Is a Reliable Alternative Marker for Insulin Resistance in South American Overweight and Obese Children and Adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019. Vol. 32. No 10. P. 1163–1170.

103. Zand H., Morshedzadeh N., Naghashian F. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. *Diabetes Metab Syndr*. 2017. Vol. 11 (Suppl 1). P. 307–309.

104. Альбокрінов А. А., Фесенко У. А. Періопераційна динаміка стрес-маркерів у дітей при різних методах регіонарної анестезії передньої черевної стінки. *Медицина транспорту України*. 2015. № 2. С. 66–71.

105. Lind M., Hayes A., Caprnda M. et al. Inducible Nitric Oxide Synthase: Good or Bad? *Biomed Pharmacother*. 2017. Vol. 93. P. 370–375.

106. Xue Q., Yan Yi, Zhang R., Xiong H. Regulation of iNOS on Immune Cells and Its Role in Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19. No 12. P. 3805.

107. Zar H. J., Andronikou S., Nicol M. P. Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *BMJ*. 2017. Vol. 358. P. j2739. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2739> (дата звернення: 14.10.2020).

108. Ержанова Е. Г. Пневмонии у детей. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2014. № 4. С. 80–82.

109. Логинова И. А. Неонатальный сепсис : учеб.-метод. пособие. Минск : БГМУ, 2010. 27 с.

110. Шабалов Н. П. Неонатология: в 2 т. М.: МЕДпресс-информ, 2009. Т. 2: Неонатология. 763с.

111. Huang Y., Liu A., Liang L. et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int Immunopharmacol.* 2018. Vol. 64. P. 10–15.

112. Cataudella E., Giraffa C. M., Di Marca S., et al. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 2017. Vol. 65. No 8. P. 1796–1801.

113. Попов Д. А., Овсеенко С. Т., Вострикова Т. Ю. Прокальцитонин как предиктор бактериемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология.* 2014. № 2. С. 4–9.

114. Taylor R., Jones A., Kelly S., Simpson M., Mabey J.A. Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection. *Cureus.* 2017. Vol. 9. No 4. P. e1148. DOI: [10.7759/cureus.1148](https://doi.org/10.7759/cureus.1148)

115. Stockmann C., Ampofo K., Killpack J. et al. Procalcitonin Accurately Identifies Hospitalized Children With Low Risk of Bacterial Community-Acquired Pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018. Vol. 7. No 1. P. 46–53.

116. Токарчук Н. І., Гарлінська Ю. В., Антонєць Т. І., Старинець Л. С., Савицька Т. В., Лагода В. В. Діагностичне значення визначення прокальцитоніну при пневмонії у дітей раннього віку. *Современная педиатрия.* 2013. № 3 (51). С. 76–79.

117. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20. No 8. P. 2004.

118. Qin B., Ma N., Tang Q. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol.* 2016. Vol. 26. No 3. P. 372–376.

119. Liu C. C., Ko H. J., Liu W. S. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98. No 43. P. e17537. DOI: [10.1097/MD.00000000000017537](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017537)

120. Снисарь В. И., Сурков Д. Н. Лактат как предиктор тяжести и смертности детей и новорожденных в критическом состоянии. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* 2015. №4. С. 17–24.

121. Korkmaz M. F., Güzel A., Açıkgöz M., Okuyucu A., Alaçam H. Reliability of Pro-adrenomedullin and Interleukin 1 β in Predicting Severity of Community-Acquired Pneumonia in Pediatric Patients. *Ann Clin Lab Sci.* 2018. Vol. 48. No 1. P. 81–89.

122. Saghafian-Hedengren S., Mathew J. L., Hagel E., et al. Assessment of Cytokine and Chemokine Signatures as Potential Biomarkers of Childhood Community-acquired Pneumonia Severity: A Nested Cohort Study in India. *Pediatr Infect Dis J.* 2017. Vol. 36. No 1. P. 102–108.

123. Conway S. R., Doughty L. A. Cytokine Help for Diagnosing Community-Acquired Pneumonia. *Pediatr Crit Care Med.* 2017. Vol. 18. No 4. P. 391–393.

124. Спосіб діагностики запального процесу у дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію у поєднанні із залізодефіцитною анемією: пат. 83168 Україна: МПК А61В 5/00, G01N 33/49 (2006.01). № u201303475; заявл. 21.03.2013; опубл. 27.08.2013, бюл. № 16. 7 с.

125. Janapatla R. P., Hsu M. H., Liao W. T., Chien K. Y., Lee H. Y., & Chiu C. H. (2016). Low Serum Fetuin-A as a Biomarker to Predict Pneumococcal Necrotizing Pneumonia and Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Medicine.* Vol. 95. No13. P. e3221. DOI: [10.1097/MD.00000000000003221](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003221)

126. Спосіб діагностики пневмонії у дітей раннього віку, ускладненої пневмонічним токсикозом: пат. 67753 Україна: МПК А61В 5/00. № u201107460; заявл. 14.06.2011; опубл. 12.03.2012, бюл. № 5. 5 с.

127. Fernandez-Botran R., Uriarte S. M., Arnold F. W., Rodriguez-Hernandez L., Rane M. J., Peyrani P., et al. Contrasting inflammatory responses in severe and non-severe community-acquired pneumonia. *Inflammation.* 2014. No 37. P. 1158–1166.

128. Черноמידз І. Б., Косовська Т. М., Косовська В. О. Значення ендотеліну у перебігу позалікарняної пневмонії у дітей. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018. № 2. С. 188–192.

129. Krawiec M., Kraj G., Peradzynska J., Krauze A., Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J*. 2018. Vol. 12. No 1. P. 253–261.
130. Jain S., Self W. H., Wunderink R. G. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373. No 5. P. 415–427.
131. Jackson S., Mathews K. H., Pulanic D. et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: A systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2013. Vol. 54. No 2. P. 110–121.
132. Yumiko M., Kazuko S., Asako N. Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS) for Respiratory Tract Infections in Children. *Austin Viroland Retrovirology*. 2015. Vol. 2, № 1. P. 10–19.
133. Sonogo M., Pellegrin M. C., Becker G., Lazzerini M. Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. No 1. P. e0116380. DOI: [10.1371/journal.pone.0116380](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116380)
134. Thompson M., Harnden A., Perera R. et al. Deriving temperature and age appropriate heart rate centiles for children with acute infections. *Arch Dis Child*. 2009. Vol. 94. P. 361–365.
135. Jain S., Finelli L. Community-acquired pneumonia among US children. *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372. P. 22. P. 2167–2168.
136. Lalgudi G. S., Jayashree M., Chandra S. S., Bansal A. Airway Pressure Release Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. Vol. 198. No 9. P. 1199–1207.
137. Спосіб прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу грипу і грип-асоційованої пневмонії: пат. 106362 Україна: МПК А61В 10/00, G01N 33/48 (2006.01). № u201510062; заявл. 15.10.2015; опубл. 25.04.2016, бюл. № 8. 6 с.

138. Zantek N. D., Pagano M. B., Rollins-Raval M. A., Smith R. E., Schmidt A. E., Crane J. E., et al. Hemostasis testing and therapeutic plasma exchange: Results of a practice survey. *J Clin Apher.* 2018. Vol. 34. No 1. P. 26–32.

139. Moreno-Pérez D., Andrés Martín A., Tagarro García A. et al. Community acquired pneumonia in children: Treatment of complicated cases and risk patients. Consensus statement by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Paediatric Chest Diseases (SENP). *An Pediatr (Barc).* 2015. Vol. 83. No 3. P. 217.

140. Blyth C. C., Webb S. A., Kok J. et al. The impact of bacterial and viral co-infection in severe influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013. Vol. 7. No 2. P. 168–176.

141. Cohen C., Walaza S., Moyes J. et al. Epidemiology of severe acute respiratory illness (SARI) among adults and children aged ≥ 5 years in a high HIV-prevalence setting, 2009-2012. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. No 2. P. e0117716. DOI: [10.1371/journal.pone.0117716](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117716)

142. Benet T., Sanchez Picot V., Messaoudi M. et al. Microorganisms associated with pneumonia in children <5 years of age in developing and emerging countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* 2017. Vol. 65. No 4. P. 604–612.

143. Moynihan K. M., Barlow A., Nourse C., Heney C., Schlebusch S., Schlapbach L. J. Severe Mycoplasma pneumoniae Infection in Children Admitted to Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J.* 2018. Vol. 37. No 12. P. 336–338.

144. Esposito S., Principi N. Defining the aetiology of paediatric community-acquired pneumonia: an unsolved problem. *Expert Rev Respir Med.* 2019. Vol.13. No 2. P. 153-61.

145. Roth G. A, Abate D., Abate K. H., et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018. Vol. 392. No 10159. P. 1736–1788.

146. Leung A. K. C, Wong A. H. C., Hon K. L. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018. Vol. 12. No 2. P. 136–144.

147. Nor Azizah A., Fadzilah M. N., Mariam M., Anis Siham Z. A., Ariza A., Noor Shafina M. N., et al. Community-acquired bacteremia in Paediatrics: Epidemiology, aetiology and patterns of antimicrobial resistance in a tertiary care centre, Malaysia. *MedJMalaysia.* 2016. Vol. 71. No 3. P. 117–21.

148. Аникин И. А. Безопасность и эффективность применения центральных венозных катетеров в отделении интенсивной терапии новорожденных. *Запорожский медицинский журнал.* 2016. № 5 (98). С. 47–52.

149. Donà D., Luise D., Da Dalt L., Giaquinto C. Treatment of CommunityAcquired Pneumonia: Are All Countries Treating Children in the Same Way? A Literature Review. *Int J Pediatr.* Vol. 2017. 13 p. DOI: [10.1155/2017/4239268](https://doi.org/10.1155/2017/4239268)

150. GothankarJ.,DokeP., DhumaleG., etal. Reported incidence and risk factors of childhood pneumonia in India: a community-based cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2018. Vol. 18. No 1. P. 1111.

151. Krishna K. Y., Shally A. The current status of community-acquired pneumonia management and prevention in children under 5 years of age in India: a review. *Ther Adv Infect Dis.* 2016. Vol. 3. No 3-4. P. 83–97.

152. Farah R., Khamisy-Farah R., Makhoul N. Consecutive Measures of CRP Correlate with Length of Hospital Stay in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Isr Med Assoc J.* 2018. Vol. 20. No 6. P. 345–348.

153. Спосіб оцінки ефективності антибактеріальної терапії при негоспітальній пневмонії у дітей раннього віку: пат. 89738 Україна: МПК А61В 17/00.№ u201314679; заявл. 16.12.2013; опубл. 25.04.2014, бюл. № 8. 5 с.

154. Притуло Л. Ф. Частные вопросы острой гнойной деструктивной пневмонииудетей. *Таврический медико-биологический вестник.* 2010. Т.13, №4 (52). С. 138–144.

155. Cortina G., Mc Rae R., Chiletto R., Butt W. Therapeutic Plasma Exchange in Critically Ill Children Requiring Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med.* 2018. Vol. 19. No 2. P. 97–104.

156. Lipsett S. C., Hall M., Ambroggio L. et al. Predictors of Bacteremia in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Hosp Pediatr.* 2019. Vol. 9. No 10. P. 770–778.

157. Horodkova Yu. Current situation's analysis of the problem in intensive care of complicated community-acquired pneumonias in children. *Crit. Care Innov.* 2020. Vol. 3, №2. P. 29–42.

158. Advanced trauma life support 10th ed.: student course manual / executive editor Claire Merrick. Chicago, IL: American College of Surgeons, 2018. 420 p.

159. Курочкін М. Ю., Давидова А. Г., Городкова Ю. В., Риженко О. І. Мультимодальна збалансована анестезія та інтенсивна терапія у новонароджених та дітей з хірургічною патологією : навч. посіб./ упоряд. М. Ю. Курочкін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. 124 с.

160. Адельман Д., Кесарвала Х., Фишер Т. и др. Клиническая иммунология и аллергология : практическое руководство по медицине : пер. с англ. / под ред. Г. Лолора-мл. Москва : Практика, 2000. 806 с.

161. Георгиянц М. А., Хмызов А. А. Состояние транспорта газов в периоперационном периоде хирургической коррекции сколиотической деформации. *Здоровье ребенка.* 2009. № 6 (21). С. 113–119.

162. Георгиянц М. А., Шилова Е. В., Корсунов В. А. Некоторые аспекты инфузионной терапии в периоперационном периоде у детей. *Хірургія дитячого віку.* 2009. № 2 (23). С. 75–79.

163. Gaies M. G., Jeffries H. E., Niebler R. A., Pasquali S. K., Donohue J. E., Sunkyung Yu., et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med.* 2014. Vol. 15. No 6. P. 529–37.

164. Сергеева Л. Н., Строгонова Т. В. Методичні рекомендації до практичних робіт з дисципліни «Основи біостатистики» для підготовки докторів філософії за спеціальністю 222 «Медицина» і 226 «Фармація» : навч. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. 90 с.

165. Сорокин А. С. К вопросу валидации модели логистической регрессии в кредитном скоринге. *Интернет-журнал Науковедение*. 2014. Т.21, №2. С.81–90.

166. Городкова Ю. В. Аналіз антибіотикотерапії та антибіотикорезистентності при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього віку. *Pain, anaesthesia and intensive care: тези доп. конгресу анестезіологів України (м. Київ, 25-26 вересня 2020 р.)*. Київ, 2020. С. 77.

167. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю., Давидова А. Г. Мікробіологічні особливості розподілу патогенів та антибіотикорезистентність при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Випуск 3 (152). С. 88–93.

168. Городкова Ю. В. Антибактериальный мониторинг в отделении анестезиологии и интенсивной терапии. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2016: Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю (Запоріжжя, 12-13 травня 2016 р.)*. Запоріжжя, 2016. С. 153–154.

169. Давыдова А. Г., Курочкин М. Ю., Городкова Ю. В., Капустин С. А. Современные особенности тяжелых внегоспитальных пневмоний у детей. *VII национальный конгресс Ассоциации анестезиологов Украины: материалы VII национального конгресса Ассоциации анестезиологов Украины (Днепр, 21-24 сентября 2016 г.)*. Днепр, 2016. С. 167–168.

170. Horodkova Yu., Kurochkin M. Particularities of hemodynamics and oxygen status in infants and preschool-age children with complicated community-acquired pneumonias. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 5. P. 227–239.

171. Курочкін М. Ю., Городкова Ю. В., Давидова А. Г. Центральна гемодинаміка і транспорт кисню у дітей з гнійно-запальною патологією, з

урахуванням ролі еферентних методів детоксикації. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Випуск 4 (125). С. 175–180.

172. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Аналіз змін центральної гемодинаміки у дітей раннього віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. *Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ: тези одинадцятого Британо-українського симпозиуму (Київ, 17-20 квітня 2019 р.)*. Київ, 2019. С. 178.

173. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Клініко-лабораторна оцінка синдрому ендогенної інтоксикації, системи гемостазу в процесі інтенсивної терапії позалікарняних ускладнених пневмоній у дітей раннього і дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Випуск 4, том 1 (153). С. 78–82.

174. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Визначення необхідності у плазмаферезі дітям раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. *Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації-2019: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р.)*. Запоріжжя, 2019. С. 44–45.

175. Курочкін М. Ю., Городкова Ю. В., Давидова А. Г., Капуста В. Н., Денисенко І. Г. Оптимізація інтенсивної терапії гнійно-запальних захворювань у новонароджених і дітей раннього віку. *Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії: матеріали конференцій Асоціації анестезіологів Запорізької області (Бердянськ, 08-09 вересня 2017 р.)*. Бердянськ, 2017. С. 33–35.

176. Городкова Ю. В. Використання плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями. *Актуальні питання клінічної медицини: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених (м. Запоріжжя, 15 листопада 2019 р.)*. Запоріжжя, 2019. С. 32–34.

177. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Значення гематологічних індексів інтоксикації в інтенсивній терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2018: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар.*

участю (до 50-річчя заснування ЗДМУ) Запоріжжя, 17-18 травня 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 44.

178. Городкова Ю. Аналіз коагулограми у процесі інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей дошкільного віку. *XXII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: тези доп. XXII міжнар. медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.)*. Тернопіль, 2018. С. 221–222.

179. Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу: пат. 136005 Україна: МПК А61В 5/00 А61В 5/01. №u201902244; заявл. 05.03.19; опубл. 25.07.19, Бюл. №14. 4 с.

180. Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю., Абрамов А. В., Литвиненко Е. С. Особенности динамики маркеров бактериальной инфекции, гуморального стресса и клеточной защиты у детей раннего и дошкольного возраста с внегоспитальными пневмониями осложненного течения. *Colloquium-journal*. 2020. Vol. 25, № 77. P. 21–27.

181. Сєрний О. В. Клініко-патогенетичне обґрунтування методів лікування позалікарняних пневмоній з ускладненнями у дітей раннього віку : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.10. Київ, 2006. 20 с.

182. Zar H. J., Andronikou S., Nicol M. P. Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *BMJ*. 2017. Vol. 358. P. j2739. DOI: [10.1136/bmj.j2739](https://doi.org/10.1136/bmj.j2739)

183. Nascimento-Carvalho E. C., Vasconcellos Â. G., Clarêncio J. et al. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies. *PediatrPulmonol*. 2020. Vol. 55. No 1. P. 169–176.

184. Abdalaziz F. A., Algebaly H. A. F., Ismail R. I., El-Sherbini S. A., Behairy A. The use of bedside echocardiography for measuring cardiac index and systemic vascular resistance in pediatric patients with septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018; Vol. 30. No 4. P. 460–470.

185. Juan F., Zhi-Ying C., Peng-Yuan C., Chang-Hui C. Application of ultrasonic cardiac output monitor in evaluation of cardiac function in children with severe pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016. Vol. 18. No 9. P.817-820.

186. Thompson M., Coad N., Harnden A. et al. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child*. 2009. Vol. 94. P. 888-893.

187. Гельфанд Б. Р., Салтанова А. И. Интенсивная терапия : национальное руководство : в 2 т. / под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. Т. 1. 960с.

188. Khilnani G. C., Zipre K., Hadda V. et al. Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit. *IJCCM*. 2019. Vol. 23. No 1. P. 1–63.

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор Кошторного некомерційного
 підприємства Львівської обласної ради
 "Західноукраїнський спеціалізований
 дитячий медичний центр"

Синюта А.В.


 «16» березня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу»
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Курочкін Михайло Юрійович, Городкова Юлія Вячеславівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу: пат. 136005 Україна: МПК А61В 5/00 А61В 5/01. №u201902244; заявл. 05.03.19; опубл. 25.07.19, Бюл. №14, 4 с.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 роки у КНП ЛОР "Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр", у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження:² з січня 2019 року по січень 2020 року
6. Загальна кількість спостережень³ 19
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується підвищення достовірності визначення показань до плазмаферезу, ефективності лікування, зменшення кількості ускладнень та рівня детальності, прискорення одужання хворих.
8. Зауваження, додатки² немає

Відповідальний за впровадження:

зав. відділенням анестезіології та інтенсивної терапії КНП ЛОР
 «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр»

Собко Р.Ю. 
 (посада, підпис, ПІБ)

«16» березня 2020 р.

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «МДЛ №5» ЗМР

Запорожченко А.Г.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«10» лютого 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Курочкін Михайло Юрійович, Городкова Юлія Вячеславівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу: пат. 136005 Україна: МПК А61В 5/00 А61В 5/01. №u201902244; заявл. 05.03.19; опубл. 25.07.19, Бюл. №14. 4 с.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 роки в КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2019 року по 2020 рік
6. Загальна кількість спостережень³ 19
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується підвищення достовірності визначення показань до плазмаферезу, ефективності лікування, зменшення кількості ускладнень та рівня летальності, прискорення одужання хворих.
8. Зауваження, додатки² немає

«10» лютого 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням анестезіології, інтенсивної
терапії та хронічного діалізу
КНП «МДЛ №5» ЗМР

Капуста В.М.
(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК АЗ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Рационалізація емпіричної антибактеріальної терапії на основі визначення мікробіологічних особливостей розподілу патогенів на локальному рівні, антибіотикочутливості виявлених мікроорганізмів у взаємозв'язку з клінічними характеристиками»
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Курочкін Михайло Юрійович, Городкова Юлія Вячеславівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю., Давидова А. Г. Мікробіологічні особливості розподілу патогенів та антибіотикорезистентність при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. Вісник проблем біології і медицини. 2019. Випуск 3 (152). С. 88-93.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 роки в КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2019 року по 2020 рік
6. Загальна кількість спостережень³ 20
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується підвищення ефективності лікування, зменшення кількості ускладнень та рівня летальності.
8. Зауваження, додатки² немає

«10» лютого 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. відділенням анестезіології, інтенсивної
 терапії та хронічного діалізу
 КНП «МДЛ №5» ЗМР

Капуста В.М.
 (посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Курочкін Михайло Юрійович, Городкова Юлія Вячеславівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу: пат. 136005 Україна: МПК А61В 5/00 А61В 5/01. №u201902244; заявл. 05.03.19; опубл. 25.07.19, Бюл. №14. 4 с.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 роки в КНП ХОР «ОДКІЛ», відділення інтенсивної терапії Областна дитяча інфекційна клінічна лікарня
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 2019 року по 2020 рік
6. Загальна кількість спостережень³ 19
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується підвищення достовірності визначення показань до плазмаферезу, ефективності лікування, зменшення кількості ускладнень та рівня летальності, прискорення одужання хворих.
8. Зауваження, додатки² немає

«03» червня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням інтенсивної
терапії

КНП ХОР «ОДКІЛ»

Пороша Наталія Станіславівна

(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Запорізького державного медичного університету

д.мед.н., професор

Візір В.А.

» 12 травня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу»
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Курочкін Михайло Юрійович, Городкова Юлія Вячеславівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу: пат. 136005 Україна: МПК А61В 5/00 А61В 5/01. №u201902244; заявл. 05.03.19; опубл. 25.07.19, Бюл. №14, 4 с.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 н.р. в навчальний процес кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету
5. Строки впровадження з 09.2019 р. по 05.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень 35
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу лікарів-інтернів.
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри дитячих хвороб

Запорізького державного

медичного університету

к.мед.н., професор

Л. Боярська Боярська Л.М.
(посада, підпис, ПІБ)

« 12 » травня 2020 р.

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КП «Дніпропетровська обласна
дитяча клінічна лікарня» ДОР

Власов О.О. 
(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 21 » 10 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Курочкін Михайло Юрійович, Городкова Юлія Вячеславівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу: пат. 136005 Україна: МПК А61В 5/00 А61В 5/01. №u201902244; заявл. 05.03.19; опубл. 25.07.19, Бюл. №14. 4 с.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 роки в КНП «Дніпровська обласна клінічна дитяча лікарня» ДОР, відділення анестезіології та інтенсивної терапії
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2019 року по 2020 рік
6. Загальна кількість спостережень³ 18
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується підвищення достовірності визначення показань до плазмаферезу, ефективності лікування, зменшення кількості ускладнень та рівня летальності.
8. Зауваження, додатки² немає

« 19 » 10 20 20 р.

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням анестезіології на 12 ліжок
для інтенсивної терапії КП «ДОДКЛ» ДОР



Сгоров С.В.

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю., Абрамов А. В., Литвиненко Е. С. Особенности динамики маркеров бактериальной инфекции, гуморального стресса и клеточной защиты у детей раннего и дошкольного возраста с внегоспитальными пневмониями осложненного течения. *Colloquium-journal*. 2020. Vol. 25, № 77. P. 21–27. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, забір крові для лабораторних досліджень, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).*

2. Horodkova Yu., Kurochkin M. Particularities of hemodynamics and oxygen status in infants and preschool-age children with complicated community-acquired pneumonias. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, No 5. P. 227–239. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь в обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

3. Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю. Клініко-лабораторна оцінка синдрому ендогенної інтоксикації, системи гемостазу в процесі інтенсивної терапії позалікарняних ускладнених пневмоній у дітей раннього і дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 4, Т. 1 (153). С. 78–82. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь в обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

4. Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю., Давидова А. Г. Мікробіологічні особливості розподілу патогенів та антибіотикорезистентність при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 3 (152). С. 88–93. *(Здобувач проводила збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).*

5. Horodkova Yu. Current situation's analysis of the problem in intensive care of complicated community-acquired pneumonias in children. *Crit. Care Innov*. 2020.

Vol. 3, № 2. P. 29–42. DOI: <https://doi.org/10.32114/CCI.2020.3.2.29.42> (Здобувач проводила написання статті - літературного огляду).

6. Городкова Ю. В. Аналіз антибіотикотерапії та антибіотикорезистентності при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього віку. *Pain, anaesthesia and intensive care*: тези доп. конгресу анестезіологів України (м. Київ, 25–26 вересня 2020 р.). Київ, 2020. С. 77. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

7. Городкова Ю. В. Використання плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями. *Актуальні питання клінічної медицини*: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених (м. Запоріжжя, 15 листопада 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 32–34. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

8. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Визначення необхідності у плазмаферезі дітям раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. *Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації-2019*: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів. (м. Запоріжжя, 13–17 травня 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 44–45. (Здобувач провела відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

9. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Аналіз змін центральної гемодинаміки у дітей раннього віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. *Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ*: тези одинадцятого Британо-українського симпозиуму (Київ, 17-20 квітня 2019 р.). Київ, 2019. С. 178. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь в обстеженні та лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

10. Городкова Ю.В., Курочкін М.Ю. Значення гематологічних індексів інтоксикації в інтенсивній терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2018*: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (до 50-річчя заснування ЗДМУ) Запоріжжя, 17-18 травня 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 44. (Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).

11. Городкова Ю. Аналіз коагулограми у процесі інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей дошкільного віку. *XXII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: тези доп. XXII міжнар. медичного конгресу студентів та молодих вчених* (Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.). Тернопіль, 2018. С. 221–222. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь в обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

12. Курочкін М. Ю., Городкова Ю. В., Давидова А. Г., Капуста В. Н., Денисенко І. Г. Оптимізація інтенсивної терапії гнійно-запальних захворювань у новонароджених і дітей раннього віку. *Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії*: матеріали конференцій Асоціації анестезіологів Запорізької області (Бердянськ, 08-09 вересня 2017 р.). Бердянськ, 2017. С. 33–35. (Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).

13. Городкова Ю. В. Антибактериальный мониторинг в отделении анестезиологии и интенсивной терапии. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2016*: Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю (Запоріжжя, 12-13 травня 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 153–154. (Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).

14. Давыдова А. Г., Курочкин М. Ю., Городкова Ю. В., Капустин С. А. Современные особенности тяжелых внегоспитальных пневмоний у детей. *VII национальный конгресс Ассоциации анестезиологов Украины: материалы VII национального конгресса Ассоциации анестезиологов Украины (Днепр, 21-24 сентября 2016 г.).* Днепр, 2016. С. 167–168. *(Здобувач провела клінічне обстеження, брала участь в обстеженні та лікуванні, оформленні тез).*

15. Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу: пат. 136005 Україна: МПК А61В 5/00 А61В 5/01. №u201902244; заявл. 05.03.19; опубл. 25.07.19, Бюл. № 14. 4 с. *(Здобувач провела патентно-інформаційний пошук, формулювання формули винаходу, практичну апробацію способу та оформлення заявки).*

ДОДАТОК В**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Конгрес анестезіологів України (м. Київ, 2020 р.) *(усна доповідь)*
2. XXII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Київ, 2020 р.) *(стендова доповідь)*
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», 15 листопада 2019 р., м. Запоріжжя *(усна доповідь)*.
4. Конгрес анестезіологів України, 19-21 вересня 2019 р., м. Київ *(усна доповідь)*.
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації-2019», 13-17 травня 2019 р., м. Запоріжжя *(усна доповідь)*.
6. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Компас анестезіолога», 7-8 вересня 2018 р., м. Бердянськ *(усна доповідь)*.
7. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю (до 50-річчя заснування ЗДМУ) «Сучасні аспекти медицини та фармації-2018», 17-18 травня 2018 р., м. Запоріжжя *(усна доповідь)*.
8. Конференція Асоціації анестезіологів Запорізької області «Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії», 08-09 вересня 2017 р., м. Бердянськ *(усна доповідь)*.
9. VII Национальный конгресс Ассоциации анестезиологов Украины, 21-24 вересня 2016 р., м. Дніпро *(усна доповідь)*.
10. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації-2016», 12-13 травня 2016 р., м. Запоріжжя *(усна доповідь)*.
11. III міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки», ВІМСО 2016, 6-8 квітня 2016 р., м. Чернівці *(усна доповідь)*.

ДОДАТОК Г

ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ



(11) **136005**(19) **UA**(51) МПК (2019.01)
A61B 5/00
A61B 5/01 (2006.01)

<p>(21) Номер заявки: u 2019 02244</p> <p>(22) Дата подання заявки: 05.03.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2019</p> <p>(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.07.2019, Бюл. № 14</p>	<p>(72) Винахідники: Курочкін Михайло Юрійович, UA, Городкова Юлія Вячеславівна, UA</p> <p>(73) Власники: ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Курочкін Михайло Юрійович, вул. Калнишевського-Дорошенка, 22/5, кв. 38, м. Запоріжжя, 69124, UA, Городкова Юлія Вячеславівна, пр. Маяковського, 24-а, кімн. 138, м. Запоріжжя, 69035, UA</p>
--	--

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗАНЬ ДО ПРОВЕДЕННЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО І ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ПОЗАЛІКАРНЯНИМИ ПНЕВМОНІЯМИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу шляхом загальноклінічного визначення ступеня тяжкості стану пацієнта, який **відрізняється** тим, що додатково визначають респірацію імпедансним методом та температуру тіла на поверхні шкіри в аксиллярній ділянці термісторним методом за допомогою приліжкового монітора і на основі отриманих даних розраховують рівняння дискримінантної функції за формулами:

$$f=(0,195469 \times ЧД_2 + 8,849065 \times T_2) - 340,626 \text{ - для дітей раннього віку;}$$

$$f=(0,082548 \times ЧД_2 + 2,557207 \times T_2) - 99,44856 \text{ - для дітей дошкільного віку,}$$

де $ЧД_2$ - медіана значень частоти дихань за хвилину за другу добу базисної терапії у відділенні інтенсивної терапії;

T_2 - значення температури тіла протягом другої доби базисної терапії у відділенні інтенсивної терапії: якщо спостерігалась 38°C або більше, то $T_2=38$, якщо температура субфебрильна – $T_2=37$;

340,626 - константа дискримінації для дітей раннього віку;

99,44856 - константа дискримінації для дітей дошкільного віку,

за результатами яких роблять висновок про необхідність проведення плазмаферезу: при $f > 0$ плазмаферез є показаним у комплексній терапії, при $f < 0$ немає необхідності у проведенні плазмаферезу.

ДОДАТОК Г

АЛГОРИТМ ЕМПІРИЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ

РАНЬОГО І ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ У ВАІТ КОМУНАЛЬНОГО

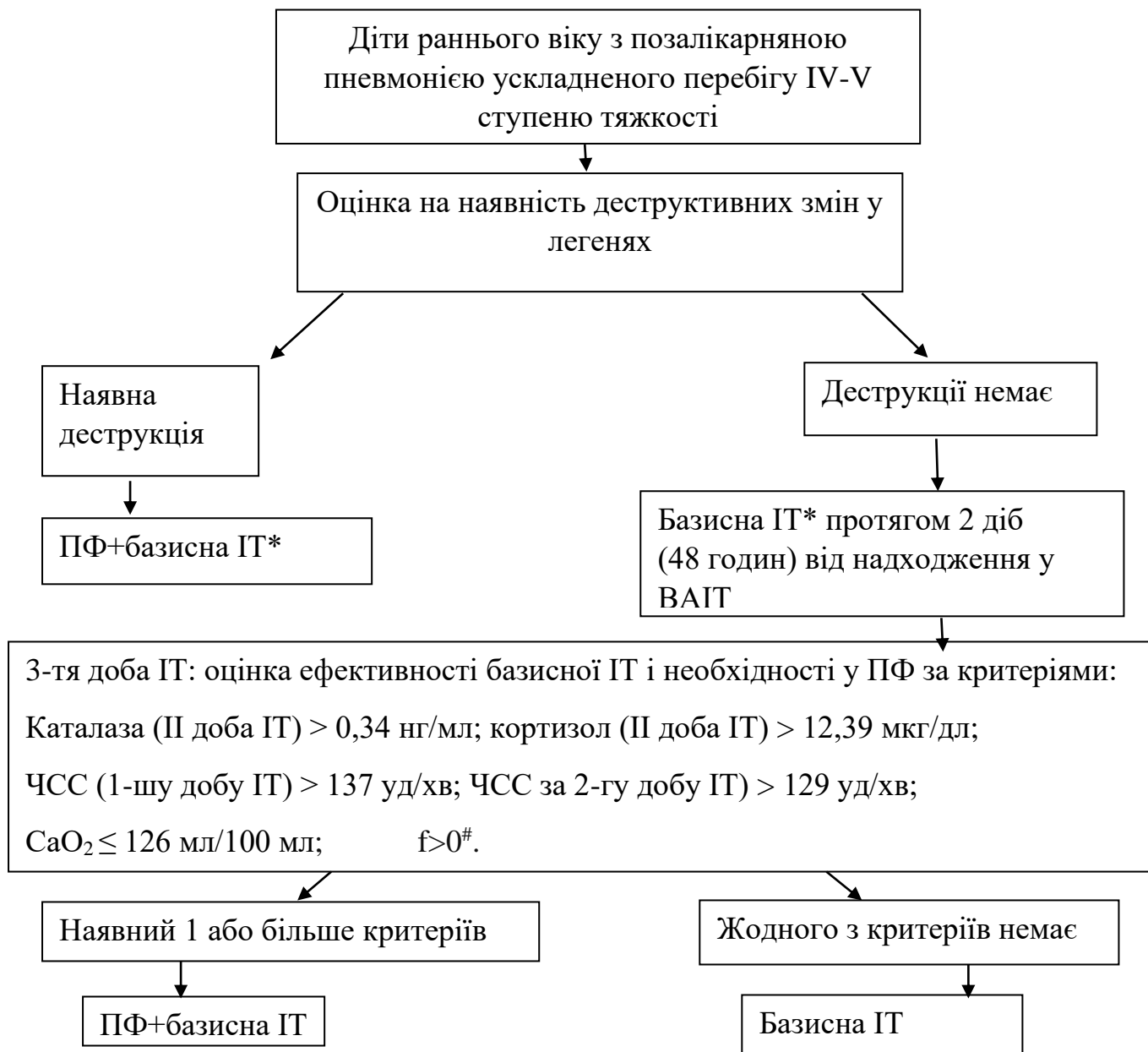
НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА «МІСЬКА ДИТЯЧА ЛІКАРНЯ №5»

ЗАПОРІЗЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ



Примітка. * - при алергії до β-лактамів використовувати аміноглікозид

ДОДАТОК Д
АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ
РАНЬОГО ВІКУ



Примітка: * - базисна ІТ: антибактеріальна терапія, респіраторна підтримка, інфузійна терапія, хірургічна санація за необхідності, симптоматична індивідуалізована терапія (інгаляційна, антикоагуляція, корекція КОС і ВЕБ, симпатоміметики, інодилітатори, антиагреганти, жарознижуючі та ін.)

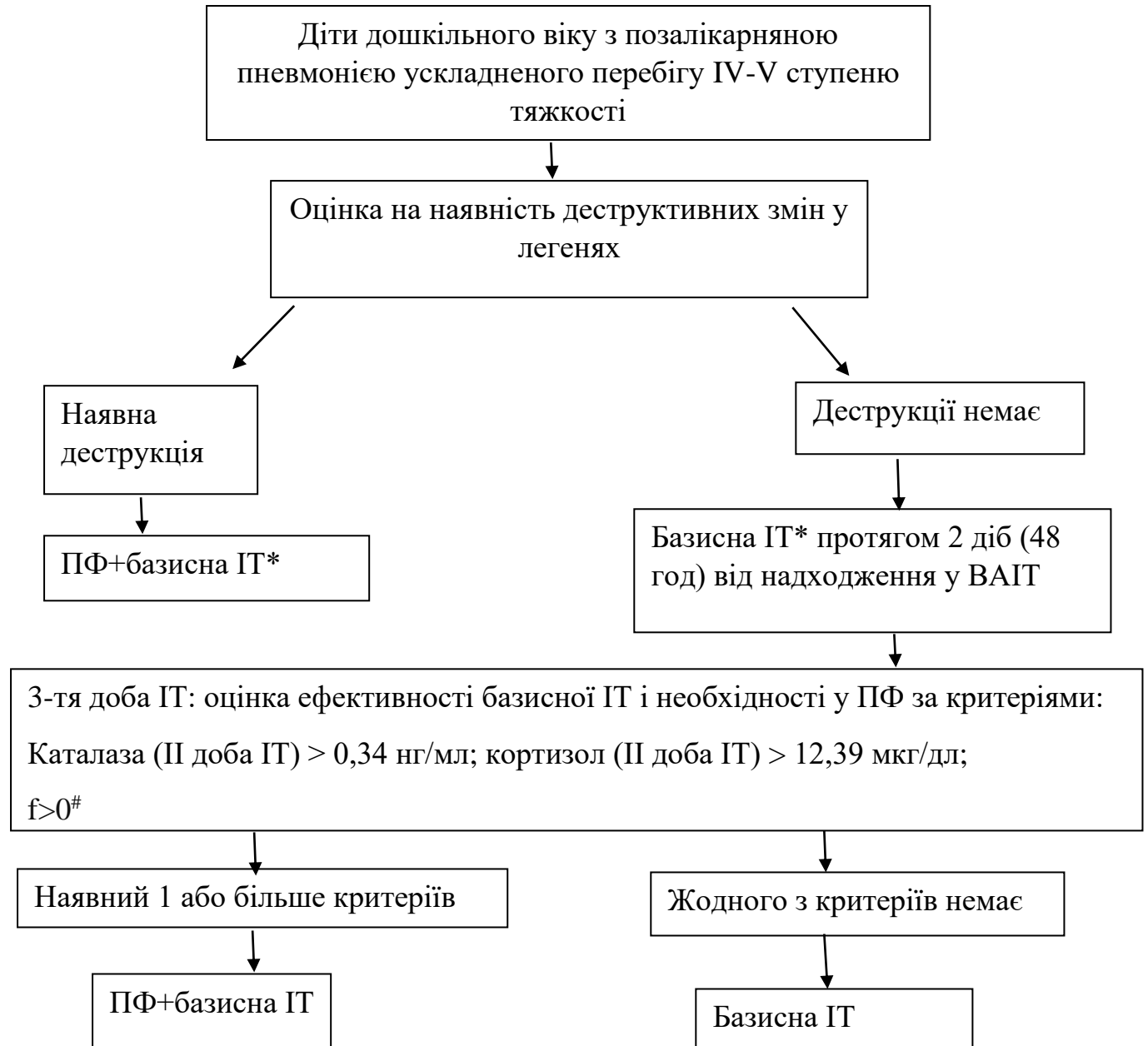
- $f = (0,195469 \times \text{ЧД}_2 + 8,849065 \times T_2) - 340,626$; де ЧД_2 – медіана значень частоти дихань за хвилину за другу добу базисної терапії у відділенні інтенсивної терапії; T_2 – значення температури тіла протягом другої доби базисної терапії у відділенні інтенсивної терапії: якщо спостерігалась 38°C або більше, то $T_2=38$, якщо температура субфебрильна – $T_2=37$.

ДОДАТОК Е

АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ

ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ



Примітка: *- базисна ІТ: антибактеріальна терапія, респіраторна підтримка, інфузійна терапія, хірургічна санація за необхідності, симптоматична індивідуалізована терапія (інгаляційна, антикоагуляція, корекція КОС і ВЕБ, симпатоміметики, інодилітатори, антиагреганти, жарознижувачі та ін.)

- $f = (0,082548 \times ЧД_2 + 2,557207 \times T_2) - 99,44856$, де $ЧД_2$ – медіана значень частоти дихань за хвилину за другу добу базисної терапії у відділенні інтенсивної терапії; T_2 – значення температури тіла протягом другої доби базисної терапії у відділенні інтенсивної терапії: якщо спостерігалась 38°C або більше, то $T_2=38$, якщо температура субфебрильна – $T_2=37$.