

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТКАЧУК РОМАН ВАСИЛЬОВИЧ

УДК: 616.24-002-037-036.1-053.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ
РІЗНОГО ВІКУ**

22 - Охорона здоров'я

228 «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Р.В. Ткачук (підписано ЕП)

Науковий керівник: Білоус Тетяна Михайлівна, доктор медичних наук, доцент

Чернівці – 2025

АНОТАЦІЯ

Ткачук Р.В. Оптимізація прогнозування перебігу пневмонії у дітей різного віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Буковинський державний медичний університет, МОЗ України, Чернівці, 2025.

Інфекційно-запальне ураження респіраторної системи посідає провідне місце з-поміж структури дитячої захворюваності не тільки в Україні, але й в усьому світі. Вагомими особливостями перебігу респіраторної патології у дітей є етіологічна структура інфекційного патогену та ступінь тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу, що зумовлює різноманітну лікувальну тактику і місце проведення лікувальних заходів. Існуючі на сьогоднішній день стандартні діагностичні процедури супроводжуються отриманням у ряді випадків недостатньо об'єктивних результатів, що унеможлиблює своєчасний вибір оптимальної лікувальної тактики. Це спонукає до пошуку нових неінвазивних біологічних маркерів, які б дали можливість діагностувати етіологію пневмонії у дітей та прогнозувати тяжкий перебіг пульмональної патології, а відповідно дасть змогу індивідуалізувати необхідну терапію, що знизить ризик можливих ускладнень, пришвидшить етап одужання та супроводжуватиметься медико-соціальною та економічною ефективністю. Виходячи з цього, дисертаційна робота присвячена можливості етіологічної діагностики пневмонії у дітей шляхом застосування комплексу неінвазивних діагностичних процедур, а також покращенню ефективності лікування хворих на інфекційно-запальне ураження легеневої тканини, шляхом вивчення прогностичної цінності комплексу отриманих результатів дослідження.

Для вирішення поставленої мети і завдань дисертаційної роботи проведено одноцентрове перспективне відкрите когортне обстеження 232 дітей: 65 дітей із позагоспітальною пневмонією спричиненою вірусом SARS-CoV-2, 57 дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію бактеріальної етіології, 100 дітей із гострим інфекційним

запаленням респіраторної системи без ураження легеневої паренхіми та 10 соматично-здорових дітей в якості контрольної групи порівняння. Окрім стандартних загально-клінічних та інструментальних досліджень, усім дітям проведено комплексне обстеження із застосуванням неінвазивних діагностичних процедур для визначення активності інфекційно-запального процесу в дихальних шляхах. Дизайн наукової роботи передбачав комплексне клініко-параклінічне обстеження і спостереження за дітьми з гострими респіраторними запальними захворювання респіраторної системи впродовж усього періоду стаціонарного лікування.

Ушпиталення дітей до дитячої лікарні відбувалося у середньому на $5,2 \pm 0,3$ день від початку захворювання для хворих із позагоспітальною пневмонією та на $3,9 \pm 0,2$ день для хворих із гострим респіраторним захворюванням без ураження легеневої паренхіми ($p < 0,05$), що було, мабуть, пов'язане з недостатньою ефективністю лікування на амбулаторному етапі.

При поступленні у стаціонар основна частка дітей госпіталізувалася у інфекційне відділення (58,1% та 90,0% у I та II групах відповідно, $p < 0,05$), а група дітей із пневмонією, які потребували корекції органної дисфункції, госпіталізувались в інфекційне відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Так, 39,3% дітей із пневмонією та лише 10,0% ($p < 0,05$) дітей із гострим респіраторним захворюванням без ураження легеневої паренхіми мали потребу в протезуванні вітальних функцій та первинно госпіталізувались у відділення анестезіології та інтенсивної терапії.

Доведено, що відносно легший перебіг захворювання відмічався для хворих із бактеріальною пневмонією, так як 50,7% випадків хворих на позагоспітальну пневмонію, викликаною вірусом SARS-CoV-2, і лише 29,9% дітей групи порівняння при поступленні до стаціонару первинно госпіталізувались до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, оскільки потребували протезування респіраторної функції, корекції водно-електролітного балансу та/або підтримки гемодинаміки із клініко-епідеміологічним ризиком: OR – 2,4, RR – 1,5, AR – 0,2.

Найчастіше при поступленні діти I та II клінічних груп скаржилися на підвищення температури тіла (88,4% і 87,1% відповідно), загальну слабкість (90,0% і 88,1%), зниження апетиту (68,5% та 67,3%), підвищене серцебиття (68,5% та 66,3%), підвищене дихання (69,0% та 63,3%). Натомість діти із запаленням легень порівняно з контрольною групою частіше скаржилися на кашель (80,9% проти 63,0%, $p_{\phi} < 0,05$) та задишку (61,9% проти 30,6%, $p_{\phi} < 0,05$), змішаний тип якої частіше превалував (46,2% проти 4,9%, $p_{\phi} < 0,05$). Так, наявність змішаного виду задишки у хворих вірогідно асоціювалася з наявністю пневмонії у дітей I клінічної групи відносно хворих II групи: OR – 16,6, RR – 2,5, AR – 0,5.

Клінічна оцінка особливостей перебігу вірусної та бактеріальної пневмонії у дітей дала підстави стверджувати, що діти з пневмонією, викликану вірусними патогенами, порівняно із хворими на пневмонію, спричинену бактеріальними агентами, частіше скаржилися на головний біль (53,8% проти 21,0%, $p_{\phi} < 0,05$), міалгію (67,6% проти 10,5%, $p_{\phi} < 0,05$), атралгію (33,8% проти 1,7%, $p_{\phi} < 0,05$). На відміну від I клінічної групи для дітей групи порівняння переважали скарги на пришвидшене дихання (60,0% проти 78,9%). Разом із тим, виявлено, що ризик мати пневмонію вірусного генезу відносно хворих групи порівняння, значно зростає за наявності таких клінічних маркерів як головний біль у 4,3 рази, RR-1,9, AR-0,3, міалгія в 17,7 рази, RR-3,2, AR-0,5 та атралгія в 29,5 рази, RR-2,3, AR-0,5.

Показано, що серед виявлених чинників, що можуть виступати обтяжуючими факторами у розвитку пневмонії, є маса тіла при народженні дітей менше 2500 г. Так, низька маса тіла при народженні вірогідно асоціювала з підвищеним ризиком розвитку пневмонії у дітей, порівняно з хворими на гострі респіраторні інфекції без ураження пульмональної паренхіми, за наявності комплексу сприяючих факторів: OR – 3,1, RR – 3,0, AR – 0,06.

Одним із неінвазивних інструментальних маркерів визначення важкого пульмонального статусу виступала пульсоксиметрія. Доведено, що вірогідно зростали шанси мати тяжкий перебіг позагоспітальної пневмонії при зниженні насичення

гемоглобіну артеріальної крові киснем $\leq 90\%$, зареєстрованих згідно даних пульсоксиметрії в 4,8 рази, AR – 0,4, RR – 1,9.

Проведений комплекс інвазивних та неінвазивних діагностичних маркерів дав можливість удосконалити диференційну діагностику етіологічного чинника запалення легеневої тканини у дітей та виявити прогностичні предиктори тяжкої пневмонії.

Зокрема, відповідно до результатів лабораторних показників у дітей із бактеріальною пневмонією на відміну від хворих із вірусною пневмонією частіше траплявся виразніший запальний процес, що проявлялося явищами лейкоцитарної реакції. Так, наявність лейкоцитозу $\geq 10,0$ Г/л у хворих із запаленням легеневої паренхіми вірогідно підвищувала ризик бактеріального характеру запального процесу порівняно із дітьми хворих вірусною пневмонією у 4,4 рази, а показники ризику сягали: AR – 0,3, RR – 1,9.

Також показано, що зростання кількості нейтрофілів передусім за рахунок сегментоядерних форм у хворих клінічної групи свідчить на користь підвищеної інтенсивності й активності запального процесу у дихальних шляхах із ураженням легеневої тканини бактеріальної етіології на відмінну від хворих з вірусною пневмонією, що вірогідно підвищувало шанси розвитку запального процесу бактеріального характеру в 4,5 рази, а показники ризику становили: AR – 0,4, RR – 2,0.

Натомість достовірно вищими були показники рівня лімфоцитів у хворих із вірусною пневмонією. Так, доведено, що зростання рівня лімфоцитарного пулу $\geq 34\%$ у хворих із запаленням легеневої паренхіми підвищувало ризик вірусної етіології запального процесу порівняно із дітьми II групи у 1,5 рази, AR – 0,1, RR – 1,2.

До того ж, при зростанні рівня лейкоцитозу $\geq 12,2$ Г/л та перебігу пневмонічного процесу вірогідно зростали шанси тяжкого перебігу пневмонії, спричиненої бактеріальними агентами у 3,4 рази, RR – 1,7, AR – 0,3. А при зменшенні рівня тромбоцитів ≤ 174 Г/л достовірно поєднувалося із підвищеним ризиком тяжкого перебігу бактеріального характеру запального процесу легеневої тканини відносно хворих на нетяжку позагоспітальну бактеріальну пневмонію у 51,7 рази (AR – 0,6, RR – 2,9).

Проведені нами дослідження виявили пряму пропорційну залежність між збільшенням інтегральних гематологічних індексів та тяжкістю захворювання з-поміж маркерів активності запалення: ІЗЛК, Н/Мо, Н/Лі, ІАЗ, ІІЗ, SІRІ та SІІ, а також маркерів ендогенної інтоксикації: ІРВН, ЛІІ, ЛІІо, ЯІІ, ІКм, ІІІ, ГІІІ, КУ та обернено пропорційна залежність маркерів адаптації, неспецифічної та імунної реактивності: ІА, ІІР, ЛіГі, Лі/Мо, та Лі/Е.

Вірогідною виявилася й різниця в активності інфекційно-запального процесу легеневої паренхіми за даними інфламатометричного патерну крові. Так, показано, що у дітей із позагоспітальною пневмонією вірусної та бактеріальної етіології відносно групи порівняння вірогідно зростали шанси наявності інтенсивнішого запального процесу в легеневій тканині при зростанні рівня α -дефензину 1-3 у сироватці крові $\geq 5,1$ нг/мл у 2,6 разу (AR – 0,2, RR – 1,6) та у 1,6 разу (AR – 0,1, RR – 1,2) відповідно.

Оцінка діагностичної цінності про- й антиоксидантної систем продемонструвала, що підвищення рівня глутатіонпероксидази у сироватці крові дітей груп порівняння $\geq 0,57$ мкмоль/хв х мг білка вірогідно асоціювалося з підвищеними шансами розвитку інфекційно-запального процесу бактеріального генезу відносно дітей із вірусною пневмонією у 1,3 разу. Також у роботі показано, що зі зростанням рівня ОМБ₃₇₀ у сироватці хворих $\geq 2,9$ ммоль/г білка вірогідно збільшувалися шанси розвитку інфекційно-запального процесу легенів, асоційованого з вірусними патогенами, відносно хворих із бактеріальною пневмонією у 1,4 рази.

У роботі показано, що зі збільшенням рівня прокальцитоніну $\geq 2,5$ нг/мл у сироватці крові хворих із позагоспітальною пневмонією, викликану вірусом SARS-CoV-2, достовірно зростала ймовірність тяжкого перебігу легеневої патології у 1,5 разу. Водночас, при збільшенні рівня прокальцитоніну $\geq 3,0$ нг/мл у сироватці крові хворих із позагоспітальною пневмонією, викликану бактеріальними патогенами, вірогідно зростали шанси тяжкого інфекційного ураження легеневої паренхіми у 2,8 рази (AR – 0,3, RR – 1,6).

Також показано, що у дітей із перебігом позагоспітальної пневмонії бактеріальної етіології вірогідно зростали шанси наявності інтенсивнішого запального процесу при зростанні рівня α -дефензину 1-3 в сироватці крові $\geq 4,0$ нг/мл у 4,1 разу (AR – 0,3, RR – 2,3).

Не менш інформативними виявилися й показники неінвазивної діагностики прогнозування етіології та активності запального процесу в легеневій паренхімі. Зокрема показано, що зі зменшенням $\leq 0,2$ нг/мл рівня антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини у конденсаті легеневого експірату у хворих із позагоспітальною бактеріальною пневмонією вірогідно збільшувалися шанси розвитку тяжкого інфекційно-запального процесу у 4,1 рази (AR – 0,3, RR – 1,7).

Показано, що вірогідно зростає ризик інфекційно-запального процесу альвеолярної тканини, викликаного вірусними чинниками, порівняно з пацієнтами на позагоспітальну пневмонією, викликану бактеріальними патогенами, при виявленні у цитологічному препараті мазка-відбитка слизової оболонки внутрішньої поверхні щік атипових ексфоліативних клітин букального епітелію на кшталт протрузії типу «пухирця» у 12,9 раз (AR – 0,5, RR – 2,4); ядер атипової форми у 11,4 рази (AR – 0,5, RR – 2,3) та двоядерних клітин у 8,3 разу (AR – 0,4, RR – 2,1).

Доведено, що тяжкість стану на момент госпіталізації у хворих із вірусною пневмонією мала достовірний позитивний кореляційний зв'язок із потребою у системних глюкокортикостероїдах ($r = 0,41$, $p = 0,001$). Також показано, що діти з тяжкою позагоспітальною вірусною пневмонією, які отримували парентеральні глюкокортикостероїди, порівняно з хворими на тяжку бактеріальну пневмонію вірогідно менше потребували проведення інтубації та необхідності застосовувати інвазивну штучну вентиляцію легень (OR = 42,7, RR = 3,8, AR = 0,7).

Отримані результати дають підстави вважати, що у дітей I клінічної групи з тяжким перебігом вірусної позагоспітальної пневмонії, які не отримували системні глюкокортикостероїди, відмічалася відносно зростання в необхідності протекції дихальної функції на 90,0% (RRI = 0,9). Натомість, у дітей II клінічної групи, що мали

тяжкий перебіг бактеріальної пневмонії та доведено отримували глюкокортикостероїдну терапію, ризик у необхідності інвазивної штучної вентиляції легень зменшився на 60,0% (RRR = 0,6).

Таким чином, проведене дисертаційне дослідження розширює знання щодо клініко-лабораторної діагностики етіології пневмонії у дітей, визначення активності інфекційно-запального процесу легеневої паренхіми, а також поглиблює прогнозування тяжкого перебігу інфекційної респіраторної патології та дає можливість оптимізувати індивідуалізовану лікувальну тактику з застосуванням комплексу неінвазивних діагностичних процедур.

Ключові слова: діти, пневмонія, коронавірусна хвороба COVID-19, коронавірус SARS-CoV-2, легеневий експірат, діагностика, лікування, COVID-19, якість життя, С-реактивний білок, коронавірусна інфекція, спричинена SARS-CoV-2, респіраторні захворювання, запальні маркери, бронхіт, антибактеріальна терапія.

ANNOTATION

Tkachuk R.V. Optimization of the prediction of the pneumonia course in children of different age. – Qualification scientific work. Manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care” in the specialty 228 “Pediatrics”. – Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2025.

Infectious-inflammatory lesions of the respiratory system occupy a leading place among the structure of childhood morbidity not only in Ukraine, but also all over the world. Significant features of the respiratory pathology course in children are the etiological structure of the infectious pathogen and the severity of the course of the infectious-inflammatory process, that determine a multiform therapeutic approach and the place of conducting medical measures. The standard diagnostic procedures existing today are accompanied by obtaining in a number of cases insufficiently objective results, that makes impossible to choose the timely optimal therapeutic approach. This induces to the search for the new non-invasive biological markers which would make it possible to diagnose the etiology of pneumonia in children and predict the severe course of pulmonary pathology, and accordingly will allow to individualize the necessary therapy, that will reduce the risk of possible complications, accelerate the recovery stage and will be accompanied by medical, social and economic efficiency. Proceeding from this, thesis is devoted to the possibility of etiological diagnosis of pneumonia in children by using a complex of non-invasive diagnostic procedures, as well as improving the effectiveness of treatment of patients with infectious and inflammatory lesions of the lung tissue, by means of studying the prognostic value of the complex of the research results obtained.

To settle the goals and objectives of the thesis, a single-center prospective open cohort study of 232 children was conducted: 65 children with community-acquired pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus, 57 children with community-acquired pneumonia of bacterial etiology, 100 children with acute infectious inflammation of the

respiratory system without lung parenchyma damage, and 10 somatically healthy children as a control comparison group. In addition to standard general clinical and instrumental examinations, all children underwent a comprehensive examination using non-invasive diagnostic procedures to determine the activity of the infectious-inflammatory process in the respiratory tract. The design of the scientific work provided for a comprehensive clinical and paraclinical examination and observation of children with acute respiratory inflammatory diseases of the respiratory system throughout the entire period of inpatient treatment.

Children were admitted to a children's hospital on average $5,2 \pm 0,3$ days from the onset of the disease for patients with community-acquired pneumonia and $3,9 \pm 0,2$ days for patients with acute respiratory disease without lung parenchymal damage ($p < 0,05$), which was probably associated with insufficient effectiveness of treatment at the outpatient stage.

When admitting to the hospital, the majority of children were hospitalized in the pediatric department (58,1% and 90,0% in groups I and II, respectively, $p < 0,05$), and the group of children with pneumonia, who required correction of organ dysfunction, was admitted to the infectious department of anesthesiology and intensive care. Thus, 39,3% of children with pneumonia and only 10,0% ($p < 0,05$) of children with acute respiratory disease without lung parenchymal damage needed prosthetics of vital functions and were initially taken to the anesthesiology and intensive care unit.

It has been proved that a relatively milder course of the disease was observed in patients with bacterial pneumonia, since 50,7% of cases of patients with community-acquired pneumonia, caused by the SARS-CoV-2 virus, and only 29,9% of children of the comparison group were initially placed in the anesthesiology and intensive care unit when admitting to the hospital, as they needed prosthetics of respiratory function, correction of water and electrolyte balance and/or support of hemodynamics with clinical and epidemiological risk: OR – 2,4, RR – 1,5, AR – 0,2.

Most often, children of clinical groups I and II complained of increased body temperature (88,4% and 87,1%, respectively), general weakness (90,0% and 88,1%), decreased appetite (68,5% and 67,3%), palpitation (68,5% and 66,3%), tachypnoe (69,0%

and 63,3%) when admitting to the hospital. In contrast, children with pneumonia compared to the control group more often complained of cough (80,9% versus 63,0%, $p_{\phi} < 0,05$) and shortness of breath (61,9% versus 30,6%, $p_{\phi} < 0,05$), the mixed type of which was more prevalent (46,2% versus 4,9%, $p_{\phi} < 0,05$). Thus, the presence of a mixed type of dyspnea in patients was probably associated with the presence of pneumonia in children of clinical group I relative to patients of group II: OR – 16,6, RR – 2,5, AR – 0,5.

Clinical assessment of the peculiarities of the viral and bacterial pneumonia course in children gave reason to affirm that children with pneumonia caused by viral pathogens, compared with patients with pneumonia caused by bacterial agents, more often complained of a headache (53,8% vs. 21,0%, $p_{\phi} < 0,05$), myalgia (67,6% vs. 10,5%, $p_{\phi} < 0,05$), arthralgia (33,8% vs. 1,7%, $p_{\phi} < 0,05$). In contrast to clinical group I, complaints of tachypnoe prevailed for children in the comparison group (60,0% vs. 78,9%). At the same time, it has been found that the risk of having pneumonia of viral origin relative to the patients in the comparison group significantly increases in the presence of such clinical markers as headache 4,3 times, RR-1,9, AR-0,3, myalgia 17,7 times, RR-3,2, AR-0,5 and arthralgia 29,5 times, RR-2,3, AR-0,5.

It has been shown that a body weight of children less than 2500 g at birth may act as aggravating factor in the pneumonia development among the identified factors. Thus, low body weight at birth was probably associated with an increased risk of developing pneumonia in children, compared with patients with acute respiratory infections without damage to the pulmonary parenchyma, in the presence of a complex of contributing factors: OR – 3,1, RR – 3,0, AR – 0,06.

Pulse oximetry was one of the non-invasive instrumental markers for determining severe pulmonary status. It has been proved that the chances of having a severe course of community-acquired pneumonia probably increased with a decrease in arterial blood hemoglobin oxygen saturation $\leq 90,0\%$, registered according to the pulse oximetry data, by 4,8 times, AR – 0,4, RR – 1,9.

The conducted complex of invasive and non-invasive diagnostic markers made it possible to improve the differential diagnosis of the etiological factor of lung tissue inflammation in children and to reveal prognostic predictors of severe pneumonia.

In particular, according to the results of laboratory indicators, children with bacterial pneumonia, in contrast to patients with viral pneumonia, had a more pronounced inflammatory process, manifested by the phenomena of leukocyte reaction. Thus, the presence of leukocytosis $\geq 10,0$ G/l in patients with inflammation of the pulmonary parenchyma probably increased the risk of a bacterial nature of the inflammatory process compared to children with viral pneumonia by 4.4 times, and the risk indicators reached: AR – 0,3, RR – 1,9.

It has been also shown that the increase in the number of neutrophils, primarily due to segment-nuclei forms in patients of the clinical group, indicates an increased intensity and activity of the inflammatory process in the respiratory tract with the lung tissue damage of bacterial etiology, unlike patients with viral pneumonia, which probably increased the chances of developing a bacterial inflammatory process by 4,5 times, and the risk indicators were: AR – 0,4, RR – 2,0.

However, the indices of the lymphocytes' level in patients with viral pneumonia were reliably higher. Thus, it has been proved that an increase in the level of the lymphocyte pool $\geq 34,0\%$ in patients with inflammation of the pulmonary parenchyma increased the risk of viral etiology of the inflammatory process compared to children of group II by 1,5 times, AR – 0,1, RR – 1,2.

In addition to, with an increase in the level of leukocytosis $\geq 12,2$ G/l and the pneumonic process course, the chances of a severe pneumonia course caused by bacterial agents probably increased by 3,4 times, RR – 1,7, AR – 0,3, however, with a decrease in the level of platelets $\geq 174,0$ G/l, it was reliably combined with an increased risk of a severe course of bacterial inflammation of the lungs relative to patients with mild community-acquired bacterial pneumonia by 51,7 times (AR – 0,6, RR – 2,9).

The studies, carried by us, revealed a direct proportional relationship between the increase in integral hematological indices and the severity of the disease among markers of inflammation activity: BLSI, N/Mo, N/Li, IAI, LII, SIRI and SII, as well as markers of endogenous intoxication: NRRI, LII, LIIo, NII, IKm, II, GII, KR and an inverse proportional relationship between markers of adaptation, nonspecific and immune reactivity: IA, IIR, LiGi, Li/Mo, and Li/E.

The difference in the activity of the infectious-inflammatory process of the pulmonary parenchyma according to the inflammatory-metric marker of the blood was also found to be probable. Thus, it was shown that in children with community-acquired pneumonia of viral and bacterial etiology, the chances of having a more intense inflammatory process in the pulmonary tissue probably increased compared to the comparison group with an increase in the level of α -defensin 1-3 in the blood serum $\geq 5,1$ ng/ml by 2,6 times (AR – 0,2, RR – 1,6) and by 1,6 times (AR – 0,1, RR – 1,2), respectively.

Assessment of the diagnostic value of pro- and antioxidant systems demonstrated that an increase in the level of glutathione peroxidase in the blood serum of children of the comparison groups $\geq 0,57$ $\mu\text{mol}/\text{min} \times \text{mg}$ of protein was probably associated with an increased chance of developing an infectious-inflammatory process of bacterial genesis in relation to children with viral pneumonia by 1,3 times. The work also showed that with an increase in the level of OMP₃₇₀ in the serum of patients $\geq 2,9$ mmol/g of protein, the chances of developing an infectious-inflammatory process of the lungs associated with viral pathogens probably increased in relation to patients with bacterial pneumonia by 1,4 times.

The work also shows that with an increase in the level of procalcitonin $\geq 2,5$ ng/ml in the blood serum of patients with community-acquired pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus, the probability of severe pulmonary pathology significantly increased by 1,5 times. At the same time, with an increase in the procalcitonin level $\geq 3,0$ ng/ml in the blood serum of patients with community-acquired pneumonia caused by bacterial pathogens, the chances of severe infectious damage to the lung parenchyma probably increased by 2,8 times (AR – 0,3, RR – 1,6).

It has been also shown that in children with community-acquired bacterial pneumonia, the chances of having a more intense inflammatory process probably increased with an increase in the level of α -defensin 1-3 in the blood serum $\geq 4,0$ ng/ml by 4,1 times (AR – 0,3, RR – 2,3).

The indices of non-invasive diagnostics for predicting the etiology and activity of the inflammatory process in the lung parenchyma were not less informative. In particular, it was shown that with a decrease $\geq 0,2$ ng/ml in the level of antimicrobial peptides α -defensin 1-3 of human neutrophils in the condensate of pulmonary expiratory fluid in patients with community-acquired bacterial pneumonia, the chances of developing a severe infectious-inflammatory process probably increased by 4,1 times (AR – 0,3, RR – 1,7).

It has been shown that the risk of infectious-inflammatory process of alveolar tissue caused by viral factors probably increases, compared to patients with community-acquired pneumonia caused by bacterial pathogens, when atypical exfoliative cells of the buccal epithelium, such as protrusions of the “bubble” type, are detected in a cytological smear-imprint preparation of the mucous membrane of the inner surface of the cheeks by 12,9 times (AR – 0,5, RR – 2,4); nuclei of atypical shape by 11,4 times (AR – 0,5, RR – 2,3) and binuclear cells by 8,3 times (AR – 0,4, RR – 2,1).

It has been demonstrated that the severity of the condition at the time of hospitalization in patients with viral pneumonia had a significant positive correlation with the need for systemic glucocorticosteroids ($r = 0,41$, $p = 0,001$). It was also shown that children with severe community-acquired viral pneumonia who received parenteral glucocorticosteroids, compared with patients with severe bacterial pneumonia, probably less required intubation and invasive mechanical ventilation (OR = 42,7, RR = 3,8, AR = 0,7).

The results obtained give reason to believe that in children of clinical group I with severe community-acquired viral pneumonia who did not receive systemic glucocorticosteroids, there was a relative increase in the need for respiratory function protection by 90,0% (RRI = 0,9). In contrast, in children of clinical group II who had severe

bacterial pneumonia and received intravenous glucocorticosteroid therapy, the risk of invasive mechanical ventilation necessity decreased 60,0% (RRR = 0,6).

Thus, the conducted dissertation research expands knowledge concerning clinical and laboratory diagnostics of pneumonia etiology in children, determination of the infectious-inflammatory process activity of the lung parenchyma, and also deepens the prediction of the severe course of infectious respiratory pathology and makes it possible to optimize individualized therapeutic approach using a complex of non-invasive diagnostic procedures.

Keywords: children, pneumonia, coronavirus disease COVID-19, coronavirus SARS-CoV-2, pulmonary expiratory, diagnostics, treatment, COVID-19, quality of life, C-reactive protein, coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, respiratory diseases, inflammatory markers, bronchitis, antibacterial therapy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Koloskova O, Bilous T, Ivanova L, Korotun O, Shchudrova T, **Tkachuk R**, et al. Clinical value of the inflammatory markers for predicting the severity of community-acquired pneumonia in children. Medical Science. 2020;24(106):3923-30. **(Іноземне видання, яке індексується БД Web of Science Core Collection, Q4)** *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, статистичну обробку отриманої інформації, підготовку публікації до друку).*

2. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Гарас МН, Горбатюк ІБ, Іванова ЛА, Романчук ЛІ, **Ткачук РВ**. Доцільність противірусної терапії при застуді у дітей в епоху пандемії COVID-19. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):44-52. doi: [10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.7](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.7) **(Фахове видання)** *(Аспірантом проведено відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку публікації до друку).*

3. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Білик ГА, **Ткачук РВ**, Дікал МВ. Клінічні особливості перебігу та оцінка лікувальної тактики у хворих на бронхіт дітей. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2021;9(2):157-165. doi: [10.21272/eumj.2021;9\(2\):157-165](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):157-165) **(Фахове видання)** *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, підготовку публікації до друку).*

4. Романчук ЛІ, Колоскова ОК, Білоус ТМ, **Ткачук РВ**. Коронавірусна хвороба COVID-19: нові можливості діагностики. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):58-62. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11) **(Фахове видання)** *(Аспіранту належить провідна роль в аналізі джерел літератури та зборі матеріалу).*

5. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ. Каріологічні зміни букальних епітеліоцитів у дітей на тлі гострої респіраторної патології, спричиненої SARS-COV-2. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(4):28-32. doi: [10.24061/1727-4338.XXII.4.86.2023.04](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.4.86.2023.04) **(Фахове видання)** *(Аспіранту належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

6. **Tkachuk RV**. Management of protective lung ventilation in children with a critical course of acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 coronavirus infection. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2024;149(3):146-55. doi: [10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.146-155](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.146-155) **(Фахове видання)** *(Дисертантом проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

7. **Ткачук РВ**, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Антонійчук ВІ. Можливості верифікації позагоспітальної пневмонії в дітей за змінами багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії полікристалічних плівок легеневого експірату. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;5:24-30 doi: [10.15574/SP.2023.133.24](https://doi.org/10.15574/SP.2023.133.24) **(Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Дисертантом проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. **Tkachuk RV**, Bilous TM, Antoniichuk VI. Age aspects of the development of pneumonia in children, suffer from infection caused by SARS-CoV-2. В: Матеріали 2-ї міжнародної студентської наукової конференції International Medical Students Conference in Poltava 2021; (IMEDSCOP) 2021; 2021 Бер 25-26; Полтава. Полтава; 2021, с. 21. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

9. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ. Особливості перебігу негоспітальної пневмонії у дітей, залежно від етіологічного чинника її розвитку. Матеріали VIII міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2021; BIMCO Journal. 2021;2021:186. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

10. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Антонійчук ВІ. Щодо оптимізації визначення етіології неускладненої позалікарняної пневмонії у дітей. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Кві 12-14; Тернопіль. Тернопіль; 2021, с. 163. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

11. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Антонійчук ВІ. Цитогенетична характеристика порушень епітеліоцитів у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію. В: Матеріали XVIII Міжнародної конференції студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 2021 Кві 22-23; Харків. Харків; 2021, с. 164. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

12. **Tkachuk RV**. Biomarkers of exhaled air condensate in children in the comorbid course of pneumonia with bronchobstructive syndrome. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 279-180. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

13. **Tkachuk RV**, Bilous TM, Korotun OP. Activity of the local inflammatory process according to sputum markers in children with bronchial asthma. В: Матеріали республіканської наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасна педіатрія. Досягнення та

перспективи. Сучасні перинатальні медичні технології у вирішенні проблем демографічної безпеки; присвяч. 80-річному ювілею д.мед.н, проф. Галії Айтмухаметівни Тулеутаєвої; 2021 Тра 21; Сімей. Казахстан; Сімей; 2021, с. 14-5. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, підготовку тези до друку).*

14. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Білик ГА. Утримання контролю бронхіальної астми у дітей із дебютом захворювання після перенесеної пневмонії. В: Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 37-8. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

15. **Tkachuk RV**, Bilous TM, Bilyk GA, Vorotniak IO. Features of the course of bronchitis in children depending on assessment of the bronchitis severity score. В: Матеріали II міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 109-10. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

16. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Дікал МВ. Можливості застосування неінвазивних показників у верифікації етіології позалікарняної пневмонії у дітей. Матеріали XV конгресу педіатрів України. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;14(1):120. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

17. **Ткачук РВ**, Теслицький ОК, Білоус ВВ, Антонійчук ВІ. Сучасні можливості верифікації коронавірусної хвороби COVID-19 за показниками конденсату видихуваного повітря. Матеріали 3-ї міжнародної студентської наукової конференції International Medical Students Conference in Poltava 2022; (IMEDSCOP) 2022; 2022 Жов

06; Полтава. Полтава; 2022, с. 33-34. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

18. **Ткачук РВ**, Колоскова ОК, Білоус ТМ. Особливості лікувальної тактики у дітей, хворих на коронавірусну хворобу COVID-19. In: Proceedings of the Multidisciplinary International Scientific-Practical Conference Digital transformations of modernity; 2022 Jan 24; Coimbra, Portugal. Coimbra; 2022, p. 74-5. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

19. **Tkachuk RV**, Bilous TM, Antoniichuk VI. Biomarkers of exhaled air condensate in children in the comorbid course of pneumonia with bronchobstructive syndrome. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Кві 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2022, с. 115-6. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

20. **Ткачук РВ**, Гарас МН, Білоус ТМ. Особливості перебігу інтеркурентної пневмонії на тлі первинного та вторинного імунодефіцитів у дітей. В: Матеріали VII наук.-практ. конф. молодих вчених Проблеми сьогодення в педіатрії; 2022 Лют 24; Харків. Харків; 2022, с. 37-8. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

21. **Tkachuk RV**, Bilous TM, Haras MN, Antoniichuk VI. Use of exhaled breath condensate (ebc) as non-invasive approach for the diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2 as cause of respiratory inflammation in children. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Young Science 4.0; 2022 Тра 30; Київ. Київ; 2022, с. 68-9. doi: [10.5281/zenodo.6815316](https://doi.org/10.5281/zenodo.6815316) *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

22. **Ткачук РВ**, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ. Тяжкий респіраторний дистрес-синдром, як прояв COVID-19 у дітей: досвід інтенсивної терапії у педіатричній клініці. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Педіатрія сьогодення; 2022 Лис 18-21; Київ. Київ; 2022, с. 134-8. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, аналіз клінічних випадків, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

23. **Ткачук РВ**. Клінічні особливості пневмонічного статусу у дітей, хворих на коронавірусну хворобу COVID-19. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 275-6. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

24. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН. Діагностична цінність α -дифензинів сироватки крові у верифікації позагоспітальних пневмоній у дитячому віці. В: Матеріали VIII наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2023 Лют 23; Харків. Харків; 2023, с. 37-8. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

25. **Ткачук РВ**, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Особливості клінічних проявів тяжкого респіраторного синдрому при поєднаному перебігу COVID-19 та Т-клітинної неходжкінської лімфоми у дітей. В: Матеріали VIII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2023 Лют 23; Харків. Харків; 2023, с. 38-40. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

26. **Tkachuk RV**. Specific clinical and anamnestic features of the course of community-acquired pneumonia in children caused by SARS-CoV-2. В: Матеріали

підсумкової 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці; 2023, с. 276-7. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

27. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Зміни багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії полікристалічних плівок легеневого експірату в діагностиці позагоспітальної пневмонії у дітей. В: Матеріали IX наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2024 Лют 29; Харків. Харків; 2024, с. 56-7. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

28. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Оптимізація діагностики вірусної інфекції, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, у дітей із запаленням нижніх дихальних шляхів. В: Матеріали IX наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2024 Лют 29; Харків. Харків; 2024, с. 57-8. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

29. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Сучасні можливості верифікації коронавірусної хвороби COVID-19, як етіологічного чинника запалення респіраторної системи за показниками конденсату видихуваного повітря. В: Матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та обдарованої молоді Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології; 2024 Кві 11-12; Рівне. Рівне; 2024, с. 79-80. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

30. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Багатопараметричне картографування мікроскопічних зображень легеневого експірату в розробці удосконалення неінвазивної діагностики позагоспітальної пневмонії у дітей викликаной

вірусом SARS-CoV-2. В: Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2024 Кві 08-10; Тернопіль. Тернопіль; 2024, с. 160-1. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

31. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Менеджмент діагностики активності запалення пульмональної перенхіми у дітей за рівнем α -дифензинів 1-3 сироватки крові. В: Матеріали I Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти розвитку лабораторної медицини у підготовці медичних працівників сфери охорони здоров'я; 2024 Кві 15; Львів. Львів; 2024, с. 155-6. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

32. **Ткачук РВ**. Протезування респіраторної функції у дітей з рестриктивною дихальною недостатністю зумовленою тяжким перебігом COVID-19. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці; 2025, с. 274-5. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

33. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Ткачук ВІ. Можливості застосування лейкоцитарних індексів у визначенні активності інфекційно-запального процесу позагоспітальної пневмонії у дітей. В: Матеріали X наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2025 Лют 27; Харків. Харків; 2025, с. 53-54. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

34. **Ткачук РВ**, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ. Особливості респіраторних проявів COVID-19 на тлі супутньої онкологічної патології у педіатричній практиці (спостереження з практики). Клінічна та експериментальна

патологія. 2023;22(2):84-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.14](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.14) (**Фахове видання**) *(Дисертанту належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та написанні рукопису).*

35. **Tkachuk RV**, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI. Combined course of acute respiratory coronavirus disease in a child with type 1 diabetes: a clinical case. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;6:88-91. doi: [10.15574/SP.2022.126.88](https://doi.org/10.15574/SP.2022.126.88) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Дисертанту належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та написанні рукопису).*

36. **Tkachuk RV**, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI, Sichkar IB, et al. Respiratory symptoms of COVID-19 in an adolescent patient with WHIM syndrome: a clinical case. Здоров'я дитини. 2022;17(6):304-8. doi: [10.22141/2224-0551.17.6.2022.1533](https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1533) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Дисертанту належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та написанні рукопису).*

37. Колоскова ОК, **Ткачук РВ**, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Сорочан ДІ. Синдром Гієна – Барре, спровокований субклінічним перебігом COVID-19, у підлітковому віці: клінічний випадок. Здоров'я дитини. 2022;17(1):43-7. doi: [10.22141/2224-0551.17.1.2022.1491](https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1491) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Дисертанту належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та написанні рукопису).*

38. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, **Ткачук РВ**. Цитогенетична діагностика коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2024;13 *(Дисертанту належить провідна роль в літературному пошуку та долучені до підготовки інформаційного листа).*

39. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Тесліцький ОК, **Ткачук РВ**, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. Патент України

№151282. 2022 Чер 30. *(Дисертанту належить провідна роль в розробці способу отримання потенційно інфікованого конденсату, інтерпретації та описі винаходу).*

40. Колоскова ОК, Іванова ЛА, Гарас МН, Сажин СІ, Горбатюк ІБ, **Ткачук РВ** та ін. COVID-19 у дитячому віці: власний досвід медичних рішень і практик: монографія. Чернівці: БДМУ; 2023. Розділ 6. **Ткачук РВ**. Досвід менеджменту тяжкохворих дітей з COVID-19 в умовах ІВАІТ; с. 79-98. *(Дисертантом проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

41. **Ткачук РВ**, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Гурина ІВ, Поліщук АП. Обґрунтування комплексної інтенсивної терапії тяжкого перебігу COVID-19 у дітей (випадок з практики). Український науково-медичний молодіжний журнал. 2024;144(1);208-14. doi: [10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.208-215](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.208-215) **(Фахове видання)** *(Дисертантом проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

42. Колоскова ОК, **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Колюбакіна ЛВ, Богущька НК. Клініко-лабораторні особливості перебігу синдрому Рея у дітей: клінічний випадок. Здоров'я дитини. 2021;16(4):309-16. doi: [10.22141/2224-0551.16.4.2021.237278](https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.4.2021.237278) **(Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Дисертантом проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

43. Колоскова ОК, Колюбакіна ЛВ, Богущька НК, **Ткачук РВ**. Складнощі діагностики рідкісної вродженої мітохондріальної патології - комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 26-го типу в дитини раннього віку: клінічний випадок. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;8:62-9. doi: [10.15574/SP.2021.120.62](https://doi.org/10.15574/SP.2021.120.62) **(Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Дисертантом проведено аналітичний*

огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

44. Haras M, **Tkachuk R.** Guillain-Barré syndrome as a consequence of asymptomatic COVID-19 in adolescence: a clinical case. In: Proceedings of the 40th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2022 May 9-13; Athens, Greece. Athens; 2022, p. 37-8. *(Дисертант провів літературний пошук, його систематизацію та підготовку тези до друку).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	29
ВСТУП.....	31
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРАТЕГІЮ МЕНЕДЖМЕНТУ ДІАГНОСТИКИ ПОЗАГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	41
1.1. Місце інфекційного запалення нижніх дихальних шляхів поміж загальної захворюваності та смертності у дитячій популяції України та за кордоном.....	41
1.2. Новітні бачення етіопатогенезу пневмонії у дітей.....	44
1.3. Діагностика позагоспітальної пневмонії у дітей на сучасному етапі.....	48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1 Структурно-логічна схема й дизайн дисертаційного дослідження.....	52
2.2 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих.....	54

2.3	Методи об'єктивного дослідження.....	59
2.4	Методи статистичного дослідження.....	67
2.5	Забезпечення вимог біоетики.....	68

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ.....70

3.1	Діагностична цінність клінічних симптомів у верифікації позагоспітальної пневмонії у порівнянні з іншими інфекційними захворюваннями респіраторного тракту.....	70
3.2	Клінічні та фізикальні особливості проявів пневмонії у дітей з врахуванням етіологічної структури.....	74
3.3	Клінічні особливості перебігу пневмонії у дітей різних вікових груп.....	82
3.4	Клінічна характеристика позагоспітальної пневмонії у дітей в залежності від ступеня тяжкості перебігу інфекційно-запального ураження легеневої паренхіми.....	94

РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ КОМПЛЕКСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ ДІТЕЙ.....110

4.1	Особливості загальноклінічних лабораторних маркерів пневмонії у дітей	110
4.2	Діагностична цінність інвазивних інфламатометричних лабораторних показників у верифікації пневмонії у дітей.....	123
4.3	Діагностичне значення неінвазивних лабораторних показників у діагностиці активності запалення легеневої паренхіми у дітей	130
4.4	Діагностично-прогностична цінність цитологічного дослідження букального епітелію в аспекті прогнозування тяжкого перебігу пневмонії у дітей.....	136

4.5 Діагностика зміни показників газового та кислотно-лужного патерну крові в розробці менеджменту індивідуалізованого підходу до вибору методу протезування респіраторної функції у дітей з дихальними розладами141

4.6 Багатопараметрична поляризаційно-фазова мікроскопія біологічних препаратів у розробці об'єктивних інструментальних критеріїв диференціальної діагностики пневмонії у дітей.....146

РОЗДІЛ 5. ЕТІОТРОПНЕ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПОЗАГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ІЗ РІЗНОЮ СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ.....155

5.1 Ефективність комплексної терапії дітей із пневмонією залежно від етіологічного чинника.....155

5.2 Обґрунтування комбінованого лікування дітей із пневмонією в залежності від тяжкості перебігу захворювання.....161

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....171

ВИСНОВКИ.....182

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....185

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....186

ДОДАТКИ А-З.....228

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ІТШ – інфекційно-токсичний шок

Hct – гематокрит

КВП – кардіоваскулярні порушення

ВВС – вроджена вада серця

АМП – антимікробні пептиди, дефензини 1-3

ВАІТ – відділення анестезіології та інтенсивної терапії

ВООЗ – Всесвітня організація здоров'я

ГПО – глутатіонпероксидаза

ГРЗ – гостре респіраторне захворювання

ГКС - глюкокортикостероїди

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МКХ – мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату

СРБ – С-реактивний білок

ОМБ – окисно модифіковані білки

ОКНП «ЧОДКЛ» – обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня

ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

Л/Ш – індекс відношення лейкоцитів до ШОЕ

Н/Ш – індекс відношення нейтрофілів до ШОЕ

НН/Ш – індекс відношення несеgmentоядерних нейтрофілів до ШОЕ

Н/Лі – індекс відношення нейтрофілів до лімфоцитів

Н/Мо – індекс відношення нейтрофілів до моноцитів

ІАЗ – індекс активності запалення

ІІЗ – інтегрований індекс запалення

SIRI – індекс відповіді на системне запалення (systemic inflammatory response index)

SII – індекс системного імунного запалення (systemic immune inflammatory index)

ІРВН – індекс реактивної відповіді нейтрофілів

ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

ЛІо – лейкоцитарний індекс Островського

ЯІІ – ядерний індекс інтоксикації

ІКм – індекс Кребса модифікований

ANC – абсолютне нейтрофільне число (absolute neutrophile count)

ПІ – показник інтоксикації

ГПІ – гематологічний показник інтоксикації

КУ – коефіцієнт наявності ускладнень

ІА – індекс адаптації

ІР – індекс імунної реактивності

ЛіГі – лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс

Лі/Мо – індекс відношення лімфоцитів до моноцитів

Лі/Е – індекс відношення лімфоцитів до еозинофілів

AR – атрибутивний ризик

ЗАР – зниження абсолютного ризику

COVID-19 – гостра респіраторна хвороба

OR – співвідношення шансів

RR – відносний ризик

ЗВР – зниження відносного ризику

SARS-CoV-2 – коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому

PCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу

PO₂ – парціальний тиск кисню

RT-PCR – полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскриптазою

RRR – відносне зниження ризику (Relative Risk Reduction)

RRI – відносне збільшення ризику (Relative Risk of Increase)

ВСТУП

Актуальність. Респіраторна патологія наразі є найчастішою причиною звернення за медичною допомогою, госпіталізації та призначення антибактеріальних препаратів у дітей [1]. Водночас, більш тривожним залишається збереження основної причини смертності дітей до 5-ти років через інфекційно-запальне ураження легеневої тканини [2, 3]. Так, за даними експертної оцінки в Україні захворюваність на пневмонію становить від 4 до 20 випадків на 1000 дітей, а статистичні дані відмічають вірогідне зростання за останні 10 років захворюваності на гостре інфекційне ураження нижніх дихальних шляхів на 40,0% [4]. Зважаючи на поширеність пневмоній у 2013 році ВООЗ і ЮНІСЕФ продовжили роботу відповідно до «Глобального плану дій із боротьби з пневмонією і діареєю», серед основних завдань якого – проведення комбінованих заходів із захисту дітей від пневмонії, її профілактики й лікування [5].

Разом із тим, висока захворюваність і летальність від пневмонії у дітей зумовлена й різноманітністю серотипів і полірезистентністю мікроорганізмів. Ця проблема стає дедалі актуальнішою через збережений вільний доступ до антибактеріальних лікарських засобів і не завжди раціональне їх застосування [6-7].

Хоча зазвичай запалення легеневої паренхіми характеризується лихоманкою, кашлем та явищами дихальної недостатності, саме визначення етіологічного чинника, інтенсивності запального процесу та прогнозування ризику тяжкого перебігу пневмонії дотепер залишається відкритою проблемою. Не дивлячись на значні успіхи, яких досягнуто в педіатрії та пульмонології, існує нагальна потреба в пошуку нових неінвазивних біомаркерів перебігу пневмонії у дітей різного віку, що дозволило б оптимізувати визначення вірусної чи бактеріальної етіології цього захворювання, призначення раціональної терапії даному пацієнту, попередження прогресування захворювання й розвитку ускладнень, що у подальшому призведе до значного економічного ефекту та мінімізації порушення якості життя [8].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертант є співвиконавцем науково-дослідних робіт кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету: «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку» (№ держреєстрації 0117U002358 (01.09.2019 р. – 31.12.2021 р.) і «Сучасні епідеміологічні, клініко-параклінічні та діагностичні особливості найбільш поширених запальних захворювань інфекційної та неінфекційної природи у дітей» (№ державної реєстрації 0122U002208 (01.01.2022 р. – 31.12.2026 р.).

Мета роботи: покращити ефективність лікування хворих на пневмонію дітей різного віку шляхом удосконалення прогнозування ризику тяжкого перебігу пневмонії на підставі вивчення прогностичної цінності комплексу клінічних і параклінічних неінвазивних діагностичних процедур.

Завдання дослідження:

- провести всебічне клінічно-параклінічне обстеження 120 дітей, хворих на пневмонію, з використанням неінвазивних методів обстеження та наступним клінічно-епідеміологічним аналізом основних результатів;
- виявити клініко-параклінічні особливості перебігу пневмонії у дітей залежно від

тяжкості її перебігу;

- оцінити діагностичну та прогностичну цінність двовимірної поляриметрії фазово-неоднорідних полікристалічних складових плівок крові та легеневого експірату шляхом використання методу стокс-поляриметрії в різних спектральних діапазонах оптичного випромінювання для діагностики активності запального процесу та його утримання впродовж періоду лікування пневмонії у дітей;
- об'єктивізувати критерії прогностично-несприятливого перебігу пневмонії у дітей різного віку та розробити індивідуалізований алгоритм маршрутизації пацієнтів з пневмонією різного ступеня тяжкості та клініко-діагностичний алгоритм верифікації ризику тяжкої пневмонії з відповідним наданням медичної допомоги пацієнтам дитячого віку з інфекційно-запальним ураженням дихальної системи;
- визначити вміст і вивчити діагностичну і прогностичну цінність неінвазивних показників (цитогенетична діагностика букальних епітеліоцитів і бактеріологічне дослідження слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, біохімічне дослідження конденсату видихуваного повітря) у верифікації активності запального процесу при пневмонії у дітей різного віку у динаміці лікування даного захворювання;
- дослідити ефективність лікування пневмонії у дітей різного віку, залежно від етіологічного чинника, активності запального процесу легеневої паренхіми;
- розробити індивідуалізовані лікувальні рекомендації для дітей, хворих на пневмонію, залежно від маркерів інфекційно-запального процесу респіраторної системи.

Об'єкт дослідження: пневмонія у госпіталізованих дітей до Обласної дитячої клінічної лікарні, м. Чернівці.

Предмет дослідження: показники інвазивного та неінвазивного дослідження окремих біосередовищ (венозна кров, сироватка крові, конденсат легеневого експірату,

мазок-відбиток слизової букального епітелію, слизова оболонка ротової та носової порожнини), при запальних процесах дихальних шляхів.

Методи дослідження: загально-клінічний (збір скарг, анамнезу життя та захворювання), епідеміологічний, параклінічний (гемограма периферичної крові, біохімічний (маркери окисно-відновної рівноваги, окисної модифікації білків, показники газового складу крові), мікробіологічний (бактеріологічне дослідження мазків зі слизових оболонок ротоглотки і носа), вірусологічний (дослідження мазків ротоглотки), імуноферментний аналіз (виявлення специфічних IgM, G), інфламатометричний (рівень прокальцитоніну, Д-димеру, С-реактивного білка), імунологічний (антимікробні пептиди), поляризаційно-кореляційний (показники полікристалічних складових плівок крові та легеневого експірату), цитогенетичний (каріологічні зміни букального епітелію), інструментальний (рентгенологічне дослідження органів грудної клітки). Дослідження проводилося з використанням різних біосередовищ (сироватка крові, конденсат легеневого експірату, слизова оболонка ротової порожнини, венозна кров), статистичний.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше проведено детальне клініко-параклінічне обстеження дітей різних вікових груп з інфекційно-запальним ураженням альвеолярної тканини викликаной бактеріальними та вірусними патогенами асоційованими з вірусом SARS-CoV-2, з метою вивчення найбільш інформативних діагностичних і прогностичних маркерів цієї патології. Виявлено, що наявність обтяженого пренатального анамнезу, низької маси тіла при народженні, факторів неонатального ризику, супутньої патології, вік менше 3-х років, носійство девайсів життєзабезпечення та/або апаратів центрального венозного доступу виступають додатковими обтяжуючими предикторами тяжкого перебігу пневмонії у дітей. Вагомим клінічним діагностичним маркером пневмонії з-поміж гострих респіраторних захворювань іншої локалізації виступало наявність змішаного виду задишки, що підвищувало шанси на користь пневмонії у дітей у 16,6 рази, при відносному ризику – 2,5, атрибутивному ризику – 0,5. Наявність у дітей пневмонії,

викликаній коронавірусною хворобою COVID-19, потребувала частішої госпіталізації у відділення інтенсивної терапії на відміну від хворих із пневмонією, викликану бактеріальними патогенами (50,7% проти 26,3% випадків відповідно, $p < 0,05$), що, зумовлено перебігом основного захворювання з системними розладами та порушенням водно-електролітного балансу, які повсякчас потребують протезування респіраторної функції, корекції гемодинаміки та водно-електролітного дисбалансу.

Встановлені наявні дані щодо динаміки перебігу пневмонії у дітей залежно від нозологічної форми запалення, ступеня тяжкості та характеру лікування у порівнянні з іншими гострими респіраторними інфекціями.

Доповнено розуміння клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних тригерів прогнозування несприятливого перебігу пневмонії у дітей та клініко-діагностичний алгоритм верифікації ступеня тяжкості, маршрутизації та індивідуалізований алгоритм надання медичної допомоги пацієнтам дитячого віку з інфекційно-запальним ураженням легеневої паренхіми з урахуванням етіологічного чинника.

Уперше за результатами порівняльного аналізу використання біологічного середовища отриманого неінвазивним шляхом показано, що у дітей із позагоспітальною пневмонією, викликану вірусом SARS-CoV-2, на відміну від хворих із бактеріальною пневмонією та хворими групи порівняння, на 3-й день стаціонарного лікування відмічалось зростання рівня антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини в конденсаті легеневого експірату в 3,7 рази, у той час як у дітей II клінічної групи та хворих групи порівняння рівень HNP 1-3 у конденсаті легеневого експірату через 3 дні стаціонарного лікування супроводжувався поступовим регресом досліджуваного біологічного маркера в 1,5 та 1,3 рази відповідно.

Також показано вперше, що у відповідь на проведену терапію через 3 дні шпитального лікування у хворих з позагоспітальною пневмонією викликану вірусом SARS-CoV-2, пневмонією асоційованою з бактеріальними патогенами та дітей з

гострими респіраторними інфекціями без ураження пульмональної паренхіми відмічалось зменшення рівня окиснювальної модифікації білків нейтрального характеру, E_{370} у конденсаті легеневого експірату в 25,0 проти 28,8 та 33,7 разів відповідно. Так, поряд із зменшенням $ОМБ_{370}$ у відповідь на проведений комплекс лікувальних заходів на 3-й день стаціонарного лікування відмічався регрес й рівня окиснювальної модифікації білків основного характеру, E_{430} у конденсаті легеневого експірату в 9,2 проти 10,5 та 13,4 рази для хворих I, II та III клінічної групи відповідно.

Доведено, що вірогідно зростає ризик інфекційно-запального процесу альвеолярної тканини, викликаного вірусними чинниками, порівняно з пацієнтами на позагоспітальну пневмонією, викликану бактеріальними патогенами, при виявленні у цитологічному препараті мазка-відбитка слизової оболонки внутрішньої поверхні щік атипичних експоліативних клітин букального епітелію на кшталт протрузії типу «пухирця» у 12,9 разу ($AR - 0,5$, $RR - 2,4$); ядер атипової форми у 11,4 разу ($AR - 0,5$, $RR - 2,3$) та двоядерних клітин у 8,3 рази ($AR - 0,4$, $RR - 2,1$).

Доповнено можливості прогнозування несприятливого перебігу пневмонії у дітей за клініко-анамнестичними та лабораторно-інструментальними чинниками, а також оптимізовано індивідуалізований алгоритм надання медичної допомоги пацієнтам дитячого віку з інфекційно-запальним ураженням легенів із урахуванням етіологічного чинника та ступенем тяжкості перебігу запального процесу.

Отримано нові дані динаміки зміни рівня антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини у конденсаті легеневого експірату на тлі проводимої терапії у дітей із пневмонією.

Практичне значення отриманих результатів

Запропонована констиляційна клініко-анамнестична та лабораторно-інструментальна оціночна шкала прогнозування ризику тяжкого перебігу пневмонії у дітей *дозволяє* значно підвищити діагностику ризику тяжкої пневмонії.

Для практичних лікарів *створено* клініко-діагностичний алгоритм верифікації ступеня тяжкості, маршрутизації та індивідуалізований алгоритм надання медичної

допомоги пацієнтам дитячого віку з інфекційно-запальним ураженням легень і доповнено можливості прогнозування несприятливого перебігу пневмонії у дітей за клініко-анамнестичними та лабораторно-інструментальними чинниками.

Розроблено диференційні підходи етіологічної діагностики та визначення тяжкості інфекційно-запального процесу легеневої паренхіми шляхом використання комплексу неінвазивних діагностичних процедур (конденсат легеневого експірату, цитопатичні зміни букальних епітеліоцитів) в імплементації менеджменту індивідуалізованої лікувальної тактики.

Застосування створеного алгоритму маршрутизації пацієнтів із пневмонією дає можливість підвищити ефективність надання медичної допомоги дітям із гострою інфекційною патологією дихальних шляхів.

Отримані результати оцінки ефективності при різних ступенях тяжкості пневмонії у дітей із врахуванням етіологічного чинника *дозволяють* визначити оптимальний обсяг підтримуючої терапії та раціонально обрати індивідуалізовану лікувальну тактику.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в лікувально-профілактичну роботу ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (акт впровадження №145 від 24.12.2020 р., №5 від 28.02.2022 р., №218 від 24.11.2023 р., довідка від 09.01.2023 р.), КНП «Ізяславська міська багатoproфільна лікарня» (акт впровадження №72 від 25.03.2021 р.), КНП «Міська дитяча клінічна лікарня №6 Дніпровської міської ради» (акт впровадження №18 від 04.07.2022 р.), КНП «Міська дитяча клінічна лікарня Івано-франківської міської ради» (акт впровадження №82 від 30.12.2024 р.), КНП «Снятинська багатoproфільна лікарня Снятинської міської ради» (акт впровадження №58 від 23.06.2021 р.), КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання» багатoproфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» ВП «Лікарня Святого Миколая» (акт впровадження №12 від 08.09.2023 р., №7 від 27.03.2024 р., №9 від 02.04.2025 р., довідка від 14.10.2014 р.), КП «Рівненська обласна дитяча лікарня» Рівненської обласної ради (акт впровадження

№8 від 27.03.2025 р.), БФ «Місто Добра» медичний реабілітаційний центр «Місто Добра» (довідка від 16.09.2024 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Дисертантом самостійно здійснено літературно-патентний пошук із подальшим аналізом та узагальненням інформативних джерел вітчизняних і закордонних науковців у галузі обраної тематики. Разом із науковим керівником обрано тему роботи, визначено мету та завдання дослідження, розроблено його дизайн і методологію. Самостійно виконано підбір та розподіл груп досліджуваного контингенту дітей, проведено загально-клінічне обстеження. Автором запропоновано констиляційну клініко-анамнестичну та лабораторно-інструментальну оціночну шкалу прогнозування тяжкого перебігу пневмонії у дітей, а також створено клініко-діагностичний алгоритм верифікації ступеня тяжкості, маршрутизації та індивідуалізований алгоритм надання медичної допомоги пацієнтам дитячого віку з інфекційно-запальним ураженням дихальних шляхів. Дисертантом самостійно опрацьовано, систематизовано, проаналізовано закономірності та узагальнено результати епідеміологічного, клінічного та параклінічного досліджень, проведено статистичну обробку отриманих результатів дослідження з використанням комп'ютерних програм, на підставі яких написано розділи дисертації. Спільно з науковим керівником сформульовано висновки і розроблені практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження у практику охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Основні положення, висновки та практичні рекомендації обговорювалися та доповідались на: XXII, XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції (Сідельниковських читань) «Актуальні питання педіатрії» (16-17.09.2020 р., м. Київ, 14-15.09.2022 р., м. Київ); II-й міжнародній студентській наукова конференція «International Medical Students Conference in Poltava 2021» (IMEDSCOP 2021) (25-26.04.2021 р., м. Полтава); VIII міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених BIMCO (6-8.04.2021 р., м. Чернівці); XXV, XXVI, XXVIII міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (12-14.04.2021

р., м. Тернопіль, 13-15.04.2022 р., м. Тернопіль, 08-10.04.2024 р., м. Тернопіль); XVIII міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (22-23.04.2021 р., м. Харків); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб», присвяченій пам'яті Віталія Григоровича Майданника (22-23.04.2021 р., м. Київ); II-й, III-й, IV-й міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю: «Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині» (15-16.10.2021 р., м. Чернівці, 05-06.10.2023 р., м. Чернівці, 26-27.09.2024 р., м. Київ); IV національному конгресі з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (19-21.05.2021 р., м. Чернівці); VII, VIII, IX, X науково-практичній конференції молодих вчених «Проблеми сьогодення в педіатрії», присвяченій 100-річчю Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (24.02.2022 р., м. Харків, 23.02.2023 р., м. Харків, 29.02.2024 р., м. Харків, 27.02.2025 р., м. Харків); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в жаркий період часу: клініка, діагностика, лікування» (20–21.06.2022 р., м. Київ); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Педіатрія сьогодення», присвяченій Міжнародному дню педіатра та Дню медичного факультету №3 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (18-21.11.2022 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті видатного одеського педіатра, академіка Бориса Яковича Резніка (Резніковські читання) (24-25.11.2022 р., м. Одеса, 18-20.04.2024 р., м. Одеса); всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасний світ та інфекційні хвороби. Медицина подорожей» і Пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (22-23.06.2022 р., м. Київ); II-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Охматдитівські читання» (15-16.09.2022 р., м. Київ); 102-й, 104-й, 105-й, 106-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського

державного медичного університету (08, 10, 15.02.2021 р., м. Чернівці, 06, 08, 13.02.2023 р., м. Чернівці, 05, 07, 12.02.2024 р., м. Чернівці, 03, 05, 10.02.2025 р., м. Чернівці); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (2-3.03.2023 р., м. Чернівці); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (27-28.04.2023 р., Київ); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання інфекційних хвороб у дітей» (30.03.2023 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Актуальні питання інфекційних хвороб у дітей» (28-29.03.2024 р., м. Київ); науково-практичній конференції з міжнародною участю «IPIP-2024: International platform for integrative pediatrics»/«ІППІ-2024: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії», присвяченій пам'яті видатного українського вченого-педіатра, академіка НАМН України Віталія Григоровича Майданника (17-18.04.2024 р., м. Київ); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (10-11.04.2024 р., м. Київ); IV всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та обдарованої молоді «Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології» (11-12.04.2024 р., м. Рівне); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (25-26.04.2024 р., м. Київ); Медичному форумі сучасних інфекційних захворювань - виклики сьогодення (28-29.11.2024 р., м. Київ, 06-07.03.2025 р., м. Київ); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», присвяченій 95-річчю ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» (25-26.04.2024 р., м. Київ); медичному форумі «UkrainePediatricGlobal-2025. Session 2» (24.02.2025 р., м. Київ); XXII студентській науковій конференції з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2025» (17-18.04.2025 р., м. Вінниця).

За матеріалами дисертації опубліковано 44 наукових робіт, у тому числі 14 статей (7 проіндексованих у базах даних Scopus, Web of Science Core Collection та 7 у фахових наукових виданнях України), 27 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 патент на корисну модель, 1 інформаційний лист і 1 одноосібний розділ у колективній монографії.

Структура та обсяг роботи. Робота побудована згідно вимог наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Наукова робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 3 розділів, присвячених висвітленню результатів власних досліджень, аналізу та узагальнень, висновків та практичних рекомендацій, списку джерел літератури, додатків. Робота викладена на 275 сторінках. Основний текст займає 154 аркушів. Матеріал ілюстрований у 21 таблиці та 20 рисунках. Показчик літератури містить 291 джерело (іноземних – 219 джерел, вітчизняних – 72 джерел).

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРАТЕГІЮ МЕНЕДЖМЕНТУ ДІАГНОСТИКИ ПОЗАГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Місце інфекційного запалення нижніх дихальних шляхів серед загальної захворюваності та смертності у дитячій популяції

Як показують результати наукових досліджень пневмонія у дітей є провідною медико-соціальною та загальною економічною проблемою не тільки України, але й багатьох країн світу [9, 235]. На сьогоднішній день інфекційно-запальне ураження легень є однією із частих причин скерування дітей до стаціонару та госпіталізації у педіатричні відділення і, водночас, одним із найпоширеніших приводів до призначення антибактеріальної терапії [10-12]. Саме тому, пріоритетною цілю стартового розвитку

ООН є добробут і здоров'я жінок та дітей, що сформовано у документі «Цілі сталого розвитку ООН (2016-2030 р.р.)», в якому із 17 цілей провідне місце займає ціль №3 «Забезпечення здорового способу життя та сприяння благополуччю для всіх у будь-якому віці», а Конвенцією ООН про права дитини визнано право дитини на користування найбільш досконалими послугами сфери охорони здоров'я та засобами лікування хвороб і відновлення здоров'я [5].

Водночас, епідеміологія позагоспітальної пневмонії на сучасному етапі характеризується тенденцією до зростання рівнів захворюваності та летальності в усьому світі, тому на сьогодні пневмонія в дітей залишається нагальною медико-соціальною проблемою для України та світу [13]. Згідно наявних статистичних даних загальна частота захворюваності на пневмонію в дитячій популяції налічує 1 400 випадків пневмонії на 100 000 дітей, або 1 випадок на 71 дитину щороку [14]. Так, відповідно до Всесвітньої організації охорони здоров'я у світі щорічно реєструється близько 150 млн. випадків пневмонії серед дітей віком до 5 років. Позагоспітальна пневмонія діагностується приблизно у 20 з 1000 дітей першого року життя, у 34-40 з 1000 дітей дошкільного віку, знижується до 20 випадків у шкільному віці (від 5 до 9 років), а у підлітковому віці (від 9 до 15 років) - до 10 випадків на 1000 дітей [15, 236]. А за даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, рівень захворюваності дітей в Україні віком 0-17 років на пневмонію у 2017 р. становив 62470 нових випадків, а серед дитячого населення Буковини - 889 випадків [4, 16].

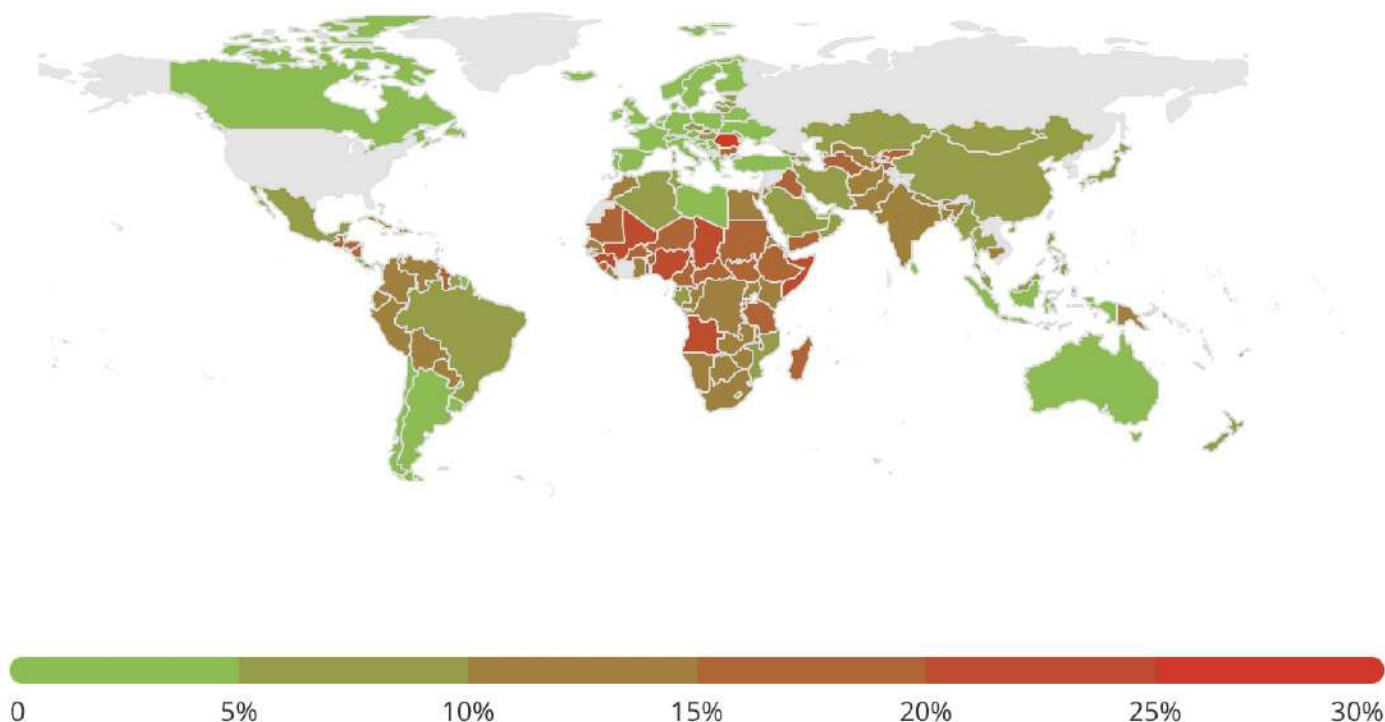


Рис. 1.1. Показники смертності (%) від інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей до 5 років за 2021 рік [20]

Всупереч вираженому прогресу за останні 20 років в профілактиці, діагностиці та лікуванні, пневмонія й надалі залишається основною причиною смертності дітей поза періодом новонародженості та є однією з головних глобальних проблем охорони здоров'я в усьому світі [17]. На її частку припадає 13,0% інфекційних захворювань у немовлят та дітей віком до 2 років, а також 16,0% усіх випадків смерті дітей віком до 5 років, причому не зважаючи на сучасні можливості діагностики та лікування, пневмонія була та залишається найчастішою причиною смерті від інфекційних захворювань, яка щороку у світі забирає 1 800 000 життів [18-19]. Так, щороку у всьому світі від пневмонії помирає 700 000-800 000 дітей віком до 5 років або близько 2000 щодня чи одна дитяча смертність від даної недуги кожні 43 секунди, що становить до 15% від усіх випадків дитячої смертності (Рис. 1.1) [19-20]. Провідне місце в смертності від позагоспітальної пневмонії в дитячій популяції посідають новонароджені – близько 190 000 випадків на рік [21], причому пневмонія у структурі

госпітальної летальності немовлят посідає третє місце після перинатальної патології та вроджених вад розвитку [13].

На рисунку 1.2 наведено порівняльну структуру смертності дітей віком до п'яти років від найпоширеніших інфекційних захворювань в дитячій популяції за 2000 та 2021 роки. Як видно з наведених даних, зниження смертності від інфекційно-запального ураження легень у дітей до п'яти років відзначався значно повільнішим прогресом, порівняно з іншими інфекційними захворюваннями. Так, з 2000 року смертність дітей віком до п'яти років від пневмонії зменшилася на 54,0% (1 590 874 осіб у 2000 році проти 72 5557 випадків у 2021 році), тоді як смертність від діареї зменшилася на 63,0% і становить майже половину смертей від пневмонії [19].

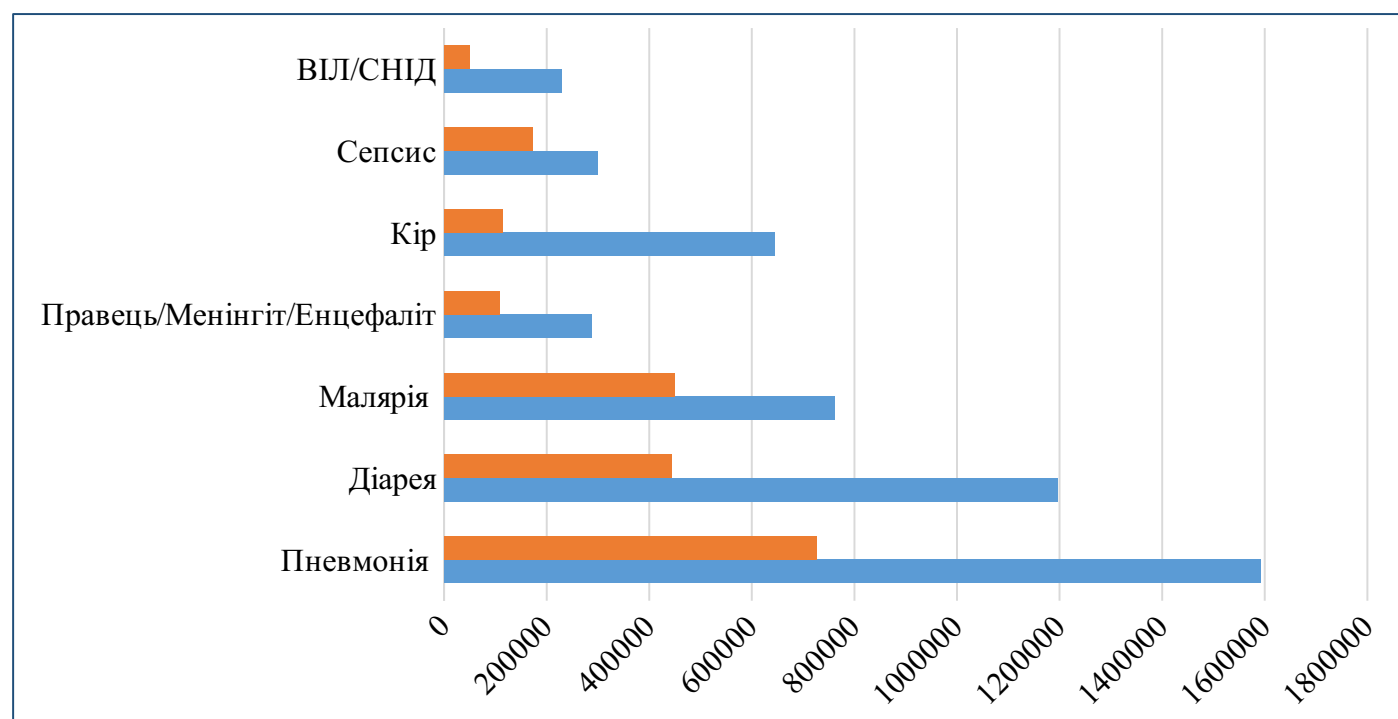


Рис. 1.2. Порівняння смертності дітей до п'яти років від інфекційних захворювань, 2000 рік проти 2021 року [19]

Водночас, із початком пандемії коронавірусної інфекції, зумовленої SARS-CoV-2, пневмонія вважається одним із найбільш характерних проявів і частих ускладнень COVID-19 [22-23]. Разом із тим, смертність від дитячої пневмонії тісно пов'язана з

факторами такими як бідність, недоїдання, відсутність безпечної питної води та санітарно-гігієнічних умов, забруднення повітря, а також недостатній своєчасний доступ до медичної допомоги. Саме тому інтегрований глобальний план дій із профілактики та боротьби з пневмонією встановлює інтегровану структуру ключових дій, які, як доведено ефективно захищають здоров'я дітей, запобігають захворюванням і належним чином забезпечують якісну високоспеціалізовану медичну допомогу дітям, які хворіють на пневмонію [24-26].

1.2 Новітні бачення етіопатогенезу пневмонії у дітей

Провідною особливістю позагоспітальної пневмонії та інших запальних захворювань органів дихання у дітей полягає в тому, що здебільшого збудниками виступають мікроорганізми, які є автохтонною мікрофлорою верхніх дихальних шляхів людини [27]. Інфекційний патоген, що спричиняє запальне захворювання, певною мірою залежить від середовища, у якому відбувається інфікування, віку дитини, передуючої антибактеріальної терапії, наявності супутніх захворювань тощо [28].

Також важливим є те, що залежно від вікової категорії етіологічний чинник позагоспітальної пневмонії у дітей може вірогідно відрізнятися [29], що представлено в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Етіологічна структура позагоспітальної пневмонії в залежності від вікової категорії дітей [29]

Вікова група	Провідні збудники
Новонароджені	E. coli, S. agalactiae, L. monocytogenes, S. aureus, C. trachomatis та віруси
Діти перших 3 років життя	Стрептококи групи B, S. aureus, L. monocytogenes, E. coli, Kl. Pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, B. pertussis, Cl. trachomatis, Cytomegalovirus, Herpes simplex, гриби,

	віруси, вірусно-бактеріальні асоціації
Діти дошкільного віку	Віруси, бактерії: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i>)
Діти 7-18 років	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i>

Однак, як показують результати останніх досліджень основними етіологічними чинниками розвитку запалення респіраторної системи у дітей молодшого віку мають вірусну етіологію, що становить від 50,0% до 75,0% випадків запалення легеневої паренхіми [30-31]. Щодо етіологічного чинника, то в сезон спалаху гострих респіраторних інфекцій у 2018-2019 роках у 63,0% випадків це була вірусна етіологія (з переважанням метапневмовірусу, вірусу грипу А, респіраторно-синцитіального вірусу, аденовірусу та вірусу кору) та у 37,0% - викликана бактеріальними або іншими збудниками [32-36]. Подібна етіологічна структура інфекційних патогенів спостерігалася у 2019 та 2020 роках, коли вірусне походження пневмонії реєструвалося у 64,5% випадків (здебільшого аденовірус, риновірус, вірус грипу А та парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус), а 35,5% були зумовлені іншими чинниками [37-43]. Натомість, у 2020-2021 роках відмічалася стрімке зростання нозологічної структури респіраторних вірусних інфекцій із ураженням нижніх дихальних шляхів, зокрема, 86,0% були зумовлені вірусними (переважно метапневмовірус, вірус грипу А та парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус і бокавірус) і 14,0% - іншими патогенами [44, 225-226]. Не спостерігалася згасання вірусної етіології запалення легень у дитячій популяції у 2021-2022 роках, коли 71,6% випадків позагоспітальної пневмонії реєструвалися вірусного походження (у більшій мірі метапневмовірус, вірус грипу А, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус і бокавірус) та 28,4% - всі інші етіологічні чинники [45]. В епідеміологічні періоди 2022-2023 років вірусна пневмонія реєструвалася у 77,7% діагностованих пневмоній у дітей (зазвичай риновірус, метапневмовірус, вірус грипу А, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус та вірус

парагрипу) [46]. У цілому, у період із 2018 по 2023 рік вірусна етіологія становила значну частку пневмоній у дітей – 72,6% випадків [47, 238-249].

Вірусна етіологія позагоспітальної пневмонії найчастіше спостерігається у дітей до 5-ти років, при цьому до 3-х років респіраторно-синцитіальний вірус є переважаючим етіологічним чинником запалення нижніх дихальних шляхів у дітей [48]. Натомість у дітей молодшого віку етіологічним чинником інфекційно-запального процесу легень виступає вірус парагрипу, грипу та аденовірусної інфекції. Окрім того, у 8,0 – 40,0% випадках позагоспітальна пневмонія перебігає у вигляді мікс-інфекції [49-50].

Не одноманітною є також структура інфекційних збудників пневмонії у дітей залежно від умов інфікування, що представлено у таблиці 1.2 [51].

Таблиця 1.2

Провідні інфекційні патогени пневмоній у дітей залежно від умов інфікування [51]

Умови інфікування	Групи мікробних агентів
Перинатальна	Хламідія трихомонас, пневмоцисти, уреоплазма, цитомегаловірус, бронхомела, стрептокок, бактероїди, лістерії
Назокоміальна	Стафілокок, кишкова паличка, паличка інфлюенції, бронхомела, протей, псевдомонас, серації, мікоплазма, ентеробактер, клебсіели, анаероби
Позагоспітальна	Пневмокок, паличка інфлюенції, стафілокок, стрептокок, мікоплазма, хламідія пневмонії, легіонела
При імунодефіциті	Всі бактерії, пневмоцисти, цитомегаловірус, мікобактерії, гриби

Безпрецедентна всесвітня пандемія коронавірусної хвороби COVID-19 сформувала нові бачення щодо цитопатичної дії вірусу на організм дитини [52]. Так, результати наукових досліджень дають підстави стверджувати, що перебіг COVID-19 у

дітей є менш тяжким захворюванням порівняно із дорослими [53], проте діти до 1-го року, старшого шкільного віку та при наявності обтяжуючої супутньої патології мали не менше шансів важкого перебігу коронавірусної хвороби, ніж дорослі [54]. Приблизно у 90,0% педіатричних пацієнтів діагностується легкий або середньо-тяжкий перебіг COVID-19, однак у 6,7% випадків можливий тяжкий перебіг захворювання [55].

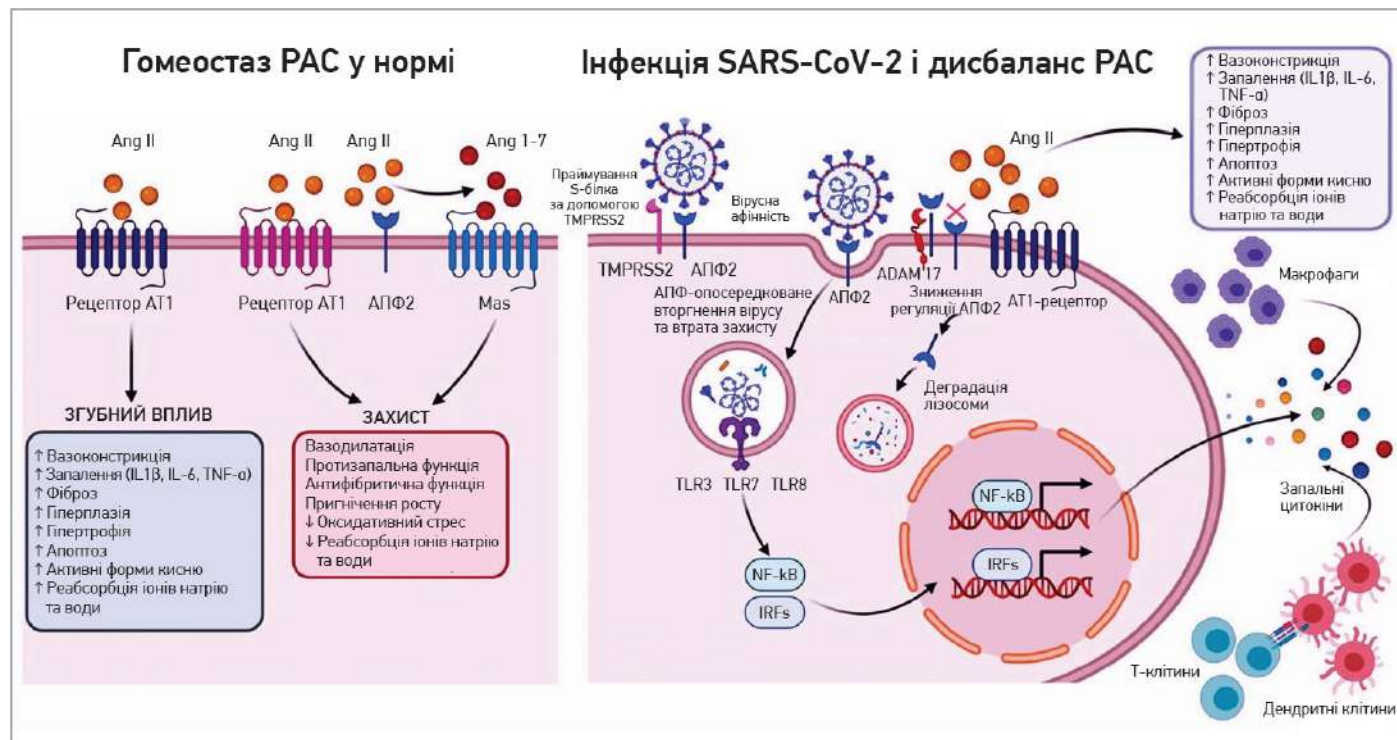


Рис. 1.3. Патогенетична гіпотеза коронавірусної хвороби COVID-19 [56-57]

На відміну від класичних патогенетичних механізмів, за якими перебігає переважна більшість бактеріальних пневмоній, дискусійним залишається тематика запальних змін, які виникають під дією РНК вірусу SARS-CoV-2 у дітей [55]. Відповідно до наукових напрацювань світових фахівців, що схематично представлені на рисунку 1.3, вважається, що входними воротами збудника є епітеліоцити слизової оболонки верхніх та нижніх дихальних шляхів, а також ентероцити тонкої кишки [56-57]. Як і для переважної більшості інфекцій, важливим фактором у патогенезі COVID-19 є ліганд-рецепторна взаємодія [58]. На початковому етапі глікопротеїн коронавірусу

проникає через слизову оболонку верхніх дихальних шляхів та/або шлунково-кишковий тракт, у подальшому потрапляє в кровотік, уражаючи таргентні органи – легені, серце, нирки, травний канал, клітини яких експресують ангіотензин перетворюючий фермент 2 (АПФ2), який при коронавірусній інфекції приймає участь у локальній запальній реакції. Важливим є те, що експресія АПФ2 у дітей значно пригнічена на відміну від дорослих [59].

Дослідження показують, що глікопротеїн SARS-CoV-2 використовує білок – «шип» (Spike, S-білок) для проникнення у клітини-мішені [60]. Встановлено, що рецептор, який міститься на глобулярній частині S-білка, з'єднаний гнучкою ніжкою, яка складається з 3-х частин, що надає їй гнучкість і можливість переміщатися в пошуках матеріалу, за який можна зачепитися на здоровій клітині [61]. Слід відзначити, що протеїн АПФ2 переважно експресується на клітинах респіраторного тракту, особливо на альвеолоцитах I та II порядку, а також кардіоміоцитах, судинах центральної нервової системи, печінці, епітеліоцитах шлунково-кишкового тракту та проксимальних каналцях нирок [62]. Пенетрація вірусу у клітини хазяїна розпочинається зі зв'язування поверхневими шипами S-білка з протеїном АПФ2 або рецептором нейропіліном-1, що розташований на клітинній мембрані [63-65], а в середині клітини макроорганізму відбувається реплікація вірусу SARS-CoV-2 із вивільненням нових віріонів, які вражають таргентні органи з розвитком місцевої та системної запальної відповіді у гострій ексудативній та продуктивній стадії патогенезу коронавірусної хвороби COVID-19 [66-69].

1.3 Діагностика позагоспітальної пневмонії у дітей на сучасному етапі

Здебільшого позагоспітальну пневмонію у дітей можна запідозрити за клініко-анамнестичними даними [70-72]. Зокрема, стандартні лабораторно-інструментальні обстеження включають пульсоксиметрію, клініко-біохімічну й гематологічну лабораторну діагностику, верифікацію наявності патогенів при позалікарняній

пневмонії, газовий та кислотно-лужний склад крові, рентгенографію грудної клітки, та за потребою комп'ютерну томографію органів грудної клітки [73-76]. Саме пульсоксиметрія є «золотим стандартом» для неінвазивної оцінки вмісту кисню в артеріальній крові (SaO_2), що допомагає виявити порушення газообміну в альвеолярній тканині, оскільки $\text{SaO}_2 < 95\%$ при диханні атмосферним повітрям зазвичай розглядається як патологічний стан, а при $\text{SaO}_2 \leq 92\%$ - стан, що потребує лікування. У перспективному дослідженні рентгенологічні інфільтрати легеневої паренхіми виявлялися у 3,6 разів частіше у дітей із симптомами, підозрілими на пневмонію, та $\text{SaO}_2 \leq 92\%$, аніж у пацієнтів із $\text{SaO}_2 > 92\%$ [77-78].

При значному збільшенні кількості лейкоцитів, вмісту нейтрофілів і С-реактивного білка (СРБ) збільшується відносна ймовірність бактеріальної етіології пневмонії, а при збільшенні СРБ більше 40-60 мг/л співвідношення шансів зростає у 2,5 рази [79-80]. Проте навіть у пацієнтів із задовільним значенням клінічного аналізу крові та низькому рівні СРБ неможливо повністю виключити бактеріальну інфекцію [81]. Згідно сучасних наукових досліджень визначення інших білків сироватки таких як прокальцитонін та інтерлейкін-6 не дозволяє надійніше диференціювати бактеріальну та вірусну пневмонію у дітей, однак є цінним для оцінки тяжкості захворювання й відповіді на лікування у пацієнтів із пневмонією [82-90, 250-251]. Також показано, що значне збільшення рівня D-димеру у сироватці крові може свідчити не тільки про розвиток тромбоемболічних ускладнень, але й ранньою ознакою емпієми плеври [91].

Відомо, що під дією ендотоксинів деяких мікробних патогенів в організмі пригнічується антиоксидантна система та підвищується вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і білків [92-94]. Окиснення білкових молекул під дією активних форм кисню, що утворюється у процесі метаболізму, зумовлюють не лише пероксидацію ліпідів, але й окиснювальну модифікацію білків (ОМБ), що призводить до незворотного ушкодження мембранних структур, порушення їх проникності та загибелі клітин шляхом апоптозу чи некрозу [95-99]. In vitro показано, що продукти

вільнорадикального окиснення білків спричиняють окиснювальне ушкодження ДНК [100-104]. Нагромадження ОМБ може бути раннім критерієм ушкодження тканин активними формами кисню, а при деяких патологічних станах досягає 50,0-70,0% усього клітинного білка [105-106]. Таким чином, система пероксидного окиснення білків є одним із важливих процесів для підтримки гомостазу організму дитини та корекції інтоксикаційних явищ, що може виступати цінним діагностичним тестом [107-108].

Дедалі активніше обговорюється участь протимікробних пептидів у захисті організму від чужорідних мікробних патогенів [109]. Дослідження показують, що деякі β -дефензини (hBD 1-3) здатні змінювати структуру мембрани вірусу, що призводить до зниження вірулентності вірусу. Таким чином, дефензини виконують захисну роль у всіх дихальних шляхах і активні проти багатьох вірусів [110]. Саме тому дефензини людини виступають класом антимікробних пептидів, що належить до системи вродженого імунітету [111-112]. Варто відмітити, що антимікробні пептиди здебільшого експресуються на рівні дихальних шляхів (як верхніх, так і нижніх), де вони є першою лінією захисту від патогенів [113-115]. Проведені дослідження продемонстрували виражену активність проти вірусних патогенів, зокрема, РНК вірусу SARS-CoV-2 шляхом прямого зв'язування з вірусами, інгібування вірусної реплікації й агрегації нових віріонів [116-119]. Також є дані про виражену антибактеріальну дію α -дефензинів завдяки їх здатності сприяти розгортанню білків із високою конформаційною пластичністю [120-125]. Окрім того, дефензини здатні впливати на імунну відповідь, стимулюючи її в інактивації мікроорганізмів [126-133].

Багатообіцяючим та перспективним в прогнозуванні тяжкості інфекційно-запального процесу при пневмонії у дітей є проадреномедулін плазми (proADM), який володіє судинорозширювальною дією з антимікробними та протизапальними властивостями, що можна застосовувати у прогнозуванні тяжких наслідків позалікарняної пневмонії [134-135]. Окрім плазми крові, проадреномедулін

виявляється і в сечі, що виступає перспективним неінвазивним біологічним маркером запального процесу [136-137].

Зважаючи на психологічні особливості дитячої категорії пацієнтів та з метою своєчасної діагностики та індивідуалізованого вибору лікувальної тактики, перспективним є застосування неінвазивних методів діагностики інфекційно-запального процесу, передусім респіраторної системи [138-139]. Одним із біологічних матеріалів, отриманих неінвазивним шляхом, є легеневий експірат [140-141], який представлений неоднорідною речовиною, що є складовою ендотеліальної вистилки, оскільки біологічні молекули, які формуються під час випаровування рідини, потрапляють безпосередньо з бронхіального та алвеолярного аерозолів [142-143]. Саме тому легеневий експірат є універсальним за складом залежно від перебігу різноманітних паталогічних процесів, передусім респіраторної системи та може застосовуватися для діагностики активності інфекційно-запального прогресу при пневмонії у дітей [144-145].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Структурно-логічна схема й дизайн дисертаційного дослідження

Дизайн дослідження включав всебічний аналіз результатів комплексного обстеження дітей із запаленням респіраторної системи із наступним створенням прогностичної шкали покращення ефективності лікування хворих на пневмонію дітей різного віку шляхом вивчення прогностичної цінності комплексу неінвазивних діагностичних процедур, а також формування математичної моделі ризику тяжкості пневмонії, яка буде базуватися на неінвазивних біомаркерах.

Виходячи із поставленої мети на першому етапі дисертаційного дослідження проведено якісний експрес-тесту на виявлення антигену до вірусу SARS-CoV-2 та/або полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскриптазою назо- та орофарингеального мазка на виявлення вірусу SARS-CoV-2 у хворих груп порівняння, а також бактеріологічну діагностику мазків слизової оболонки верхніх дихальних шляхів (Рис. 2.1).

На другому етапі проведено комплексне клініко-параклінічне та інструментальне обстеження хворих груп спостереження з метою верифікації ураження паренхіми легень, які в поєднанні з попередніми результатами діагностики коронавірусної хвороби COVID-19 та отриманими результатами мікробіологічного дослідження назо- та орофарингеального мазка дали підстави сформувати три групи порівняння. До першої групи увійшли діти із запаленням легеневої паренхіми з позитивним результатом на виявлення вірусу SARS-CoV-2. Другу групу сформували діти з негативним результатом на виявлення вірусу SARS-CoV-2, верифікованим запаленням альвеолярної тканини та позитивними результатами бактеріологічних засівів мазків із слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. Третю групу утворили діти із ознаками запального ураження респіраторної системи, у яких за позитивними результатами якісного експрес-тесту на виявлення антигену до вірусу SARS-CoV-2 та/або ПЛР назо- та орофарингеального мазка верифіковано вірус SARS-CoV-2 та, водночас, діагноз пневмонії був виключений.

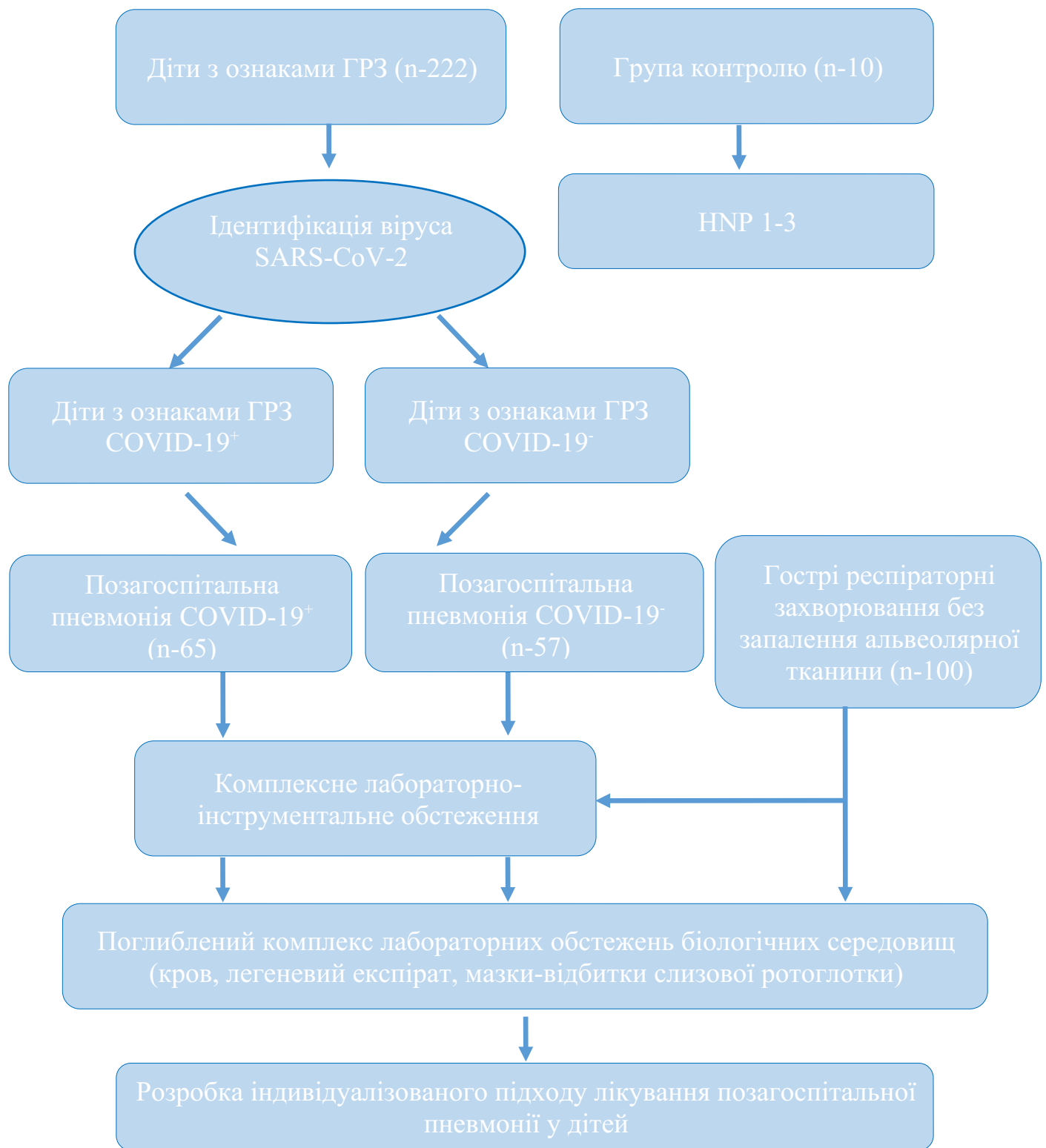


Рис. 2.1. Структурно-логічна схема дисертаційного дослідження

На третьому етапі проведено діагностику гострофазових показників (маркерів запалення), включаючи інфламатометричний патерн крові, цитологічну діагностику букального епітелію, маркери оксидативного стресу та дифензинів нейтрофілів (α -дифензини), отриманих інвазивним й неінвазивним шляхом задля визначення активності запального процесу дихальної системи.

З метою об'єктивізації терапевтичної тактики на четвертому етапі проведено лабораторну діагностику газового та кислотно-лужного складу артеріальної крові, а також поляризаційно-фазову діагностику мікроскопічних зображень полікристалічних плівок крові та легеневого експірату нанесених на оптично однорідному склі.

На п'ятому етапі проведено статистичний аналіз отриманих результатів дослідження, здійснено аналіз та узагальнення, розроблено індивідуалізовані лікувальні рекомендації для дітей, хворих на пневмонію, залежно від маркерів інфекційно-запального процесу респіраторної системи, сформовано висновки та практичні рекомендації.

2.2 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих

Для досягнення мети дослідження та вирішення поставлених задач методом простої випадкової вибірки за методикою «дослід-контроль» у паралельних групах на базі інфекційних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» комплексно обстежено 232 дитини. Нозологічні одиниці обстежених пацієнтів представлені позагоспітальною пневмонією вірусної та бактеріальної етіології – 122 дитини (54,5%) і 100 дітей (45,5%), хворих на гостру респіраторну інфекційну патологію без ураження легеневої тканини. Додатково в якості контрольної групи порівняння обстежено 10 дітей без ознак запального процесу респіраторної системи та хронічної патології.

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

Критерії входження:

- діти, хворі на інфекційну респіраторну патологію віком від 0 до 18 років із середньотяжким та тяжким перебігом, діагноз якого верифіковано у педіатричній клініці відповідно до чинних національних регламентувальних протоколів, наказів МОЗ України та локальних настанов;
- діти, що мали легеневі ускладнення;
- інформована згода пацієнта, батьків або законного представника на співпрацю з дослідником у рамках дослідження.

Критерії не входження:

- вік >18 років;
- наявність хронічного захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів (хронічний тонзиліт, муковісцидоз, бронхоектатична хвороба, дефіцит α_1 -антитрепсину, хронічний слизово-гнійний бронхіт);
- наявність екстрареспіраторної інфекційної патології;
- пацієнти із інфекційним запаленням респіраторної системи легкого ступеня тяжкості;
- тютюнопаління, вживання алкогольних напоїв та/або психоактивних речовин;
- запалення верхніх та нижніх дихальних шляхів неінфекційної етіології, будь-якого ступеню тяжкості.

При входженні в дослідження кожної дитини отримано інформовану згоду батьків або законного представника дитини на участь у ньому. Текст інформованої згоди був розроблений Локальним незалежним етичним комітетом на підставі біоетичної експертизи із дотриманням принципів Гельсінської декларації та Європейської конвенції з прав людини.

Діагностика та лікування пневмонії ґрунтувалася на протоколі та адаптованій клінічній настанові, затверджених МОЗ України від 02.08.2022 р. №1308 Стандарти медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей». Верифікація та принципи лікування інфекції верхніх дихальних шляхів, здійснювалися згідно протоколів

надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія», що затверджена Наказом МОЗ України від 21.04.2005 р. №181 із змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 25.06.2009 р. №449, від 11.02.2016 р. №85, Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям «Грип» й Уніфікованого клінічного протоколу первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції», затверджені Наказом МОЗ України від 16.07.2014 р. №499 із змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 11.02.2016 р. №85. Реалізація порядку діагностики та лікування хворих із коронавірусною хворобою COVID-19 базувалася на підставі Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого Наказом МОЗ України від 02.04.2020 р. №762 зі змінами та доповненнями.

Комплексне лабораторне та інструментальне обстеження хворих здійснювалося на 1-й, 3-й, а за умови пролонгованого стаціонарного лікування додатково на 6-й та 9-й день перебування дитини у стаціонарі з метою клінічної та лабораторно-інструментальної оцінки терапевтичної відповіді на призначене лікування.

Відповідно до критеріїв входження під час виконання наукової роботи було сформовано три клінічні групи: перша (I) клінічна група (65 дітей) хворі, у яких за результатами епідеміологічних, клінічних, лабораторно-інструментальних методів дослідження, методу молекулярної біології та/або експрес-хроматографічного імуноаналізу було верифіковано позагоспітальну пневмонію, спричинену вірусом SARS-CoV-2, 57 дітей сформували другу (II) клінічну групу, що за даними клініко-лабораторних, інструментальних показників, мікробіологічного аналізу та бактеріоскопічного дослідження мали перебіг позагоспітальної пневмонії бактеріальної етіології, а 100 дітей із гострим інфекційним запалення респіраторної системи без ураження легеневої паренхіми, у яких реєструвався позитивний результат якісного експрес-тесту на виявлення антигену до вірусу SARS-CoV-2 та/або ПЛР нazo- та

орофарингеального мазка на виявлення вірусу SARS-CoV-2, сформували третю (III) клінічну групу.

Загальну клінічну характеристику хворих груп порівняння на момент спостереження наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика дітей груп порівняння

Клінічна група	К-сть хворих	Частота випадків, %		Вік (роки)
		Хлопчики	Мешканці сільської місцевості	
I група	65	63,0	60,0	11,8±0,4
II група	57	43,8	75,4	8,1±0,7
III група	100	41,0	65,0	10,3±0,4
Контрольна група порівняння	10	30,0	20	6,3±1,1
Р _ф , t		I:III < 0,05	> 0,05	I:III < 0,05

* Примітка. Р_t – критерій Стьюдента

За більшістю основних характеристик клінічні групи були зіставними, хоча частка хлопчиків у I клінічній групі була дещо більшою, аніж частка хлопчиків II та III клінічних груп. Водночас, слід зазначити, що пацієнти II і III клінічних груп порівняно із I клінічною групою потребували швидшої госпіталізації до педіатричної клініки, що у більшості випадків відповідало 3-му дню від початку захворювання (50,8% та 57,0% відповідно), а для пацієнтів I клінічної групи - 10-му дню захворювання (55,3%). Також слід відмітити, що у 33-х випадках (50,7%) пацієнти I клінічної групи потребували первинної госпіталізації до відділення інтенсивної терапії проти 15 (26,3%) і 10 випадків (10,0%) для хворих II і III груп відповідно, $p_{ф\ I:II, III} < 0,05$.

Тривалість протезування респіраторної функції у реанімаційному відділенні більше 3-х днів також була більшою для хворих I клінічної групи (52,3%) порівняно із II (22,8%) та III (12,0%) клінічними групами, $p_{\text{I:II, III}} < 0,05$.

Варто зауважити, що у пацієнтів із гострим запаленням легень верифікованим вірусної етіології частіше відмічалася вогнищева форма захворювання (69,1%) та інтерстиційна (21,5%) й дещо рідше – двобічна (9,2%). Водночас, у пацієнтів II клінічної групи частіше зустрічалася правобічна вогнищева пневмонія (63,1%), дещо рідше – двобічна (19,2%) та лівобічна вогнищева (14,0%) і лише у 3,5% випадків спостережень – інтерстиційний варіант пневмонії, $p_{\text{ф}} < 0,05$.

Здебільшого пацієнти I та II клінічних груп мали середньо-тяжкий перебіг захворювання (75,3% проти 82,4% випадків відповідно), тяжкий і вкрай тяжкий перебіг пневмонії реєструвався у пацієнтів I та II клінічних груп у 21,5% проти 10,5% та 3,0% проти 5,2% випадків відповідно. Переважна більша частка пацієнтів III клінічної групи (86,0%) також мали середньо-тяжкий перебіг захворювання і лише у 8,0% випадків був відмічений тяжкий перебіг захворювання. Переважно більша частина пацієнтів I клінічної групи (89,3%) і 96,0% дітей II клінічної групи мали ускладнення основного захворювання у вигляді дихальної недостатності: I ступеня – 32,3% проти 49,1%, II ступеня – 38,4% проти 24,5% відповідно, а II ступеня, що супроводжувалося бронхообструктивним синдромом, – 7,6% проти 7,0% ($p_{\text{ф}} > 0,05$). Разом із тим, у 9,2% пацієнтів I клінічної групи пневмонія ускладнилася дихальною недостатністю II ступеня з проявами дегідратації, а пацієнтів II клінічної групи в 7,0% випадків мала місце дихальна недостатність III ступеня, що потребувала підтримки респіраторної функції у вигляді інвазивної вентиляції легень. Варто зазначити, що у частини пацієнтів (1,5% та 1,7% хворих I та II клінічних груп відповідно) пневмонія ускладнилася проявами поліорганної недостатності. Ускладнений перебіг основного захворювання у пацієнтів III клінічної групи відмічався в 38,0% випадків. Переважно це була дихальна недостатність: I ступеня – 17,0%, II ступеня – 14,0%, а також в 1,0% випадків дихальна недостатність II ступеня, що супроводжувалася ознаками ексікозу.

Коморбідна патологія у дітей із пневмонією відмічалася лише у незначній когорти пацієнтів: вроджені вади серця – 7,5% та 3,4%, ураження центральної та периферичної нервової системи з або без судомного синдрому – 3,0% та 3,4% для пацієнтів I та II клінічних груп відповідно. Наявність первинного імунodefіциту, анемії, гіпотрофії не перевищувала 1,7% порогового значення для кожної нозології в клінічній групі спостереження.

Дизайн роботи передбачав вивчення неінвазивних маркерів у хворих на пневмонію дітей різного віку. Комплексне обстеження пацієнтів проводилося для створення математичної моделі активності запалення легеневої паренхіми із подальшим визначенням діагностичної цінності запропонованих тестів для оцінки ступеня запалення та прогнозування ризику ускладнень, а також розробки індивідуалізованих лікувальних рекомендацій для дітей, хворих на пневмонію, залежно від маркерів інфекційно-запального процесу респіраторної системи. Оцінювали ефективність терапії на 3-й, 6-й, 9-й день стаціонарного лікування пневмонії залежно від клінічних проявів та ступеня запалення із подальшим обґрунтуванням лікувально-профілактичних заходів.

У цілому, кількість хворих у групах порівняння та їх клінічна характеристика дають підстави вважати, що вони є репрезентативними, а отримані результати аналізу можуть бути екстрапольовані на аналогічні популяції хворих.

2.3 Методи об'єктивного дослідження

Наукова робота виконана проспективного когортного відкритого рандомізованого спостереження у паралельних групах методом «випадок-контроль» із дотриманням усіх вимог до нього для уникнення систематичної похибки. Упродовж усього періоду спостереження на базі ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» пацієнтам проводився динамічний клінічний огляд, що доповнювався розширеним комплексом лабораторно-інструментального дослідження на етапі стаціонарного лікування.

Оцінка тяжкості перебігу позагоспітальної пневмонії базувалася на підставі клінічної настанови «Пневмонії у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах», Стандартів медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей» [146-147] та низці відомих шкал, що визначалися вираженістю клінічних і лабораторно-функціональних проявів захворювання. Зокрема, нами використовувалася шкала оцінки тяжкості пневмонії у дітей (Fine et al., 1997) у модифікації, що базувалася на індексі тяжкості пневмонії у дітей (Pneumonia Severity Index) [148], який включав: вік (<6 міс., >6 міс. – 3 роки, 3-15 років), супутні захворювання (вроджена вада серця, гіпотрофія, патологія нирок, імунодефіцитний стан, порушення свідомості, задишка, ціаноз, біль у грудній клітці, токсична енцефалопатія, температура тіл >39 або <36 °С, тахікардія), лабораторні ознаки (лейкоцитоз, лейкопенія, анемія, $pH < 7,35$, $Hct < 30\%$, $SaO_2 < 90\%$, КВП, мультилобарна інфільтрація на рентгені, ІТШ, плевральний ексудат, деструкція). Кожна із цих 25 ознак за її наявності оцінювалася від 10 до 50 балів із подальшим проведенням стратифікації пацієнтів за ступенем тяжкості пневмонії: <50-70 балів (I-II ступінь, ризик летальності 0,1-0,6%) у нашому випадку не включалися, оскільки це була категорія «не включення», що потребували лікування на амбулаторному етапі, 71-90 балів (III ступінь, ризик летальності 2,8%), що відповідало середньо-тяжкому перебігу основного захворювання, 91-130 балів (IV ступінь, ризик летальності 8,2%), що відповідав тяжкому перебігу захворювання, більше 130 балів (V ступінь, ризик летальності 29,2%), що відповідав вкрай тяжкому перебігу захворювання.

Поряд із оцінкою тяжкості пневмонії нами використовувалася розроблена бальна шкала прогнозування ризику тяжкої пневмонії у дітей різного віку, що базувалася на оцінці виразності клінічних проявів пневмонії та лабораторно-інструментальних даних захворювання, які включали: наявність обтяженого пренатального анамнезу, низьку масу тіла при народженні, супутні захворювання (вроджена вада центральної нервової системи, вроджена вада периферичної нервової системи, вроджена вада серця, імунодефіцитні захворювання тощо), носійство девайсів життєзабезпечення та/або апаратів центрального венозного доступу, вік на момент обстеження, рівень свідомості

(за шкалою ком Глазго), наявність задишки, частота дихання, SaO_2 , участь додаткової мускулатури в акті дихання, кивання головою, рівень лейкоцитів периферичної крові, рН артеріальної крові, PaO_2 артеріальної крові, PaCO_2 артеріальної крові, ІІЗ, SІRІ, ЯП, ПІ, КУ, рівень прокальцитоніну та HNP 1-3 сироватки крові, а також наявність парапневмонічного випоту та деструкції легеневої паренхіми. Кожен із 24-х представлених предикторів прогнозування несприятливого перебігу пневмонії у дітей оцінювалися від 0 до 2 балів з подальшою стратифікацією пацієнтів за ступенем ризику тяжкого перебігу пневмонії у дітей: 0-5 балів – низький ризик, 6-18 бали – помірний ризик та >18 балів – високий ризик (Додаток Г). Додатково з метою покращення якості надання медичної допомоги дітям із пневмонічним статусом різного ступеня вираженості, нами розроблено індивідуалізований алгоритм маршрутизації хворого з респіраторною патологією (Рис. 2.2).

З метою оцінки виразності ендогенної інтоксикації у хворих за показниками загально-клінічного аналізу крові розраховували інтеграційні формалізовані показники, які дають змогу оцінити загальний стан хворого, не вдаючись до спеціальних методів дослідження. Згідно рекомендацій [149-162] проводилося визначення лейкоцитарних індексів, які були поділені на маркери активності запалення, маркери ендогенної інтоксикації, маркери адаптації, неспецифічної та імунної реактивності (Додаток Г).

Кількісне визначення вмісту С-реактивного білка в сироватці крові проводилося методом латекс-аглютинації C212 EN ISO 13485:2018 (реагент фірми ТОВ «Лабораторія Гранум», м. Харків, Україна). Діагностика рівня прокальцитоніну (реагент Accu Bind ELISA Microwells, Procalcitonin (PCT) Test System, Product Code: 9225-300, Lake Forest, CA 92630, USA) та D-димеру (реагент Accu Bind ELISA Microwells, D-Dimer Test System, Product Code: 12025-300, Lake Forest, CA 92630, USA) у сироватці крові здійснювалася «сендвіч-методом» імуноферментного аналізу. Визначення вищевказаних маркерів запалення та функції згортання крові проводилося

у сертифікованій імунологічній лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

Забір легеневого експірату проводився за допомогою запатентованого скляного конденсора (патент №141077 UA МПК А61В 5/08. Пристрій для забору легеневого експірату / Білоус Т.М., Колоскова О.К., Безруков Л.О., власник Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» /. - №u20

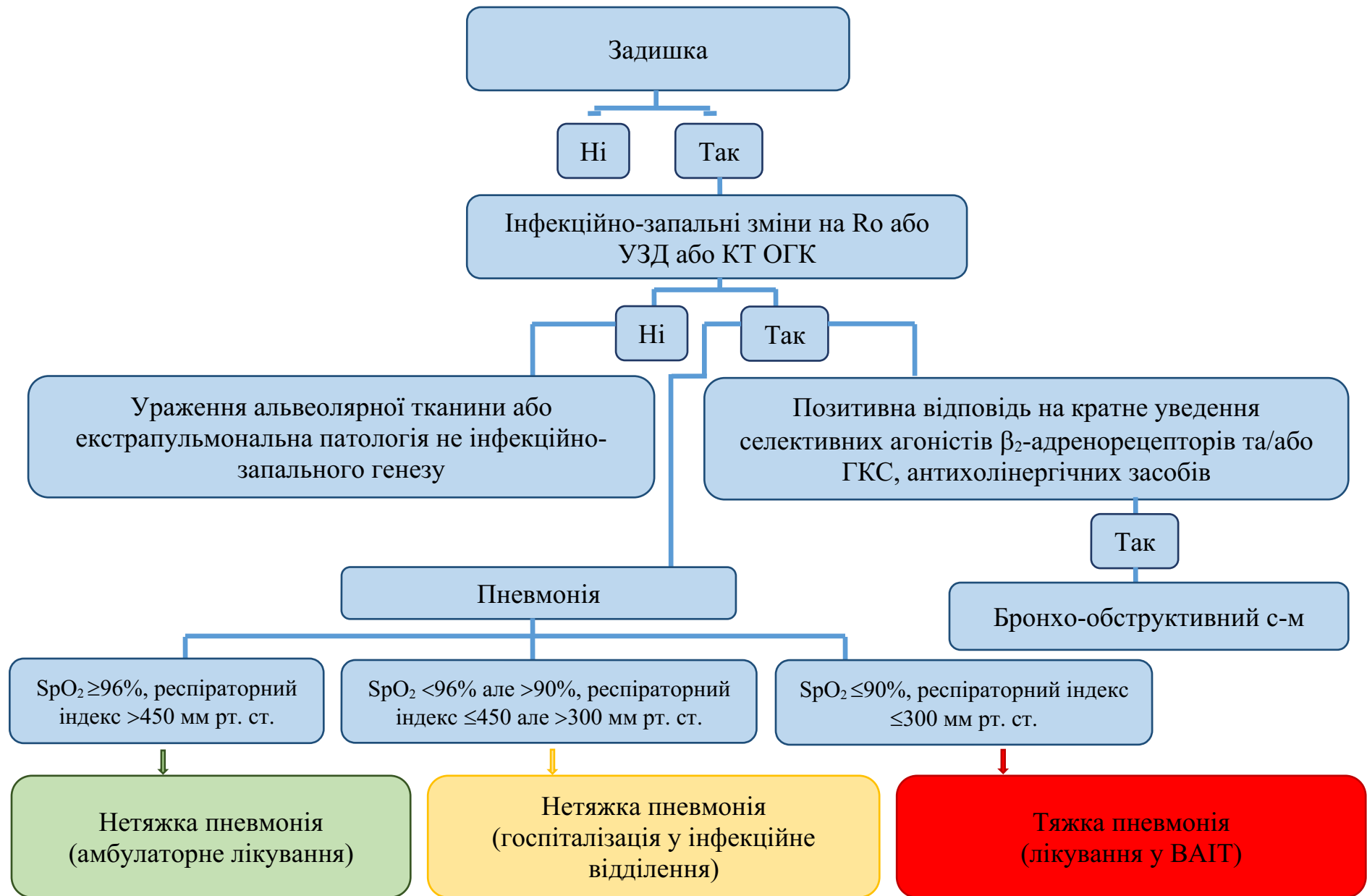


Рис. 2.2 Клініко-діагностичний алгоритм верифікації ступеня тяжкості пневмонії у дітей та індивідуалізований алгоритм маршрутизації хворого з респіраторною патологією

1908035, заявл. 12.07.2019, опуб. 25.03.2020, Бюл. №6), виходячи з рекомендацій [163]. Упродовж 15-20 хвилин вільного дихання зазвичай отримували 1,5-2,0 мл легеневого експірату, де визначали:

1. Окиснювальну модифікацію білків в легеновому експіраті за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином, що проводилася в лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету [164].

2. HNP 1-3 в легеновому експіраті сендвіч-хемілюмісцентним імунологічним аналізом (набір Human Neutrophil Peptide 1-3 (HNP 1-3) CLIA Kik, № C2110512C, виробництва Abbexa LLC, Houston, штат Техас, США), що проводилося у сертифікованій навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету.

Додатково для уточнення активності й характеру запального процесу у сироватці крові визначали наступні показники:

1. Кількісне визначення HNP 1-3 у сироватці крові сендвіч-хемілюмісцентним імунологічним аналізом (набір Human Neutrophil Peptide 1-3 (HNP 1-3) CLIA Kik, № C2110512C, виробництва Abbexa LLC, Houston, штат Техас, США), що проводилося в сертифікованій навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету.

2. Показники окисної модифікації білків, активності каталази та глутатіонпероксидази сироватки крові, що проводилося в лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету [164-166].

Дослідження мазків-відбитків ексfolіативних клітин букального епітелію проводили відповідно до рекомендацій [167] в лабораторії кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. Перед забором мазка діти утримувалися упродовж 2 годин від

споживання їжі. Безпосередньо перед вилученням зразка дитині пропонували сполоснути ротову порожнину перекип'яченою водою. Для зручності та повноти відбору мазка використовувався одноразовий стерильний шпатель. Після відкриття рота, шпателем максимально створювали доступ до бічної стінки ротової порожнини. Стерильним ворсинчастим аплікатором із натиском протирали внутрішню поверхню щік, таким чином здійснюючи мазок-відбиток букального епітелію. Аплікатор поміщувався у стерильну пробірку з 2 мл 0,9% NaCl. У подальшому пробірку з вмістом центрифугували упродовж 10 хвилин зі швидкістю 1500 об./хв. У результаті центрифугування отримували двофракційну суспензію. Надосадову рідку фракцію збирали аспіраційною піпеткою, а клітинний осад відбирався іншою піпеткою, що наносився на знежирене предметне скельце. Фіксований мазок-відбиток фарбувався за Романовським-Гімзою. Мікроскопічне дослідження цитологічних зразків проводилося методом світлової мікроскопії у світлі, що проходить за допомогою мікроскопу «XSM-1.04», зі збільшенням x40, x100, x400. Оцінювали клітини з ядерними порушеннями й визначали кількість клітин із мікроядрами та каріологічні показники ексfolіативних клітин букального епітелію. Цитогенетичний індекс включав частку клітин із мікроядрами, протрузіями різного типу, ядрами атипової форми; проліферативний індекс – клітини з двома ядрами та коловою насічкою; індекс ранньої стадії деструкції ядер (апоптозу та некрозу) – клітини з перинуклеарною вакуоллю, конденсацію хроматину, вакуолізацію ядра; індекс завершення деструкції ядра – клітини з кріореक्सисом, каріопікнозом, каріолізисом, апоптозними тілами.

Верифікація етіологічного чинника запалення респіраторної системи проводилася при лабораторній діагностиці назофарингеального та орофарингеального мазка, легеневого експірату із застосуванням діагностичних методик, зокрема:

1. Діагностика вірусу SARS-CoV-2 відбувалася методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою, що проводилося у навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету. Для отримання результатів використовували набір COVID-19 Multiplex RT-PCR у режимі

реального часу від Labsystems Diagnostics Oy (Вантаа, Фінляндія) з одночасним виявленням трьох основних генів ORF1ab, оболонки (E) та нуклеокапсиду (N).

2. Виявлення антигену до вірусу SARS-CoV-2 проводилося із використанням касетного експрес-тесту для якісного виявлення нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2 швидким імунохроматографічним аналізом (тест-смужка Ecotest Covid-19 Antigen Rapid Test Device, Ешур Тек (Хачжоу) Ко Лтд, Китайська Народна Республіка).

3. Мікробіологічний аналіз проводився у сертифікованому бактеріологічному відділі Обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», шляхом діагностики бактеріологічних посівів назофарингеального та орофарингеального мазка у поживних середовищах від ТОВ «Фармактив» (Україна, Київська область, Бориспільський район, с. Щасливе. ISO 13485:2016) та у поживних середовищах виробника мікробіологічної продукції *in vitro* «САНІМЕД-М™» (м. Харків, Україна, С2416, ISO 13485:2016). Культивування бактеріологічних посівів проводилося в сухопровітрюваному термостаті ТС-80 від компанії ТОВ «Медіко-інструментальний завод-медапарат» при температурі 37,0 °C (м. Білгород-Дністровський, Одеська область, Україна). Виділені культури в живильних середовищах відбиралися мікробіологічною петлею, якою наносилися на предметне скельце з подальшим фарбуванням за Грамом з метою диференціювання отриманої культури на Грам⁺ та Грам⁻. Мікроскопічне дослідження культуральних зразків проведено методом світлової мікроскопії у світлі, що проходить за допомогою мікроскопу «MICROmed XS-5510 LED», зі збільшенням x100. Ідентифікація мікробного агента з проведенням антибіотикограми та визначення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) проводилася на автоматичному мікробіологічному аналізаторі bioMerieux VITEK^R 2 Compact Istrumentation (S/N VK2C20435, Франція).

З метою покращення діагностики ступеня тяжкості перебігу пневмонії у дітей та імплементації індивідуалізованого підходу до вибору методу протезування респіраторної функції у хворих із дихальними розладами проводився забір артеріальної крові з метою визначення показників газового складу та кислотно-лужного балансу.

Зразок артеріальної крові відбирався з дотриманням правил асептики та антисептики із променевої артерії в об'ємі 1,0 мл із використанням електроліт-збалансованого літій-гепаринового шприца (виробник: SC-Sanguis Counting Kontrollblutherstellungs-und VertriebsGmbH, Німеччина). Діагностика газового та кислотно-лужного складу крові проводилася у сертифікованій біохімічній експрес-лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з використанням автоматичного аналізатора газів крові та електролітів «EasyStat» MEDICA (США).

В усіх клінічних групах дітей проведено багатопараметричну поляризаційно-фазову мікроскопію біологічних рідин із метою диференційної діагностики запалення респіраторної системи. Для поляриметричної діагностики формувалися плівки венозної крові, легеневого конденсату та сечі, що утворювалися в ідентичних умовах шляхом нанесення краплі на оптично однорідне скло товщиною 1 мм. Утворена плівка висушувалася за кімнатної температури ($t=22-23^{\circ}\text{C}$). Оптичне дослідження отриманих зразків виконано в сертифікованій науково-дослідній лабораторії кафедри кореляційної оптики Чернівецького національного університету імені Ю. Федьковича (завідувач кафедри - О.Г. Ушенко), після чого здійснено математичну обробку й аналіз отриманих поляризаційних зображень плівок крові, легеневого експірату та сечі з метою верифікації нозологічних форм.

В основі оптичної діагностики полікристалічних плівок крові, легеневого експірату та сечі лежить їхня фазова анізотропія, яка являє собою синтез циркулярного двопроменезаломлення або оптичної активності полікристалічної складової. При проходженні поляризованого лазерного випромінювання крізь зазначені біологічні середовища формується поляризаційно-фазове мікроскопічне зображення - координатні розподіли величини азимута (циркулярне двопроменезаломлення) поляризації.

Отримані полікристалічні плівки крові, легеневого експірату та сечі досліджено з використанням оптичної схеми в традиційному зображенні Стокс-поляриметра [168]. У дослідженні використано пучок ($\varnothing = 2 \times 10^3 \mu\text{m}$) He-Ne лазера ($\lambda=0,6328 \mu\text{m}$).

Сформовані зображення багатоканальної Стокс-поляриметрії підлягали вимірюванню двовірних розподілів параметрів вектора Стокса цифрових мікроскопічних зображень двопротенезаломлюючих полікристалічних структур крові, легеневого експірату та сечі, що забезпечило можливість одночасного алгоритмічного відтворення на основі координатно-чутливого набору мап поляризаційних параметрів.

Для кожного двовірного розподілу значень азимута поляризації зображення полікристалічних плівок крові, легеневого експірату та сечі, а також для об'єктивізації одержаних даних використано універсальний аналітичний статистичний підхід — визначення набору статистичних моментів 1–4-го порядків (середнє, дисперсія, асиметрія та ексцес), які характеризують координатні розподіли (топографічні мапи) величини параметрів вектора Стокса цифрових мікроскопічних зображень і відповідні розподіли двопротенезаломлення фібрилярних мереж зразків крові, легеневого експірату та сечі, з подальшою статистичною обробкою вимірної сукупності значень вказаних статистичних моментів у межах репрезентативної вибірки зразків із використанням програми «MatLab».

Наведений перелік основних методів обстеження дає підстави вважати їх адекватними поставленим задачам і достатніми для їх вирішення.

2.4 Методи статистичного дослідження

Отримані результати наукового дослідження аналізувалися методом біостатистики та клінічної епідеміології [169-170, 171-172]. При нормальному розподілі та великих вибірках використовували параметричні методи аналізу, а в малих вибірках — непараметричні. З метою точності та оптимізації отриманих результатів проводився статистичний аналіз із застосуванням програмного забезпечення: Statistica 8,0 StatSoft Inc для Windows, MatLab компанії The MathWorks та Microsoft® Excel для Mac (Версія 16.95 (25030928) Ліцензія: Підписка Microsoft 365. Ідентифікатор ліцензії:

CWW_7879691b-823b-44e9-a42e-f03f43a7a15c_7879691b-823b-44e9-a42e-f03f43a7a15c_cb904fce4114df875f).

Діагностичну цінність тестів визначали з врахуванням чутливості (Se), специфічності (Sp), передбачуваної цінності позитивного (PV^+) і негативного результату (PV^-).

Для оцінки взаємного впливу основних чинників розвитку запалення респіраторної системи, активності та тяжкості перебігу захворювань та їх прогнозу використовували багатофакторний, кореляційний і регресійний аналіз.

При проведенні популяційного аналізу оцінювали атрибутивний (AR) і відносний ризик (RR), а також співвідношення шансів (OR) з обчисленням довірчих інтервалів для відносного ризику та відношення шансів (95 % ДІ).

Для оцінки ефективності лікування дітей, хворих на пневмонію, визначали зниження абсолютного ($ЗАР$) та відносного ризиків ($ЗВР$), мінімальну кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату ($МКХ$), відносне зниження ризику або ефективність ($Relative Risk Reduction, RRR$) та відносне збільшення ризику ($Relative Risk of Increase, RRI$).

2.5 Забезпечення вимог біоетики

Одноцентрове перспективне відкрите когортне дослідження проводилося із дотриманням вимог біоетики відповідно до всіх принципів Європейської конвенції з прав людини, Гельсінської Декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. №523 [171, 173], із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Протокол дослідження дітей та текст інформованої згоди був ухвалений Локальним незалежним етичним експертним комітетом БДМУ (голова - професор І.І. Заморський, протокол №1 від 17.09.2020 р.). На проведення досліджень отримано проінформовану згоду батьків або законного представника дитини на участь

у ньому. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості дитини, як особи, не здатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (завідуюча кафедрою – проф. Колоскова О.К.) Буковинського державного медичного університету (ректор закладу вищої освіти – проф. Геруш І.В.). Обстеження хворих проводилося в умовах ОКНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці (генеральний директор – В.О. Павлюк): клінічні – у інфекційному відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (зав. – Д.І. Сорочан), інфекційному відділенні №2 (зав. – Л.І. Гук), відділення інтенсивної терапії новонароджених дітей (зав. – О.М. Козьма), лабораторні – у загально-клінічній лабораторії ОКНП «ЧОДКЛ» (зав. – Т.В. Ігнатюк), біохімічні – лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії (завідуюча кафедрою – доц. Н.П. Григор'єва) та Навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету (зав. – доц. І.В. Навчук), цитологічні - лабораторії кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (завідуюча кафедрою – проф. Колоскова О.К.), оптичне дослідження отриманих зразків виконано в науково-дослідній лабораторії кафедри кореляційної оптики Чернівецького національного університету імені Ю. Федьковича (завідувач кафедри - проф. О.Г. Ушенко). Висловлюю глибоку подяку всім колегам за надану допомогу та сприяння при виконанні дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ

3.1 Діагностична цінність клінічних симптомів у верифікації позагоспітальної пневмонії у порівнянні з іншими інфекційними захворюваннями респіраторного тракту

Відповідно до поставлених завдань дисертаційної роботи нами було проведено клініко-анамнестичну диференціацію пневмонії у дітей з іншими інфекційними захворюваннями респіраторного тракту. З цією метою на базі інфекційного відділення Обласного комунального некомерційного підприємства «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці проведений комплексний клінічний аналіз 222 дітей з інфекційно-запальним ураженням респіраторного тракту, зокрема 122 дитини (І клінічна група), хворих на позагоспітальну пневмонію та 100 дітей (ІІ клінічна група) із діагнозом гострої інфекції дихальних шляхів без ураження легеневої паренхіми.

За основними характеристиками клінічні групи були співставляваними. Так, середній вік дітей на пневмонію, склав $10,1 \pm 0,4$ років, пацієнтів ІІ клінічної групи – $10,3 \pm 0,4$ років ($p > 0,05$). Частка хлопчиків у І клінічній групі виявилася дещо більшою (54,0%), ніж у представників ІІ клінічної групи (41,0%, $p_{\phi} < 0,05$). Частка жителів сільських місцевостей виявилася дещо більшою в обох клінічних групах (67,2% та 65,0% у І та ІІ групах відповідно, $p_{\phi} > 0,05$).

Ушпиталення дітей до педіатричної клініки відбувалося в середньому на $5,2 \pm 0,3$ день від початку захворювання для хворих І клінічної групи та $3,9 \pm 0,2$ день для хворих ІІ клінічної групи ($p < 0,05$), та було зазвичай пов'язане з недостатньою ефективністю лікування на амбулаторному етапі. Оскільки, частіше за все пацієнти скеровувалися за направленням лікаря загальної практики-сімейної медицини чи дільничного педіатра (57,3% та 56,0% у І та ІІ групах відповідно, $p_{\phi} > 0,05$). Значно рідше хворі із пневмонією зверталися самостійно по надання медичної допомоги (16,3%) або при наданні

допомоги бригадою ОКНП «Чернівецький центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» (14,7%). Натомість кожна четверта дитина (26,0%) з гострою інфекційно-запальною респіраторною патологією без ураження легеневої паренхіми зверталася до третинного рівня надання медичної допомоги, оминаючи первинний та вторинний рівні.

При надходженні у стаціонар основна частка дітей госпіталізувалася у профільне відділення (58,1% та 90,0% у I та II групах відповідно, $p < 0,05$). Однак значна частка дітей, в яких перебіг основного захворювання супроводжувався системними розладами та порушенням водно-електролітного балансу, що потребували протезування респіраторної функції, корекції гемодинаміки та водно-електролітних порушень, госпіталізувались у інфекційне відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Так, 39,3% дітей із пневмонією та лише 10,0% ($p < 0,05$) дітей II клінічної групи мали потребу в протезуванні вітальних функцій та первинно госпіталізувались в реанімаційне відділення. При цьому показники клініко-епідеміологічного ризику складали: OR – 5,8 (95% ДІ: 2,7-12,5), AR – 0,4, RR – 2,0 (95% ДІ: 1,0-3,7), при показниках діагностичної цінності: відношення правдоподібності позитивного результату 3,9, негативного результату – 0,6, передбачувана цінність позитивного результату 79,7%, негативного результату – 59,7%, чутливість – 39,3% та специфічність – 90,0%.

Аналіз особливостей перинатального анамнезу у дітей груп порівняння не продемонстрував діагностично-достовірної відмінності та таких, які б виходили за межі статистичних даних. При вивченні анамнезу дітей стало відомо, що середній вік матерів при народженні дітей у основній групі склав $34,9 \pm 0,7$ років (95% ДІ: 33,3-36,4), а матерів групи порівняння – $35,9 \pm 0,7$ років (95% ДІ: 34,4-37,5) і достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$). У більшості матерів дітей I клінічної групи (57,0%) народжена дитина була первістком, натомість у матерів дітей II клінічної групи у 44,5% випадків народжена дитина була від першої вагітності та у 36,6% випадків від другої вагітності. Як в дітей основної групи, так і в групі порівняння, перебіг вагітності та пологів у

матерів більшої частини був неускладнений (83,4% та 77,6% проти 81,1% та 82,1% випадків у матерів дітей I та II груп відповідно), що вірогідно не відрізнялися ($p_{\phi} > 0,05$).

У більшості випадків діти клінічних груп народилися доношеними, для яких термін гестацій внутрішньо-утробного розвитку відповідав $\geq 37 - \leq 41$ тижнів (84,0% для хворих I та 90% випадків у хворих II клінічної групи), а 6,0% дітей із пневмонією та 4,0% дітей III групи народилися недоношеними (термін внутрішньо-утробного гестаційного розвитку $\geq 34 - \leq 36$ та $\geq 30 - \leq 36$ тижнів у хворих I та II групах відповідно).

Середня маса тіла дітей при народженні у I групи хворих становила $3177,3 \pm 53,8$ г (95% ДІ: 3070,6-3284,0), а для хворих II групи спостереження – $3181,3 \pm 43,1$ г (95% ДІ: 3095,6-3267,1), що відповідає задовільній масі тіла доношеної новонародженої дитини. Однак, серед обстежених хворих діти із масою тіла при народженні менше 2500 г зустрічалися у 9,0% випадків, що мали пневмонію, проти 3,0% випадків хворих II клінічної групи ($p < 0,05$). Показники діагностичної цінності низької маси тіла при народженні для хворих із пневмонією відносно задовільної маси тіла сягали: $PV^+ = 9,0\%$, $PV^- = 97,0\%$. Низька маса тіла при народженні асоціювала з підвищеним ризиком розвитку пневмонії у дітей за наявності комплексу сприяючих факторів, про що свідчать показники діагностичної цінності: $RR = 3,0$, $AR = 0,06$. Так, маса тіла дітей при народженні менше 2500 г підвищувала шанси розвитку пневмонії у дітей I клінічної групи в 3,1 разу. Отримані результати дослідження співставляються з даними літератури, яка вказує на те, що низька маса тіла при народженні асоціює у дітей із підвищеним ризиком розвитку у подальшому пневмонії при перебігу інфекційно-запального процесу [172].

Серед обстежених хворих достовірної різниці тривалості перебування на грудному вигодовуванні між хворими I та II клінічної груп не виявлено: діти, хворі на пневмонію, перебували на природньому вигодовуванні $11,2 \pm 1,1$ міс. (95% ДІ: 8,8-13,5), діти III групи – $10,2 \pm 0,6$ міс. (95% ДІ: 8,9-11,4), $p > 0,05$.

У більшості частини обстежених дітей епідеміологічний анамнез залишався частково нез'ясованим (54,9% та 52,0% у хворих I та II групах відповідно). Проте приблизно кожна четверта дитина (29,5%) на пневмонію та мало не кожна друга (42%) хворих групи порівняння мали обтяжений епідеміологічний анамнез у родині й лише 10,6% хворих першої клінічної групи та 5,0% хворих II клінічної групи мали обтяжену санітарно-епідеміологічну ситуацію в організованому колективі.

Найчастіше при поступленні діти I та II клінічних груп скаржилися на підвищення температури тіла (88,4% та 87,1%), загальну слабкість (90,0% та 88,1%), зниження апетиту (68,5% та 67,3%), підвищене серцебиття (68,5% та 66,3%), підвищене дихання (69,0% та 63,3%). Натомість діти із запаленням легень порівняно із контрольною групою частіше скаржилися на кашель (80,9% проти 63,0%, $p < 0,05$), задишку (61,9% проти 30,6%, $p < 0,05$), змішаний тип якої превалював частіше (46,2% проти 4,9%, $p < 0,05$), проте у частки дітей III групи, у яких перебіг гострої інфекційної патології супроводжувався проявами дихальної недостатності, задишка частіше зустрічалася експіраторного характеру (24,7% проти 0,8% випадків для хворих I клінічної групи, $p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про високу специфічність (95,1%) та низьку чутливість (46,2%) клінічних ознак змішаної задишки у виявленні позагоспітальної пневмонії при зазначених дискримінантних точках порівняно з хворими на гострі інфекційні захворювання дихальних шляхів без ураження легеневої паренхіми. Так, наявність змішаного виду задишки у хворих вірогідно асоціювалося з підвищеними шансами мати пневмонію у дітей I клінічної групи в 16,6 разу при відносному ризику 2,5, атрибутивному ризику 0,5, позитивною прогностичною цінністю 90,4%, відношенням правдоподібності позитивного результату 9,4.

Діти I клінічної групи, які мали перебіг коронавірусної хвороби, викликаной вірусом SARS-CoV-2 із ураженням легеневої паренхіми, на відміну від дітей II клінічної групи частіше скаржилися на органолептичні порушення при ураженні органів чуття. Так, діти клінічної групи порівняно із групою порівняння часті

скаржилися на наявність агевзії (14,0% проти 3,9%) та аносмії (14,0% проти 5,9%), $p_{\phi} > 0,05$.

Даючи оцінку актуальному фебрильному нападу, слід відмітити, що характеристика температурної реакції в дітей груп порівняння, при ушпиталенні до дитячої лікарні, суттєво не відрізнялася. Так, у хворих I клінічної групи субфебрильна температура відмічалася у 60 дітей (49,4%), а фебрильна – 46 хворих (37,8%). Серед пацієнтів групи порівняння подібна температурна реакція траплялася відповідно у 47 хворих (47,0%) та 43 пацієнтів (43,0%), $p_{\phi} > 0,05$. Тривалість температурної реакції у дітей основної групи у середньому становила $2,6 \pm 0,2$ дні (95% ДІ: 2,2-3,1) й стільки ж у дітей групи порівняння – $2,3 \pm 0,2$ дні (95% ДІ: 1,9-2,7), $p > 0,05$. Наведені дані не виявили достатньої статистично вірогідної розбіжності й тому їх недоцільно використовувати як окремий діагностичний критерій виявлення позагоспітальної пневмонії порівняно з гострими інфекціями дихальних шляхів без ураження легеневої паренхіми.

Не виявлено також суттєвих розбіжностей клінічних проявів у груп порівняння. Отже, наведена клініко-анамнестична характеристика груп дітей із позагоспітальною пневмонією та гострими інфекціями дихальних шляхів без ураження легеневої паренхіми, у цілому дає підстави вважати, що вивчені показники самостійно не можуть бути використанні для спростування чи підтвердження наявності пневмонії у дітей.

3.2 Клінічні та фізикальні особливості проявів пневмонії у дітей з врахуванням етіологічної структури

Сьогодні за літературними даними практично не існує чітких клінічних диференційно-діагностичних ознак, що дозволяють відрізнити вірусну пневмонію від бактеріальної, а визначення етіології інфекційного чинника запального процесу виступає провідним фактором у виборі раціональної протимікробної терапії та оптимальної терапевтичної тактики. Це спонукає до пошуку нових діагностичних

методик для усунення проблеми емпіричної диференційної діагностики вірусної пневмонії від бактеріальної, що дасть змогу оптимізувати отримувану терапію.

З цією метою на базі інфекційного корпусу ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» методом простої випадкової вибірки за методикою «випадок-контроль» обстежено 122 дитини із верифікованою негоспітальною пневмонією. У 65 дітей за результатами епідеміологічних, клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження було верифіковано позагоспітальну пневмонію вірусної етіології (І клінічна група, середній вік дітей становив $11,8 \pm 0,4$ років, із них 63,0% було хлопчиків та 60,0% мешканців сільської місцевості), у 57 пацієнтів за даними клініко-лабораторних показників, негативних результатів вірусологічних досліджень і позитивних бактеріологічних засівів слизової оболонки верхніх дихальних шляхів було верифіковано позагоспітальну пневмонію бактеріальної етіології (ІІ клінічна група, середній вік дітей становив $8,1 \pm 0,7$ років ($p_{\phi} < 0,05$), частка хлопчиків 43,8%, мешканців сільської місцевості 75,4%).

Госпіталізація дітей до стаціонару відбувалася у середньому на $6,0 \pm 0,4$ день (95% ДІ: 5,0-6,9) від початку захворювання для хворих І клінічної групи та $4,3 \pm 0,5$ день (95% ДІ: 3,1-5,5) для хворих ІІ клінічної групи ($p > 0,05$). Більша половина дітей І групи порівняння (50,7%) при поступленні до стаціонару первинно госпіталізувалася до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, оскільки потребували протезування респіраторної функції, корекції водно-електролітного балансу та/або підтримки гемодинаміки. Натомість значна частка дітей ІІ клінічної групи (70,1%) не потребували інтенсивної терапії та були госпіталізовані в інфекційне відділення ($p_{\phi} > 0,05$), і лише кожна четверта дитина (29,9%) потребувала реанімаційної допомоги.

У більшості випадків діти скеровувалися до стаціонару за направленням лікаря загальної практики-сімейної медицини (66,1% та 47,3% у І та ІІ групах відповідно, $p_{\phi} > 0,05$). Значно рідше хворі госпіталізувалися при наданні допомоги бригадою ОКНП «Чернівецький центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» (15,3% та 14,0% для І та ІІ груп відповідно). Батьки кожної четвертої дитини ІІ клінічної групи

(26,3%) по надання медичної допомоги зверталися самостійно, оминаючи при цьому первинний та вторинний рівні наданням допомоги.

В обох групах спостереження відмічалася обтяжене санітарно-епідеміологічне оточення. Так як лєвова частка дітей I та II клінічних груп були з організованих колективів, зокрема 80,0% дітей I клінічної групи та 43,8% хворих групи порівняння відвідували заклади дошкільної освіти ($p_{\phi} < 0,05$), натомість 12,3% дітей I групи та 31,5% дітей II клінічної групи в організованих колективах не перебували, $p_{\phi} < 0,05$. У 46,6% випадків у хворих I клінічної мав місце контакт дітей із хворими на коронавірусну хворобу COVID-19 у родинному колі. Варто відмітити, що в 78,9% випадків обстежених дітей II групи епідеміологічний анамнез залишався нез'ясованим.

З метою верифікації етіологічного чинника запалення легеневої паренхіми у хворих груп порівняння, всім дітям у перший день госпіталізації до стаціонару проводилася полімеразна ланцюгова реакція зворотної транскрипції мазка з носоглотки на виявлення вірусу SARS-CoV-2 та/або експрес-тест на наявність Ag вірусу SARS-CoV-2 чи імуноферментний аналіз із метою визначення рівень специфічних антитіл класу IgM у венозній крові. Відповідно до отриманих даних у хворих I клінічної групи позитивний результат первинного ПЛР мазка з носоглотки відмічався у 95,3% випадків, ще у 3,0% хворих результати були сумнівними та у 1,5% випадків отриманий ПЛР мазка із слизової оболонки верхніх дихальних шляхів виявився негативним. Однак, проведення повторної ПЛР діагностики мазка з носоглотки на виявлення вірусу SARS-CoV-2, що відповідало $14,7 \pm 0,5$ днів (95% ДІ: 13,6-15,8) від початку захворювання виявило позитивні результати в 12,3% хворих, із яких в 1,5% випадків первинний результат ПЛР-тесту отримано негативний. Поряд з отриманими позитивними результатами ПЛР-тесту в 32,9% випадків мав місце позитивний експрес-тест на наявність Ag вірусу SARS-CoV-2 та в 50,0% обстежених хворих у венозній крові виявлено специфічні антитіл класу IgM до вірусу SARS-CoV-2 (Рис. 3.1). Натомість, позитивного первинного та/або вторинного результату ПЛР мазка з

носоглотки на виявлення вірусу SARS-CoV-2 не виявлено в жодному випадку хворих II клінічної групи.

Поряд із проведенням ідентифікації 2019-nCoV гострої респіраторної хвороби з проявами інфекційно-запального ураження альвеолярної тканини, пацієнтам I та II клінічних груп при надходженні до стаціонару проводився забір назо- та орофарингеального мазка з подальшим бактеріологічним засівом на живильні середовища з метою ідентифікації бактеріального патогена.

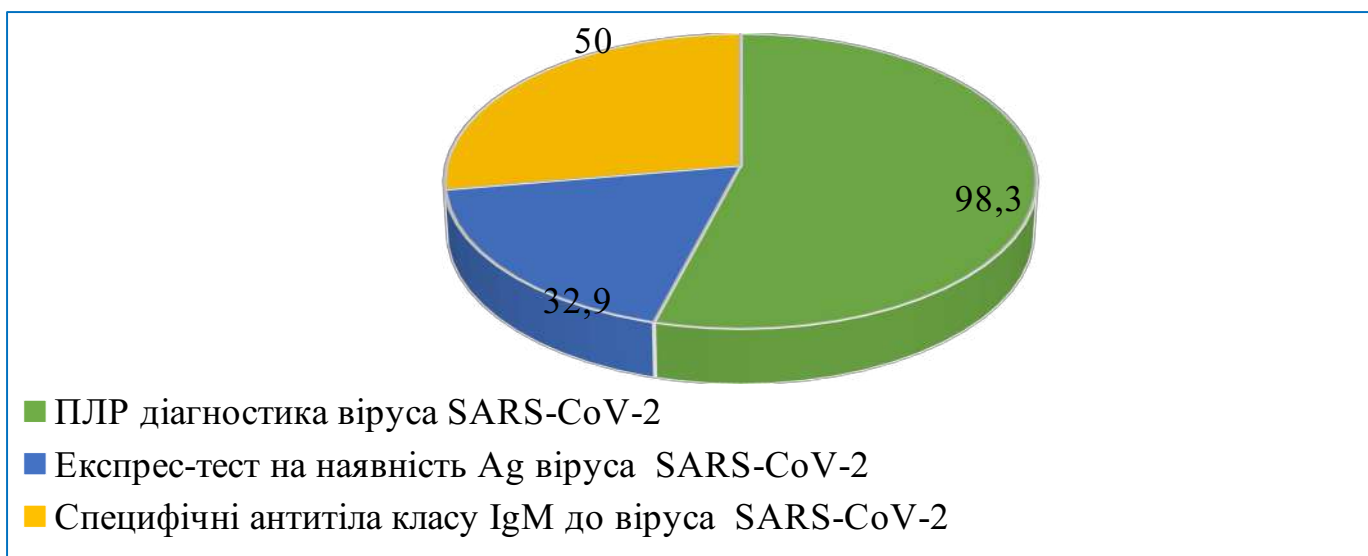


Рис. 3.1. Структура способу ідентифікації вірусу SARS-CoV-2 у хворих I клінічної групи, %

На рис. 3.2 наведені основні бактеріальні патогени, висіяних з назофарингеального мазка у хворих II клінічної групи.

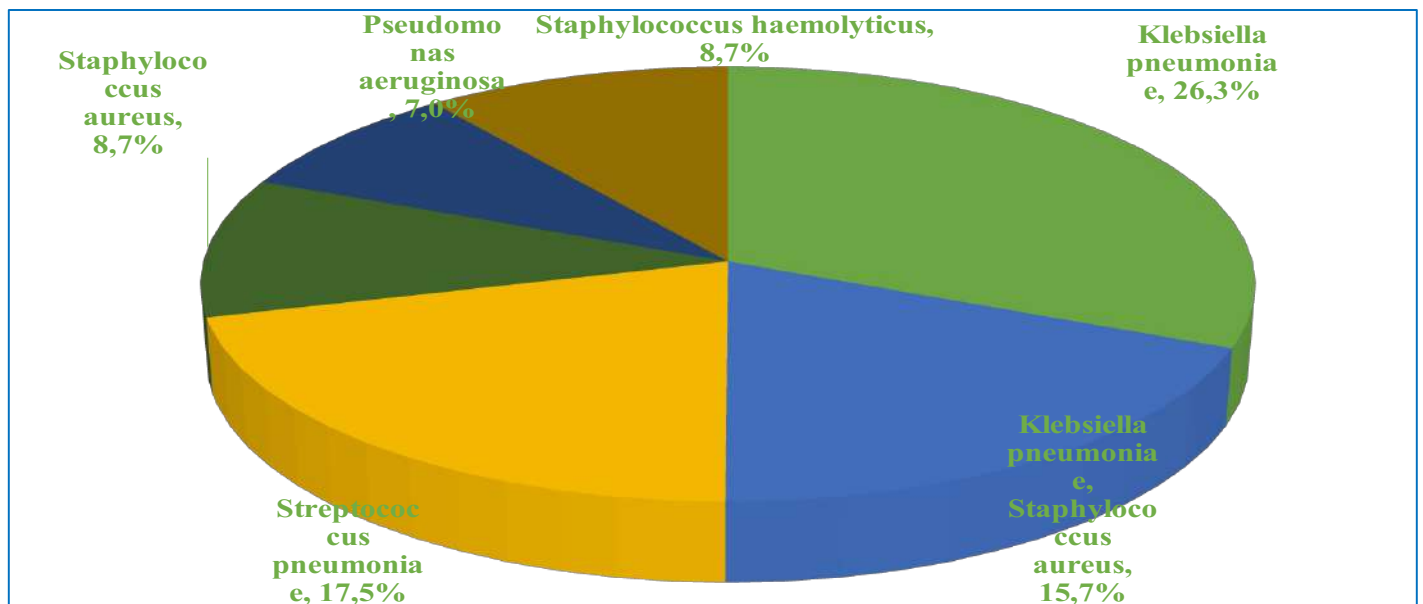


Рис. 3.2. Структура основних бактеріальних мікроорганізмів (%), висіяних із назофарингеального мазка у дітей II клінічної групи

Разом із тим, із метою розширення доступного діагностичного пошуку верифікації бактеріальних патогенів, які можуть виступати потенційними збудниками пневмонії у дітей II клінічної групи, заразом проводився бактеріологічний посів орофарингеального мазка на живильні середовища з метою ідентифікації бактеріального агента. На рис. 3.3 наведені результати бактеріологічних посівів з ротоглотки у хворих II клінічної групи. Отримані результати проведених порівняльних бактеріологічних засівів із орофарингеального мазка підтверджують переважання бактерій роду *Klebsiella*, що висівалися у дітей групи спостереження з перебігом позагоспітальної бактеріальної пневмонії.

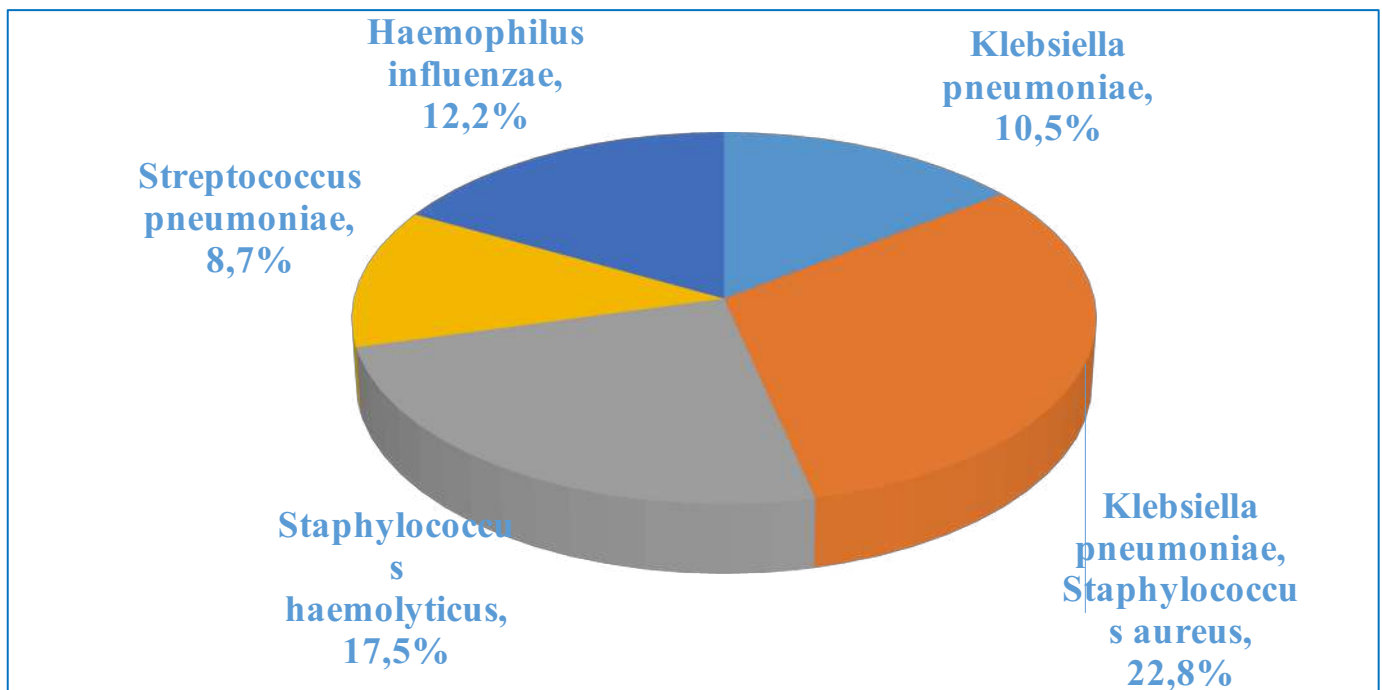


Рис. 3.3. Структура основних бактеріальних мікроорганізмів (%), висіяних з орофарингеального мазка у дітей II клінічної групи

Залежно від перебігу захворювання на момент поступлення до стаціонару тяжкість стану хворих I і II груп порівняння визначалася як середньої тяжкості 75,3% проти 82,4% відповідно, тяжкий стан у 21,5% проти 10,5% випадків, і вкрай тяжкий стан 3,0% проти 5,2% випадків відповідно ($p_{\phi} > 0,05$). У переважної більшості дітей I (89,3%) та II (89,5%) клінічної групи відмічався ускладнений перебіг основного захворювання, здебільшого ДН I ступеня – 32,3% проти 49,1% ($p_{\phi} < 0,05$) та ДН II ступеня – 38,4% проти 24,5% відповідно, $p_{\phi} < 0,05$. Слід зазначити, що тяжкість стану на момент госпіталізації у хворих I клінічної групи мала достовірний позитивний кореляційний зв'язок із наявними ускладненнями основного захворювання ($r = 0,44$, $p = 0,01$).

При поступленні в педіатричну клініку найчастіше діти скаржилися на підвищення температури тіла - 87,6% для хворих I клінічної групи та 87,7% у хворих групи порівняння, при цьому підвищена фебрильна температурна реакція відмічалася й на догоспітальному етапі, яка турбувала хворих I клінічної групи $3,8 \pm 0,3$ дні (95% ДІ:

3,2-4,4) із ступенем підвищення температури тіла до $38,5 \pm 0,09^\circ\text{C}$ (95% ДІ: 38,3-38,7), для хворих II клінічної групи $2,5 \pm 0,1$ дні (95% ДІ: 2,2-2,9) та $38,2 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (95% ДІ: 38,0-38,4) відповідно. На початку стаціонарного лікування епізоди підвищеної температури ще турбували хворих $2,4 \pm 0,2$ дні (95% ДІ: 1,9-2,8) у I клінічній групі та $3,0 \pm 0,4$ дні (95% ДІ: 2,1-3,8) у хворих II групи (Рис. 3.4).

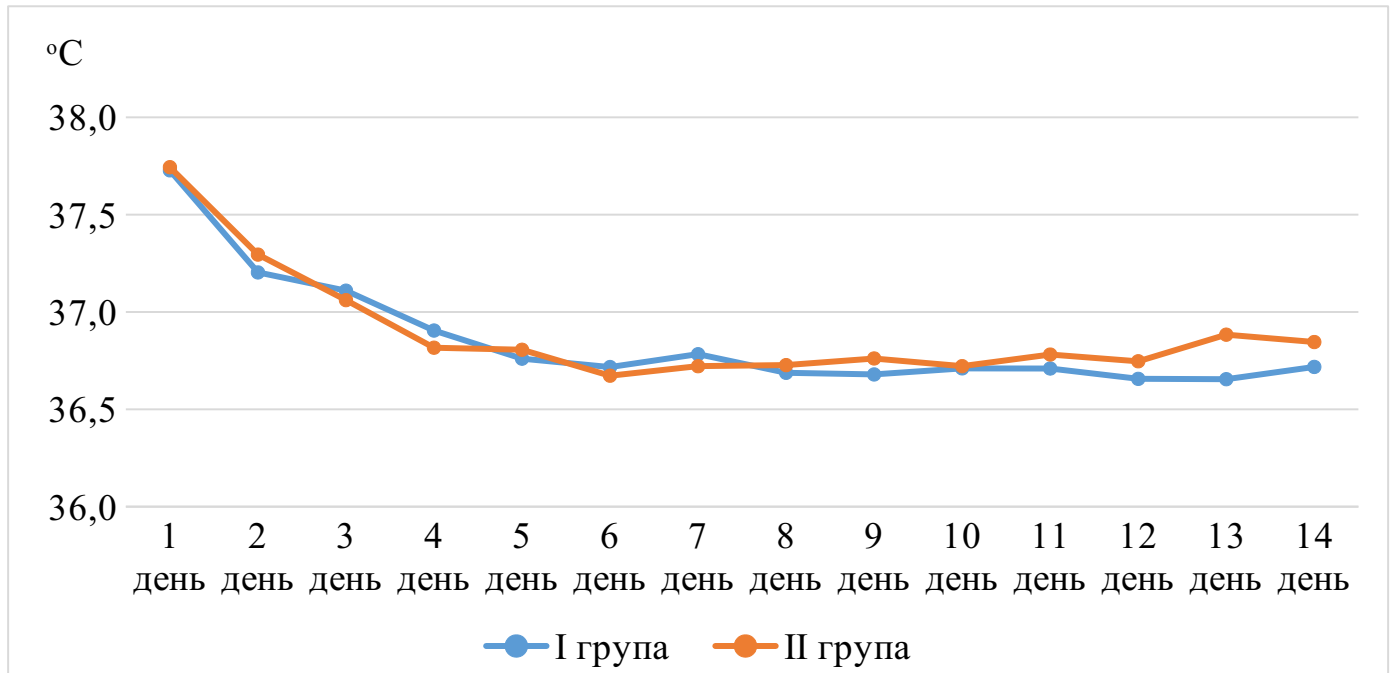


Рис. 3.4. Динаміка температурної реакції під час стаціонарного лікування у дітей груп порівняння

У таблиці 3.1 наведено клінічні прояви захворювання у обстежених дітей. Варто відмітити, що в обох клінічних групах переважав змішаний вид задишки – 46,1% у хворих I клінічної групи та 45,6% у дітей II групи ($p_\phi > 0,05$), хоча інспіраторний вид задишки у пацієнтів I клінічної групи відмічався у 13,8% проти жодного випадку в II групі, $p_\phi < 0,05$.

Таблиця 3.1

Провідні клінічні ознаки хвороби в обстежених дітей на момент ушпиталення до дитячої лікарні

Клінічні ознаки	I група (n-65)	II група (n-57)	Pφ, t
-----------------	----------------	-----------------	-------

	Кількість дітей	%	Кількість дітей	%	
Підвищення температури тіла	57	87,6	50	87,7	>0,05
Загальна слабкість	60	92,3	49	85,9	>0,05
Зниження апетиту	47	72,3	36	63,1	>0,05
Біль голови	35	53,8	12	21,0	<0,05
Міалгії	44	67,6	6	10,5	<0,05
Атралгії	22	33,8	1	1,7	<0,05
Втрата смаку	16	24,6	1	1,7	>0,05
Втрата нюху	16	24,6	1	1,7	>0,05
Пришвидшене серцебиття	39	60,0	44	77,1	>0,05
Пришвидшене дихання	39	60,0	45	78,9	<0,05
Кашель	54	83,0	44	77,1	>0,05
Задишка	40	61,5	35	61,4	>0,05
Задишка змішаного типу	30	46,1	26	45,6	>0,05
Аускультативно ослаблення диханн	53	81,5	31	54,3	<0,05
Зниження SpO₂ < 92%	26	39,7	9	15,5	>0,05
Інтоксикаційний синдром	32	49,2	22	38,5	>0,05

* Примітка. Pt – критерій Стьюдента

Разом із тим, виявлено, що ризик наявності пневмонії вірусного генезу порівняно до групи порівняно, значно зростає за наявності таких клінічних маркерів, як головний біль у 4,3 рази (RR-1,9, AR-0,3, LR⁺-2,5, LR⁻-0,5, PV⁺-71,9%, PV⁻-63,1%), міалгії в 17,7 рази (RR-3,2, AR-0,5, LR⁺-6,4, LR⁻-0,3, PV⁺-86,5%, PV⁻-73,4%) та атралгії в 29,5 рази (RR-2,3, AR-0,5, LR⁺-19,8, LR⁻-0,6, PV⁺-95,2%, PV⁻-59,7%).

Під час стаціонарного лікування поступовий регрес провідних клінічних проявів відмічався на 4-5 день проведеного лікування. Так, пацієнти I та II груп перестали скаржитися на загальну слабкість у середньому на 5,8±0,3 день (95% ДІ: 5,1-6,4) проти 6,0±0,5 дня у хворих II групи (95% ДІ: 5,0-7,0) відповідно, на головний біль на 3,1±0,3

день (95% ДІ: 2,5-3,8) проти $4,1 \pm 1,5$ дня (95% ДІ: 0,1-8,2), на міалгію на $5,4 \pm 0,3$ день (95% ДІ: 4,6-6,1) проти $4,1 \pm 0,8$ дня (95% ДІ: 2,1-6,1), на пришвидшене серцебиття на $3,6 \pm 0,2$ день (95% ДІ: 3,1-4,1) проти $5,0 \pm 0,5$ дня (95% ДІ: 3,8-6,1), на пришвидшене дихання на $3,4 \pm 0,2$ день (95% ДІ: 2,9-4,0) проти $4,5 \pm 0,5$ дня (95% ДІ: 3,4-5,6), на кашель $7,2 \pm 0,3$ день (95% ДІ: 6,5-7,9) проти $6,0 \pm 0,3$ дня (95% ДІ: 5,3-6,7).

Фізикальне обстеження виявило аускультативні феномени у вигляді локального ослаблення дихання у 81,5% випадків для хворих І групи та 54,3% у хворих групи порівняння, $p < 0,05$. Так, наявність аускультативних ознак ослаблення дихання у хворих збільшувало шанси розвитку пневмонії вірусного генезу в 3,7 рази (RR-2,0, AR-0,3, LR⁺-1,5, LR⁻-0,4, PV⁺-60,0%, PV⁻-71,1%). Звертають на себе увагу збереження клінічної симптоматики у хворих І клінічної групи при отриманні негативного результату повторного ПЛР-тесту на виявлення вірусу SARS-CoV-2 на $14,7 \pm 0,5$ день (95% ДІ: 13,6-15,8) від початку захворювання, що відмічалось у 13,8% спостережень.

Таким чином, не зважаючи на наявність ряду спільних клінічних ознак у пневмонії вірусного та бактеріального генезу, групи дітей із відмінними верифікованими збудниками запального процесу легеневої паренхіми за результатами лабораторного дослідження мали певні переважаючі клінічні прояви. Зокрема, відмічався відносно легший перебіг захворювання для хворих ІІ клінічної групи, так як 50,7% випадків хворих І клінічної групи й лише 29,9% дітей ІІ групи при надходженні до стаціонару первинно госпіталізувалися до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, оскільки потребували протезування респіраторної функції, корекції водно-електролітного балансу та/або підтримки гемодинаміки. Також за вірусної етіології запалення легень частіше реєструвалися фізикальні феномени ослабленого дихання, що збільшує шанси розвитку даної події в 3,7 рази. Водночас, ризик наявності інфільтративно-запального процесу в альвеолярній тканині вірусного генезу зростав у 4,3 рази за наявності таких клінічних маркерів як головний біль, у 17,7 разів при скаргах на міалгію та у 29,5 разу за наявності скарг на атралгію.

3.3 Клінічні особливості перебігу пневмонії у дітей різних вікових груп

Перебіг гострого інфекційно-запального процесу в паренхімі легень виступає стресовим чинником для організму, оскільки наявність інфільтративних змін у легеневій тканині супроводжується порушенням вентиляції легень, транспорту кисню через альвеолярно-гемічний бар'єр, перфузії газів та як наслідок порушення тканинного дихання. Проте окремі проведені дослідження засвідчують ряд факторів, які за певних умов виступають тригерами в переобтяжуванні розвитку пневмонії у дітей [174], одним із яких виступають вікові особливості. З метою виявлення можливих ризиків тяжкого перебігу пневмонії у дітей, нами проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження хворих клінічних груп із урахуванням вікових особливостей.

Відповідно до поставленої мети в умовах інфекційного корпусу ОКНП «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці обстежено 122 дитини, хворих на пневмонію. З метою об'єктивізації отриманих даних, дослідна група дітей була поділена на 3 підгрупи, відповідно до їх вікової структури. До першої підгрупи А увійшли діти групи спостереження до 6-ти років (середній вік дітей склав $3,2 \pm 0,4$ років), другу підгрупу Б формували діти від 6-ти до 12-ти років (середній вік хворих склав $9,5 \pm 0,2$ років) та до третьої підгрупи В увійшли діти вікової категорії від 12-ти до 18-ти років (середній вік дітей склав $10,0 \pm 0,1$ років), $p < 0,05$. Таким чином, за результатами популяційної епідеміологічної характеристики суттєвих відмінностей за віком, статтю та місцем проживання між групами спостереження виявлено не було (таб. 3.2).

Таблиця 3.2

Загальна характеристика дітей груп порівняння

Клінічна група	К-сть хворих	Частота випадків, %		Вік (роки)
		Хлопчики	Мешканці сільської місцевості	
Діти ≤ 6 років, підгрупа А	33	33,3	72,7	$3,2 \pm 0,4$
Діти $> 6 - \leq 12$ років,	39	51,2	61,5	$9,5 \pm 0,2$

підгрупа Б				
Діти > 12 років, підгрупа В	50	70,0	68,0	10,0±0,1
Рф, t		I:II<0,05	>0,05	<0,05

* Примітка. Р_t – критерій Стюдента

Відповідно до даних літературних джерел, інфекційні захворювання матері під час вагітності призводить до тривалої антигенної стимуляції імунної системи плода, що призводить до порушення цілком відповідної імунної відповіді новонародженого, а одним зі значущих проявів функціональної неповноцінності імунної системи у дітей є обтяжений перинатальний анамнез [175]. Виходячи з цього, з метою визначення тригерних чинників, що впливають на виникнення пневмонії у дітей різних вікових категорій, нами проведено аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів, соматичної та акушерсько-гінекологічної патології у матерів дітей, включених у дослідження.

За віковою структурою батьків дітей груп порівняння достовірних ризиків не виявлено, так як батьки дітей відповідали репродуктивному віку. Зокрема, середній вік матерів на час проведення дослідження становив для хворих підгрупи А 27,3±1,0 років (95% ДІ: 25,5-29,7), підгрупи Б 36,3±0,9 років (95% ДІ: 34,3-38,3) та для підгрупи В 40,4±0,8 років (95% ДІ: 38,7-42,1). Водночас, середній вік батьків під час проведення дослідження для підгрупи А становив 32,0±1,1 років (95% ДІ: 29,7-34,4), підгрупи Б 38,9±1,1 років (95% ДІ: 36,4-41,3) та для підгрупи В 43,8±0,9 років (95% ДІ: 41,9-45,8).

Для значної частки матерів дітей клінічних підгруп А, Б та В (57,5%, 54,4% і 58,0% відповідно) народжена дитина була первістком та мало не в кожній четвертій матері, дитина була народжена від другої вагітності (30,3%, 28,2% та 28,0% відповідно для підгруп А, Б і В). У більшості матерів дітей груп порівняння перебіг вагітності та пологів був неускладнений (75,7% та 69,6% проти 92,3% та 79,4%, та 82,0% та 82,0% випадків у матерів дітей підгруп А, Б і В років відповідно, $p > 0,05$).

Здебільшого діти клінічних груп народилися доношеними, для яких термін гестацій внутрішньо-утробного розвитку відповідав ≥ 37 - ≤ 41 тижнів (78,6% для хворих підгрупи А та 92,1% проти 88,0% випадків для представників підгрупи Б і В відповідно), а лише 18,1% дітей клінічної підгрупи А проти 2,5% та 4,0% дітей підгрупи Б і В народилися недоношеними, $p_{\phi} > 0,05$.

У середньому маса тіла дітей при народженні у підгрупі А становила $2867,3 \pm 149,7$ г (95% ДІ: 2561,9-3171,7), для хворих підгрупи Б - $3287,2 \pm 56,3$ г (95% ДІ: 3173,0-3401,5), а для дітей підгрупи В - $3313,4 \pm 53,9$ г (95% ДІ: 3204,5-3422,4), що відповідає задовільній масі тіла доношеної новонародженої дитини ($p > 0,05$). Натомість, маса тіла новонароджених ≥ 1480 г, але менше 2500 г зустрічалася у 36,1% випадів для дітей підгрупи А та 2,5% у хворих підгрупи Б, проти жодного такого випадку у новонароджених підгрупи В, $p_{\phi} < 0,05$, що асоціює з підвищеним шансом розвитку пневмонії за умови наявних сприяючих факторів у дітей підгрупи А: OR = 22,0 (95% ДІ: 5,8 – 82,4), RR = 14,4, AR = 0,3 при відношенні правдоподібності 2,3, специфічності 60,4% та чутливості - 93,5%. Отримані результати дослідження також підтверджують дані літературних джерел, які вказують на те, що низька маса тіла при народженні за певних обставин може асоціюватися із підвищеним ризиком розвитку в подальшому пневмонії у дітей при інфекційно-запальному процесі [172].

Визначення неонатальних факторів ризику у новонароджених груп порівняння демонструвало, що значна частка обстежених дітей не мали обтяженого неонатального анамнезу. Проте для 36,3% дітей підгрупи А та 8,0% хворих підгрупи В, неонатальний період супроводжувався перебігом патологічного стану, що не відмічався в жодному випадку для дітей підгрупи Б. Зокрема, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія зустрічалася у 27,2% випадків у хворих підгрупи А та у 2,0% випадків для дітей підгрупи В, епілептична енцефалопатія спостерігалася у 6,0% та 2,0% випадків для представників підгрупи А та В відповідно. Ще у 3,0% дітей підгрупи А пневмонія перебігала на тлі вродженої вади розвитку (тетрада Фалло), а 2,0% дітей підгрупи В у

ранньому неонатальному віці хворіли на дакріоцистит та 4,0% пацієнтів цієї ж підгрупи мали наслідки перенесеного гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи різного ступеня вираженості.

При з'ясуванні впливу неімунних неспецифічних факторів захисту на організм дітей груп порівняння, що могли виступати на стан імунної системи, як захисного бар'єру від чужорідних інфекційних агентів встановлено, що всі діти груп порівняння перебували на природньому вигодовуванні, проте хворі підгрупи А перебували на грудному харчуванні значно менше порівняно із дітьми підгрупи Б та В. Так, діти підгрупи А перебували на природньому вигодовуванні $7,4 \pm 1,0$ міс. (95% ДІ: 5,3-9,4), підгрупи Б $11,3 \pm 0,9$ міс. (95% ДІ: 9,3-13,3) та підгрупи В $13,6 \pm 2,7$ міс. (95% ДІ: 8,0-19,3), $p_{A:B, B} < 0,05$. Серед обстежуваних хворих підгрупи Б і В років не виявлено достовірної різниці тривалості перебування на грудному вигодовуванні, $p > 0,05$.

Значна частка дітей груп порівняння в анамнезі хворіли на гострі респіраторні захворювання. Зокрема, превалюючими перенесеними нозологіями у дітей групи спостереження були гострі респіраторні вірусні інфекції, що зустрічалися в 42,2%, 64,1% та 70,0% випадків для хворих підгрупи А, Б і В років відповідно. Натомість для кожної четвертої дитини (24,2%) підгрупи А даний епізод пневмонії був повторним і лише у 9,0% для хворих підгрупи А та 10,2% випадків у дітей підгрупи Б в анамнезі відмічався перенесений гострий бронхіт. Не встановлено розбіжності за частотою гострих респіраторних вірусних інфекцій в анамнезі пацієнтів клінічних груп порівняння, оскільки кількість епізодів на рік гострих респіраторних захворювань вірусної етіології для хворих підгрупи А становила $2,3 \pm 0,1$ раз (95% ДІ: 1,9-2,7), підгрупи Б - $2,5 \pm 0,1$ раз (95% ДІ: 2,1-2,8) та підгрупи В - $2,1 \pm 0,1$ раз (95% ДІ: 1,9-2,4), $p > 0,05$.

У лівової частини обстежених дітей епідеміологічний анамнез залишався нез'ясованим (63,6% проти 46,1% та 56,0% у хворих підгрупи А, Б і В років

відповідно). Проте, приблизно кожна четверта дитина (33,3%) підгрупи Б та 36,0 % хворих підгрупи В мали обтяжений епідеміологічний анамнез у родині.

Зазвичай госпіталізація дітей до стаціонару відбувалася у середньому від початку захворювання для хворих підгрупи А на $4,4 \pm 1,0$ день (95% ДІ: 2,3-6,5), на $5,6 \pm 0,5$ день (95% ДІ: 4,4-6,8) для дітей підгрупи Б та на $5,4 \pm 0,4$ день (95% ДІ: 4,5-6,2) для хворих підгрупи В, що вірогідно не відрізнялося, $p > 0,05$. Здебільшого діти груп порівняння госпіталізувалися до стаціонару за направленням лікаря первинної медико-санітарної допомоги (51,5% проти 66,6% та 54,0% для хворих підгрупи А, Б і В відповідно). І лише незначна кількість хворих у зв'язку із різким погіршенням стану ушпиталювалися до педіатричної клініки за участю центру екстреної (швидкої) медичної допомоги (21,2% проти 5,1% і 18,0% для хворих підгрупи А, Б і В відповідно).

У зв'язку із необхідністю проведення протезування респіраторної функції, що обумовлено дихальними розладами, чимала кількість хворих первинно госпіталізовувалися у інфекційне відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Так, потреба налагодженої дихальної підтримки спостерігалася у 39,3% випадків для хворих підгрупи А, 43,5% у дітей підгрупи Б та 36,0% випадків для хворих підгрупи В, $p_{\phi} > 0,05$.

Переважає більшість дітей підгрупи А, Б і В при поступленні у стаціонар скаржилися на підвищення температури тіла (78,7% проти 89,7% та 92,0%). Прояви фебрильної реакції відмічалися вдома у хворих підгрупи А у середньому $2,3 \pm 0,1$ дні (95% ДІ: 1,9-2,7), підгрупи Б - $3,8 \pm 0,4$ дні (95% ДІ: 3,0-4,7) та підгрупи В - $3,2 \pm 0,2$ дні (95% ДІ: 2,8-3,7). Разом із тим, діти підгрупи Б та В скаржилися на головний біль (51,2% та 44,0%), міалгію (56,4% та 44,0%), закладеність носа (41,0% та 33,0%), чого об'єктивно виразити не могли у спілкуванні діти підгрупи А у зв'язку із віковими особливостями розвитку цього періоду. Варто відмітити, що додатковими скаргами дітей підгрупи В були атралгія (26,0%), втрата смаку (22,0%) та нюху (22,0%).

При первинному обстеженні дітей клінічних груп порівняння провідним фізикальним обстеженням при ураженні легеневої паренхіми виступала непрям аускультация, під час якої реєструвалися аускультативні феномени у вигляді ослаблення дихання у 45,4% проти 74,3% та 80,0%, для хворих підгрупи А, Б і В відповідно, $p_{\phi \text{ А:Б, В}} < 0,05$. Застосування неінвазивних методів з метою оцінки газообмінної функції легень при інфільтративно-запальному процесі в легеневій паренхімі за даними пульсоксиметрії продемонструвало зниження насичення кисню капілярної крові $\leq 92\%$ у 36,1% проти 28,0% та 24,0%, для хворих підгрупи А, Б і В відповідно.

На стаціонарному етапі регрес провідних клінічних симптомів для більшості дітей підгруп порівняння А, Б і В відмічався для загальної слабкості на $7,3 \pm 0,8$ день (95% ДІ: 5,6-9,0) проти $5,4 \pm 0,3$ день (95% ДІ: 4,8-6,1) і $5,3 \pm 0,3$ день (95% ДІ: 4,6-6,0), зниження апетиту на $7,3 \pm 0,8$ день (95% ДІ: 5,6-9,1) проти $4,6 \pm 0,3$ день (95% ДІ: 3,8-5,3) і $4,4 \pm 0,3$ день (95% ДІ: 3,6-5,1), змішана задишка на $6,8 \pm 1,1$ день (95% ДІ: 4,5-9,1) проти $3,5 \pm 0,4$ день (95% ДІ: 2,6-4,4) та $3,1 \pm 0,2$ день (95% ДІ: 2,6-3,6) відповідно.

У відповідь на проведену терапію ушпиталених дітей установилася стійка динаміка згасання окремих переважаючих клінічних проявів захворювання у хворих груп порівняння, що представлено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Окремі клінічні ознаки захворювання у дітей клінічних підгруп порівняння на етапі стаціонарного лікування

	Клінічні ознаки, %
--	--------------------

Клінічні групи порівняння	Фебрильна реакція	Загальна слабкість	Зниження апетиту	Пришвидшена ЧСС	Пришвидшена ЧД	Головний біль	Кашель	Змішана задишка	Зниження $SpO_2 \leq 92\%$
3 доба									
Діти ≤ 6 років	0	91,0	81,6	72,7	9,0	69,6	66,6	51,5	18,1
Діти $>6 - \leq 12$ років	10,1	92,1	84,5	58,9	58,9	23,0	97,5	58,9	0
Діти >12 років	13,0	90,0	72,0	64,0	42,0	28,0	90,0	42,0	4,0
6 доба									
Діти ≤ 6 років	0	48,5	39,2	33,3	3,0	30,3	45,2	27,2	15,1
Діти $>6 - \leq 12$ років	0	46,1	23,0	10,2	7,6	0	76,7	5,1	0
Діти >12 років	0	44,0	16,0	12,0	4,0	0	66,0	2,0	2,0
9 доба									
Діти ≤ 6 років	0	30,2	27,1	27,2	3,0	27,2	6,0	24,2	15,1
Діти $>6 - \leq 12$ років	0	5,1	2,5	5,1	0	0	17,8	5,1	0
Діти >12 років	0	8,0	6,0	2,0	2,0	0	20,0	0	0

Наведені результати у таб. 3.3 співпадають із даними літератури [175] й підтверджують, що діти віком до 5-ти років є групою підвищеного ризику пролонгованого перебігу інфекційно-запального процесу легеневої паренхіми та незалежним фактором ризику тяжкої пневмонії у дітей. Оскільки у пацієнтів підгрупи А порівняно із представниками підгрупи Б та В триваліше та у більшої кількості дітей

утримувалася клінічна симптоматика. Зокрема, у хворих підгрупи А порівняно із дітьми клінічної групи порівняння Б і В триваліше турбували прояви загальної слабкості на 1,9 та 2,0 дня, зниження апетиту на 2,7 та 2,9 дня, пришвидшення серцебиття на 2,7 та 2,6 дня, пришвидшене дихання на 2,6 та 3,1 дня, змішана задишка на 3,3 та 3,7 дня відповідно ($p_{A:B, B<0,05}$), при відсутності фебрильної лихоманки у представників підгрупи А. Що на нашу думку пов'язано з рядом анатомо-фізіологічних особливостей респіраторної та імунної систем дитячого організму віком до 5-ти років, зокрема, зі збагаченням судинної мережі слизової та підслизової оболонки дихальних шляхів, що підвищує схильність до розвитку набряку слизового шару, зменшенням просвіту повітроносних шляхів та схильності до бронхо-обструктивного синдрому, пригніченням муко-циліарного кліренсу. Наявність 4-х критичних періодів становлення імунної системи, що супроводжується слабкою резистентністю до інфекційних патогенів, недосконалістю факторів неспецифічної резистентності, незавершеність фагоцитозу й схильністю до генералізації гнійно-запальних процесів тощо [176].

У значної частки дітей підгруп порівняння у перші дні стаціонарного лункування фізикальне обстеження виявило аускультативні феномени у вигляді локального ослаблення дихання в 36,3% проти 25,6% та 38,0% випадків для хворих підгрупи А, Б і В відповідно. Однак при поєднанні фізикальних даних локального ослаблення дихання із ослабленням дихання та появою сухих та вологих хрипів, дані аускультативні зміни спостерігалися у 75,% проти 89,7% та 90,0% випадків у дітей підгрупи А, Б і В відповідно (таб. 3.4).

Таблиця 3.4

Деякі фізикальні ознаки захворювання у дітей клінічних груп порівняння на етапі стаціонарного лікування

Фізикальні ознаки, %

Клінічні групи порівняння	Провідні вологі хрипи	Сухі, свистячі хрипи	Ослаблення дихання	Локальні дрібнопухирчасті вологі хрипи	Вологі дифузні хрипи	Сухі та вологі хрипи	Ослаблення дихання, сухі та вологі хрипи
3 доба							
Діти ≤6 років	9,0	3,0	36,3	6,0	0	3,0	39,3
Діти >6 - ≤12 років	5,1	0	25,6	2,5	0	0	64,1
Діти >12 років	0	2,0	38,0	4,0	4,0	0	52,0
6 доба							
Діти ≤6 років	27,2	0	21,2	9,0	0	6,0	15,1
Діти >6 - ≤12 років	10,2	0	7,6	28,2	0	2,5	35,8
Діти >12 років	16,0	0	18,0	14,0	4,0	6,0	28,0
9 доба							
Діти ≤6 років	21,2	0	21,2	6,0	0	0	3,0
Діти >6 - ≤12 років	28,2	0	2,5	7,6	0	0	10,2
Діти >12 років	26,0	0	4,0	18,0	2,0	0	4,0

Проте, приблизно на 9-й день перебування у стаціонарі відповіддю на проведене лікування була зміна аускультативних шуми в легеневій паренхімі на провідні вологі хрипи, що реєструвалося мало не в кожній четвертій дитини (21,2% проти 28,2% та 26,0%, для хворих підгрупи А, Б і В відповідно), рис. 3.5.

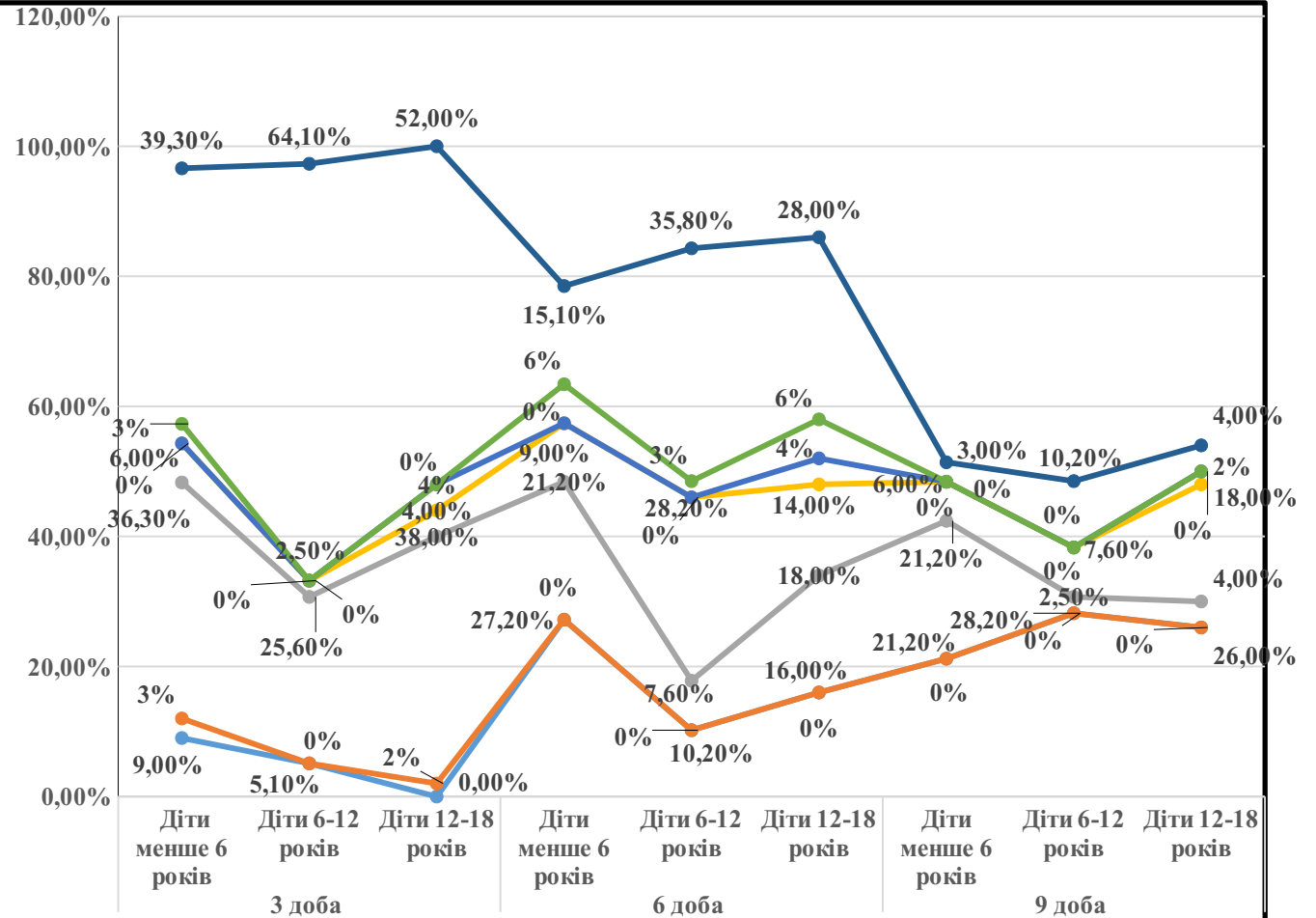


Рис. 3.5 Фізикальні зміни легеневої паренхіми у хворих груп порівняння

Звертають на себе увагу триваліше збереження інфільтративно-запального процесу в альвеолярній тканині у хворих клінічної підгрупи А порівняно із дітьми підгрупи Б та В, у яких на 9-й день стаціонарного лікування у більшій мірі реєструвалися фізикальні ознаки розрешення запального процесу в легеневій паренхімі, оскільки локальне ослаблення дихання реєструвалося у 21,2% проти 2,5% та 4,0% випадків для хворих підгрупи А, Б і В відповідно ($p_{\text{А:Б,В}} < 0,05$), що співставляється із клініко-інструментальними даними у хворих груп порівняння (таб. 3.3).

Отже, представлений аналіз поглибленого клінічного порівняння дітей різних вікових груп із позагоспітальною пневмонією підтверджує, що вікові особливості у дітей за певних умов можуть виступати додатковим чинником тяжкого перебігу пневмонії у дітей.

Наведені дані дозволили також виявити ряд наявних предикторів і відмінних клінічних особливостей в перебігу пневмонії у дітей різної вікової категорії. Зокрема, діти до 6-ти років мали ряд перинатальних факторів, що за певних умов можуть виступати обтяжуючими чинниками у розвитку пневмонії. Так, у 18,1% дітей клінічної підгрупи А, що на 15,6% та 14,1% більше порівняно із хворими підгрупи Б та В були народженими недоношеними з терміном внутрішньо-утробного гестаційного розвитку $\geq 34 - \leq 36$ тижнів. Також маса тіла новонароджених ≥ 1480 г, але < 2500 г зустрічалася у 36,1% випадків для дітей підгрупи А і лише у 2,5% випадків у хворих підгрупи Б, проти жодного такого випадку у новонароджених підгрупи В ($p_{\phi} < 0,05$), що збільшувало шанси розвитку пневмонії у дітей підгрупи А у 22,0 рази.

Окрім вище зазначених чинників, у 36,3% дітей підгрупи А виявлено декілька захворювань, що розвинулися в неонатальному періоді, які також можуть виступати обтяжуючими чинниками в розвитку пневмонії. Зокрема, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія зустрічалася у 27,2% випадків у хворих підгрупи А та у 2,0% випадків для дітей підгрупи В, епілептична енцефалопатія спостерігалася у 6,0% та 2,0% випадків для представників підгрупи А та В відповідно. Ще у 3,0% дітей підгрупи А пневмонія перебігала на тлі вродженої вади розвитку (тетрада Фалло).

Варто відмітити, що для хворих підгрупи А виявлено неімунні неспецифічні фактори ризику, вплив яких на організм дітей груп порівняння може впливати на стан імунної системи, як захисного бар'єру від чужорідних інфекційних агентів. Так, встановлено що хворі підгрупи А перебували на грудному харчуванні значно менше порівняно із дітьми підгрупи Б та В. Зокрема, діти підгрупи А перебували на природньому вигодовуванні $7,4 \pm 1,0$ міс. (95% ДІ: 5,3-9,4), підгрупи Б - $11,3 \pm 0,9$ міс. (95% ДІ: 9,3-13,3) та підгрупи В - $13,6 \pm 2,7$ міс. (95% ДІ: 8,0-19,3), $p_{A:B, B} < 0,05$.

Також, варто зауважити що кожна четверта дитина (24,2%) підгрупи А мала обтяжений інфекційний анамнез зі сторони респіраторної системи, оскільки даний епізод пневмонії був повторним.

На відміну від дітей шкільного віку, у дітей до 6-ти років зустрічався пролонгованіший перебіг інфекційно-запального процесу легеневої паренхіми. Оскільки у пацієнтів підгрупи А порівняно із представниками підгрупи Б та В триваліше та в більшій кількості дітей утримувалася клінічна симптоматика. Зокрема, у хворих підгрупи А порівняно із дітьми клінічних підгруп Б і В триваліше турбували прояви загальної слабкості на 1,9 та 2,0 дня, зниження апетиту на 2,7 та 2,9 дня, пришвидшення серцебиття на 2,7 та 2,6 дня, пришвидшене дихання на 2,6 та 3,1 дня, змішана задишка на 3,3 та 3,7 дня відповідно ($p_{A:B, B} < 0,05$) за відсутності фебрильної лихоманки у представників підгрупи А. Також, за даними фізикального обстеження у дітей до 6-ти років триваліше та в більшій кількості зустрічалося локальне ослаблення дихання, що реєструвалося у 21,2% проти 2,5% та 4,0% випадків для хворих підгрупи А, Б і В відповідно.

Представлені результати не виявили статистично-значимої вірогідної розбіжності між дослідними групами порівняння, проте дають можливість встановити ряд чинників ризику в прогнозуванні тяжкого перебігу пневмонії у дітей при формуванні прогностичної шкали та вирішенні індивідуалізованого підходу до проведеного лікування.

3.4 Клінічна характеристика позагоспітальної пневмонії у дітей залежно від ступеня тяжкості перебігу інфекційно-запального ураження легеневої паренхіми

Оцінка лікарем виразності респіраторних симптомів у хворих на пневмонію є зазвичай першочерговою й виступає вирішальним фактором у визначенні ступеня тяжкості інфекційно-запального процесу в паренхімі. Хоча наявність у хворих гіпоксемії (насиченість киснем $\leq 96\%$) і клінічних ознак, перед усім тахіпное, є ознаками, найбільш пов'язаними з позалікарняною пневмонією, існує ті чи інші симптоми, що виступають провісниками можливого тяжкого, а в окремих випадках ускладненого перебігу пневмонії. Зокрема, відмова від пиття та/або їжі, блювота, судоми, втягування нижньої частини грудної клітки, центральний ціаноз, млявість, розширення крил носа та насичення киснем $\leq 90\%$ є предикторами тяжкого перебігу пневмонії й можуть використовуватися як індикатори щодо індивідуалізованого підходу до стартового комплексу терапевтичної тактики з метою запобігання небажаних ускладнень чи летальності [2, 177-178].

В умовах інфекційного відділення ОКНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» у м. Чернівці методом простої випадкової вибірки за методикою «дослід-контроль» комплексно обстежено 122 дитини, хворих на пневмонію. Втілюючи поставлену мету та керуючись клінічною настановою, заснованою на доказах [147], а також розроблену констиляційну клініко-анамнестичну та лабораторно-інструментальну оціночну шкалу прогнозування ризику тяжкого перебігу пневмонії у дітей, в поєднанні зі створеним клініко-діагностичним алгоритмом верифікації ступеня тяжкості, маршрутизації та індивідуалізованим алгоритмом надання медичної допомоги пацієнтам дитячого віку з інфекційно-запальним ураженням легень, діти клінічної групи були поділені на дві клінічні групи порівняння, зокрема 89 дітей (І клінічна підгрупа Г), хворих на нетяжку позагоспітальну пневмонію та 33 дитини (ІІ клінічна підгрупа Д) із діагнозом тяжкої форми позагоспітальної пневмонії.

При оцінці ступеня тяжкості перебігу пневмонії у дітей підгруп порівняння, вагомими клінічними ознаками виступали оцінка частоти дихання, участі додаткової

мускулатури в акті дихання (розширення крил носа, втягіння надключичних та підключичних ділянок, ретракція міжреберних проміжків грудної клітки), а також наявність «загрозливих симптомів» таких, як порушення свідомості, погіршення клінічного стану хворого, відмова від їжі та пиття, сонливість, поява виснаження об'єму рідини організму та церебральних судом. Зазначені ознаки оцінки клінічної тяжкості перебігу інфекційно-запального ураження альвеолярної тканини у дітей співставлялися із класифікацією 2014 року оцінки ступеня тяжкості та лікування пневмонії у дітей, рекомендованою ВООЗ [147, 179].

Середній вік дітей підгруп порівняння становив $10,6 \pm 0,4$ роки (95% ДІ: 9,6-11,5), та $8,8 \pm 1,0$ роки (95% ДІ: 6,6-11,0) для хворих Г і Д підгруп відповідно, $p > 0,05$. Частка хлопчиків виявилася дещо більшою в обох підгрупах – 51,6% проти 60,6% для хворих І та ІІ груп відповідно. Переважання хлопчиків серед обстежених дітей підтверджується даними літературних джерел і пояснюється гендерними відмінностями анатомо-фізіологічних особливостей респіраторної системи у дітей, передусім відносно вузькими дихальними шляхами у хлопчиків стосовно даних показників у дівчаток [180].

Значна частка обстежених дітей були мешканцями сільської місцевості. Так, частка жителів сіл для хворих І клінічної групи становила 71,9%, а для хворих ІІ групи порівняння – 54,5%, $p < 0,05$). Наведений розподіл дітей за місцем проживання імовірно пов'язаний з регіональним розподілом лікувальних закладів охорони здоров'я під час госпіталізації дітей та профільністю Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні.

Більшість обстежених дітей І клінічної групи (62,9%) госпіталізувались за направленням лікаря загальної практики-сімейної медицини чи дільничного педіатра, а батьки лише кожної п'ятої дитини (19,1%) зверталися за медичною допомогою і кожен одинадцятий хворий (8,9%) за участю центру екстреної (швидкої) медичної допомоги. Натомість кожна третя дитина (30,3%) та мало не кожна друга дитина (42,4%) госпіталізувались до лікарні центром екстреної (швидкої) медичної допомоги та за

направленням лікаря загальної практики-сімейної медицини відповідно. Така значна кількість госпіталізованих педіатричною бригадою швидкої медичної допомоги дітей II клінічної групи вірогідно пов'язана з наявністю комплексу «загрозливих симптомів» під час перебігу основного захворювання, що потребувало невідкладної медичної допомоги та ургентної госпіталізації у профільне відділення медичного стаціонару. Підтвердженням вищезазначеного є вибір первинного відділення під час госпіталізації дітей до стаціонару. Так, здебільшого діти підгрупи Д - 26 з 33 дітей (78,8%) у зв'язку з наявністю симптомо-комплексу загрозливих станів первинно госпіталізувалися до інфекційного відділення анестезіології та інтенсивної терапії проти 22 з 89 дітей (24,7%) підгрупи Г, $p < 0,05$. Тривалість ліжко-днів перебування у віддаленні інтенсивної терапії для хворих підгрупи Г становила $1,6 \pm 0,3$ днів (95% ДІ: 0,8-2,3), натомість для хворих підгрупи Д - $8,9 \pm 2,7$ днів (95% ДІ: 3,2-14,6), $p < 0,05$.

Показано, що діти клінічної групи, які потребували первинної госпіталізації до інфекційного відділення анестезіології та інтенсивної терапії, мали підвищений ризик щодо тяжкого перебігу пневмонії, а відносний ризик госпіталізованих дітей до реанімаційного відділення з перебігом тяжкої пневмонії відносно хворих із нетяжким перебігом позагоспітальної пневмонії сягав 3,5 (95% ДІ: 2,4-4,9), $OR = 11,3$ (95% ДІ: 5,9-21,9), $AR = 0,5$ при відношенні правдоподібності позитивного результату 3,1, негативного результату – 0,3, передбачуваний цінності позитивного результату 76,1%, негативного результату – 78,0%, чутливості – 78,8% та специфічності – 75,3%. Разом із тим, діти, що госпіталізувалися до відділення інтенсивної терапії, мали вищі шанси тривалого протезування вітальних функцій, корекції гемодинаміки та водно-електролітного порушення, оскільки наявність тяжкого перебігу пневмонії підвищувала шанси лікування у палаті інтенсивної терапії більше 6-ти днів для групи дітей із тяжкою пневмонією у 93,5 разів (95% ДІ: 11,6-752,9) та характеризувалися передбачуваною цінністю позитивного результату 94,4%, негативного результату – 84,6%, чутливістю – 51,5%, специфічністю – 98,8%, $AR = 0,8$, $RR = 6,1$ (95% ДІ: 0,8-

44,3) при відношенні правдоподібності позитивного результату 45,8 і негативного результату – 0,5.

Здебільшого діти клінічної підгрупи Г ушпиталювалися до стаціонару на $4,6 \pm 0,3$ день (95% ДІ: 4,0-5,2) від початку захворювання та $6,8 \pm 1,0$ день (95% ДІ: 4,6-8,9) для хворих підгрупи Д.

На етапі госпіталізації дітей до лікарні усім хворим проводилися забір назо- та орофарингеального мазка з метою якісного експрес-тестування на виявлення антигену до вірусу SARS-CoV-2 та/або полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскриптазою на виявлення вірусу SARS-CoV-2, результати яких дали змогу розділити верифіковану позагоспітальну пневмонію на COVID⁺ та COVID⁻.

Згідно отриманих результатів лабораторного тестування у хворих підгруп Г і Д позитивні результати ПЛР на виявлення вірусу SARS-CoV-2 у назо- та орофарингеальному мазку виявилися у 43 із 89 дітей (48,3%) проти 20 із 33 дітей (60,6%), ще у 2 дітей (2,2%) клінічної підгрупи Г отримані результати виявилися сумнівними (Рис. 3.6.).

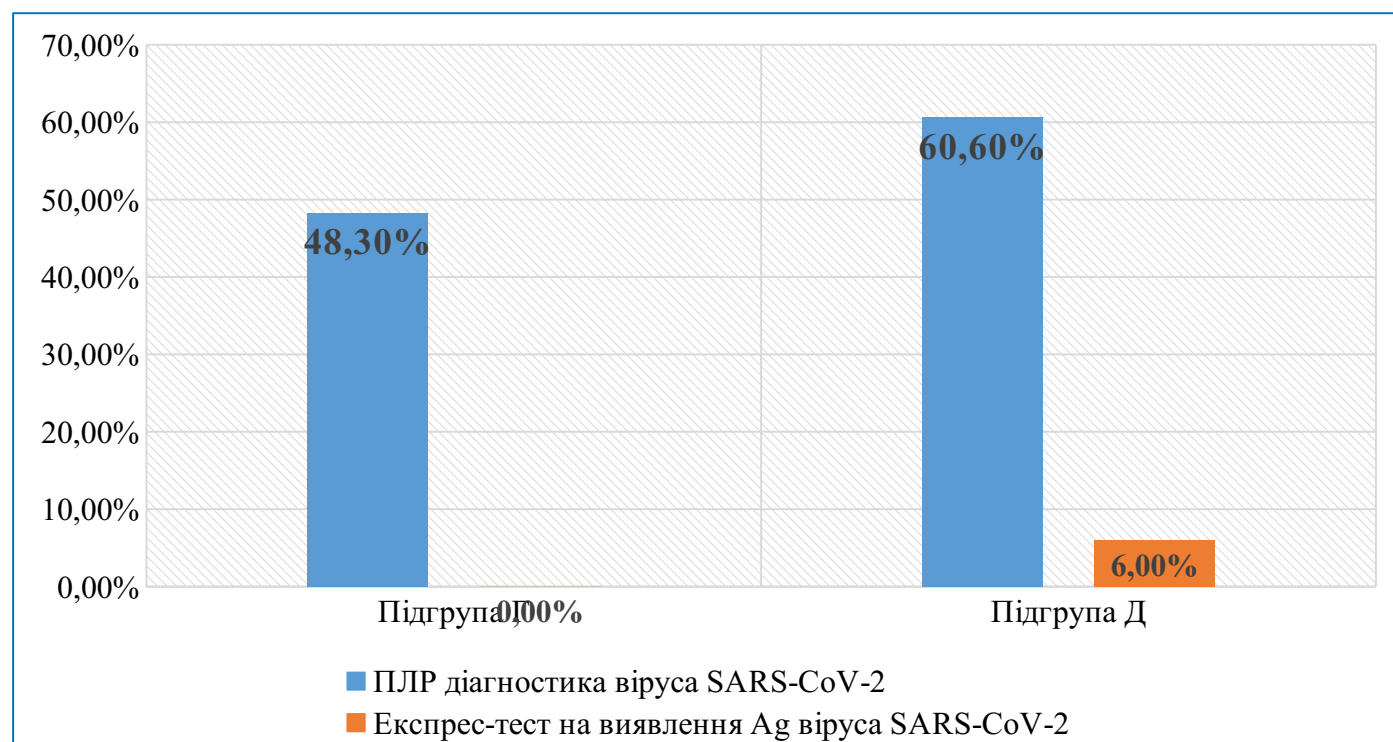


Рис. 3.6. Метод ідентифікації вірусу SARS-CoV-2 у хворих підгруп Г і Д

Менш діагностично цінними виявилися якісні експрес-тестування на виявлення антигену до вірусу SARS-CoV-2, так як позитивні результати експрес-тестування виявилися у 2 із 33 дітей (6,0%) клінічної підгрупи Д проти жодного отриманого позитивного результату у хворих підгрупи Г. Така низка кількість позитивних результатів якісного експрес-тестування на виявлення Ag до вірусу SARS-CoV-2, на нашу думку, можна пов'язати з завершенням фази інтенсивної реплікації вірусу SARS-CoV-2 в епітелій слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [181-182], оскільки пік інтенсивного розмноження вірусу SARS-CoV-2 у верхніх дихальних шляхах припадає на 3-5 день інфікування вірусом, а етап діагностики співпадав із госпіталізацією дітей до стаціонару в середньому на $6,8 \pm 1,0$ день (95% ДІ: 4,6-8,9) від початку захворювання.

Верифікація бактеріального агента у хворих клінічної групи проводилася у відібраних назо- та орофарингеальних мазках. Відповідно до отриманих результатів у хворих із нетяжкою пневмонією здебільшого результати бактеріологічних посівів назофарингеальних мазків виявляли *Klebsiella pneumoniae* – 16,8%, *Staphylococcus aureus* в асоціації з *Escherichia coli* – 10,1% та *Streptococcus pneumoniae* – 10,1%. Дещо рідше висівалася *Klebsiella pneumoniae* в асоціації з *Staphylococcus aureus* та ізолюваний *Enterococcus faecalis* – по 8,9%. Натомість у хворих з тяжкою пневмонією результати посівів назофарингеальних мазків були представлені *Klebsiella pneumoniae* – 21,2% та *Enterococcus faecalis* – 15,1% та дещо рідше зустрічалася *Proteus vulgaris* та *Streptococcus pneumoniae* – по 9,0%, що статистично не відрізнялося, $p > 0,05$.

У той же час у хворих підгрупи Г бактеріологічні посіви орофарингеальних мазках дали можливість ідентифікувати в кожній четвертій дитини *Staphylococcus haemolyticus* – 26,9%, а також *Klebsiella pneumoniae* в асоціації з *Staphylococcus aureus* – 14,6%. Подібними виявилися результати бактеріологічних посівів орофарингеальних мазках і у хворих підгрупи Д, а переважаючими бактеріальними агентами виступали *Staphylococcus haemolyticus* – 24,2% і *Proteus vulgaris* – 9,0%. Варто відмітити, що у дітей із тяжким перебігом позагоспітальної пневмонії частіше зустрічалися патогенні

грамнегативні протеобактерії родини Moraxellaceae – *Acinetobacter baumannii*. Так, *Acinetobacter baumannii* висівався у назофарингеальних мазках в 2 із 33 дітей (6,0%) у хворих підгрупи Д проти жодного випадку у хворих підгрупи Г. У бакпосівах орофарингеальних мазків *Acinetobacter baumannii* виявлялася в 1,1% випадків проти 9,0% хворих підгруп Г і Д відповідно, $p_{\phi} > 0,05$ (Рис. 3.7).

При з'ясуванні репродуктивних факторів у батьків дітей груп спостереження, загрозливих чинників виявлено не було. Оскільки вік матерів дітей підгруп Г і Д на момент обстеження дітей становив $35,7 \pm 0,7$ років (95% ДІ: 34,2-37,3) та $32,1 \pm 2,1$ років (95% ДІ: 27,7-36,5) відповідно, $p > 0,05$. Також не виявлено відхилень у репродуктивному віці й у батьків дітей, оскільки середні показники віку батька під час обстеження дітей складав $38,5 \pm 0,8$ років (95% ДІ: 36,8-40,2) і $38,6 \pm 2,8$ років (95% ДІ: 32,3-44,9) для хворих підгруп Г і Д відповідно, $p > 0,05$.

Здебільшого діти груп порівняння народжувалися від $1,6 \pm 0,1$ вагітності (95% ДІ: 1,3-1,9) та $1,4 \pm 0,1$ вагітності (95% ДІ: 1,2-1,7), $1,5 \pm 0,1$ пологів (95% ДІ: 1,2-1,8) і $1,4 \pm 0,1$ пологів (95% ДІ: 1,2-1,7) у пацієнтів підгруп порівняння відповідно, $p > 0,05$. В основному діти народилися шляхом фізіологічних пологів – 78,6% проти 75,7% для хворих підгруп Г і Д відповідно, а лише 15,6% та 18,1% дітей відповідно у зв'язку із наявністю ускладнень під час пологів народилися шляхом кесаревого розтину, $p_{\phi} > 0,05$.

Середня маса тіла дітей при народженні у хворих підгрупи Г становила $3283,3 \pm 49,9$ г (95% ДІ: 3183,9-3382,7), а для хворих підгрупи Д – $2887,6 \pm 135,8$ г (95% ДІ: 2609,8-3165,5), що відповідає задовільній масі тіла доношеної новонародженої дитини. Натомість, серед новонароджених дітей клінічної підгрупи Д кожна четверта дитина (27,2%) народжувалася із низькою масою тіла (< 2500 г) проти 2,2% таких дітей у підгрупі Г, $p_{\phi} < 0,05$. Низька маса тіла при народженні підвищувала відносний ризик мати тяжку позагоспітальну пневмонію у хворих підгрупи Д за наявності сприяючих факторів у 2,1 разу (95% ДІ: 0,5-8,3) порівняно із хворими з

нетяжкою пневмонією, та підвищувало співвідношення шансів розвитку даної події у хворих підгрупи Д у 16,6 разу (95% ДІ: 4,0-67,8), AR – 0,5 при відношенні

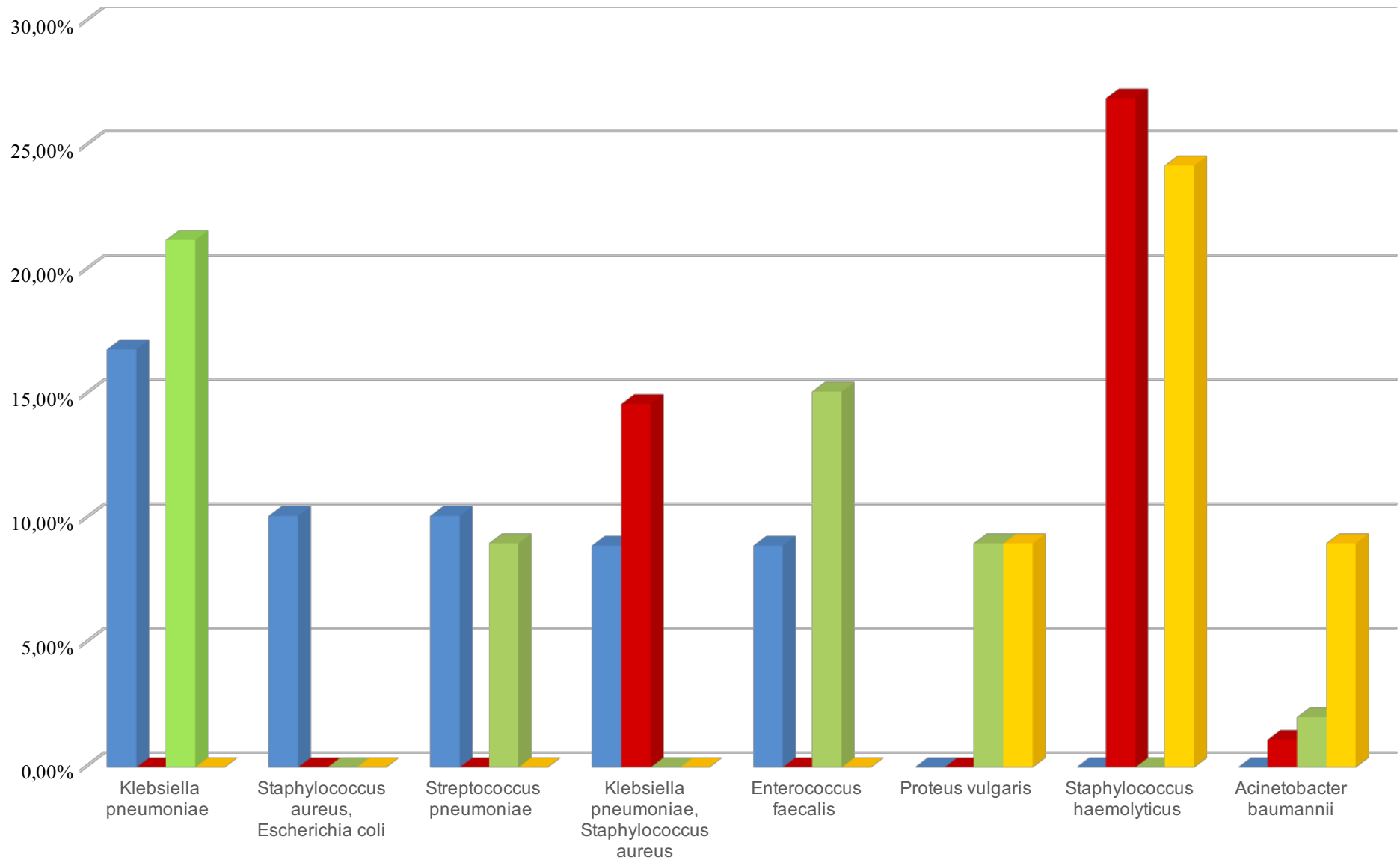


Рис. 3.7. Структура основних бактеріальних агентів (%), висіяних в назо- та орофарингеальних мазках дітей клінічних підгруп Г і Д

правдоподібності позитивного результату 12,3, передбачуваної цінності позитивного результату 92,5% і негативного результату – 57,3%, чутливості – 27,2% та специфічності – 97,8%.

Варто відмітити, що на відміну від дітей клінічної підгрупи Г у хворих підгрупи Д у ранньому неонатальному періоді частіше зустрічалися фонові немовлячі стани – 36,3% проти 4,4% у хворих підгрупи Г, $p_{\phi} > 0,05$, а у дітей підгрупи Д у ранньому неонатальному періоді відмічалася гіпоксично-ішемічна енцефалопатія – 24,2% як наслідок перенесеної асфіксії в інтранатальному періоді.

Значна частка дітей на пневмонію отримувала виключно природне вигодовування до 6-ти місячного віку (70,8% та 69,7% випадків у підгрупах Г і Д відповідно), тривалість грудного вигодовування здебільшого становила $11,6 \pm 1,4$ міс. (95% ДІ: 8,7-14,5) та $9,8 \pm 1,4$ міс. (95% ДІ: 6,7-12,8) у підгрупах Г і Д відповідно, $p > 0,05$.

Слід також відмітити, що 88,7% та 63,5% хворих підгруп Г і Д отримали імунізацію згідно Національного календаря профілактичних щеплень, затвердженим Наказом МОЗ України. Поряд з тим, жодна із обстежених дітей не отримала рекомендованої вакцини від пневмококової інфекції [183].

Здебільшого діти з позагоспітальною пневмонією в анамнезі мали епізоди перенесеного гострого респіраторного захворювання. В основному це були гострі респіраторні вірусні інфекції 69,6% проти 36,3%, кількість яких на рік становила $2,6 \pm 0,09$ разу (95% ДІ: 2,1-2,5) проти $2,2 \pm 0,2$ разу (95% ДІ: 1,8-2,7), у хворих підгруп Г і Д відповідно. На відміну від хворих з нетяжкою пневмонією, діти з наявною тяжкою пневмонією в більшій кількості раніше в анамнезі мали епізоди позагоспітальної пневмонії. Так, кожна пята дитина підгрупи Д (21,2%) і 2,2% хворих підгрупи Г раніше хворіли інфекційно-запальним ураження альвеолярної тканини, $p_{\phi} > 0,05$.

У більшості випадків хворих груп порівняння епідеміологічний анамнез залишався нез'ясованим 57,3% проти 48,4% у хворих підгруп Г і Д відповідно, а лише

30,3% дітей підгрупи Г і 27,2% хворих підгрупи Д мали обтяжений епідеміологічний анамнез у родинному оточенні.

Клінічна картина захворювання у дітей підгруп порівняння при поступленні до стаціонару наведена у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Клінічні прояви у дітей підгруп порівняння під час госпіталізації до стаціонару

Клінічні ознаки	I підгрупа Г (n-89)		II підгрупа Д (n-33)		Рф, t
	Кількість дітей	%	Кількість дітей	%	
Підвищення температури тіла	83	93,2	24	72,7	<0,05
Загальна слабкість	83	93,2	26	78,7	<0,05
Зниження апетиту	61	68,5	22	66,6	>0,05
Пришвидшене серцебиття	66	74,1	17	51,5	<0,05
Пришвидшене дихання	66	74,1	18	54,5	>0,05
Кашель	79	88,7	19	57,5	<0,05
Задишка	57	64,0	18	54,5	>0,05
Задишка змішаного типу	46	51,6	10	30,3	>0,05
Аускультативно ослаблення дихання	62	69,6	22	66,6	>0,05
Зниження SpO₂ <90%	12	13,4	14	42,4	<0,05
Зниження SpO₂ <92%	19	21,3	16	48,4	<0,05
Інтоксикація помірного ступеня	40	44,9	5	15,1	<0,05
Інтоксикація тяжкого ступеня	6	6,7	9	27,2	>0,05

* Примітка. Р_t – критерій Стьюдента

Варто зауважити, що на відміну від хворих із тяжкою позагоспітальною пневмонією у хворих клінічної підгрупи Г частіше відмічалися скарги на підвищення температури тіла 93,2% проти 72,7%, пришвидшене серцебиття 93,2% проти 51,5%, кашель 88,7% проти 57,5%, $p < 0,05$. Натомість у дітей клінічної підгрупи Д при

ушпиталенні частіше відмічався інспіраторний тип задишки – 21,2%, ціаноз шкірних покривів і видимих слизових оболонок – 3,0% проти жодного випадку у хворих із нетяжкою позагоспітальною пневмонією, генералізовані тонічні судоми 2,2% проти 3,0%, а проведена пульсоксиметрія частіше реєструвала зниження насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем $\leq 90\%$ - 13,4% проти 42,4%, $\leq 92\%$ - 21,3% проти 48,4%, $\leq 94\%$ - 25,8% проти 57,5% та $\leq 96\%$ - 68,5% проти 78,7% ($p_{\phi} < 0,05$) для хворих підгруп Г і Д відповідно.

Проведений аналіз показав, що більші шанси мати нетяжкий перебіг пневмонії відмічалися у дітей клінічних груп порівняння за наявності підвищення температури тіла: OR – 5,1 (95% ДІ: 2,1-12,5), RR – 2,8 (95% ДІ: 2,4-3,2), AR – 0,4; млявості: OR – 3,7 (95% ДІ: 1,4-9,2), RR – 2,2 (95% ДІ: 1,9-2,5), AR – 0,3; тахікардії: OR – 2,6 (95% ДІ: 1,4-4,8), RR – 1,7 (95% ДІ: 1,4-2,1), AR – 0,2 та кашлю: OR – 5,8 (95% ДІ: 2,7-12,1), RR – 2,8 (95% ДІ: 2,4-3,5), AR – 0,4. Водночас, вірогідно зростали шанси мати тяжкий перебіг позагоспітальної пневмонії при поєднанні вищевказаних скарг зі зниженням насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем $\leq 90\%$, зареєстрованим згідно даних пульсоксиметрії, у 4,8 разів, AR – 0,4, RR – 1,9 при відношенні правдоподібності позитивного результату 3,2, негативного результату – 0,7, передбачуваної цінності позитивного результату 75,9%, негативного результату – 60,0%, чутливості – 42,4% та специфічності – 86,6%.

Значне покращення – регрес провідних клінічних проявів на етапі стаціонарного лікування у груп порівняння відмічався для загальної слабкості на 5,0 день (95% ДІ: 4,5-5,4) проти 8,4 днів (95% ДІ: 6,9-9,9), зниження апетиту на 4,3 день (95% ДІ: 3,9-4,8) проти 8,2 днів (95% ДІ: 6,2-10,3), міалгії на 4,6 день (95% ДІ: 4,0-5,2) проти 6,9 днів (95% ДІ: 4,9-8,8), тахікардії на 3,5 день (95% ДІ: 3,0-4,0) проти 6,8 днів (95% ДІ: 4,8-8,7), тахіпное на 3,3 день (95% ДІ: 2,8-3,7) проти 6,0 днів (95% ДІ: 4,0-7,9), дихальної недостатності на 3,0 день (95% ДІ: 2,6-3,4) проти 6,7 днів (95% ДІ: 4,8-8,6), інтоксикаційного синдрому на 4,6 день (95% ДІ: 4,2-5,0) проти 7,3 днів (95% ДІ: 5,7-

8,9), для хворих підгруп Г і Д відповідно (рис. 3.8). Отож, діти із тяжкою позагоспітальною пневмонією потребували тривалішого стаціонарного лікування.

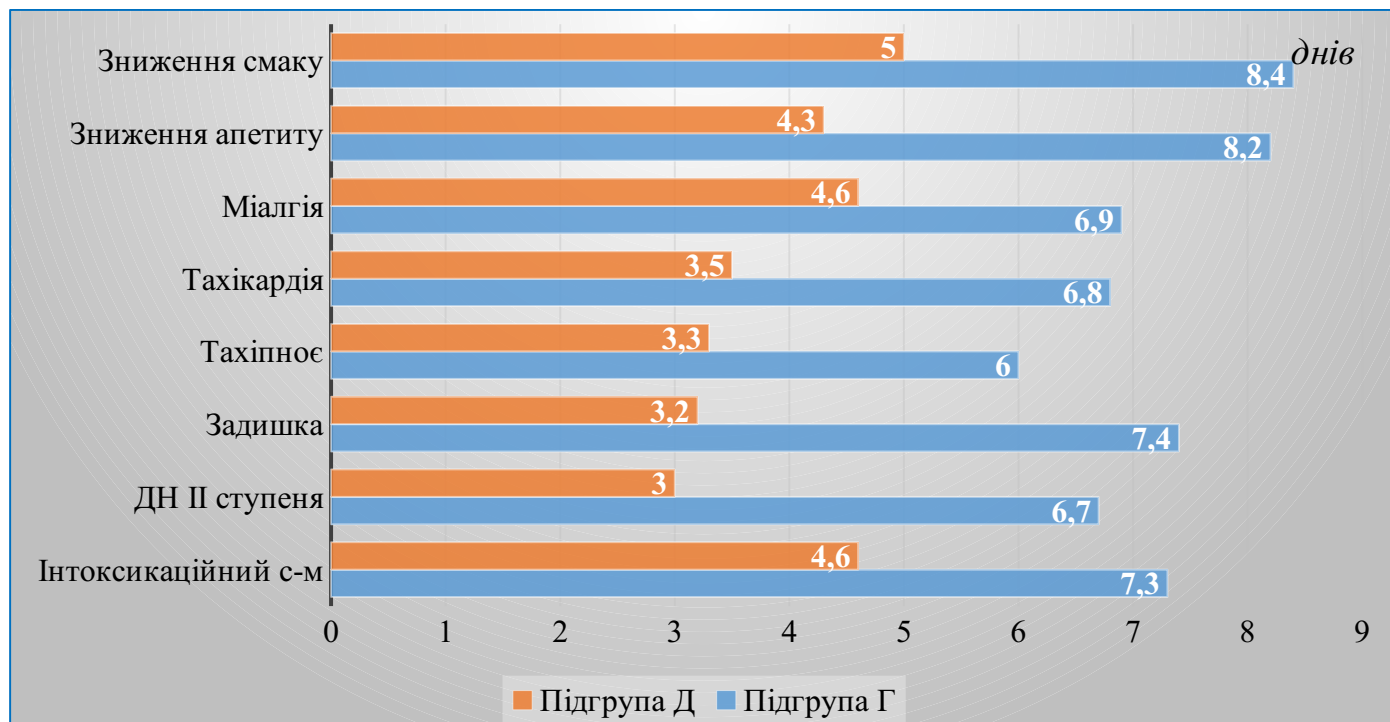


Рис. 3.8. Тривалість переважаючих клінічних проявів у дітей із пневмонією залежно від тяжкості перебігу, під час лікування на стаціонарному етапі

У таблиці 3.6 наведено динаміку зміни клінічних ознак перебігу ураження альвеолярної тканини у дітей клінічних груп порівняння. Отримані результати показують, що діти із тяжким перебігом позагоспітальної пневмонії частіше й триваліше висловлювали скарги щодо порушення самопочуття. Оскільки період стаціонарного лікування здебільшого відмічався упродовж $10,3 \pm 0,3$ днів (95% ДІ: 9,6-11,0) проти $15,8 \pm 1,3$ днів (95% ДІ: 12,7-18,9), для хворих клінічних підгруп Г і Д відповідно, $p < 0,05$.

На 6-у добу стаціонарного лікування у всіх хворих груп порівняння не відмічалася епізодів фебрильної реакції, проте хворі підгрупи Д продовжували частіше скаржитися на млявість 39,4% проти 69,7%, зниження апетиту 23,6% проти 48,5% для хворих підгруп Г і Д відповідно, та головний біль 21,3% проти жодного випадку у хворих

клінічної підгрупи Г. Поряд із клінічними ознаками інтоксикації у хворих із тяжкою пневмонією частіше відмічалися змішана задишка 3,3% проти 27,2%, тахіпное 7,8% проти 24,2%, тахікардія 13,4% проти 27,2%, а також зниження насичення крові киснем $\leq 92\%$ - 1,1% проти 15,1% у дітей підгруп Г і Д відповідно (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Динаміка переважаючих клінічних ознак захворювання у дітей підгруп
порівняння на етапі стаціонарного лікування**

Клінічні групи порівняння	Клінічні ознаки, %								
	Фебрильна реакція	Загальна слабкість	Зниження апетиту	Пришвидшена ЧСС	Пришвиджена ЧД	Головний біль	Кашель	Змішана задишка	Зниження $SpO_2 \leq 92\%$
3 доба									
Підгрупа Г	12,4	89,9	83,2	63,9	53,9	20,2	95,6	49,3	3,3
Підгрупа Д	3,1	94,0	72,8	69,9	57,5	33,4	66,7	51,5	15,1
Рф, t	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
6 доба									
Підгрупа Г	0	39,4	23,6	13,4	7,8	0	75,3	3,3	1,1
Підгрупа Д	0	69,7	48,5	27,2	24,2	21,3	51,6	27,2	15,1
Рф, t	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
9 доба									
Підгрупа Г	0	32,6	27,0	3,3	2,2	0	46,1	2,2	1,1
Підгрупа Д	0	48,5	48,5	27,2	24,2	33,4	36,4	24,2	12,1
Рф, t	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

* Примітка. Р_t – критерій Стьюдента

Позитивною відповіддю на проведену терапію була зміна аускультативної картини у легенях під час фізикального обстеження, що представлено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

**Аускультативні феномени у дітей клінічних груп порівняння на етапі
стаціонарного лікування**

Фізикальні ознаки, %							
Клінічні групи Порівняння	Провідні вологі хрипи	Сухі, свистячі хрипи	Ослаблення дихання	Локальні дрібнопухирчасті вологі хрипи	Вологі дифузні хрипи	Сухі та вологі хрипи	Ослаблення дихання, сухі та вологі хрипи
3 доба							
Підгрупа Г	2,2	1,1	28,0	5,6	2,2	1,1	58,4
Підгрупа Д	9,0	3,0	48,4	0	0	0	36,3
Рф, t	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6 доба							
Підгрупа Г	17,9	0	10,1	19,1	2,2	5,6	30,3
Підгрупа Д	15,1	0	30,3	12,1	0	3,0	18,1
Рф, t	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
9 доба							
Підгрупа Г	25,8	0	2,2	12,3	1,1	0	5,6
Підгрупа Д	24,2	0	24,2	9,0	0	0	6,0
Рф, t	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

* Примітка. Р_t – критерій Стьюдента

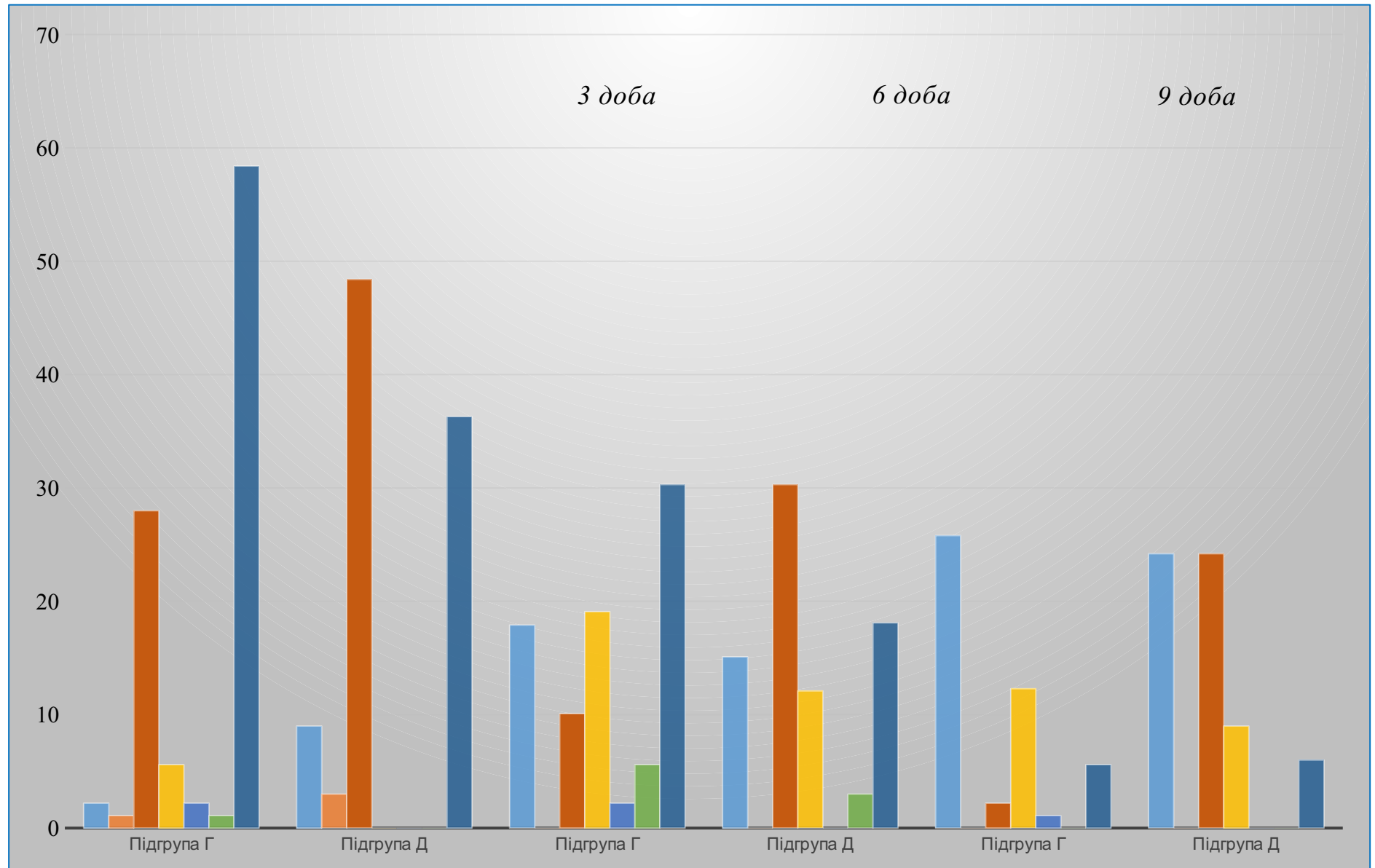


Рис. 3.9. Динаміка зміни аускультативних шумів збоку легеневої паренхіми у хворих підгруп порівняння

Як видно на рисунку 3.9 у дітей підгруп Г і Д на 3-ю добу лікування утримувалися аускультативні феномени у вигляді ослаблення дихання 28,0% проти 48,4%, а в поєднанні з сухими та вологими хрипами ще в 58,4% проти 36,3% випадків відповідно. На 6-у добу стаціонарного лікування у хворих аускультативна характеристика легневих шумів змінилася на зменшення кількості ослаблення дихання 10,1% проти 30,3% та ослаблення дихання в поєднанні з сухими та вологими хрипами 30,3% проти 18,1%, натомість вірогідно зросла кількість хворих у яких відмічалися локальні дрібнопухирчасті вологі хрипи 19,1% проти 12,1% та провідні вологі хрипи 17,9% проти 15,1% випадків у хворих підгруп Г і Д відповідно. Варто відмітити, що на 9-у добу перебування хворих в педіатричній клініці майже у кожній четвертій дитини (24,2%) з тяжкою пневмонією й 2,2% хворих із нетяжкою пневмонією аускультативно зберігалось локальне ослаблення дихання.

Відповідно до результатів рентгенологічного обстеження органів грудної клітки у хворих із нетяжкою пневмонією переважала вогнищева форма запалення легень – 86,5%, із яких 24,7% випадків було лівобічної вогнищевої пневмонії та 61,8% правобічної вогнищевої інфільтрації легень і лише 11,2% інтерстиційного та 2,2% двобічного запалення легень. Натомість для хворих із тяжкою позагоспітальною пневмонією у частки дітей відмічалось двобічне ураження легень – 45,6% ($p < 0,05$), мало не в кожній четвертій дитини правобічне вогнищеве запалення легень – 27,2%, ($p < 0,05$) та 18,1% інтерстиційної форми пневмонії.

Таким чином, з-поміж усіх клініко-анамнестичних та інструментальних маркерів найбільш достовірними на користь тяжкої позагоспітальної пневмонії виявилися низька маса тіла при народженні, наявність обтяженого неонатального анамнезу та епізоду запального ураження альвеолярної тканини в минулому, задишка та виражений інтоксикаційний синдром під час ушпиталення, ціаноз, тахіпное, тахікардія, зниження насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем $\leq 90\%$, що потребувало госпіталізації хворих переважно до інфекційного відділення анестезіології та інтенсивної терапії, та

рентгенологічна картина двобічної інфекційно-запальної патології з ураженням легеневої паренхіми.

Матеріали з розділу 3 висвітлені в наступних публікаціях [252-264].

РОЗДІЛ 4.

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ КОМПЛЕКСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ ДІТЕЙ

4.1. Особливості загально-клінічних лабораторних маркерів пневмонії у дітей

Кількісний аналіз клітин крові, які є специфічними запальними маркерами та отриманими за допомогою рутинного розгорнутого клінічного аналізу крові, є «золотим стандартом» у прогнозуванні тяжкості й активності запального процесу при пневмонії у дітей, а в окремих випадках дозволяє відрізнити бактеріальну природу інфекції від вірусної [150]. Швидкий аналіз прогностичної цінності гематологічних показників дає можливість своєчасно виявити тяжкохворих пацієнтів, а поєднання прогностичних маркерів із стратифікацією ризику може допомогти оптимізувати індивідуалізований терапевтичний підхід до ведення тяжкохворих пацієнтів і покращити клінічний прогноз хворого [151].

Аналізуючи показники гемограми у хворих із позагоспітальною пневмонією, яка була верифікована як вірусна, а також у хворих з інфекційно-запальним ураженням легень, викликаним бактеріальними агентами, та хворих із гострим респіраторним захворюванням без ураження легеневої паренхіми, що сформували I, II та III клінічні групи відповідно, показники морфологічного дослідження клітин периферичної крові характеризувалися наступним. У всіх дітей клінічних груп спостереження не було виявлено анемії, яка може виступати обтяжуючим фактором перебігу респіраторної патології. У середньому значення рівня гемоглобіну та абсолютної кількості еритроцитів під час ушпиталення у педіатричну клініку у хворих I, II та III груп становило $135,7 \pm 2,1$ Г/л у пацієнтів I групи, $4,4 \pm 0,08$ Т/л у дітей II групи проти $137,2 \pm 3,0$ Г/л у представників III групи та $4,5 \pm 0,09$ Т/л і $136,5 \pm 1,5$ Г/л проти $4,4 \pm 0,05$ Т/л відповідно, $p > 0,05$.

Натомість результати вивчення лейкоцитограми під час госпіталізації у стаціонар виявили статистично-значимі відмінності у дітей клінічних груп спостереження,

оскільки середня абсолютна кількість лейкоцитів периферичної крові у хворих I клінічної групи становила $7,7 \pm 0,4$ Г/л (95% ДІ: 6,8-8,7), у хворих II клінічної групи – $10,1 \pm 0,5$ Г/л (95% ДІ: 9,0-11,2) та в III групі порівняння – $7,5 \pm 0,3$ Г/л (95% ДІ: 6,7-8,2), $p_{II:I, III} < 0,05$. Також вірогідно більша частота випадків лейкоцитозу $\geq 10,0$ Г/л траплялася серед хворих із бактеріальною пневмонією, підвищення рівня лейкоцитів із зазначеної дискримінантної точки відмічалось у 17,0%, проти 47,4% та 21,0% випадків для хворих I, II та III клінічних груп відповідно, $p_{фII:I, III} < 0,05$.

Відповідно до результатів лабораторних показників у дітей із бактеріальною пневмонією на відміну від хворих з вірусною пневмонією та гострою інфекційною респіраторною патологією без ураження легеневої паренхіми, частіше траплявся виразний запальний процес у дихальних шляхах, що проявлялося явищами лейкоцитарної реакції. Наявність лейкоцитозу $\geq 10,0$ Г/л у хворих із запаленням легеневої паренхіми вірогідно підвищувала ризик бактеріального характеру запального процесу порівняно із дітьми, хворими на вірусну пневмонію, у 4,4 рази (95% ДІ: 2,3-8,4), при цьому показники діагностичної цінності становили: відношення правдоподібності позитивного результату 2,8, специфічність – 83,0%. До того ж, достовірно вищими були шанси перебігу бактеріальної етіології пневмонічного процесу порівняно із хворими групи порівняння, де вірогідно переважав лейкоцитарний пул $\geq 10,0$ Г/л: OR – 3,4 (95% ДІ: 1,8-6,3), RR – 1,7 (95% ДІ: 1,1-2,8), AR – 0,3, Se – 47,4%, Sp – 79,0%, LR^+ – 2,3, LR^- – 0,7, PV^+ – 69,3%, PV^- – 60,0%.

При аналізі показників крові виявлено істотну відмінність не тільки за рівнем лейкоцитів, але й при аналізі лейкоцитарної формули та іншими критеріями. У Додатку Д наведені основні гематологічні показники у дітей клінічних груп порівняння. Зокрема, у хворих із позагоспітальною пневмонією, спричиненою бактеріальними агентами, істотно вищими були вміст сегментоядерних нейтрофілів, що відповідають за стан клітинної ланки імунітету, активація якої спричинена бактеріальними агентами. Вірогідно вищим на етапі госпіталізації до стаціонару був рівень сегментоядерних нейтрофілів у хворих II клінічної групи порівняно з хворими I та III груп порівняння:

46,4±1,7% (95% ДІ: 42,8-49,9) проти 53,0±2,0% (95% ДІ: 48,9-57,1) та 47,5±1,4% (95% ДІ: 44,5-50,4) для хворих I, II та III клінічних груп відповідно, $p_{II:I, III} < 0,05$.

Так, у переважаючій кількості хворих із бактеріальною пневмонією рівень сегментоядерних нейтрофілів відповідав $\geq 53\%$ - 27,7% проти 63,2% та 36,0% у хворих I, II та III клінічних груп відповідно, $p_{III:I, III} < 0,05$. Зростання кількості нейтрофілів передусім за рахунок сегментоядерних форм у хворих клінічної групи свідчить на користь підвищеної інтенсивності та активності запального процесу у дихальних шляхах з ураженням альвеолярної тканини бактеріальної етіології на відміну від хворих з вірусною пневмонією, що вірогідно підвищувало шанси розвитку запального процесу бактеріального характеру в 4,5 рази (95% ДІ: 2,5-8,1), при показники діагностичної цінності становили: відношення правдоподібності позитивного результату 2,3, негативного результату – 0,5, передбачуваної цінності позитивного результату 69,5%, негативного результату – 66,3%, чутливості – 63,0% та специфічності – 72,3%.

Також істотно вищими були шанси перебігу бактеріальної етіології пневмонічного процесу порівняно із хворими групи порівняння, де вірогідно переважав нейтрофіліоз за рахунок сегментоядерних форм $\geq 53\%$: OR – 3,0 (95% ДІ: 1,7-5,4), RR – 1,7 (95% ДІ: 1,2-2,4), AR – 0,3, Se – 63,2%, Sp – 64,0%, LR^+ – 1,8, LR^- – 0,6, PV^+ – 63,7%, PV^- – 63,5%.

Натомість достовірно вищими були показники рівня лімфоцитів на етапі госпіталізації у стаціонар у хворих із вірусною пневмонією та в дітей групи порівняння, у яких реєструвався позитивний результат якісного експрес-тесту на виявлення антигену до вірусу SARS-CoV-2 та/або ПЛР назо- та орофарингеального мазка на виявлення вірусу SARS-CoV-2, але діагноз пневмонії був виключений. Так, рівень лімфоцитів у середньому відповідав 33,4±2,0% (95% ДІ: 29,5-37,4) проти 27,0±2,2% (95% ДІ: 22,6-31,4) та 34,7±1,9% (95% ДІ: 31,0-38,4) у хворих I, II та III клінічних груп відповідно, $p_{I, III:II} < 0,05$. Зростання рівня лімфоцитарного пулу $\geq 34\%$

відмічалось у 49,3% хворих І клінічної групи, у 38,6% хворих ІІ клінічної групи та у 45,0% у хворих групи порівняння, $p_{\text{фл. III-II}} < 0,05$.

Отримано достовірно вищі показники абсолютної кількості лейкоцитів у периферичній крові під час ушпиталення до лікарні дітей груп порівняння залежно від тяжкості перебігу інфекційно-запального ураження респіраторної системи (таб. 4.1). Водночас, у дітей при перебігу нетяжкої позалікарняної пневмонії виразніший запальний процес у дихальних шляхах проявлявся вищою лейкоцитарною реакцією крові $\geq 9,2$ Г/л, та відмічався за наявності бактеріальної етіології інфекційно-запального процесу (OR – 3,0). Однак при зростанні рівня лейкоцитозу $\geq 12,2$ Г/л та перебігу пневмонічного процесу вірогідно зростали шанси тяжкого перебігу пневмонії, спричиненої бактеріальними агентами, у 3,4 рази, а показники діагностичної цінності становили: специфічність – 80,0%, відношення правдоподібності позитивного результату – 2,3, передбачувана цінність позитивного результату – 69,8%, негативного результату – 59,8%.

Таблиця 4.1

Гематологічні показники у хворих груп порівняння при ушпиталенні та залежно від тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу

Гематологічні показники	І група (n-65)		ІІ група (n-57)		ІІІ група (n-100)	
	нетяжка	тяжка	нетяжка	тяжка	нетяжкий	тяжкий
Гемоглобін, Г/л	136,1 $\pm$ 2,5	134,8 $\pm$ 4,2	131,1 $\pm$ 2,0	157,0 $\pm$ 9,4	137,6 $\pm$ 1,6	125,6 $\pm$ 4,2
Еритроцити, Т/л	4,5 $\pm$ 0,1	4,5 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,07	5,1 $\pm$ 0,3	4,5 $\pm$ 0,06	4,1 $\pm$ 0,1
Тромбоцити, Г/л	303,0 $\pm$ 22,3	292,7 $\pm$ 17,6	312,0 $\pm$ 18,4	212,6 $\pm$ 48,4	275,3 $\pm$ 11,0	324,4 $\pm$ 61,8
Лейкоцити, Г/л	7,6 $\pm$ 0,5	8,1 $\pm$ 1,0	9,8 $\pm$ 0,6	11,5 $\pm$ 1,3	7,2 $\pm$ 0,4	10,9 $\pm$ 2,1
ШОЕ, мм/год.	4,8 $\pm$ 0,3	6,9 $\pm$ 1,2	5,7 $\pm$ 0,4	5,5 $\pm$ 0,8	5,2 $\pm$ 0,2	6,8 $\pm$ 1,0

Нейтрофіли	Мієлоцити, %	0	0	0	Продовження таблиці № 4.1		
	Метамієлоцити, %	0	0	0	0	0	0
	Паличкоядерні, %	12,2±1,3	16,5±2,8	13,6±1,7	17,7±3,5	12,4±0,9	16,0±3,7
	Сегментоядерні, %	45,6±1,3	48,3±3,2	54,9±2,3	44,4±3,5	46,8±1,5	55,8±6,0
Еозинофіли, %		2,4±0,6	2,7±0,6	1,9±0,3	2,1±0,7	1,8±0,2	2,3±1,0
Базофіли, %		0	0	0	0	0	0
Лімфоцити, %		35,5±2,3	29,0±3,6	26,6±2,5	28,9±4,3	35,7±1,9	23,3±6,5
Моноцити, %		3,9±0,4	3,3±0,3	3,0±0,3	5,1±1,0	3,8±0,2	2,9±0,7

Варто відмітити, що здебільшого абсолютна кількість тромбоцитів у дітей груп порівняння, як під час госпіталізації в лікарню, так і на етапі стаціонарного лікування, а також незалежно від тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу в респіраторній системі, знаходилася у межах референтних значень. Однак зі зростанням тяжкості перебігу основного захворювання у хворих із позагоспітальною пневмонією, викликаною бактеріальними агентами, вірогідно зменшувався рівень абсолютної кількості тромбоцитів, оскільки рівень кров'яних пластинок у дітей II клінічної групи під час ушпиталенні у педіатричну клініку становив $312,0 \pm 18,4$ Г/л (95% ДІ: 275,0-350,5) проти $212,6 \pm 48,4$ Г/л (95% ДІ: 78,2-346,9), при нетяжкому та тяжкому перебігу запального процесу відповідно, $p_{\text{Нетяжка:Тяжка}} < 0,05$. Отримані результати підтверджуються проведеними дослідженнями окремих науковців, які відмічають відношення кров'яних пластинок не лише в активній участі системи гемостазу, але й у виконанні низки функцій, зокрема й при запаленні, що пов'язано зі здатністю тромбоцитів безпосередньо розпізнавати патогени, активувати і рекрутувати

лейкоцити, а також при дегрануляції виділяти низку запальних пептидів, білкових медіаторів [184].

Отримані результати проведених досліджень демонструють, що зменшення абсолютної кількості тромбоцитів ≤ 164 Г/л вірогідно асоціювалося із підвищеним ризиком тяжкого перебігу запального процесу легеневої паренхіми бактеріального характеру відносно хворих на нетяжку позагоспітальну бактеріальну пневмонію, у 2,5 рази (95% ДІ: 1,0-6,4), а показники діагностичної цінності становили: відношення правдоподібності позитивного результату 2,3, передбачувана цінність позитивного результату 69,3%, негативного результату – 52,4%, специфічність – 93,2%.

Також вірогідно вищою була абсолютна кількість тромбоцитів під час госпіталізації у стаціонар у хворих із тяжким перебігом позагоспітальної пневмонії бактеріальної природи порівняно із хворими на тяжку пневмонію вірусної етіології. Так, абсолютна кількість тромбоцитів у хворих I клінічної групи становила $292,7 \pm 17,6$ Г/л (95% ДІ: 255,1-330,2) проти $212,6 \pm 48,4$ Г/л у дітей II групи (95% ДІ: 78,2-346,9) відповідно, $p_{I \text{ тяжка}:II \text{ тяжка}} < 0,05$. Проведені дослідження показують, що зменшення абсолютної кількості тромбоцитів ≤ 174 Г/л вірогідно асоціювало з підвищеним ризиком тяжкого перебігу запального процесу альвеолярної тканини бактеріального характеру порівняно із показниками дітей, хворими на тяжку вірусну пневмонію, у 3,5 разу (95% ДІ: 1,2-9,9), а показники діагностичної цінності становили: відношення правдоподібності позитивного результату 3,0, передбачувана цінність позитивного результату 75,4%, специфічність – 95,0%.

На фоні проведеного лікування на 5-й день перебування у педіатричній клініці відмічено утримання лейкоцитозу у хворих II клінічної групи та підвищення вище референтних значень рівня лейкоцитів у хворих I клінічної групи, при водночас певній нормалізації показників лейкоцитограми (Рис. 4.1). Зростання лейкоцитозу у хворих із позагоспітальною пневмонією вірусної етіології, на нашу думку, свідчить на користь підтвердженої реалізації бактеріальної мікс-інфекції на тлі коронавірусної інфекції COVID-19.

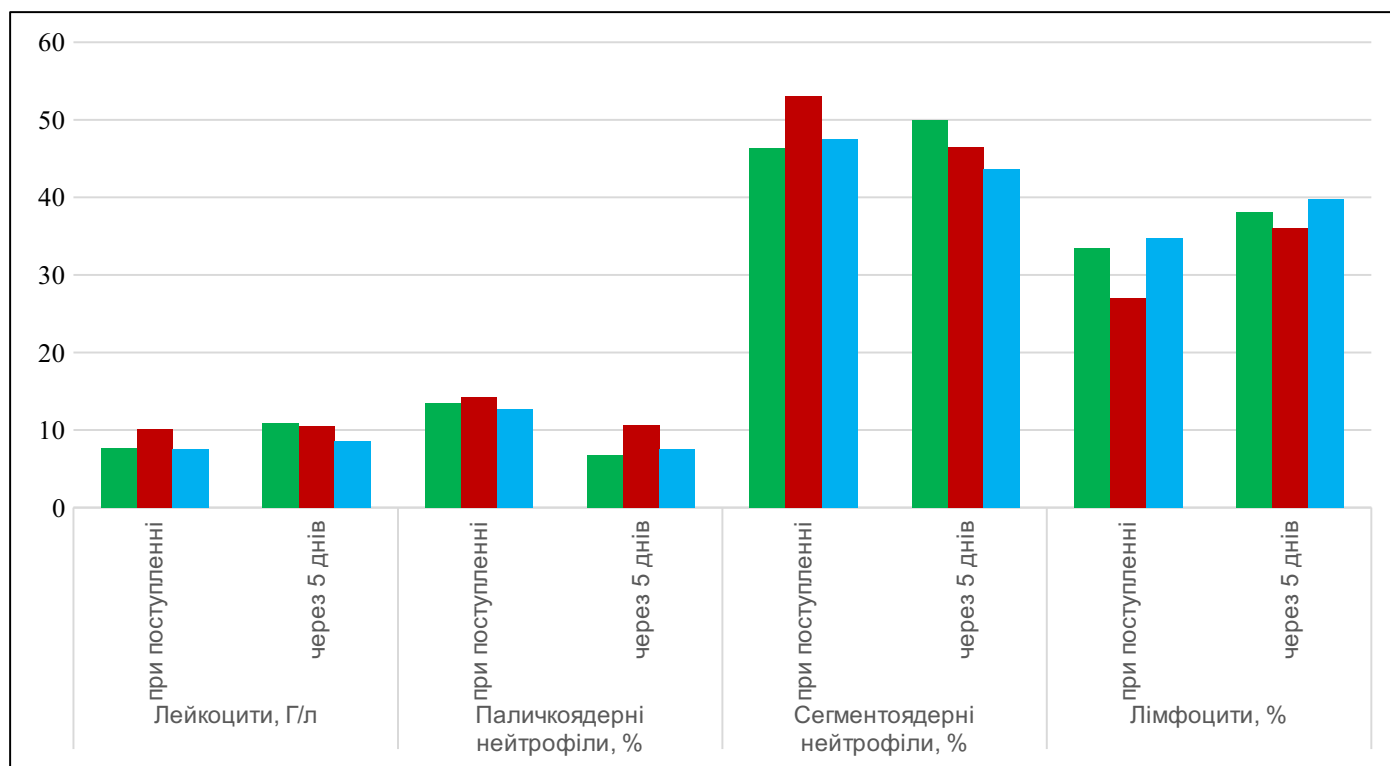


Рис. 4.1. Динаміка гематологічних показників у дітей груп порівняння на етапі стаціонарного лікування

Показано, що на 5-й день стаціонарного лікування у дітей груп порівняння відмічається поступовий регрес наявного нейтрофільозу, що був більше виражений у дітей групи порівняння. Так, відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів відповідав $6,8 \pm 1,3$ % проти $10,6 \pm 1,5$ % і $7,6 \pm 0,8$ %, $p_{I,II,III} < 0,05$, а сегментоядерних нейтрофілів $50,0 \pm 1,7$ % проти $46,5 \pm 2,7$ % і $43,6 \pm 2,2$ % у хворих I, II та III клінічних груп відповідно, $p_{I,II,III} < 0,05$.

У таблиці 4.2 наведено динаміку зміни гематологічних показників у дітей груп порівняння на 5-й день стаціонарного лікування, залежно від тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу.

Таблиця 4.2

Гематологічні показники у хворих груп порівняння на етапі стаціонарного лікування та залежно від тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу

Гематологічні показники		І група (n-65)		ІІ група (n-57)		ІІІ група (n-100)	
		нетяжка	тяжка	нетяжка	тяжка	нетяжкий	тяжкий
Гемоглобін, Г/л		138, 5±3,0	142, 9±5,9	133, 4±2,6	135, 4±9,4	138,9±1,6	128,3±4,7
Еритроцити, Т/л		4,6±0,08	4,6±0,2	4,4±0,08	4,2±0,2	4,5±0,08	4,2±0,1
Тромбоцити, Г/л		296, 6±14,0	325, 1±32,4	321, 4±17,4	152, 0±50,8	303, 2±17,6	343, 0±18,1
Лейкоцити, Г/л		8,4±0,5	15,8±6,5	9,6±0,6	12,6±1,6	8,5±0,8	9,6±0,9
ШОЕ, мм/год.		4,4±0,2	4,2±0,4	4,7±0,3	5,6±0,9	4,5±0,2	4,8±0,4
Нейтрофіли	Мієлоцити, %	0	0	0	0	0	0
	Метамієлоцити, %	0	0	0	0	0	0
	Паличкоядерні, %	7,6±2,0	5,3±0,9	8,7±1,7	15,5±2,9	8,1±0,9	5,4±1,8
	Сегментоядерні, %	49,0±2,2	52,0±3,0	47,2±3,1	44,7±5,7	43,1±2,5	46,5±5,7
Еозинофіли, %		2,6±0,4	2,3±0,7	4,1±1,9	2,7±0,6	2,0±0,2	3,4±1,0
Базофіли, %		0	0	0	0	0	0
Лімфоцити, %		39,1±2,3	36,3±2,9	37,5±3,0	30,3±8,2	41,1±2,6	33,0±4,4
Моноцити, %		4,1±0,4	3,9±0,6	3,8±0,6	4,5±1,6	3,6±0,3	3,6±1,0

Як видно у вищенаведеній таблиці, у дітей груп порівняння зі зростанням тяжкості перебігу запального процесу у респіраторній системі прямо пропорційно збільшується абсолютний вміст лейкоцитів у периферичній крові.

Динамічний моніторинг рівня абсолютної кількості тромбоцитів на етапі стаціонарного лікування продовжував демонструвати обернену залежність зниження рівня кров'яних пластинок від тяжкості інфекційно-запального процесу респіраторної системи. Проведені результати дослідження дають змогу стверджувати про наявну

достовірну статистичну відмінність між абсолютною кількістю тромбоцитів при нетяжкому та тяжкому перебігу легеневої патології на 5-й день стаціонарного лікування у хворих II клінічної групи, оскільки абсолютна кількість тромбоцитів у дітей II клінічної групи становив $321,4 \pm 17,4$ Г/л (95% ДІ: 284,9-357,7) проти $152,0 \pm 50,8$ Г/л (95% ДІ: 37,1-266,8), при нетяжкому та тяжкому перебігу запального процесу відповідно, $p_{\text{Нетяжка:Тяжка}} < 0,05$.

Проведений аналіз показав, що зменшення рівня кров'яних пластинок ≤ 174 Г/л достовірно поєднувалося із підвищеним ризиком тяжкого перебігу запального процесу легеневої паренхіми бактеріального характеру відносно хворих на нетяжку позагоспітальну бактеріальну пневмонію, у 51,7 рази (95% ДІ: 12,8-208,4), а показники діагностичної цінності становили: відношення правдоподібності позитивного результату 24,4, передбачувана цінність позитивного результату 96,0%, негативного результату – 67,9%, чутливість – 53,8% та специфічність – 97,8%.

Також прослідковувалася статистична відмінність між абсолютною кількістю тромбоцитів та тяжкістю перебігу запального ураження респіраторної системи на 5-й день стаціонарного лікування у хворих групи порівняння. Проведені дослідження показують, що зменшення абсолютної кількості тромбоцитів ≤ 144 Г/л вірогідно асоціювалося із підвищеним ризиком тяжкого перебігу запального процесу альвеолярної тканини бактеріального характеру порівняно з дітьми, хворими на тяжку вірусну пневмонію, у 22,1 рази (95% ДІ: 8,2-59,0), а показники діагностичної цінності становили: відношення правдоподібності позитивного результату 10,7, передбачувана цінність позитивного результату 91,5%, негативного результату – 67,2%, чутливість – 53,8% та специфічність – 95,0%.

Аналіз інтегральних гематологічних індексів у дітей груп порівняння під час госпіталізації у стаціонар, що представлені у Додатку Е, показав зростання маркерів активності запального процесу у хворих із позагоспітальною пневмонією, зокрема, ІЗЛК та Н/Лі, що на 0,61 ум. од. та 0,7 ум. од. переважали аналогічні показники у хворих I клінічної групи та на 0,7 ум. од. і 0,8 ум. од. були вищими відносно хворих

групи порівняння, що свідчить на користь порушення імунної реактивності, зміни в балансі між співвідношенням гуморального та клітинного ланок імунітету, а також виразнішого запального процесу в альвеолярній тканині у хворих II клінічної групи. Показано, що у дітей груп порівняння відмічалось зростання вище референтних значень Н/Мо, ІАЗ та ІІЗ. Однак варто відзначити, що в дітей II клінічної групи порівняно з хворими I клінічної групи та групою порівняння відмічалось зростання рівня Н/Мо на 3,2 ум. од. та 3,5 ум. од., ІАЗ на 1,4 ум. од. та 1,2 ум. од., а також ІІЗ на 9,5 ум. од. та 8,7 ум. од. відповідно. Така відмінність у показниках активності запалення у дітей з перебігом інфекційно-запального процесу в легеневій паренхімі, викликаним бактеріальними агентами, імовірно пов'язана з посиленням активації мікрофагально-макрофагальної системи та вираженішим перебігом запального процесу в респіраторній системі.

Поряд з підвищенням маркерів активності запалення у дітей II клінічної групи вірогідно частіше відмічалось підвищення показників ендогенної інтоксикації, порівняно з хворими I та III клінічних груп. Відповідно до отриманих результатів, перебіг основного захворювання у дітей I та II клінічної групи супроводжувався проявами декомпенсованої ендогенної інтоксикації (ІРВН перевищував 40 ум. од.) у той час, як у дітей групи порівняння захворювання перебігало з субкомпенсованою ендогенною інтоксикацією (ІРВН знаходилося в межах 26-40 ум. од.). Разом із підвищенням вищевказаних маркерів ендогенної інтоксикації у хворих II клінічної групи, у хворих I і III клінічних груп порівняння відмічалось зростання вище референтних значень ЯІІ, що відображає виразність токсемії, активації процесів тканинного розпаду, а також наявності системної імунної відповіді на гострий запальний процес. Наведені дані КУ співставляються з клінічними даними наявного ускладнення перебігу основного захворювання, що представлені в розділі 2.2 (Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих), оскільки зі зростанням коефіцієнту наявності ускладнень, зростає ймовірність бактеріальних ускладнень.

Відповідно можна припустити, що КУ може бути використаним для загальної детекції наявності бактеріальних агентів в організмі хворих.

У Додатку Е наведено динаміку зміни лейкоцитарних індексів у хворих груп спостереження при поступленні в лікарню та через 5 днів проведеного стаціонарного лікування. Як видно із Додатку Е, у хворих із позагоспітальною пневмонією, викликану вірусом SARS-CoV-2, та дітей із позитивним результатом якісного експрес-тесту на виявлення антигену до вірусу SARS-CoV-2 та/або ПЛР назо- та орофарингеального мазка на виявлення вірусу SARS-CoV-2, в яких діагноз пневмонії був виключений, відмічається посилення активації маркерів адаптації, неспецифічної та імунної реактивності, що виражалося у вигляді відносно пропорційного зростання ІР та ЛіГі.

У Додатку Є наведено динаміку зміни інтегральних гематологічних індексів у хворих груп спостереження при ушпиталенні у клініку залежно від тяжкості перебігу гострої респіраторної патології. Здебільшого, за умови тяжкого перебігу захворювання, у дітей зростали й лейкоцитарні індекси, та як видно з представленого Додатку Є, прослідковується пряма пропорційна залежність між збільшенням інтегральних гематологічних індексів і тяжкістю захворювання у хворих із позагоспітальною пневмонією, викликану вірусом SARS-CoV-2, з-поміж маркерів активності запалення: ІЗЛК, Н/Мо, ІАЗ, ІІЗ, SIRI та SII; маркерів ендогенної інтоксикації: ІРВН, ЛПІ, ЛПо, ЯП, ІКм, ПІ, ГПІ, КУ та обернена пропорційна залежність маркерів адаптації, неспецифічної та імунної реактивності: ІА, ІР, ЛіГі, Лі/Мо, та Лі/Е. Подібна гематологічна картина відмічалася й у хворих із позагоспітальною пневмонією, викликану бактеріальними збудниками, де маркери активності запалення демонстрували певне підвищення активності: Н/Лі, ІАЗ, ІІЗ та SIRI; маркерів ендогенної інтоксикації: ІРВН, ЛПІ, ЛПо, ЯП, ІКм, ПІ, ГПІ та КУ, а також обернено пропорційну залежність маркерів адаптації, неспецифічної та імунної реактивності: ІР та Лі/Мо. Натомість для дітей III групи порівняння вірогідно відмічалася прямо пропорційне зростання ІЗЛК, Н/Лі, Н/Мо, ІІЗ, SIRI та SII; маркерів ендогенної

інтоксикації: ІРВН, ЛП, ЛШо, ЯП, ІКм, ПП, ГПП, КУ та обернено пропорційна залежність маркерів адаптації, неспецифічної та імунної реактивності: ІА, ІР, ЛіГі, Лі/Мо, та Лі/Е.

Також показано, що, відповідно до отриманих результатів індексу реактивної відповіді нейтрофілів, перебіг основного захворювання під час госпіталізації у стаціонар змінювався залежно від тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу. У дітей І та ІІІ групи порівняння за нетяжкого перебігу захворювання ІРВН відповідав субкомпенсованій ендогенній інтоксикації (ІРВН знаходилося в межах 26-40 ум. од.), натомість при тяжкому перебігу основного захворювання у дітей І та ІІІ клінічних груп, а також у хворих ІІ клінічної групи не залежно від тяжкості перебігу запального процесу ІРВН відповідав декомпенсованій ендогенній інтоксикації (ІРВН перевищував 40 ум. од.).

Водночас, на 5-й день стаціонарного лікування відмічалася позитивна динаміка у регресі практично усіх маркерів активності запалення та маркерів ендогенної інтоксикації на тлі проведеної терапії. Разом із тим, варто відмітити, що у хворих із позагоспітальною пневмонією, викликану вірусом SARS-CoV-2, динамічний моніторинг продемонстрував зростання рівня ІАЗ на 2,3 ум. од. порівняно із первинно отриманими результатами на перший день перебування у стаціонарі, що свідчить, мабуть, на користь посилення активності інфекційно-запального процесу в дихальних шляхах при реалізації бактеріальної мікс-інфекції на тлі коронавірусної інфекції COVID-19 (Додаток Ж).

На тлі проведеної терапії на 5-й день стаціонарного лікування спостерігалася виражена позитивна динаміка активності запального процесу й за інтегрованим індексом запалення у хворих І та ІІІ клінічних груп, оскільки показники ПЗ регресували із значень запалення середньої активності до легкого перебігу, натомість у хворих ІІ клінічної групи активність запального процесу тяжкого перебігу в дихальних шляхах зменшилося до середньої активності. Так, відповідно до отриманих результатів, на 5-й день проведеної терапії, перебіг основного захворювання у дітей І та ІІІ клінічної групи регресував до проявів компенсованої ендогенної інтоксикації й за

показником ІРВН до <25 ум. од., у той час як у дітей ІІ клінічної групи перебіг захворювання продовжував залишатися в декомпенсованій стадії ендогенної інтоксикації (ІРВН >40 ум. од.).

У Додатку Ж представлено зміни інтегральних гематологічних індексів у хворих груп спостереження на 5-й день стаціонарного лікування, залежно від тяжкості перебігу гострої респіраторної патології. Як видно з представлених даних, здебільшого у динаміці лікування відмічався регрес понаднормово підвищених лейкоцитарних індексів, отриманих на перший день стаціонарного лікування. З-поміж маркерів активності запалення утримувалися вище референтних значень Н/Мо, ІАЗ та ІІЗ у хворих І, ІІ та ІІІ клінічних груп, як із нетяжким, так і тяжким перебігом захворювання. Проте для хворих із тяжким перебігом позагоспітальної пневмонії, викликану бактеріальними агентами, продовжував залишатися підвищеним ІЗЛК, а для хворих із тяжким перебігом позагоспітальної пневмонії, викликану вірусом SARS-CoV-2, - Л/Ш, значення якого на 5-й день стаціонарного лікування підвищилося на 2,59 ум. од.

Водночас із підвищеними маркерами активності запалення відмічалася утримання вище референтних значень окремих маркерів ендогенної інтоксикації, зокрема, ІРВН, ЛШ, ЯП, ПІ, ГПІ та КУ, а для хворих ІІ клінічної групи за тяжкого перебігу інфекційно-запального процесу в респіраторній системі, ще й ЛШо. Варто відмітити, що здебільшого вагоме підвищення інтегральних гематологічних індексів у хворих груп спостереження супроводжувалося тяжкістю перебігу респіраторної патології.

Показано, що у хворих через 5 днів стаціонарного лікування на фоні проведеної терапії спостерігалася зменшення інтегрованого індексу запалення. Оскільки, у дітей І клінічної групи при нетяжкому перебігу захворювання та хворих ІІІ групи незалежно від тяжкості основного захворювання відмічався регрес ІІЗ в сторону запалення легкого перебігу (ІІЗ знаходився в межах від 18 до 25 ум. од.). Натомість у хворих І клінічної групи при тяжкому перебігу інфекційно-запального процесу та нетяжкій гострій респіраторній патології у дітей ІІ клінічної групи відмічалася зменшення ІІЗ до

запалення середньої активності (ПЗ знаходився в межах від 26 до 39 ум. од.). Крім того, проведений аналіз демонстрував утримання запалення важкого перебігу у хворих II клінічної групи з тяжким перебігом захворювання, так як ПЗ становив >40 ум. од.

Відповідно до отриманих результатів індексу реактивної відповіді нейтрофілів, показано, що перебіг основного захворювання через 5 днів стаціонарного лікування супроводжувався вираженим регресом запальної реакції. Зокрема, у дітей I та III групи порівняння за нетяжкого й тяжкого перебігу захворювання ІРВН зменшився до компенсованої ендогенної інтоксикації (ІРВН <25 ум. од.), хоча у хворих II клінічної групи незалежно від тяжкості перебігу запального процесу ІРВН продовжував відповідати декомпенсованій ендогенній інтоксикації (ІРВН перевищував 40 ум. од.).

Зважаючи на доступність та швидкість проведення діагностики на сьогоднішній день лейкоцитарних індексів, на нашу думку, останні можуть використовуватися при прогнозуванні перебігу захворювання та оцінці ризику можливих ускладнень у дітей подібної репрезентативної вибірки, та виступати додатковим фактором для лікаря-клініциста у виборі індивідуалізованої терапевтичної тактики.

4.2 Діагностична цінність інвазивних інфламометричних лабораторних показників у верифікації пневмонії у дітей

Дослідження останніх років свідчать про вагоме значення визначення рівня запальних сироваткових біологічних маркерів при пневмонії у дітей [185]. Зважаючи на активацію запального процесу в респіраторній системі, що індукується інфекційними патогенами, клітини дихальних шляхів піддаються альтерації, що є важливим патофізіологічним компонентом запалення, нейтрофільній та макрофагальній інфільтрації з виділенням секреторних білків нейтрофілів [186]. У сформованій зоні запалення під дією ушкоджуючих факторів, додатково активується перекисне окиснення білків та ліпідів, що є складовою частиною клітинних мембран, провокуючи розвиток оксидативного стресу, а з розпалом запального процесу в системний кровотік починають надходити запальні біологічні маркери, зокрема, С-

реактивний білок, прокальцитонін, α -дефензину 1-3, каталаза, глутатіонпероксидаза та окисна модифікація білків тощо. Окремими дослідниками показано [187], що рівень цих показників суттєво залежить від етіології захворювання і може бути корисним при виборі лікування.

У цьому підрозділі ми мали на меті дослідити діагностичну цінність застосування граничних рівнів сироваткових індикаторів запалення при пневмонії у дітей, отриманих інвазивним шляхом, та розробити модель прогнозу ризику можливих ускладнень, диференціації між бактеріальною та вірусною інфекцією при позалікарняній пневмонії у дітей на основі С-реактивного білка, прокальцитоніну, α -дефензину 1-3, каталази, глутатіонпероксидази та окисної модифікації білків 370, 430. До того ж, досліджувані маркери пневмонії у дітей можуть допомогти оцінити клінічний перебіг захворювання, вказувати на виражені та критичні тенденції, а також забезпечити основу для формування стратегій лікування.

Відповідно до поставленої мети, у дітей груп порівняння (І клінічна група – діти, з позагоспітальною пневмонією, верифікованою як вірусної етіології, II клінічна група – діти, з позагоспітальною пневмонією, викликаною бактеріальними агентами), а також у хворих групи порівняння (III група) – діти з гострим респіраторним захворюванням без ураження легеневої паренхіми, було праведно визначення рівня сироваткових біологічних маркерів залежно від тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу та в динаміці, під час стаціонарного лікування.

У таблиці 4.3 відображено структуру показників антиоксидантної системи, окиснювальної модифікації протеїнів та інфламометричного патерну сироватки крові у дітей груп порівняння.

Таблиця 4.3

Показники антиоксидантної системи, окиснювальної модифікації протеїнів та інфламометричного патерну сироватки крові у дітей груп порівняння

Показник	I група (n-65)	II група (n-57)	III група (n-100)	Рф, t
----------	----------------	-----------------	-------------------	-------

СРБ, нг/мл	19,3±1,8	20,3±1,1	21,5±1,0	>0,05
Прокальцитонін, нг/мл	1,5±0,3	1,7±0,2	1,6±0,1	>0,05
<i>Продовження таблиці № 4.3</i>				
ННР 1-3, нг/мл	3,7±0,4	3,7±0,3	2,9±0,5	I, II, III < 0,05
Каталаза, мкмоль/хв х мг білка	69,0±5,8	64,4±4,6	66,8±3,7	>0,05
ГПО, мкмоль/хв х мг білка	0,4±0,009	0,5±0,02	0,4±0,008	I:II, III < 0,05
ОМБ₃₇₀, ммоль/г білка	2,4±0,06	2,1±0,1	2,4±0,2	I:II, III < 0,05
ОМБ₄₃₀, ммоль/г білка	63,3±4,3	63,2±4,7	71,9±13,5	>0,05
Д-дімер, нг/мл	1579,2±388,7	1902,0±706,8	1314±349,6	>0,05

* Примітка. Р_t – критерій Стюдента; СРБ – С-реактивний білок; ННР 1-3 – людський нейтрофільний пептид 1-3 (α-дефензин); ГПО – глутатіонпероксидаза; ОМБ₃₇₀ – окиснювальна модифікація білків (нейтрального характеру, E₃₇₀); ОМБ₄₃₀ – окиснювальна модифікація білків (основного характеру, E₄₃₀)

За результатами отриманих досліджень уміст С-реактивного білка та прокальцитоніну у дітей клінічних груп свідчив про наявність інтенсивного запалення, хоча порівняльний аналіз не виявив достовірної статистичної відмінності рівня СРБ між хворими клінічних груп, $p > 0,05$. Натомість, вірогідно більшою була частка дітей зі значенням С-реактивного білка < 12 нг/мл у хворих із позагоспітальною пневмонією, викликаною вірусними патогенами, – 6,1% та дітей III групи (2,0%), проти жодного такого випадку у хворих II клінічної групи.

Показано, що у дітей з ураженням легеневої паренхіми вірогідно вищим був рівень антимікробних пептидів α-дефензину 1-3 нейтрофілів людини порівняно з

хворими III групи, причому отримані дані значно перевищують середнє значення для дітей регіональної норми антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини у сироватці крові, отриманої нами при проведенні обстеження 10 соматично здорових дітей, у яких середній рівень сироваткового HNP 1-3 відповідав $1,0 \pm 0,05$ нг/мл (95% ДІ: 0,8-1,1), min. – 0,6 нг/мл, max. – 1,2 нг/мл.

Отримані результати дають підстави вважати, що у дітей із позагоспітальною пневмонією вірусної етіології відносно пацієнтів III групи зростали шанси наявності інтенсивнішого запального процесу при зростанні рівня α -дефензину 1-3 у сироватці крові $\geq 5,1$ нг/мл – OR=2,6 (95% ДІ: 1,3-4,9), а показники діагностичної цінності становили: відношення правдоподібності позитивного результату 1,3, передбачувана цінність позитивного результату 56,4%, негативного результату – 66,7%, чутливість – 81,6% та специфічність – 37,0%. Натомість зі зростанням рівня α -дефензину 1-3 у сироватці крові $\geq 5,1$ нг/мл у хворих із позагоспітальною пневмонією, викликану бактеріальними патогенами, відносно III групи порівняння дещо зростали шанси наявності активнішого інфекційно-запального процесу – OR=1,6 (95% ДІ: 0,9-3,0).

Разом із визначенням інфламометричного патерну крові при гострій пневмонії у дітей, нами проведено оцінку загальної антиоксидантної здатності організму у відповідь на наявний інфекційно-запальний процес і продуктів окиснювальної модифікації білка (табл. 4.3). Згідно отриманих результатів активність каталази відповідала референтним значенням у всіх дітей клінічних груп порівняння. Водночас, доведено, що вірогідно вищим був вміст глутатіонпероксидази у дітей із бактеріальною пневмонією відносно хворих із пневмонією, викликану вірусом SARS-CoV-2, та дітей III групи порівняння. Показано, що підвищення рівня глутатіонпероксидази у сироватці крові дітей груп порівняння $\geq 0,57$ мкмоль/хв х мг білка вірогідно асоціювалося з підвищеними шансами розвитку інфекційно-запального процесу бактеріального генезу відносно дітей з вірусною пневмонією, у 1,3 рази. Також доведено, що підвищення сироваткової глутатіонпероксидази вище зазначеної

дискримінантної точки супроводжувалося підвищеною активацією антиоксидантної системи у дітей II клінічної групи порівняно з хворими групи порівняння, у 1,2 рази (95% ДІ: 0,6-2,5), AR – 0,06, RR – 1,1 (95% ДІ: 1,0-1,2).

Оцінюючи резервно-адаптаційні можливості організму при вільно-радикальному окиснюванні білків внаслідок інфекційно-запального процесу в респіраторній системі, нами проведено діагностику окисної модифікації протеїнів нейтрального та основного характеру в реакції з 2,4 – динітрофенілгідразином з утворенням 2,4 – динітрофенілгідразонів, що мають характерний спектр поглинання (альдегідо- і кетонітрофенілгідразонів нейтрального характеру реєстрували оптичну щільність при довжині хвиль фотоколориметра КФК-2 - 370 нм, а основного характеру – при 430 нм). Отримані результати дають можливість стверджувати, що рівень окиснювальної модифікації білків основного характеру E_{430} у сироватці крові дітей груп порівняння вірогідно не відрізнявся, хоча вірогідно вищою була окиснювальна модифікація білків нейтрального характеру, E_{370} у сироватці крові дітей I клінічного групи відносно хворих II групи та групи порівняння.

Показано, що із зростанням рівня $ОМБ_{370}$ в сироватці хворих $\geq 2,9$ ммоль/г білка, вірогідно збільшувалися шанси розвитку інфекційно-запального процесу у альвеолярній тканині, асоційованого з вірусними патогенами, відносно хворих з бактеріальною пневмонією, у 1,4 рази (95% ДІ: 0,8-2,6), AR – 0,1, RR – 1,2 (95% ДІ: 0,9-1,6).

У таблиці 4.4 відображено структуру показників антиоксидантної системи, окиснювальної модифікації протеїнів та інфламометричного патерну сироватки крові у дітей груп порівняння залежно від тяжкості перебігу гострої респіраторної патології.

Таблиця 4.4

Показники антиоксидантної системи, окиснювальної модифікації протеїнів та інфламометричного патерну сироватки крові у дітей груп порівняння залежно від тяжкості перебігу гострої респіраторної патології

Показник	I група (n-65)	II група (n-57)	III група (n-100)
----------	----------------	-----------------	-------------------

	нетяжка	тяжка	нетяжка	тяжка	нетяжкий	тяжкий
СРБ, нг/мл	18,5±2,3	21,0±3,0	20,3±1,4	20,6±2,2	22,1±1,0	19,0±3,2
Рф, t	>0,05		>0, <i>Продовження таблиці № 4.4</i>			
Прокальцитонін, нг/мл	1,1±0,4	1,9±0,3	1,5±0,3	2,3±0,4	1,6±0,1	2,0±0,5
Рф, t	<0,05		<0,05		>0,05	
ННР 1-3, нг/мл	3,9±0,3	3,1±1,0	3,5±0,4	4,6±0,3	2,9±0,3	2,4±0,6
Рф, t	>0,05		<0,05		>0,05	
Каталаза, мкмоль/хв х мг білка	75,1±5,0	59,4±12,4	64,4±4,6	66,3±4,1	66,4±4,2	69,1±4,3
Рф, t	>0,05		>0,05		>0,05	
ГПО, мкмоль/хв х мг білка	0,4±0,008	0,5±0,02	0,5±0,02	0,5±0,01	0,4±0,009	0,4±0,01
Рф, t	<0,05		>0,05		>0,05	
ОМБ₃₇₀, ммоль/г білка	2,5±0,07	2,4±0,1	2,1±0,1	2,3±0,2	2,6±0,3	2,1±0,2
Рф, t	>0,05		>0,05		>0,05	
ОМБ₄₃₀, ммоль/г білка	62,1±4,9	65,9±8,7	64,6±4,7	68,3±5,4	79,0±20,0	57,6±4,5
Рф, t	>0,05		>0,05		>0,05	
Д-дімер, нг/мл	1456,2± 293,5	1791,8± 959,1	2189,3± 1002,5	1231,6± 319,4	935,5± 99,1	4919,2± 3406,5
Рф, t	>0,05		>0,05		>0,05	

* Примітка. Р_t – критерій Стьюдента

Як видно в представленій таблиці 4.4 отримані результати дослідження не виявили вірогідної відмінності рівня С-реактивного білка, сироваткової каталази,

окиснювальної модифікації білків нейтрального характеру, E_{370} та основного характеру, E_{430} залежно від тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу в респіраторній системі.

Оскільки запальний патерн крові певною мірою відображає активність місцевого запалення в альвеолярній тканині, проведено порівняння отриманих результатів прокальцитоніну в сироватці крові залежно від тяжкості пневмонії у дітей клінічних груп. Показано, що зі зростанням рівня сироваткового прокальцитоніну прямо пропорційно зростала активність загально-запального процесу в респіраторній системі для хворих усіх клінічних груп при нетяжкому та тяжкому перебігу основного захворювання відповідно ($p_{I_{II}, II_{II}:I_{II}, II_{II}} < 0,05$).

Разом із тим, отримані дослідження дають можливість стверджувати, що при зростанні рівня прокальцитоніну в сироватці крові вірогідно зростали ризики тяжкого перебігу інфекційно-запального процесу в альвеолярній тканині хворих I та II клінічної групи. Так, збільшення рівня прокальцитоніну $\geq 2,5$ нг/мл у сироватці крові хворих із позагоспітальною пневмонією, викликаною вірусом SARS-CoV-2, зростала імовірність тяжкого перебігу пульмональної патології, у 1,5 рази (95% ДІ: 0,8-2,8), AR – 0,1, RR – 1,2 (95% ДІ: 0,8-1,9). Натомість, при збільшенні рівня прокальцитоніну $\geq 3,0$ нг/мл у сироватці крові хворих з позагоспітальною пневмонією, викликаною бактеріальними патогенами вірогідно, зростали шанси тяжкого інфекційного ураження легеневої паренхіми, у 2,8 рази (95% ДІ: 1,4-5,4), AR – 0,3, RR – 1,6 (95% ДІ: 0,9-2,6) при показниках діагностичної цінності: специфічність – 81,9%, відношення правдоподібності позитивного результату 2,1.

Показано, що у дітей із ураженням легеневої паренхіми бактеріальними агентами з погіршенням стану вірогідно вищим був рівень антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини порівняно з хворими цієї ж групи при нетяжкій пневмонії ($p_{II_{II}:II_{II}} < 0,05$). Отримані результати дають підстави стверджувати, що у дітей із перебігом позагоспітальної пневмонії бактеріальної етіології вірогідно зростали шанси наявності інтенсивнішого запального процесу при зростанні рівня α -дефензину 1-3 у сироватці

крові $\geq 4,0$ нг/мл, у 4,1 рази (95% ДІ: 1,7-9,6), а показники діагностичної цінності становили: передбачувана цінність негативного результату – 76,6%, чутливість – 92,4%.

Доведено, що у дітей з ураженням легеневої паренхіми вірусними патогенами з погіршенням стану вірогідно вищим був рівень глутатіонпероксидази сироватки крові порівняно з хворими цієї ж групи при нетяжкій пневмонії. Водночас, при зростанні активності показників антиоксидантної системи за рівнем глутатіонпероксидази $\geq 0,5$ мкмоль/хв х мг білка в сироватці крові хворих із позагоспітальною пневмонією, викликану вірусом SARS-CoV-2, вірогідно вищими були шанси розвитку активнішого інфекційно-запального процесу в легеневій паренхімі, у 3,1 рази (95% ДІ: 1,7-5,6), AR – 0,3, RR – 1,7 (95% ДІ: 1,1-2,5) при показниках діагностичної цінності: специфічність – 75,0%, відношення правдоподібності позитивного результату 2,0, негативного результату – 0,6, передбачувана цінність позитивного результату 66,9%, негативного результату – 60,2%.

Таким чином, проведений статистичний аналіз результатів комплексного обстеження показників антиоксидантної системи, окиснювальної модифікації протеїнів та інфламометричного патерну сироватки крові у дітей груп порівняння та з урахуванням тяжкості перебігу гострої респіраторної патології, дає змогу додатково оптимізувати персоналізований підхід до стандартного обстеження дітей із позагоспітальною пневмонією. Окрім того, отримані результати дослідження додатково дають можливість визначити активність інфекційно-запального процесу в дихальних шляхах та слугувати прогностичним фактором у виявленні можливого ризику тяжкого перебігу запального процесу, що може виступати додатковим чинником для індивідуалізованого підбору тактики лікування.

4.3. Діагностичне значення неінвазивних лабораторних показників у діагностиці активності запалення легеневої паренхіми у дітей

Зважаючи на поведінкові, психологічні та темпераментні особливості пацієнтів дитячого віку, першочергово перевага надається використанню неінвазивних діагностичних процедур із метою проведення верифікації патологічного стану, оскільки такий шлях дозволяє досягти не лише клінічної ефективності, але й економічних переваг. Виходячи з вказаного вище, метою цього підрозділу було оптимізувати діагностику пневмонії у дітей різного віку з використанням неінвазивних методів дослідження для визначення активності інфекційно-запального процесу та прогнозування ризику тяжкого перебігу пневмонії, спираючись на результати біологічних маркерів в легеневому експіраті, отриманому неінвазивним шляхом.

Відповідно до поставленої мети, нами проведено відкрите, імплементаційне, рандомізоване, довільно-контрольоване клінічне дослідження у комплексних паралельних групах. Обстежені пацієнти були розподілені на 3 групи. І клінічну групу сформували діти з позагоспітальною пневмонією, яка була верифікована як вірусна. До II клінічної групи увійшли хворі з інфекційно-запальним ураженням альвеолярної тканини, викликаним бактеріальними агентами. Групу порівняння (III групу) склали діти із гострим респіраторним захворюваннями без ураженням легеневої паренхіми. Додатково в якості контрольної групи порівняння обстежено 10 дітей без ознак запального процесу респіраторної системи та наявної хронічної патології з метою визначення регіональної норми показників легеневого експірату.

Отримані результати проведеного дослідження неінвазивних біологічних маркерів у конденсаті легеневого експірату при пневмонії у дітей представлені у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Окремі неінвазивні маркери запального процесу в обстежених хворих на етапі стаціонарного лікування

Досліджувана група	Етап лікування	I група (n-65)	II група (n-57)	III група (n-100)	Pф, t
HNP 1-3, нг/мл	при	0,3±0,02	0,3±0,03	0,4±0,08	>0,05

	поступленні				
	через 3 дні	1,1±0,8	0,2±0,01	0,3±0,04	II:III
<i>Продовження таблиці № 4.5</i>					
ОМБ₃₇₀, ммоль/г білка	при	2,5±0,1	2,6±0,1	2,7±0,06	>0,05
	поступленні				
	через 3 дні	0,1±0,02	0,09±0,02	0,08±0,03	>0,05
ОМБ₄₃₀, ммоль/г білка	при	32,3±3,2	31,5±3,7	37,6±3,1	>0,05
	поступленні				
	через 3 дні	3,5±0,4	3,0±0,1	2,8±0,05	I, II:III <0,05

* Примітка. Pt – критерій Стюдента

Як показано в таблиці 4.5 не виявлено статистичної відмінності у хворих дітей на перший день стаціонарного лікування за рівнем антимікробного пептиду α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини, показниками окиснювальної. Так, отримані результати були наближені до вихідних показників регіональної норми антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини у конденсаті легеневого експірату, отриманої при обстеженні 10 соматично здорових дітей, в яких середній рівень HNP 1-3 відповідав $0,3\pm0,08$ нг/мл (95% ДІ: 0,1-0,5), min. – 0,2 нг/мл, max. – 1,0 нг/мл.

Натомість виявлено, що у дітей із позагоспітальною пневмонією, викликаною вірусом SARS-CoV-2, на відміну від хворих із бактеріальною пневмонією та хворих III групи порівняння, на 3-й день стаціонарного лікування відмічалось зростання рівня антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини у конденсаті легеневого експірату в 3,7 рази, у той час як у дітей II та III клінічних груп рівень HNP 1-3 через 3 дні стаціонарного лікування супроводжувався поступовим регресом за рівнем цього маркеру у 1,5 і 1,3 рази відповідно.

Показано, що у відповідь на проведену терапію через 3 дні шпитального лікування у хворих I, II та III клінічної групи відмічалось зменшення рівня

окиснювальної модифікації білків нейтрального характеру E_{370} у конденсаті легеневого експірату в 25,0 проти 28,8 та 33,7 разів відповідно. Поряд із зменшенням $ОМБ_{370}$ у відповідь на проведений комплекс лікувальних заходів на 3-й день стаціонарного лікування відмічався регрес й рівня окиснювальної модифікації білків основного характеру E_{430} у конденсаті легеневого експірату в 9,2 проти 10,5 і 13,4 рази для хворих I, II та III клінічних груп відповідно, хоча показники рівня $ОМБ_{430}$ у конденсаті легеневого експірату зберігалися вірогідно вищими при динамічному обстеженні хворих із запаленням легеневої паренхіми на етапі стаціонарного лікування порівняно з хворими групи порівняння.

Показано, що зі зростанням рівня окиснювальної модифікації білків основного характеру E_{430} у конденсаті легеневого експірату на 3-й день лікування у клініці $\geq 3,2$ ммоль/г білка вірогідно збільшувалися шанси розвитку інфекційно-запального процесу у альвеолярній тканині, асоційованого з вірусними патогенами, відносно хворих III групи, у 18,9 разів (95% ДІ: 8,2-43,6), AR – 0,6, RR – 6,2 (95% ДІ: 4,8-8,1), при показниках діагностичної цінності: чутливість – 92,2%, специфічність – 61,6%, відношення правдоподібності позитивного результату 2,4, негативного результату – 0,1, передбачувана цінність позитивного результату 70,6%, негативного результату – 88,7%.

Натомість, при зростанні рівня $ОМБ_{430}$ у конденсаті легеневого експірату на 3-й день стаціонарного лікування $\geq 3,2$ ммоль/г білка, достовірно зростали шанси розвитку інфекційного ураження легеневої паренхіми бактеріальними збудниками відносно хворих групи порівняння, у 8,8 разів (95% ДІ: 4,4-17,3), AR – 0,5, RR – 3,4 (95% ДІ: 2,6-4,4). При показниках діагностичної цінності: Se – 84,6%, Sp – 61,6%, LR^+ – 2,2, LR^- – 0,2, PV^+ – 68,7%, PV^- – 80,0%.

У таблиці 4.6 показано структуру неінвазивних маркерів пневмонії у дітей груп порівняння, залежно від тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу на етапі стаціонарного лікування.

Таблиця 4.6

Зміна неінвазивних маркерів пневмонії у дітей груп порівняння залежно від тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу

Показники	Етап лікування	І група (n-65)		II група		Продовження таблиці № 4.6	
		нетяжка	тяжка	нетяжка	тяжка	нетяжкий	тяжкий
HNP 1-3, нг/мл	при поступленні	0,3±0,03	0,3±0,04	0,3±0,04	0,2±0,01	0,4±0,09	0,3±0,04
	Pф, t	>0,05		<0,05		>0,05	
	через 3 дні	1,6±1,2	0,3±0,02	0,2±0,01	0,2±0,09	0,2±0,01	0,4±0,09
	Pф, t	>0,05		>0,05		<0,05	
ОМБ₃₇₀, ммоль/г білка	при поступленні	2,5±0,3	2,6±0,1	2,6±0,1	2,7±0,1	2,7±0,07	2,8±0,08
	Pф, t	>0,05		>0,05		>0,05	
	через 3 дні	0,08±0,01	0,2±0,03	0,09±0,02	0,1±0,02	0,08±0,03	0,09±0,4
	Pф, t	<0,05		>0,05		>0,05	
ОМБ₄₃₀, ммоль/г білка	при поступленні	30,5±6,3	33,4±3,9	31,5±3,7	32,1±3,8	36,2±3,5	44,3±6,3
	Pф, t	>0,05		>0,05		>0,05	
	через 3 дні	3,0±0,5	4,1±0,8	3,6±0,5	3,9±0,6	2,8±0,05	2,9±0,04
	Pф, t	>0,05		>0,05		>0,05	

* Примітка. Pт – критерій Стьюдента

Отримані дослідження дають можливість стверджувати, у хворих із позагоспітальною пневмонією, викликаною бактеріальними патогенами, під час ушпиталенні у лікарню при зростанні тяжкості захворювання, відмічалось зменшення у 1,5 разу рівня антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини у конденсаті легеневого експірату. Доведено, що із зменшенням $\leq 0,2$ нг/мл рівня антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини в конденсаті легеневого експірату у хворих із позагоспітальною бактеріальною пневмонією збільшувалися шанси розвитку тяжкого інфекційно-запального процесу у 4,1 рази (95% ДІ: 1,6-10,1),

AR – 0,3, RR – 1,7 (95% ДІ: 0,7-3,8), при показниках діагностичної цінності: специфічність – 93,2%, відношення правдоподібності позитивного результату 3,4.

Разом із тим, за рівнем HNP 1-3 у конденсаті дітей I клінічної групи та хворих групи порівняння на етапі госпіталізації у стаціонар при нетяжкому та тяжкому перебігу гострої респіраторної патології, не виявлено вірогідної різниці, хоча зі зростанням тяжкості перебігу патології рівень окиснювальної модифікації білків нейтрального характеру E_{370} був вірогідно вищим у конденсаті легеневого експірату хворих I клінічної групи на 3-й день лікування в умовах стаціонару. Показано, що при зростанні рівня $ОМБ_{370} \geq 0,1$ ммоль/г білка в конденсаті легеневого експірату у хворих із позагоспітальною пневмонією, викликаною вірусом SARS-CoV-2, на 3-й день стаціонарного лікування вірогідно збільшувалися шанси розвитку тяжкого інфекційно-запального процесу, у 136,1 разів (95% ДІ: 47,9-386,3), AR – 0,8, RR – 14,0 (95% ДІ: 7,7-25,2), при показниках діагностичної цінності: чутливість – 93,8%, специфічність – 90,0%, відношення правдоподібності позитивного результату 9,3, негативного результату – 0,06, передбачувана цінність позитивного результату 90,3%, негативного результату – 93,5%.

Відмічено, що на 3-й день стаціонарного лікування при нетяжкому перебігу пульмональної патології у хворих I клінічної групи відмічається зростання рівня антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини у легеневому експіраті в 5,3 рази. Натомість позитивною відповіддю на проведений комплекс лікувальних заходів на 3-й день перебування в педіатричній клініці у хворих клінічних груп порівняння відмічався регрес рівня окиснювальної модифікації білків нейтрального характеру, E_{370} у конденсаті легеневого експірату в 31,2 та 13,0 разів проти 28,8 та 27,0 разів, а також 33,7 та 31,1 рази для хворих I, II та III клінічної групи при нетяжкому та тяжкому перебігу гострої респіраторної патології відповідно. Разом із тим, відмічалось зменшення й рівня окиснювальної модифікації білків основного характеру, E_{430} у конденсаті легеневого експірату на 3-й день стаціонарного лікування в 10,1 та 8,1 раз

проти 8,7 та 8,2 рази, а також 12,9 та 15,2 рази для хворих I, II та III клінічної групи при нетяжкому та тяжкому перебігу запального захворювання відповідно.

Отже, представлені у даному підрозділі отримані результати дослідження, не завжди володіли достатньою чутливістю та специфічністю, хоча додатково дають можливість визначити активність інфекційно-запального процесу в дихальних шляхах та слугувати прогностичним фактором у виявленні можливого ризику тяжкого перебігу запального процесу, що може виступати додатковим чинником для індивідуалізованого підбору тактики лікування при пневмонії у дітей.

4.4 Діагностично-прогностична цінність цитологічного дослідження букального епітелію в аспекті прогнозування тяжкого перебігу пневмонії у дітей

Проблема своєчасної діагностики, прогнозування тяжкого перебігу й вибору індивідуалізованих лікувальних заходів при пневмонії у дітей за останні роки набула особливої гостроти та є однією з актуальних проблем сучасної педіатрії та пульмонології, що, зокрема, пов'язано й з пандемією COVID-19 [188]. Це спонукає до пошуку нових оптимізованих методів діагностики пневмонії у дітей різного віку, що дозволило б оптимізувати отримувану терапію.

Перспективними у цьому напрямку є неінвазивні методи діагностики, зокрема, виявлення змін каріологічних показників ексфоліативних клітин букального епітелію [189]. Мікроядерний тест є доволі інформативним методом діагностики та дозволяє оцінювати цитогенетичний ефект досліджуваних факторів в інтерфазних клітинах, що дає можливість визначити цитогенетичні ефекти впливу факторів, які характеризують проліферативну активність тканини та процеси загибелі клітин. Оскільки слизова оболонка внутрішньої поверхні щік людини представлена багатошаровим плоским неороговілим епітелієм, який оновлюється за рахунок поділу базального шару, володіє високою мітотичною активністю та має здатність швидко реагувати на зміну внутрішнього гомеостазу організму змінами клітинної структури та апоптозу. Саме тому епітеліоцити є безцінним джерелом інформації стосовно активності запалення за

респіраторної патології у дітей і прогнозуванні тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу [190-191].

Відповідно до поставленої мети, нами проведено забір із подальшою цитологічною діагностикою букального епітелію у дітей із проявами гострої респіраторної патології на всіх рівнях ураження з нетяжким та тяжким перебігом захворювання. Обстежені пацієнти сформували 3 групи: I клінічну групу - діти з позагоспітальною пневмонією, яка була верифікована як вірусна, до II клінічної групи увійшли хворі з інфекційно-запальним ураженням альвеолярної тканини, викликаним бактеріальними патогенами, а групу порівняння (III групу) сформували діти з гострим респіраторним захворюванням, викликаним COVID-19, без ураження легеневої паренхіми.

У таблиці 4.7 наведена структура каріологічних змін ексфоліативних клітин букального епітелію у хворих груп порівняння.

Таблиця 4.7

**Загальна характеристика каріологічних змін ексфоліативних клітин
букального епітелію у хворих груп порівняння**

Каріологічні зміни	I група (n-65)		II група (n-57)		III група (n-100)		Рф, t
	N	%	N	%	N	%	
Протрузія типу «пухирця»	32	49,2	4	7,0	18	18,0	I:II, III<0,05
Протрузія типу «розбите яйце»	7	10,8	4	7,0	7	7,0	>0,05
Ядра атипової форми	30	46,1	4	7,0	16	16,0	I:II, III<0,05
Двоядерні клітини	25	38,4	4	7,0	16	16,0	I:II, III<0,05
Ядра з коловою	8	12,3	0	0	2	2,0	>0,05

насічкою					<i>Продовження таблиці № 4.7</i>		
Конденсація хроматину	4	6,1	4	7,0	3	3,0	>0,05
Вакуолізація ядра	21	32,3	6	10,5	12	12,0	>0,05
Каріопікноз	8	12,3	2	3,5	4	4,0	>0,05
Каріолізис	0	0	2	3,5	2	2,0	>0,05
Каріорексис	7	10,8	4	7,0	1	1,0	>0,05
Апоптозні тіла	4	6,1	2	3,5	0	0	>0,05
Між'ядерні мости	15	23,0	4	7,0	6	6,0	>0,05
Подвоєння ядра	1	1,5	0	0	0	0	>0,05
Клітини мікроядрами	3	0	0	0	0	0	>0,05

* Примітка. Pt – критерій Стьюдента

Експліковані результати ексfolіативних букальних епітеліоцитів дозволили підтвердити наявність виразнішого запального процесу у паренхімі легень хворих із позагоспітальною пневмонією, викликаною вірусом SARS-CoV-2, оскільки проведена оцінка змін цитологічних препаратів ексfolіативних клітин букального епітелію показала, що у всіх дітей I, II та III клінічної групи траплялися певні зміни за кількістю патологічних ексfolіативних клітин букального епітелію (Рис. 4.2).

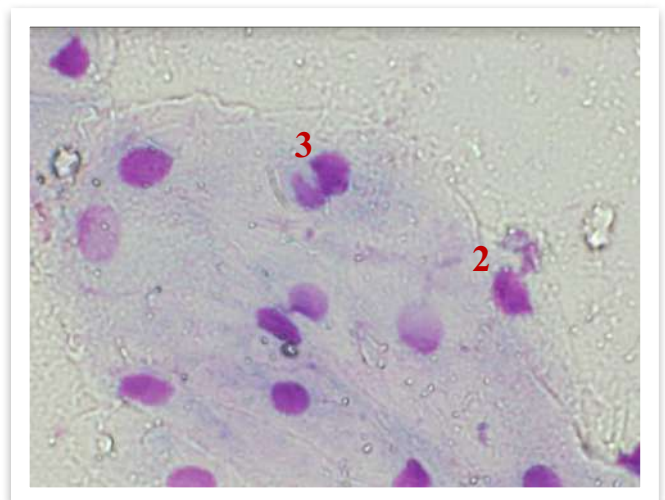
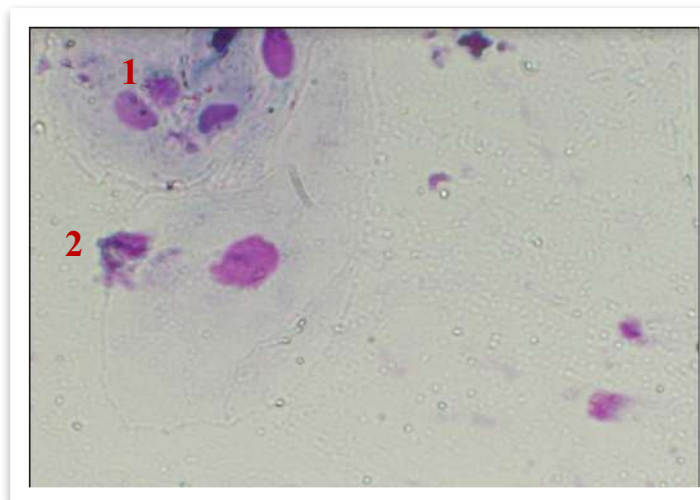


Рис. 4.2. Цитологічні препарати клітин букального епітелію дітей з респіраторною патологією (1 – протрузія типу «розбите яйце», 2 – каріопікноз, 3 – ядра з коловою насічкою). Забарвлення азур-еозином за Романовським-Гімза. Збільшення $\times 400$ (власні дані).

Показано, що вірогідно зростає ризик інфекційно-запального процесу альвеолярної тканини, викликаного вірусними чинниками, порівняно з пацієнтами на позагоспітальну пневмонію, викликану бактеріальними патогенами, при виявленні у цитологічному препараті мазка-відбитка слизової оболонки внутрішньої поверхні щік атипівних ексфоліативних клітин букального епітелію на кшталт протрузії типу «пухирця» у 12,9 раз (95% ДІ: 5,4-30,4), AR – 0,5, RR – 2,4 (95% ДІ: 1,1-5,2), при показниках діагностичної цінності: специфічність – 93,0%, відношення правдоподібності позитивного результату 7,0, передбачувана цінність позитивного результату 87,5%; ядер атипової форми у 11,4 рази (95% ДІ: 4,8-26,9), AR – 0,5, RR – 2,3 (95% ДІ: 1,1-4,9), при показниках діагностичної цінності: специфічність – 93,0%, відношення правдоподібності позитивного результату 6,6, передбачувана цінність позитивного результату 86,8%, негативного результату – 63,3%, та двоядерних клітин у 8,3 рази (95% ДІ: 3,4-19,7), AR – 0,4, RR – 2,1 (95% ДІ: 0,9-4,5), при показниках діагностичної цінності: специфічність – 93,0%, відношення правдоподібності позитивного результату 5,5, передбачувана цінність позитивного результату 84,6%, негативного результату – 60,1%.

Також доведено, що вірогідно зростали шанси перебігу позагоспітальної вірусної пневмонії відносно хворих із гострою респіраторною патологією без ураження легеневої паренхіми, при виявленні атипівних ексфоліативних клітин букального епітелію на кшталт протрузії типу «пухирця»: OR – 4,4 (95% ДІ: 2,3-8,3), RR – 1,9 (95% ДІ: 1,2-3,0), AR – 0,3, Se – 49,2%, Sp – 82,0%, LR^+ – 2,7, LR^- – 0,6, PV^+ – 73,2%, PV^- – 61,7%; ядер атипової форми: OR – 4,5 (95% ДІ: 2,3-8,7), RR – 1,9 (95% ДІ: 1,2-3,1), AR – 0,4, Se – 46,1%, Sp – 84,0%, LR^+ – 2,9, LR^- – 0,6, PV^+ – 74,2%, PV^- – 60,9% та

двоядерних клітин: OR – 3,3 (95% ДІ: 1,7-6,4), RR – 1,7 (95% ДІ: 0,9-2,7), AR – 0,3, Se – 38,4%, Sp – 84,0%, LR^+ – 2,4, LR^- – 0,7, PV^+ – 70,6%, PV^- – 57,7%. Переважання протрузій типу «пухирця» у хворих I клінічної групи на нашу думку пов'язано з посиленою цитопатичною дією вірусу SARS-CoV-2 на букальний епітелій, що супроводжується генетичним порушенням у міжфазних ядрах.

У Додатку 3 відображено загальну характеристику каріологічних змін ексфоліативних клітин букального епітелію у хворих груп порівняння, залежно від тяжкості перебігу захворювання. Отримані дослідження показують превалювання патологічно-змінених ексфоліативних клітин букального епітелію здебільшого у хворих I клінічної групи, а також те, що каріологічні зміни букальних епітеліоцитів у вигляді протрузії, каріопікнозу, каріорексису та апоптозу пропорційні тяжкості перебігу захворювання, що відображає ступінь токсичної дії збудника та може бути використане як додатковий критерій тяжкості перебігу захворювання.

Цитогенетичний індекс, що включав частку клітин із протрузіями різного типу та ядрами атипової форми, а також клітини, що відображають проліферативний індекс (клітини з двома ядрами та коловою насічкою), траплялися у хворих усіх клінічних груп із переважною більшістю у дітей із пневмонією, асоційованою із вірусом SARS-CoV-2. Також кількість патологічних клітин на 100 клітин препарату частіше траплялася за тяжкого перебігу захворювання, а у дітей із тяжким перебігом захворювання кількість патологічно змінених клітин у середньому становила 3-4 проти 1-2 при нетяжкому перебігу інфекційно-запального процесу.

Каріологічні зміни, що відображають індекс ранньої стадії деструкції ядер (апоптозу та некрозу) – клітини з перинуклеарною вакуоллю, конденсацією хроматину, вакуолізацією ядра – траплялися мало не у кожної 4-ї дитини із запаленням легеневої паренхіми, викликаной вірусними агентами. Разом із тим, цитологічні зміни, що відображають завершення деструкції ядра, – клітини з каріорексисом, каріопікнозом, каріолізисом, апоптозними тілами, також превалювали у хворих I клінічної групи порівняно із хворими II та III групи.

Проведений аналіз неінвазивних діагностичних процедур дозволив стверджувати, що більша кількість патологічних клітин у мазках-відбитках букального епітелію, і, відповідно, дещо вищі цитогенетичні індекси, визначалися у пацієнтів із вірусною етіологією запалення легень порівняно з хворими з бактеріальними чинниками розвитку негоспітальної пневмонії та дітьми групи порівняння, що може використовуватися для визначення етіологічного чинника перебігу пневмонії в дітей.

4.5. Діагностика зміни показників газового та кислотно-лужного патерну крові у розробці менеджменту індивідуалізованого підходу до вибору методу протезування респіраторної функції у дітей із дихальними розладами

Пандемія коронавірусної інфекції COVID-19 залишила високий ступінь невизначеності як щодо прогнозування стану здоров'я пацієнта, так і щодо швидкості, з якою у пацієнта розвинеться прогресуюча дихальна недостатність, що потребує вибору оптимального методу респіраторної протекції [192-194]. Саме тому клініко-лабораторний аналіз, проведений у дітей із проявами гострої дихальної недостатності, є доволі актуальний в аспекті раціонального підходу до протезування дихальної функції у дітей із легеневою патологією, оскільки вибрані методи лікування дихальної недостатності повинні бути максимально спрямовані на забезпечення адекватної дифузії та перфузії в альвеолах, зменшення шунтування неоксигенованої крові, покращення (збільшення) співвідношення вентиляції та перфузії й альвеолярно-артеріально-кисневого градієнту, сприяння розкриттю нефункціональних альвеол та підтримку їх відкритими, і як наслідок — збільшення поверхні газообміну.

З цією метою на базі інфекційного відділення анестезіології та інтенсивної терапії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» методом простої випадкової вибірки за методикою «випадок-контроль» обстежено 60 дітей із верифікованою негоспітальною пневмонією з проявами дихальної недостатності II та III ступенів. Із обстежених дітей за результатами клініко-лабораторних показників 28 пацієнтів потребували респіраторної підтримки шляхом подачі зволоженого кисню

через лицеву маску або назальні канюлі (середній вік дітей становив $10,3 \pm 0,9$ років, із них 53,5% хлопчиків і 57,1% мешканців сільської місцевості). Загалом 21 пацієнт, у якого виражені явища дихальної недостатності не регресували на фоні подачі зволоженого кисню через лицеву маску або назальні канюлі, потребував респіраторної терапії шляхом неінвазивної підтримки з постійним позитивним тиском у кінці видиху (continuous positive airway pressure – CPAP-терапія), (середній вік дітей становив $11,0 \pm 1,0$ років, серед них частка хлопчиків становила 45,4% та мешканців сільської місцевості 71,4%). У 11 пацієнтів (середній вік дітей становив $7,0 \pm 0,3$ місяці, серед них частка хлопчиків становила 52,3% та мешканців сільської місцевості 72,7%) відмічалася прогресування кардіо-респіраторного дистрес-синдрому на тлі проведеної респіраторної протекції за допомогою CPAP-терапії, та у плановому порядку під прямою ларингоскопією здійснювалася оротрахеальна інтубація термопластичною полівінілхлоридною трубкою з манжетою великого обсягу низького тиску та рентгенконтрастною смужкою, вмонтованою в стінку трубки, з подальшим переходом на штучну вентиляцію легень (ШВЛ) у режимі допоміжної контрольованої вентиляції (pressure assisted-controlled – P-A/C) або у режимі синхронізованої переміжної примусової вентиляції легень (synchronized intermittent mandatory ventilation – SIMV).

Поряд із клінічною оцінкою ознак та вираженості дихальної недостатності, що представлено у розділі 3 (Клінічні особливості перебігу пневмонії у дітей) першочерговим та вирішальним у виборі методу протезування респіраторної функції було визначення газового та кислотно-основного складу артеріальної крові з визначенням респіраторного індексу (індекс Горовіца) - відношення насичення гемоглобіну артеріальної крові (SpO_2) до концентрації кисню у вдихувальній суміші (FiO_2), що співставлялося зі шкалою тяжкості респіраторних захворювань BRESCIA COVID-19 [195].

Усі ушпиталені до відділення інтенсивної терапії діти з наявними дихальними розладами потребували респіраторної підтримки. Вибір методу респіраторної

підтримки вирішувався індивідуалізовано у кожному конкретному клінічному випадку й передбачав використання ступеневої респіраторної протекції з превалюванням пом'якшувальних, неінвазивних методів. Відмічено, що майже половина пацієнтів (46,7%) мала рівень насичення гемоглобіну киснем (*Studies on the Oxygen Saturation of Arterial Human Blood – SpO₂*) менше, ніж 92,0%, при збережені активної дихальної спроможності, яким респіраторна підтримка проводилася шляхом дотації зволоженого кисню через лицеву маску або назальні канюлі.

За результатами проведеного газового та кислотно-лужного складу артеріальної крові у частини обстежених дітей реєструвалася гіпоксемія з надлишком загального складу вуглекислоти та зниження стандартного бікарбонату. Так, у вказаній групі з 60 пацієнтів дитячого віку показники рН артеріальної крові в середньому відповідали $7,35 \pm 0,02$ (95% ДІ: 7,3-7,4), парціальний тиск вуглекислого газу (P_{aCO_2}) – $38,0 \pm 2,9$ mmHg (95% ДІ: 30,5-45,5), парціальний тиск кисню (P_{aO_2}) – $62,3 \pm 22,8$ mmHg (95% ДІ: 34,4-121,1), загальний склад вуглекислоти (TCO_2) – $30,5 \pm 4,6$ mmol/L (95% ДІ: 18,7-42,4), бікарбонат (HCO_3^-) – $23,3 \pm 2,0$ mmol/l (95% ДІ: 18,0-28,6), надлишок основ у крові (BE_b) – $-1,4 \pm 1,8$ mmol/l (95% ДІ: -1,1-+3,4), надлишок основ у позаклітинній рідині (BE_{ecf}) – $-1,7 \pm 2,2$ mmol/l (95% ДІ: -1,3-+3,9), стандартний бікарбонат (SBC) – $23,1 \pm 1,5$ mmol/l (95% ДІ: 19,2-27,1), насичення киснем при нормальному P_{50} (%sO₂ c) – $76,5 \pm 6,7$ % (95% ДІ: 59,2-93,7), загальний вміст кисню (ctO₂) – $15,5 \pm 1,4$ мл/дл (95% ДІ: 11,9-19,1), альвеолярно-артеріальний градієнт по O₂ (A-aDO₂) – $60,8 \pm 4,7$ mmHg (95% ДІ: 47,5-74,0), респіраторний коефіцієнт (RI) – $1,6 \pm 0,2$ (95% ДІ: 0,9-2,3), при середньому респіраторному індексі $315,2 \pm 4,7$ мм рт. ст. (95% ДІ: 305,4-324,9).

Зважаючи на середнє значення SpO₂ ($91,2 \pm 0,1$ %, 95% ДІ: 90,8-91,5), при збережені активної дихальної спроможності та респіраторному індексі >300 мм рт. ст., респіраторна підтримка проводилася шляхом дотації зволоженого кисню через лицеву маску або назальні канюлі при FiO₂ $0,3 \pm 0,004$ (95% ДІ: 0,28-0,3), що при зазначених клініко-інструментальних показниках і проведеному виборі респіраторної підтримки

супроводжувалося регресом у середньому на $1,7 \pm 0,2$ день (95% ДІ: 1,3-2,1) явищ дихальної недостатності у представленій групі пацієнтів.

Водночас, майже третина дітей, в яких респіраторна протекція у вигляді подачі зволоженого кисню вільним потоком не приносила бажаного терапевтичного ефекту, перебували на неінвазивній вентиляції легень. Зокрема, у 35,0% пацієнтів проводилася неінвазивна вентиляція шляхом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах СРАР-терапія, а середні показники SpO_2 відповідали $88,5 \pm 0,9$ % (95% ДІ: 86,4-90,5) при $FiO_2 - 0,37 \pm 0,01$ (95% ДІ: 0,35-0,39) та респіраторному індексі $239,9 \pm 7,9$ мм рт. ст. (95% ДІ: 223,3-256,5), позитивний тиск в кінці видиху (positive end-expiratory pressure – PEEP) складав 8-10 см водного стовпчика. До початку розпочатої СРАР-терапії результати проведеного газового та кислотно-лужного складу артеріальної крові реєстрували ознаки гіпоксемії з дефіцитом загального складу вуглекислоти, зниження бікарбонату та стандартного бікарбонату. Так, у даної групи пацієнтів показники рН артеріальної крові відповідали $7,35 \pm 0,01$ (95% ДІ: 7,3-7,4), $PaCO_2 - 39,0 \pm 5,7$ mmHg (95% ДІ: 27,6-45,5), $PaO_2 - 38,0 \pm 8,7$ mmHg (95% ДІ: 21,9-50,0), $TCO_2 - 17,0 \pm 3,2$ mmol/L, $HCO_3^- - 16,1 \pm 2,8$ mmol/l, $BEb - +0,2 \pm 1,1$ mmol/l, $SBC - 24,1 \pm 1,6$ mmol/l, $\%sO_2 c - 63,3 \pm 7,8$ %, $ctO_2 - 12,9 \pm 2,1$ мл/дл, $A-aDO_2 - 66,0 \pm 4,2$ mmHg, $RI - 2,1 \pm 0,3$. У представленій групі пацієнтів, в яких методом вибору респіраторної протекції була СРАР-терапія, регрес явищ дихальної недостатності спостерігався у середньому на $1,9 \pm 0,3$ день (95% ДІ: 1,0-2,7) із моменту госпіталізації в лікарню.

Водночас, була частина дітей (18,3%), в яких при поступленні в лікарню відмічалася нерегулярне спонтанне дихання, порушення свідомості, а показники SpO_2 відповідали $74,4 \pm 0,7$ % (95% ДІ: 71,8-75,5), при $FiO_2 - 0,62 \pm 0,03$ (95% ДІ: 0,56-0,69) та індексі Горовіца $119,8 \pm 6,1$ мм рт. ст. (95% ДІ: 106,2-133,4), які надалі потребували проведення інвазивної вентиляції легень. Так, відповідно до результатів проведеного газового та кислотно-лужного складу артеріальної крові у цієї групи дітей відмічалися ознаки респіраторного ацидозу, гіпоксемії з дефіцитом загального складу вуглекислоти

та зниження стандартного бікарбонату: показник pH артеріальної крові становив $7,2 \pm 0,02$ (95% ДІ: 7,2-7,3), $\text{PaCO}_2 - 44,5 \pm 6,1$ mmHg (95% ДІ: 30,6-54,4), $\text{PaO}_2 - 42,5 \pm 9,6$ mmHg (95% ДІ: 37,4-46,7), $\text{TCO}_2 - 23,9 \pm 3,3$ mmol/L, $\text{HCO}_3^- - 21,4 \pm 3,3$ mmol/l, $\text{BEb} - +1,8 \pm 2,9$ mmol/l, $\text{BEecf} - +2,7 \pm 4,4$ mmol/l, $\text{SBC} 20,2 \pm 2,7$ mmol/l.

Однією із концепцій легенево-протективної стратегії, якою керувалися в лівовій частки пацієнтів при налаштуванні параметрів ШВЛ, було досягнення якомога меншого дихального об'єму – ДО (tidal volume — TV) на ідеальну масу тіла пацієнтів, низької концентрації кисню у вдихуваний суміші, при водночас рекомендованих високих показниках пікового тиску на вдиху (peak inspiratory pressure – PIP/ P_{insp}), позитивного тиску у кінці видиху – ПТКВ та тривалості вдиху (time inspiratory TI/ T_{insp}) або пікового інспіраторного потоку (peak inspiratory flow – PIF). З метою збереження ефективного газообміну в легенях, проведення вентиляції переміжно здійснювалося у прон-позиції зі збереженням фізіологічного взаємовідношення між вдихом (inspiration - I) і видихом (expiration - E), оптимальне значення яких знаходилося у співвідношенні 1:2-2,5. Пролонгація вдиху та збільшення, і навіть інверсія співвідношення вдиху і видиху (I:E), забезпечувала більше часу для газообміну в альвеолах та підвищувала середній тиск під час дихального циклу, внаслідок чого ателектазовані ділянки легень пневматизуються і покращується (збільшується) співвідношення вентиляції і перфузії, корекція яких на апараті ШВЛ проводилася відповідно до рекомендацій [196] та отриманих у динаміці вихідних значень газового та кислотно-основного складу артеріальної крові. Здебільшого повний регрес дихальної недостатності на фоні проведеної інвазивної вентиляції легень відмічався у середньому на $21,1 \pm 3,5$ день (95% ДІ: 13,3-28,9) із моменту початку представленої респіраторної терапії.

Варто відмітити, що необхідність ушпиталення у відділення інтенсивної терапії дітей із легеневою патологією, у першу чергу пов'язано з респіраторними розладами, зумовленими пневмонією. Проведення кисневої дотації мало першочергове значення у менеджменті пацієнтів пріоритетно шляхом неінвазивної вентиляції легень із постійним позитивним тиском у дихальних шляхах або вільним потоком. Застосування

легенево-протективної стратегії у лікуванні гострої дихальної недостатності, зумовленої ураженням альвеолярної тканини у дітей, які потребували тривалої інвазивної вентиляції легень, завершилася вираженим позитивним результатом, оскільки не супроводжувалася побічними наслідками та закінчувалося доволі швидким одужанням пацієнтів.

4.6 Багатопараметрична поляризаційно-фазова мікроскопія біологічних препаратів у розробці об'єктивних інструментальних критеріїв диференціальної діагностики пневмонії у дітей

Проблема своєчасної діагностики інфекційно-запального процесу легеневої паренхіми не втрачає своєї актуальності й на сьогодні та є однією з провідних проблем сучасної педіатрії [138]. Дана проблема має пріоритетний напрямок у зв'язку з широким розповсюдженням респіраторних захворювань, має тенденцію до зростання, набуваючи прогресивного та злоякісного перебігу, збільшенням кількості хворих, що отримують антибактеріальну терапію, появою емерджентних і ремерджентних збудників, а також антибіотикорезистентних патогенів інфекційного ураження альвеолярної тканини, зростанням летальності від даного захворювання. Водночас, не дивлячись на значні успіхи, яких досягнуто в педіатрії, використання сучасних методів дослідження та фармакотерапії не дозволяє практичним лікарям вирішити її остаточно, через що існує нагальна потреба в пошуку оптимальних методів верифікації пневмонії у дітей із метою диференціювання її від інших нозологій, що перебігають із синдромом пневмонічного статусу.

На сьогоднішній день накопичено певну інформацію про діагностичні методики, які дозволяють встановити орієнтовний діагноз [197]. Попри ряд переваг, вказані методики потребують підвищення їх точності та усунення недоліків, які утруднюють встановлення нозології: трудомісткість проведення технологічного процесу, неспецифічність клініко-лабораторних й інструментальних змін при різних патологічних станах, що перебігають із синдромом пневмонічного статусу, висока

собівартість, часозатратність, вплив людського фактора на отримані результати та недостатнє врахування комплексу чинників, що ускладнюють, а в окремих випадках унеможливають, їх проведення, що детермінують їх похибку. Усе вище перелічене спонукає до проведення пошуку нових діагностичних методик для усунення проблеми діагностики пневмонії та впровадження у практику лікарів педіатрів, дитячих пульмонологів та дитячих інфекціоністів.

Комплекс багатопараметричних методик поляризаційно-фазової мікроскопії, розроблений шляхом міжгалузевої інтеграції педіатрії та оптичної фізики, дозволяє вирішити ряд вищевказаних проблем, а також дозволяє здійснювати експрес діагностику нозологій, володіє об'єктивністю, швидкістю, незалежністю, високою точністю та відтворюваністю результатів. Зазначені методи вивчення явища світлорозсіювання біологічних тканин та їх мікронеодорідностей, дозволяють реалізувати пошук взаємозв'язків у верифікації запалення пульмональної перенхіми із сукупністю багатопараметричних методик поляризаційно-фазової мікроскопії та їх оптичних зображень, що дає можливості об'єктивного й більш точного визначення активності запалення легеневої тканини [198].

Так, конденсат легеневого експірату є складовою ендотеліальної вистилки, оскільки біологічні молекули, які формуються при випаровуванні рідини, потрапляють безпосередньо з бронхіального та альвеолярного аерозолів й формують легеневий експірат як неоднорідну аморфно-кристалічну речовину [142-143, 227-234]. Саме тому легеневий експірат є універсальним за своїм складом залежно від перебігу різноманітних патологічних процесів, передусім респіраторної системи, а для працівників медичної сфери – цінною діагностичною біологічною рідиною, отриманою неінвазивним шляхом [144-145]. Окремі дослідники підтверджують неоднорідність легеневого експірату та його інформативність у верифікації етіології гострих інфекційних захворювань респіраторного тракту, діагностики активності перебігу запалення легеневої перенхіми та запальних маркерів у хворих на бронхіальну астму чи хронічне обструктивне захворювання легень, а також щодо оцінки ефективності

проведеної терапії [199-200]. Оскільки біохімічні зміни, які відбуваються у респіраторній системі, відображаються в складі легеневого експірату, що відповідно впливає і на його біофізичні властивості та може бути використане при проведенні комплексу поляриметричних досліджень.

Дослідження проводилося на базі інфекційних відділень Обласної дитячої клінічної лікарні, м. Чернівці. Методом простої випадкової вибірки за методикою «дослід-контроль» комплексно обстежено 150 дітей із гострою респіраторною патологією, зокрема 100 дітей (І клінічна група), хворих на позагоспітальну пневмонію, та 50 дітей (ІІ клінічна група) із гострою респіраторною інфекцією без ураження легеневої паренхіми.

За основними характеристиками клінічні групи були співставляваними. Так, середній вік дітей, хворих на пневмонію, склав $10,1 \pm 0,46$ років, пацієнтів ІІ клінічної групи – $10,3 \pm 0,43$ років ($p > 0,05$). Частка хлопчиків у І клінічній групі виявилася дещо більшою (54,0%), ніж у представників ІІ клінічної групи (41,0%, $p_{\phi} > 0,05$). Частка жителів сільської місцевості виявилася дещо більшою в обох клінічних групах (67,2 % і 65,0% у І та ІІ групах відповідно, $p_{\phi} > 0,05$).

В обох клінічних групах проводилася діагностика складових плівок крові та легеневого експірату нанесених на оптично однорідне скло з використанням методу стокс-поляриметрії у різних спектральних діапазонах оптичного випромінювання. Отримані мапи поляризаційно-неоднорідних зображень полікристалічних плівок крові та легеневого експірату оцінено за допомогою обчислення набору статистичних моментів 1-4-го порядків, які характеризують координатні розподіли поляризаційних параметрів. Так, на рисунку 4.3, 4.4, 4.5 та 4.6 представлено поляризаційні мапи і гістограми розподілу випадкових значень азимута поляризації мікроскопічного зображення полікристалічних плівок крові та легеневого експірату.

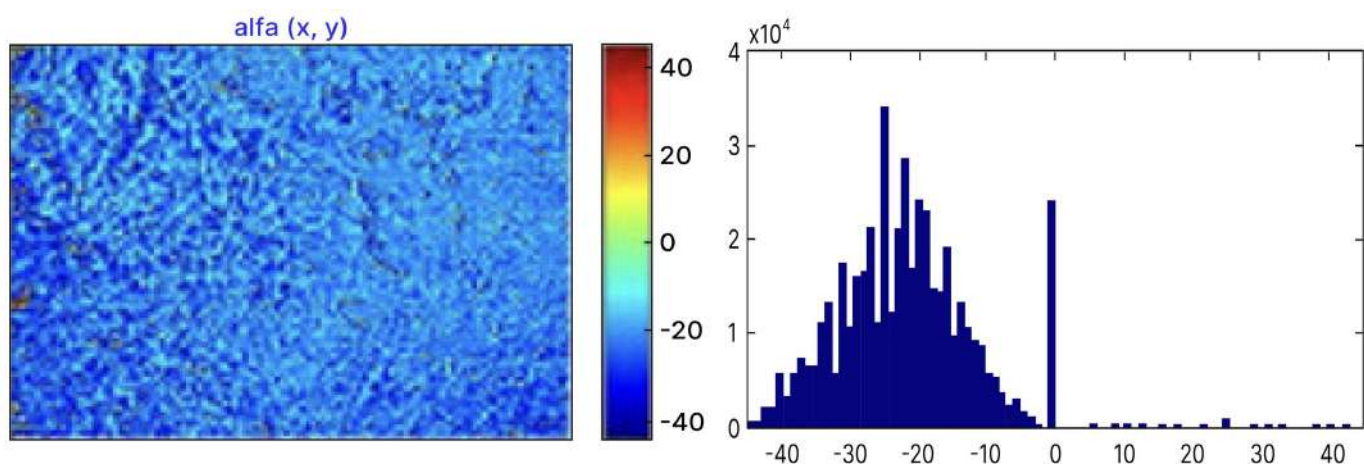


Рис. 4.3. Мапа азимута (зліва) і гістограма (справа) розподілу мапи азимута їїньої величини цифрового мікроскопічного зображення полікристалічної плівки крові пацієнтів I клінічної групи

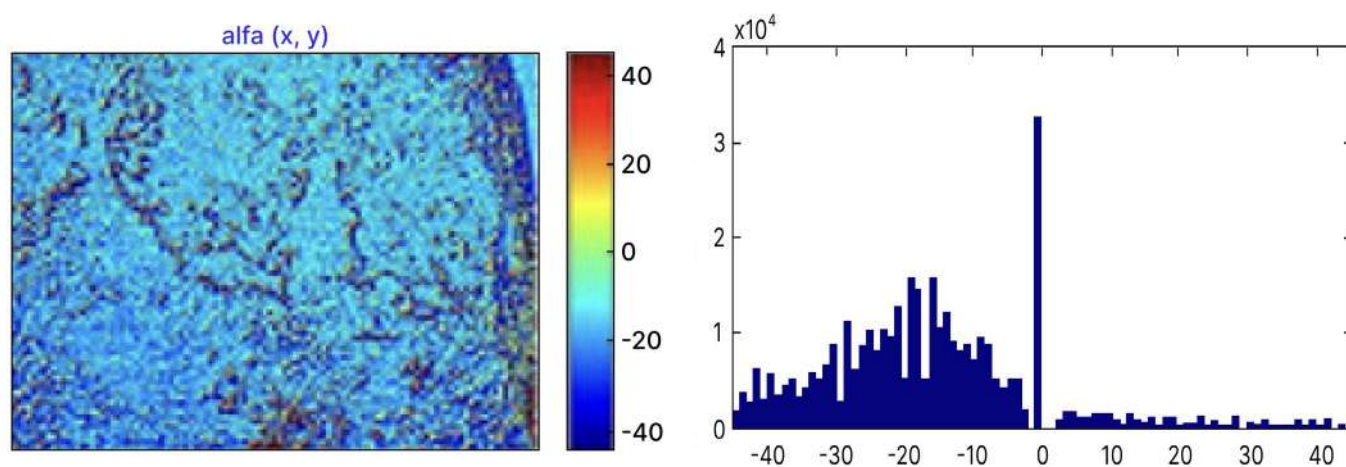


Рис. 4.4. Мапа азимута (зліва) і гістограма (справа) розподілу мапи азимута їїньої величини цифрового мікроскопічного зображення полікристалічної плівки крові пацієнтів II клінічної групи

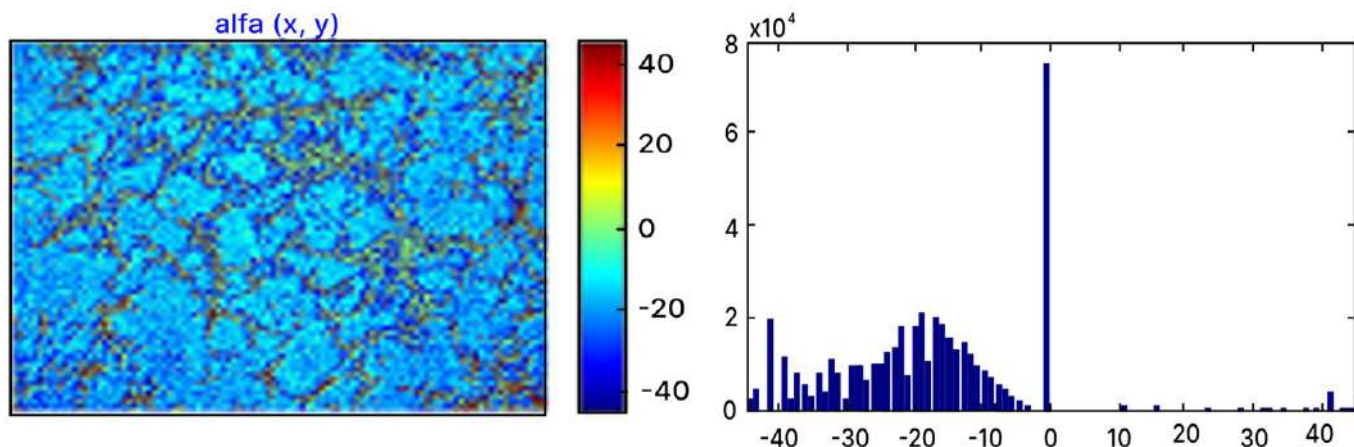


Рис. 4.5. Мапа азимута (зліва) і гістограма (справа) розподілу мапи азимута їїньої величини цифрового мікроскопічного зображення полікристалічної плівки легеневого конденсату пацієнтів I клінічної групи

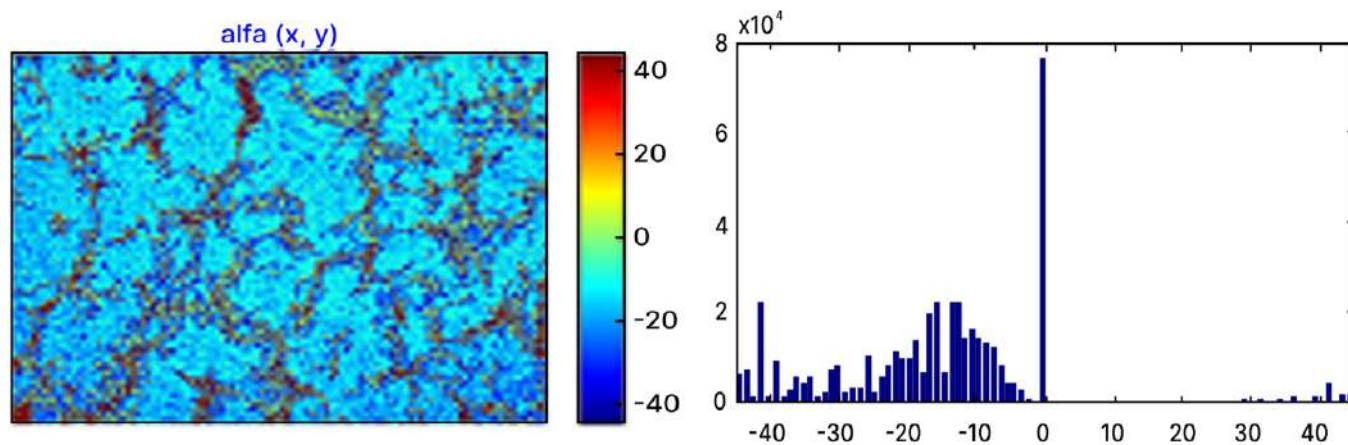


Рис. 4.6. Мапа азимута (зліва) і гістограма (справа) розподілу мапи азимута їїньої величини цифрового мікроскопічного зображення полікристалічної плівки легеневого конденсату пацієнтів II клінічної групи

Порівняльний аналіз отриманих результатів дослідження підтвердив наявність виразних поляризаційних проявів полікристалічної оптично-анізотропної складової. Усі поляризаційно-фазові мапи мікроскопічних зображень полікристалічних плівок крові та легеневого експірату хворих характеризувалися складною та індивідуальною топографічною структурою. Як видно на рис. 4.3, 4.4, 4.5 та 4.6 представлені зразки характеризувалися вираженою оптичною неоднорідністю, що виражено у вигляді

зростання чутливості поляризаційного картографування полікристалічних плівок крові та легеневого експірату шляхом виділення оптичних проявів великомасштабних двопротенезаломлюючих кристалічних утворень, як складових крові та легеневого експірату. Також у порівняльному аналізі отриманих даних виявлено зростання оптичної анізотропії полікристалічних плівок крові та легеневого експірату пацієнтів, хворих на пневмонію, на що вказував діапазон зміни значень азимута поляризації в гістограмах розподілу цього параметра (Рис. 4.3 та 4.5). Відповідно можна припустити, що із прогресуванням активності запального процесу оптична активність хіральної молекули, які обертають площину поляризації лазерного випромінювання, зростає [268].

Для координатних розподілів значень інформаційних параметрів (величина азимута) обчислено набір центральних статистичних моментів 1-4-го порядків (SM_1 - середнє, SM_2 - дисперсія, SM_3 - асиметрія, SM_4 - ексцес), які характеризували гістограму розподілу випадкових значень (азимута) та обчислювалися за алгоритмом, поданим у формулах [198]. Кількісно виявлені закономірності патологічної трансформації поляризаційно-фазової структури мікроскопічних зображень репрезентативних вибірок полікристалічних плівок крові та легеневого експірату характеризують результати статистичного аналізу мап азимута (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Статистичні моменти 1-4-го порядків, що характеризують розподіли азимута поляризації мікроскопічного зображення полікристалічних плівок крові та легеневого експірату

Параметр	Мапа азимута поляризації				p
	Кров		Легеневий експірат		
	I група	II група	I група	II група	
Середнє, SM ₁	0,84±0,005	0,75±0,005	0,47±0,004	0,37±0,005	≤0,05
Дисперсія, SM ₂	0,71±0,003	0,62±0,005	0,39±0,002	0,25±0,005	≤0,05
Асиметрія, SM ₃	0,63±0,005	0,86±0,010	0,94±0,008	1,50±0,024	≤0,001
Ексцес, SM ₄	0,69±0,005	1,06±0,016	1,15±0,015	2,06±0,035	≤0,001

* Примітка. Р – критерій Стюдента

У таблиці 4.8 показано, що кількісно оптичні прояви полікристалічних плівок легеневого експірату виявлялися у зменшенні середнього та дисперсії розподілу випадкових значень азимута поляризації, хоча статистичні моменти вищих порядків (асиметрія та ексцес) вагомо зростали. Проведений статистичний аналіз показав середньостатистичні достовірні відмінності між структурами мап азимута поляризації, причому високий рівень ($p \leq 0,001$) статистичної відмінності між алгоритмічно відтвореними топографічними мапами азимута поляризації полікристалічних плівок крові та легеневого експірату пацієнтів із контрольної та дослідної груп виявився для значень SM_3 та SM_4 , що можна вважати найбільш інформативними, які характеризують статистичні моменти 3-го і 4-го порядків розподілу випадкових значень азимута поляризації [268]. На основі отриманих результатів проведено обрахування показників діагностичної цінності статистичних моментів у верифікації позагоспітальної пневмонії у дітей порівняно з хворими на гострі респіраторні інфекційні захворювання без ураження легеневої паренхіми (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Діагностична цінність статистичних моментів у верифікації позагоспітальної пневмонії у дітей

Показник		Чутливість, %	Специфічність, %	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
Кров	$SM_1 > 0,76$ од.	95,1	34,0	59,0	87,4
	$SM_2 > 0,64$ од.	95,1	36,0	59,8	88,0
	$SM_3 > 0,62$ од.	97,0	31,1	58,4	91,2
	$SM_4 > 1,1$ од.	69,0	80,3	77,8	72,1
КЛЕ	$SM_1 > 0,4$ од.	97,6	48,0	65,2	95,2
	$SM_2 > 0,28$ од.	98,4	49,0	65,9	96,8
	$SM_3 < 0,92$ од.	98,0	27,0	57,3	93,1

	SM ₄ < 2,1 од.	74,0	79,5	78,3	75,3
--	---------------------------	------	------	------	------

* Примітка: КЛЕ – конденсат легеневого експірату

Отримані результати засвідчили високу чутливість методу багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії біологічних шарів крові та легеневого експірату у виявленні позагоспітальної пневмонії при зазначених дискримінантних точках порівняно з хворими на гострі респіраторні захворювання без ураження легеневої паренхіми, зокрема, чутливість наведених статистичних моментів SM₁ – SM₃ порядків виявилася більшою за 95,1%, хоча показники специфічності були вагомо нижчими та не перебільшували 80,3%, для представлених статистичних моментів. Підтвердженням високої прогностичної цінності методу можна вважати отримані показники співвідношення шансів, відносного та атрибутивного ризику позагоспітальної пневмонії порівняно з інфекційними захворюваннями дихальних шляхів без ураження легеневої паренхіми за різними статистичними моментами, які були досить значущими (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Прогностична цінність статистичних моментів у верифікації позагоспітальної пневмонії у дітей

Показник		OR	RR	AR	Відношення правдоподібності позитивного результату	Відношення правдоподібності негативного результату
Кров	SM ₁ > 0,76 од.	10,0	4,7	0,5	1,4	0,1
	SM ₂ > 0,64 од.	10,9	5,0	0,5	1,5	0,1
	SM ₃ > 0,62	14,6	6,6	0,5	1,4	0,09
	SM ₄ > 1,1 од.	9,1	2,8	0,5	3,5	0,3
КЛЕ	SM ₁ > 0,4 од.	37,5	13,7	0,6	1,9	0,05
	SM ₂ > 0,27 од.	59,0	20,8	0,6	1,9	0,03
	SM ₃ < 0,92 од.	18,1	8,3	0,5	1,3	0,07
	SM ₄ < 2,1 од.	11,0	3,1	0,5	3,6	0,3

* Примітка: КЛЕ – конденсат легеневого експірату; OR – співвідношення шансів; RR – відносний ризик; AR – атрибутивний ризик

Отже, наведений метод багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії плівок крові та легеневого експірату, є досить чутливим для діагностики пневмонії в дітей відносно пацієнтів, хворих на інфекції дихальних шляхів без ураження легеневої паренхіми, що підтверджує високу діагностичну цінність методу.

Матеріали з розділу 4 висвітлені в наступних публікаціях [265-283].

РОЗДІЛ 5. ЕТІОТРОПНЕ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПОЗАГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ІЗ РІЗНОЮ СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

5.1 Ефективність комплексної терапії дітей із пневмонією залежно від етіологічного чинника

Донині дискусійним залишається менеджмент антибактеріальної терапії при перебігу позагоспітальної пневмонії у дітей, до уточнення її етіологічного чинника, оскільки більшість інфекцій дихальних шляхів у дітей мають вірусну причину, а відповідно призначення антибіотиків не є доцільним [201-202]. Натомість, з метою підвищення якості надання медичної допомоги та належного клініко-лабораторного обґрунтування призначення антибактеріальних лікарських засобів дітям із позагоспітальною пневмонією, викликану вірусом SARS-CoV-2, нами проведено відкрите, імплементаційне, рандомізоване, довільно-контрольоване в комплексних паралельних групах клінічне дослідження методом «випадок-контроль», із дотриманням усіх вимог до нього відповідно до чинних національних регламентувальних протоколів, наказів МОЗ України та локальних настанов [146-147, 203]. Обстежені пацієнти були розподілені на 2 клінічні групи. І клінічну групу сформували 65 дітей з позагоспітальною пневмонією, яка була верифікована як вірусна. До II клінічної групи увійшло 57 хворих з інфекційно-запальним ураженням альвеолярної тканини, викликаним бактеріальними агентами.

Так, здебільшого стартове лікування дітей клінічних груп порівняння розпочиналося на догоспітальному етапі та включало симптоматичну та синдромальну терапію. Зокрема, 93,8% дітей I клінічної групи та 54,3% ($p_{\Phi} < 0,05$) хворих II клінічної групи на амбулаторному етапі отримували жарознижуючі препарати у 73,8% проти 75,4% випадків відповідно ($p_{\Phi} > 0,05$), з яких найчастіше - ібупрофен у 49,2% випадків у I групі та у 47,3% у II групі, парацетамол у 18,4% проти 26,3% випадків відповідно. Додатково мало не кожна третя дитина (35,4%) із позагоспітальною вірусною пневмонією й 10,5% дітей із позагоспітальною пневмонією, викликану

бактеріальними збудниками, перед початком госпіталізації в лікарню отримували лікарські засоби з потенційною противірусною активністю. Здебільшого це був інозину пранобекс 29,2% проти 7,0% та екстракт протейфлазиду 7,7% проти 1,5% у хворих I та II клінічної групи відповідно ($p_f < 0,05$).

Разом із тим, мало не кожна друга дитина (46,1%) I клінічної групи та кожна четверта дитина (26,3%) II клінічної групи вдома отримували антибактеріальні препарати, $p_f > 0,05$. В основному це були антибіотики з групи макролідів у 18,4% випадків проти 14,0%, цефалоспорини III покоління 16,9% проти 8,8% та пеніциліни 9,2% проти 3,5% у вигляді оральної суспензії впродовж $4,5 \pm 0,4$ дня (95% ДІ: 3,5-5,5) проти $3,5 \pm 0,2$ дня (95% ДІ: 2,8-4,1) для хворих I та II клінічної групи відповідно.

На етапі перебування в педіатричній клініці обстеження та лікування пацієнта здійснювалося з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні засади проведення наукових медичних досліджень за участю людини, а також згідно чинних вітчизняних настанов та локальних медичних протоколів [146-147, 173, 203]. Комплексне лікування хворих із позагоспітальною пневмонією включало заходи респіраторної, гемодинамічної протекції, противірусну та антибактеріальну терапію, використання парентеральних глюкокортикостероїдів, нормального імуноглобуліну людини та антикоагулянтів, що відповідало чинним національним регламентувальним настановам і локальним протоколам [146-147, 203].

Значна частка дітей із позагоспітальною пневмонією, викликаною вірусом SARS-CoV-2, у зв'язку із наявністю дихальних розладів потребувала респіраторної підтримки, що здійснювалося шляхом подачі зволоженого кисню через лицеву маску або назальні канюлі (24,6%), неінвазивну СРАР – терапію (24,6%) та інвазивну штучну вентиляцію легень (4,6%). Натомість, діти з позагоспітальною пневмонією, викликаною бактеріальними патогенами, удвічі менше потребували респіраторної протекції порівняно із дітьми I клінічної групи. Оскільки у кожного четвертого хворого

проводилося забезпечення функції дихання, зокрема, у 3,5% – шляхом подачі зволоженого кисню через лицеву маску або назальні канюлі, у 7,0% – неінвазивна СРАР – терапія та у 15,8% випадків – інвазивна апаратна вентиляція легень.

Ураховуючи наявність інтоксикаційного синдрому та явищ дегідратації, переважно більша частка дітей І клінічної групи (67,7%) і хворих ІІ групи (64,9%), отримували інфузійну терапію глюкозо-сольовими розчинами впродовж $2,2 \pm 0,1$ день (95% ДІ: 1,8-2,6) проти $4,0 \pm 0,7$ день (95% ДІ: 2,5-5,5) відповідно.

Проведення наукового дослідження відбувалося у момент імплементації нормативно-правових актів та протоколу МОЗ України «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», а також у період відсутності специфічного противірусного лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), стартова протимікробна терапія у хворих І клінічної групи базувалася на результатах проведених у світі понад 350 клінічних досліджень комбінацій різних лікарських засобів [203-204]. У нашому випадку показання до призначення антибактеріальної терапії, регламентовані чинним протоколом [147, 203], були наявні у більшій частини ушпиталених дітей, а саме, тяжкість стану при госпіталізації, виявлені на рентгенограмі грудної клітки зміни, які можуть вказувати на бактеріальне ураження дихальних шляхів та представлені у розділі 3.2 (Клінічні та фізикальні особливості проявів пневмонії у дітей з врахуванням етіологічної структури), підозра на приєднання бактеріальної інфекції за результатами лабораторних досліджень, що подані у розділі 4 (Діагностична цінність показників комплексного дослідження хворих на пневмонію дітей).

Ураховуючи наведене вище, 95,4% дітей І клінічної групи та 96,5% хворих ІІ групи отримували антибактеріальні препарати на стаціонарному етапі лікування, $p_f > 0,05$. Здебільшого стартова антибактеріальна терапія розпочиналася з першого дня перебування в педіатричній клініці парентеральним введенням цефалоспоринів ІІІ покоління 56,9% проти 5,2%, та цефалоспоринів ІV покоління 30,7% проти 78,9% у хворих І і ІІ клінічної групи відповідно, $p_f < 0,05$. І лише 6,2% хворих із

позагоспітальною вірусною пневмонією отримували антибактеріальні засоби групи карбопенемів та 8,7% хворих II клінічної групи – групу аміноглікозидів. В основному розпочата стартова антибактеріальна терапія тривала впродовж $8,7 \pm 0,3$ днів (95% ДІ: 7,9-9,5) проти $9,1 \pm 0,8$ днів (95% ДІ: 7,5-10,7), у хворих I та II клінічної групи відповідно.

Показано, що вірогідно вищими були шанси отримати стартову антибактеріальну терапію цефалоспоринами III покоління на стаціонарному етапі лікування у хворих I клінічної групи порівняно з дітьми II клінічної групи, у 24,1 рази (95% ДІ: 9,1-63,3), AR – 0,6, RR – 2,9 (95% ДІ: 1,2-6,8) при показниках діагностичної цінності: чутливість – 56,9%, специфічність – 94,8%, відношення правдоподібності позитивного результату 10,9, негативного результату – 0,4, передбачувана цінність позитивного результату 91,6%, негативного результату – 68,7% та цефалоспорини IV покоління у хворих II клінічної групи порівняння з дітьми I клінічної групи: OR – 8,4 (95% ДІ: 4,4-16,0), RR – 3,0 (95% ДІ: 2,2-4,2), AR – 0,5, Se – 78,9%, Sp – 69,3%, LR^+ – 2,6, LR^- – 0,3, PV^+ – 71,9%, PV^- – 76,6%.

У зв'язку з відсутністю бажаної терапевтичної відповіді та важкістю захворювання, мало не кожна четверта (27,6%) дитина з позагоспітальною вірусною пневмонією та 33,3% хворих з позагоспітальною бактеріальною пневмонією потребували доповнення стартової антибактеріальної терапії, а збереження активного запального процесу в альвеолярній тканині й отримані результати бактеріологічних посівів із верхніх дихальних шляхів із проведеною антибіотикограмою спонукало на $5,8 \pm 0,6$ день (95% ДІ: 4,6-7,1) проти $4,0 \pm 0,5$ день (95% ДІ: 3,0-5,0), у хворих I та II клінічної групи відповідно, провести ескалаційну антибіотикотерапію. Здебільшого другою лінією антибактеріальних препаратів були парантеральні цефалоспорини IV покоління – 9,2% проти 19,2%, які призначалися впродовж $11,3 \pm 0,5$ день (95% ДІ: 10,1-12,5) проти $10,3 \pm 0,9$ день (95% ДІ: 8,3-12,2) стаціонарного лікування, для хворих I та II клінічної групи відповідно. Таким чином, загальна тривалість антибіотикотерапії у

хворих I клінічної групи становила $11,4 \pm 0,4$ днів (95% ДІ: 10,5-12,2) проти $10,2 \pm 0,8$ днів (95% ДІ: 8,6-11,9) для хворих II клінічної групи, $p > 0,05$.

На підставі оновлених рекомендацій [203-219] щодо призначення протівірусних препаратів прямої дії та показання до їх використання в педіатричній практиці, до лікування, поряд із оптимізацією антибактеріальної терапії, також додано нуклеотидний аналог аденозинтрифосфату, який інгібує РНК-залежну РНК-полімеразу, що, у свою чергу, зупиняє зростання ланцюга вірусної РНК (ремдесивір). Згідно з даними літератури [203, 205, 208-209, 213, 218-222, 224], ремдесивір для лікування дітей із підозрюваним або лабораторно підтвердженим COVID-19, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання, зокрема, при $SpO_2 < 94\%$, з відповідною потребою у додатковому кисні, добре переносився дітьми, віком від 28 днів і вагою не менше 3 кг. Також не виявлено застережень щодо безпеки його застосування на тлі значної частки пацієнтів із клінічним покращенням [218]. Так, 15,8% дітей I клінічної групи проти жодного випадку у хворих II клінічної групи з тяжким перебігом інфекційно-запального процесу отримували нуклеотидний аналог аденозинтрифосфату (ремдесивір), який призначався впродовж $5,3 \pm 0,7$ днів (95% ДІ: 3,3-7,2).

Поряд із протівірусними препаратами прямої дії ще 1,5% дітей із критичним перебігом позагоспітальної пневмонії, викликаною вірусом SARS-CoV-2, отримували лікарський засіб групи гідроксихлорохіну, який здатний взаємодіяти з сульфгідрильними групами що, у свою чергу, змінює активність ферментів (фосфоліпази, НАДН-цитохром-С-редуктази, холінестерази, протеаз та гідролаз), а також зв'язує ДНК патогена [203-204].

Зважаючи на тяжкий перебіг захворювання, що супроводжується персистуванням інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою у вигляді прогресування елевації рівня С-реактивного білка, прогресуючою абсолютною лімфопенією та/або підвищенням рівня прокальцитоніну, HNP 1-3, діти I та II клінічної групи отримали короткокурсую довенну терапію 10%

нормальним імуноглобуліном людини. Зокрема, 3,0% хворих I клінічної групи та 3,5% дітей II клінічної групи отримали імуномодуючу дозу доведеного 10% нормального імуноглобуліну людини впродовж $2,5 \pm 0,5$ днів (95% ДІ: 2,0-3,0) проти $4,5 \pm 0,5$ днів (95% ДІ: 3,0-4,0), $p > 0,05$.

Дітям, які потребували протезування респіраторної функції у зв'язку із наявними дихальними розладами, проводилася короткокурсва терапія системними глюкокортикостероїдами. Таким чином, 67,7% проти 50,9% дітей I та II клінічної групи відповідно отримували парентеральні глюкокортикостероїди впродовж $4,2 \pm 0,6$ днів (95% ДІ: 3,0-5,4) проти $4,3 \pm 0,7$ днів (95% ДІ: 2,7-5,8), $p > 0,05$, із наступним використанням інгаляційної стероїдної терапії в 13,8% та 29,8% хворих I та II клінічної групи, $p > 0,05$.

Враховуючи показники рівня D-димеру, що представлені у розділі 2.1 (Діагностична цінність інвазивних інфламометричних лабораторних показників у верифікації пневмонії у дітей) та є предиктором тромбоемболічних ускладнень при перебігу інфекційно-запального процесу у альвеолярній тканині, з урахуванням чинних настанов та даних літератури [19, 53, 72-73], проводилася антитромботична профілактика шляхом призначення препаратів низькомолекулярного гепарину у хворих I та II клінічної групи в 26,1% та 7,1% випадків, впродовж $12,6 \pm 4,9$ днів (95% ДІ: 2,2-23,1) проти $5,3 \pm 1,3$ днів (95% ДІ: 4,4-8,1) відповідно, $p > 0,05$.

Цікавим є те, що незважаючи на доволі велику кількість пацієнтів із позагоспітальною вірусною пневмонією, які в 46,1% на догоспітальному етапі та 95,4% випадків на шпитальному етапі отримували антибактеріальні препарати без збереження ступеневості антибактеріальної терапії на етапі стаціонарного лікування (56,9% проти 78,9% випадків у хворих I та II клінічної групи), це не дало можливості знизити ризик первинного ушпиталення у відділення інтенсивної терапії. Так, 50,7% дітей I клінічної групи при надходженні у педіатричну клініку первинно госпіталізувалися у реанімаційне відділення у зв'язку із наявними в 83,0% випадків

ускладнень основного захворювання, що потребували протезування респіраторної функції, корекції водно-електролітного балансу та/або підтримки гемодинаміки.

5.2 Обґрунтування комбінованого лікування дітей із пневмонією залежно від тяжкості перебігу захворювання

Виявлені достовірні відмінності в залежності від тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу в легеневій паренхімі за клінічними характеристиками, що подані в розділі 3.4 (Клінічна характеристика позагоспітальної пневмонії у дітей залежно від ступеня тяжкості перебігу інфекційно-запального ураження легеневої паренхіми) та лабораторними показниками, які представлені у розділі 4 (Діагностична цінність показників комплексного дослідження хворих на пневмонію дітей), спонукали до проведення аналізу обґрунтування комбінованого лікування дітей із пневмонією, залежно від тяжкості перебігу захворювання й верифікованого інфекційного патогена запалення респіраторної системи у дітей.

Відповідно до поставленої мети на базі інфекційного корпусу ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» методом простої випадкової вибірки за методикою «випадок-контроль» обстежено 122 дитини із верифікованою негоспітальною пневмонією. У 65 дітей за результатами епідеміологічних, клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження було верифіковано позагоспітальну пневмонію вірусної етіології (І клінічна група) та 57 пацієнтів за даними клініко-лабораторних показників, негативних результатів вірусологічних досліджень та позитивних бактеріологічних засівів слизової оболонки верхніх дихальних шляхів мали перебіг позагоспітальної пневмонії бактеріальної етіології (ІІ клінічна група). Керуючись клінічною настановою, заснованою на доказах [147], залежно від виразності інфекційно-запального процесу, діти клінічної групи були розподілені на нетяжку позагоспітальну вірусну пневмонію – 43 хворих (середній вік дітей становив $11,7 \pm 0,5$ років, із них 60,0% було хлопчиків та 71,1% мешканців сільської місцевості), тяжку форму негоспітальної вірусної пневмонії – 22 хворих (середній вік дітей становив $12,0 \pm 0,9$ років, із них 70,0% було хлопчиків та 35,0%

мешканців сільської місцевості), а також нетяжку позагоспітальну бактеріальну пневмонію – 46 хворих (середній вік дітей становив $9,4 \pm 0,7$ років, із них 43,1% було хлопчиків та 72,7% мешканців сільської місцевості) та тяжку негоспітальну бактеріальну пневмонію – 11 хворих (середній вік дітей становив $3,8 \pm 1,5$ років, із них 46,1% було хлопчиків та 84,6% мешканців сільської місцевості).

Відповідно до отриманих результатів, здебільшого діти І клінічної групи при нетяжкому й тяжкому перебігу пневмонії, за рекомендаціями лікаря загальної практики сімейної медицини на догоспітальному етапі отримували стартову терапію (93,3% проти 95,0% відповідно, $p_{\Phi} > 0,05$). Зазвичай лікування вдома передбачало застосування: антипіретиків 73,3% проти 75,0%, серед яких перевага надавалася пероральному сиропу ібупрофену 55,5% проти 35,5%, впродовж $1,7 \pm 0,06$ днів (95% ДІ: 1,6-1,8) проти $3,3 \pm 0,3$ днів (95% ДІ: 2,6-4,0); засоби з потенційною протівірусною активністю та імуностимулюючою дією 35,5% проти 35,0%, в основному за рахунок інозину пранобексу 26,6% проти 35,0%, а також використання антибактеріальних лікарських препаратів 44,4% проти 50,0% з переважанням перорального прийому групи макролідів 20,0% проти 15,0% і цефалоспоринів III покоління 11,1% проти 30,0%, впродовж $3,7 \pm 0,4$ днів (95% ДІ: 2,8-4,6) проти $5,8 \pm 1,0$ днів (95% ДІ: 3,5-8,0), при нетяжкому та тяжкому перебігу інфекційно-запального процесу у альвеолярній тканині, асоційованим із вірусом SARS-CoV-2, відповідно, $p_{\Phi} > 0,05$. Натомість, 65,9% дітей із нетяжким перебігом позагоспітальної пневмонії, викликаною бактеріальними патогенами, та 15,3% пацієнтів із тяжкою формою бактеріальної пневмонії ($p_{\Phi} < 0,05$) на догоспітальному етапі отримували лише симптоматичну терапію.

Показано, що вірогідно вищими були ризики мати тяжкий перебіг позагоспітальної бактеріальної пневмонії за відсутності симптоматичної та етіотропної терапії вдома, порівняно з хворими на нетяжку бактеріальну пневмонію, які за рекомендаціями лікаря на догоспітальному етапі отримали стартову терапію, у 10,7 раз (95% ДІ: 5,4-21,1), AR – 0,5, RR – 2,8 (95% ДІ: 1,7-4,5) при показниках діагностичної

цінності: чутливість – 65,9%, специфічність – 84,7%, відношення правдоподібності позитивного результату 4,3, негативного результату – 0,4, передбачувана цінність позитивного результату 81,1%, негативного результату – 71,3%.

Група дітей із позагоспітальною пневмонією, викликаною бактеріальними патогенами, при нетяжкому та тяжкому перебігу інфекційно-запального процесу, які на догоспітальному етапі отримували лікування, початковий комплекс терапевтичних заходів передбачав застосування: антипіретиків 88,6% проти 30,7% ($p_{\Phi} < 0,05$), серед яких перевага надавалася пероральному сиропу ібупрофену 54,5% проти 23,7%, впродовж $2,2 \pm 0,1$ днів (95% ДІ: 1,9-2,5) проти $1,2 \pm 0,2$ днів (95% ДІ: 0,4-2,0); засоби з потенційною противірусною активністю та імуностимулюючою дією 13,6% проти жодного випадку при тяжкому перебігу бактеріальної пневмонії, а також використання антибактеріальних лікарських препаратів 29,5% проти 15,3% з переважанням перорального прийому групи макролідів 18,1% проти жодного випадку при тяжкому перебігу бактеріальної пневмонії та цефалоспоринів III покоління 9,0% проти 7,6%, впродовж $3,5 \pm 0,2$ днів (95% ДІ: 2,9-4,1) проти $3,0 \pm 2,0$ днів (95% ДІ: 1,0-4,0) відповідно.

Під час ушпиталення у клініку значна частка дітей потребувала протезування респіраторної функції, вибір методу якої вирішувався індивідуально у кожному конкретному випадку, оперуючись на дані клініко-лабораторних показників. Так, переважна більшість хворих I та II клінічної групи при нетяжкому та тяжкому перебігу пульмонального процесу отримувала оксигенотерапію вільним потоком через лицеву маску або назальні канюлі 35,5% проти 75,0% і 11,3% проти 61,5% ($p_{\Phi} < 0,05$) відповідно. Діти, у яких подача зволоженого кисню вільним потоком через лицеву маску або назальні канюлі не приносила бажаного терапевтичного ефекти при прогресуванні явищ дихальної недостатності, перебували на неінвазивній вентиляції легень під постійним позитивним тиском у дихальних шляхах. Таким чином, СРАР-терапія проводилася у 9,3% проти 54,5% ($p_{\Phi} < 0,05$) випадків у хворих I клінічної групи при нетяжкій та тяжкій пневмонії та 8,6% проти жодного випадку при тяжкому перебігу бактеріальної пневмонії у хворих II клінічної групи. Діти, у яких відмічався

тяжкий перебіг позагоспітальної пневмонії, потребували інвазивної вентиляції легень у 5,0% проти 69,2% випадків для хворих I та II клінічної групи відповідно, $p_{\Phi} < 0,05$.

Доведено, що вірогідно вищими були шанси потребувати респіраторної підтримки шляхом подачі зволоженого кисню вільним потоком через лицеву маску або назальні канюлі при тяжкому перебігу інфекційно-запального процесу у альвеолярній тканині порівняно з хворими з нетяжкою пневмонією у хворих I та II клінічної групи, у 5,4 рази (95% ДІ: 2,9-10,0), AR – 0,4, RR – 2,4 (95% ДІ: 1,8-3,2), при показниках діагностичної цінності: чутливість – 75,0%, специфічність – 64,5%, відношення правдоподібності позитивного результату 2,1, негативного результату – 0,3, передбачувана цінність позитивного результату 67,8%, негативного результату – 72,0% та у хворих II клінічної групи: OR – 12,5 (95% ДІ: 5,9-26,2), RR – 2,7 (95% ДІ: 1,5-4,9), AR – 0,5, Se – 61,5%, Sp – 88,7%, LR^+ – 5,4, LR^- – 0,4, PV^+ – 84,4%, PV^- – 69,7%.

Також показано, що вірогідно частіше діти з перебігом тяжкої позагоспітальної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV-2, потребували неінвазивної СРАР-терапії порівняно з дітьми I клінічної групи з нетяжким перебігом пневмонії та дітьми II клінічної групи, у 11,7 рази (95% ДІ: 5,3-25,5), AR – 0,5, RR – 2,6 (95% ДІ: 1,3-4,8) при показниках діагностичної цінності: чутливість – 54,5%, специфічність – 90,7%, відношення правдоподібності позитивного результату 5,9, негативного результату – 0,5, передбачувана цінність позитивного результату 85,4%, негативного результату – 66,5%.

Натомість, вірогідно частіше потребували інвазивної штучної вентиляції легень діти з тяжкою бактеріальною пневмонією порівняно з хворими на тяжку вірусну пневмонію, у 42,6 рази (95% ДІ: 15,7-115,4), AR – 0,7, RR – 3,8 (95% ДІ: 1,6-9,0) при показниках діагностичної цінності: чутливість – 69,2%, специфічність – 95,0%, відношення правдоподібності позитивного результату 13,8, негативного результату – 0,3, передбачувана цінність позитивного результату 93,2%, негативного результату – 75,5%.

Поряд із проведенням протезування респіраторної функції, стартова антибактеріальна терапія на шпитальному етапі проводилася у 93,3% хворих із нетяжкою та у 100,0% випадків хворих із тяжкою вірусною пневмонією. Подібна картина спостерігалася також й у хворих II клінічної групи, так як 97,7% хворих із нетяжкою та 100,0% випадків хворих із тяжкою бактеріальною пневмонією отримували етіотропну терапію, $p_{\Phi} > 0,05$.

У переважної більшості хворих початковою групою вибору антибактеріальних лікарських засобів, під час стаціонарного лікування для хворих I клінічної групи було парентеральне уведення цефалоспоринів III та IV покоління 48,9% та 40,0% проти 75,0% та 10,0% випадків, при нетяжкому та тяжкому перебігу пульмонального процесу відповідно. Натомість, хворі II клінічної групи при нетяжкому перебігу захворювання, лише у 6,8% випадків отримували антибіотики групи цефалоспоринів III покоління та у 88,6% випадків групу цефалоспоринів IV покоління ($p_{\Phi} < 0,05$), а за тяжкого перебігу бактеріальної пневмонії, у 46,1% дітей проводилася етіотропна терапія цефалоспоринами IV покоління й у 30,6% випадків в поєднанні з групою аміноглікозидів. Здебільшого, дана терапія проводилася впродовж $8,7 \pm 0,4$ днів (95% ДІ: 7,7-9,7) проти $8,7 \pm 0,6$ днів (95% ДІ: 7,2-10,1) та $7,5 \pm 0,3$ днів (95% ДІ: 6,7-8,2) проти $15,5 \pm 3,1$ днів (95% ДІ: 8,4-22,6) для I та II клінічної групи з нетяжким та тяжким перебігом запалення альвеолярної тканини, $p_{\text{Іт.ІІт}} < 0,05$.

Показано, що за нетяжкого перебігу пневмонії вірогідно більші ризики стартової антибактеріальної терапії групи цефалоспоринів III покоління були у хворих I клінічної групи порівняно з дітьми II клінічної групи ($OR = 13,1$, $RR = 2,5$, $AR = 0,5$), а групу цефалоспоринів IV покоління у хворих II клінічної групи відносно дітей I клінічної групи при нетяжкому інфекційно-запальному процесі в легеневій паренхімі ($OR = 11,7$, $RR = 4,3$, $AR = 0,5$). Також доведено, що тривалішого застосування стартових антибактеріальних лікарських засобів ≥ 14 днів потребували хворі з тяжким перебігом позагоспітальної бактеріальної терапії порівняно з хворими на тяжку пневмонію I

клінічної групи ($OR = 30,5$, $RR = 3,2$, $AR = 0,6$), нетяжку пневмонію I клінічної групи ($OR = 16,4$, $RR = 2,9$, $AR = 0,6$) та нетяжку бактеріальну пневмонію ($OR = 68,1$, $RR = 3,4$, $AR = 0,7$).

Діти, у яких початковий курс антибактеріальної терапії не супроводжувався ерадикацією наявного бактеріального патогена, потребували комбінованої терапії антибіотиками. В досліджуваних нами групах комбінована антибактеріальна терапія в стаціонарі проводилася у 17,7% проти 50,0% та 20,4% проти 76,9% дітей I та II клінічної групи з нетяжким та тяжким перебігом запалення легеневої паренхіми, $p_{ф\text{ II, IIн: Iт, IIт}} < 0,05$. Здебільшого, поєднане лікування дітей антибактеріальними лікарськими засобами розпочиналися на $6,1 \pm 0,7$ день (95% ДІ: 4,5-7,6) проти $5,5 \pm 1,0$ день (95% ДІ: 3,2-7,7) та $4,3 \pm 0,6$ день (95% ДІ: 2,9-5,8) проти $3,5 \pm 0,7$ день (95% ДІ: 1,8-5,1) стаціонарного лікування, для хворих із нетяжким та тяжким перебігом позагоспітальної пневмонії викликані вірусними та бактеріальними патогенами відповідно, $p > 0,05$. Частині дітей, що отримували комбіновану антибіотикотерапію, у переважній більшості випадків призначалися цефалоспорины IV покоління – у 11,1% хворих I клінічної групи з нетяжкою пневмонією та у 13,6% хворих із нетяжкою бактеріальною пневмонією. Натомість, при тяжкому перебігу інфекційно-запального процесу, 10,0% хворих I клінічної групи отримували група фторхінолонів, а діти II клінічної групи цефалоспорины IV покоління – 38,4% або аміноглікозиди – 13,4%. При цьому тривалість комбінованого антибактеріального лікування становило $10,7 \pm 0,6$ днів (95% ДІ: 10,2-13,1) проти $10,8 \pm 1,0$ днів (95% ДІ: 8,6-13,0) та $10,3 \pm 1,0$ днів (95% ДІ: 8,0-12,5) проти $10,3 \pm 2,2$ днів (95% ДІ: 4,5-16,0) для хворих I та II клінічної групи з нетяжким та тяжким перебігом пульмональної патології, $p > 0,05$.

Встановлено, що діти за наявності тяжкого перебігу позагоспітальної пневмонії вірогідно частіше потребували комбінованої антибактеріальної терапії відносно дітей з нетяжким перебігом інфекційно-запального процесу в пульмональній тканині,

асоційованій з вірусними антигенами ($OR = 4,6$, $RR = 1,9$, $AR = 0,4$), а за наявності бактеріальних патогенів – $OR = 13,0$, $RR = 3,5$, $AR = 0,6$.

Таким чином, загальна тривалість антибактеріальної терапії у стаціонарі для хворих I та II клінічної групи з нетяжким та тяжким перебігом основного захворювання становила $11,0 \pm 0,4$ днів (95% ДІ: 10,0-11,9) проти $12,2 \pm 0,8$ днів (95% ДІ: 10,3-14,0) та $8,4 \pm 0,4$ днів (95% ДІ: 7,4-10,4) проти $16,7 \pm 2,6$ днів (95% ДІ: 10,9-22,5) відповідно, $p_{I-II} < 0,05$. Показано, що тривалішого застосування у стаціонарі антибактеріальної терапії ≥ 14 днів потребували хворі з тяжким перебігом позагоспітальної бактеріальної терапії порівняно з хворими на тяжку пневмонію I клінічної групи ($OR = 4,9$, $RR = 1,9$, $AR = 0,4$), нетяжку пневмонію I клінічної групи ($OR = 2,1$, $RR = 1,4$, $AR = 0,2$) та нетяжку бактеріальну пневмонію ($OR = 17,8$, $RR = 2,5$, $AR = 0,5$).

На доповнення до проведення антибактеріальної терапії, нуклеотидний аналог аденозинтрифосфату (ремдесевір) отримували 11,3% дітей I клінічної групи з нетяжким перебігом пневмонії й 30,7% хворих із тяжкою позагоспітальною пневмонією, викликаною вірусом SARS-CoV-2, проти жодного випадку у хворих II клінічної групи з нетяжким та тяжким перебігом інфекційно-запального процесу в легеневій паренхімі. Поряд з тим, ще 1,5% дітей із критичним перебігом позагоспітальної пневмонії, викликаної вірусом SARS-CoV-2, отримували лікарський засіб групи гідроксихлорохіну. Здебільшого, терапія у дітей препаратами з імовірною противірусною дією у педіатричній клініці тривала впродовж $5,3 \pm 0,7$ днів (95% ДІ: 3,3-7,2).

Наявність значно вираженого інтоксикаційного синдрому у хворих I та II клінічної групи при нетяжкій та тяжкій пневмонії, при ушпиталенні до лікарні потребувало проведення дезінтоксикаційної терапії у 60,0% проти 85,0% та 59,0% проти 84,6% випадків ($p_{ф\ Iн, IIн: Iт, IIт} < 0,05$), тривалістю $2,1 \pm 0,1$ день (95% ДІ: 1,7-2,4) проти

2,4±0,4 дні (95% ДІ: 1,5-3,2) та 1,9±0,2 днів (95% ДІ: 1,5-2,3) проти 9,1±1,7 день (95% ДІ: 5,2-12,9) відповідно, $p_{\text{Ін, ІІн, ІІІн:ІІІт}} < 0,05$.

Виявлено, що вірогідно частіше діти з перебігом тяжкого пульмонального процесу потребували інфузійної терапії, порівняно з хворими на нетяжку пневмонію, а ризик її отримання збільшувався майже у 4 рази у дітей І клінічної групи (OR = 3,8, RR = 2,1, AR = 0,3) та хворих ІІ клінічної групи (OR = 3,8, RR = 2,1, AR = 0,3). Також виявлено, що при тяжкому перебігу бактеріальної пневмонії діти потребували тривалішої (≥ 4 дні) інфузійної терапії відносно хворих із тяжкою вірусною пневмонією (OR = 6,8, RR = 2,5, AR = 0,4), нетяжкою вірусною пневмонією (OR = 4,1, RR = 2,5, AR = 0,4) та хворих із нетяжкою бактеріальною пневмонією (OR = 3,2, RR = 1,8, AR = 0,3).

Поряд із проведенням протезування респіраторної функції у дітей із наявними дихальними розладами проводилася короткокурсва терапія парентеральними глюкокортикостероїдами. Зокрема, за нетяжкого та тяжкого інфекційно-запального процесу в альвеолярній тканині хворих І та ІІ клінічної групи системні глюкокортикостероїди використовувалися у 57,7% проти 90,0% та 54,5% проти 38,4% ($p_{\text{ф Ін, ІІн, ІІІт:ІІІт}} < 0,05$), які призначалися з 1-го дня стаціонарного лікування та призначалися впродовж 3,3±0,4 дня (95% ДІ: 2,4-4,2) проти 5,6±1,2 днів (95% ДІ: 2,8-8,3) та 3,6±0,6 днів (95% ДІ: 2,1-5,1) проти 7,6±2,6 днів (95% ДІ: 0,2-14,9) відповідно, $p > 0,05$.

Показано, що за наявності у дітей тяжкої пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV-2, вірогідно вищими були ризики отримувати системні глюкокортикостероїди порівняно з хворими на нетяжку пневмонію в І групі (OR = 6,6, RR = 3,2, AR = 0,4), нетяжку пневмонію в ІІ клінічній групі (OR = 7,5, RR = 3,4, AR = 0,4) та тяжку пневмонію в ІІ групі (OR = 14,4, RR = 5,0, AR = 0,6). Слід зазначити, що тяжкість стану на момент госпіталізації у хворих І клінічної групи мала достовірний позитивний кореляційний зв'язок із потребою в системних глюкокортикостероїдах ($r = 0,41$, $p = 0,001$).

На підставі отриманих результатів можна вважати, що діти з тяжкою позагоспітальною вірусною пневмонією, які отримували парентеральні

глюкокортикостероїди порівняно з хворими на тяжку бактеріальну пневмонію, вірогідно менше потребували інтубації та необхідності застосовувати інвазивної штучної вентиляції легень ($OR = 42,7$, $RR = 3,8$, $AR = 0,7$). Також, доведено що у дітей I клінічної групи з тяжким перебігом позагоспітальної пневмонії, які не отримували системні глюкокортикостероїди, відмічалось відносно зростання в необхідності протекції дихальної функції на 90,0% ($RRI = 0,9$). Натомість, діти II клінічної групи, що мали тяжкий перебіг пневмонії та доведено отримували глюкокортикостероїдну терапію, ризик у необхідності інвазивної штучної вентиляції легень зменшився на 60,0% ($RRR = 0,6$).

У таблиці 5.1 наведено показники ефективності лікувальних заходів у стаціонарі дітей I та II клінічної групи при тяжкому перебігу інфекційно-запального процесу в альвеолярній паренхімі. Отже, як за кількістю хворих, які потребували в окремому виді протезування респіраторної функції шляхом інвазивної штучної вентиляції легень та неінвазивної підтримки з постійним позитивним тиском в кінці видиху на тлі проведення парентеральної глюкокортикостероїдної терапії, ЗВР у пролонгованій респіраторній підтримці у дітей I клінічної групи становило 24,4%, ЗАР = 14,5%, МКХ = 6,9 пацієнтів на 3-й день стаціонарного лікування. Натомість, на 5-й день проведеної терапії показники ефективності лікування виявилися більш вираженими: ЗАР = 55,0%, ЗВР = 92,0% та МКХ = 1,8 пацієнтів. Водночас, у дітей II клінічної групи показники ефективності лікування системними глюкокортикоїдами залишалися не змінними на 3-й та 5-й день проведеного лікування, зокрема, ЗАР = 7,6%, ЗВР = 11,0% та МКХ = 13,2 пацієнтів, а потреба в необхідності застосовувати інвазивної штучної вентиляції легень зберігалася більш тривалішою.

Таблиця 5.1

Показники ефективності отриманої глюкокортикостероїдної терапії у дітей із тяжкою пневмонією I та II клінічної групи

День стаціонарного	Частка пацієнтів із позитивним ефектом	Показники ефективності лікування
--------------------	--	----------------------------------

лікування	лікування, %							
	I група	II група	ЗАР, %		ЗВР, %		МКХ, (абс.)	
			I	II	I	II	I	II
3 день	45,0	61,6	14,5	7,6	24,4	11,0	6,9	13,2
5 день	4,5	61,6	55,0	7,6	92,0	11,0	1,8	13,2

Після поступової відміни парентеральних глюкокортикостероїдів, діти отримували інгаляційну стероїдну терапію, у 13,3% проти 15,0% та 34,0% проти 15,3% для хворих I та II клінічної групи з нетяжким та тяжким перебігом інфекційно-запального процесу в респіраторній системі, $p_{\Phi} > 0,05$.

У відповідності до показань [146-147, 203], діти I та II клінічної групи з тяжким перебігом пульмонального процесу довенно отримували нормальний імуноглобулін людини, у 10,0% проти 13,3% ($p_{\Phi} > 0,05$), впродовж $2,5 \pm 0,5$ днів (95% ДІ: 2,0-3,0) проти $4,0 \pm 0,5$ днів (95% ДІ: 3,5-4,5) відповідно, $p > 0,05$.

Враховуючи показники рівня D-димеру, що представлені у розділі 2.1 (Діагностична цінність інвазивних інфламатометричних лабораторних показників у верифікації пневмонії у дітей), що виступає предиктором тромбоемболічних ускладнень при перебігу інфекційно-запального процесу у легеневій паренхімі, з урахуванням чинних настанов та даних літератури [147, 203, 222-223], проведилася антитромботична профілактика шляхом призначення препаратів низькомолекулярного гепарину у хворих I та II клінічної групи з нетяжкою та тяжкою позагоспітальною пневмонією, у 26,5% проти 30,0% та 6,7% проти 7,6% випадків ($p_{\Phi} > 0,05$), впродовж $7,1 \pm 0,8$ днів (95% ДІ: 5,3-9,0) проти $12,8 \pm 4,7$ днів (95% ДІ: 2,3-23,2) та $6,0 \pm 2,0$ днів (95% ДІ: 4,0-8,0) проти $4,0 \pm 0,5$ днів (95% ДІ: 3,5-4,5) відповідно, $p_{I;II} < 0,05$. Таким чином доведено, що вірогідно більшим був ризик отримати парентеральну антитромботичну профілактику ≥ 4 днів у дітей I клінічної групи з тяжкою вірусною

пневмонією відносно хворих із тяжким перебігом захворювання, викликаного бактеріальними патогенами ($OR = 109,4$, $RR = 9,4$, $AR = 0,8$).

Матеріали з розділу 5 висвітлені в наступних публікаціях [254, 284-291].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно оцінки структури дитячої захворюваності, однією з найбільш поширеною патологією серед загальної популяції дітей в Україні та світі є хвороби респіраторного тракту. Так, інфекційно-запальне ураження респіраторної системи посідає провідне місце з-поміж структури дитячої захворюваності у світі, де загальна частота захворюваності на пневмонію в дитячій популяції налічує 1 400 випадків пневмонії на 100 000 дітей, або 1 випадок на 71 дитину щороку, а статистичні дані відмічають вірогідне зростання за останні 10 років захворюваності на гостре інфекційне ураження нижніх дихальних шляхів на 40,0% [4]. Так, не зважаючи на певний прогрес за останні роки у профілактиці, діагностиці та лікуванні, пневмонія залишається основною причиною смертності дітей поза періодом новонародженості та є однією з причин ранньої дитячої смертності в країнах, оскільки на її частку припадає 13,0% інфекційних захворювань у немовлят і дітей віком до 2 років, а також 16,0% усіх випадків смерті дітей віком до 5 років [18-19].

Зважаючи на збереження глобальної проблематики інфекційно-запального ураження органів дихання, клініко-лабораторної діагностики етіології пневмонії у дітей, що значно посилилось під час пандемії коронавірусної хвороби COVID-19 [235-237], визначення активності інфекційно-запального процесу легень, а також прогнозування тяжкості перебігу пульмональної патології й оптимізації терапії, мета нашого дослідження полягала в покращенні ефективності лікування хворих на пневмонію дітей різного віку шляхом удосконалення прогнозування ризику тяжкого

перебігу пневмонії на підставі вивчення прогностичної цінності комплексу клінічних і параклінічних неінвазивних діагностичних процедур.

Нами визначені завдання:

- провести всебічне клінічно-параклінічне обстеження дітей, хворих на пневмонію, з використанням неінвазивних методів обстеження та наступним клінічно-епідеміологічним аналізом основних результатів;
- виявити клініко-параклінічні особливості перебігу пневмонії у дітей в залежності від тяжкості;
- оцінити діагностичну та прогностичну цінність двовимірної поляриметрії фазово-неоднорідних полікристалічних складових плівок крові та легеневого експірату на оптично однорідне скло шляхом використання методу стокс-поляриметрії в різних спектральних діапазонах оптичного випромінювання для діагностики типу запального процесу і ступеня тяжкості та їх утримання впродовж періоду лікування пневмонії у дітей;
- об'єктивізувати критерії прогностично-несприятливого перебігу пневмонії у дітей різного віку та розробити індивідуалізований алгоритм маршрутизації пацієнтів з пневмонією та клініко-діагностичний алгоритм верифікації ступеня тяжкості та надання медичної допомоги пацієнтам дитячого віку з інфекційно-запальним ураженням легеневої паренхіми;
- визначити вміст і вивчити діагностичну і прогностичну цінність неінвазивних показників (цитогенетична діагностика букальних епітеліоцитів та бактеріологічне дослідження слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, біохімічне дослідження конденсату видихуваного повітря) у верифікації активності й типу запального процесу при пневмонії у дітей різного віку у динаміці лікування даного захворювання;
- дослідити ефективність лікування пневмонії у дітей різного віку, залежно від етіологічного чинника, активності й типу запального процесу легеневої паренхіми;
- розробити індивідуалізовані лікувальні рекомендації для дітей, хворих на

пневмонію, залежно від маркерів інфекційно-запального процесу респіраторної системи.

Для реалізації поставленої мети дисертаційного дослідження, нами використані наступні методи діагностики:

- загально-клінічний (збір скарг, анамнезу життя та захворювання);
- епідеміологічний;
- параклінічний:
 - гемограма периферичної крові;
 - біохімічний (маркери окисно-відновної рівноваги, окисної модифікації білків, показники газового складу крові);
 - мікробіологічний (бактеріологічне дослідження мазків зі слизових оболонок ротоглотки і носа);
 - вірусологічний (дослідження мазків ротоглотки);
 - імуноферментний аналіз (виявлення специфічних IgM, G);
 - інфлуматометричний (рівень прокальцитоніну, Д-димеру, С-реактивного білка);
 - імунологічний (антимікробні пептиди);
 - поляризаційно-кореляційний (показники полікристалічних складових плівок крові та легеневого експірату);
 - цитогенетичний (каріологічні зміни букального епітелію);
 - інструментальний (рентгенологічне дослідження органів грудної клітки);
- статистичний аналіз.

Дослідження проводилося з використанням різних біосередовищ (сироватка крові, конденсат видихуваного повітря, слизова оболонка ротової порожнини, венозна кров). Зважаючи на поведінкові, психологічні та темпераментні особливості обстежених пацієнтів, вагома увага акцентувалась на дотриманні принципів біоетики та доказової медицини з принципами належної клінічної практики та з дотриманням вимог конфіденційності (Закон України №2801-ХІІ «Основи законодавства України про охорону здоров'я (1996-2016 рр.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної

асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 - 2013 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 01.01.1997 р.), Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1993 р.) наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р.). Дизайн нашого дослідження розглянутий і схвалений Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол №1 від 17 вересня 2020 р., протокол №7 від 20.03.2025 р.). Всі діагностичні маніпуляції не мали підвищеного ризику для суб'єктів дослідження, оскільки проводились з суворим дотриманням правил асептики та антисептики. Клінічні лабораторії, в яких проводились дослідження, відповідали сертифікаційним вимогам.

Робота з пацієнтами та їх батьками включала надання та отримання максимальної інформованість про проведене дослідження. Для підтвердження факту згоди, діти, віком від 14 до 18 років, підписували інформаційний бланк самостійно, за молодших за віком пацієнтів, підписувались батьки чи законні опікуни.

Дисертаційне дослідження проводилось в умовах інфекційних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» на базі кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (завідувачка кафедри, д. мед. н., проф. Колоскова О.К.) у період з 2020 р. по 2024 р., що співпадало із багаточисельною госпіталізацією дітей до педіатричної клініки із клінічними чи лабораторно підтвердженими проявами коронавірусної хвороби COVID-19.

Дизайн наукового дослідження передбачав паралельний проспективний аналіз клінічних та лабораторно-інструментальних даних у дітей ушпиталених у інфекційні відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». У дослідженні узяли участь 232 дитини. Нозологічні одиниці обстежених пацієнтів представлені позагоспітальною пневмонією вірусної та бактеріальної етіології – 122 дитини (54,5%), 100 дітей (45,5%) хворих на гостру інфекційну респіраторну патологію без ураження легеневої тканини. Додатково в якості контрольної групи порівняння обстежено 10

дітей без ознак запального процесу респіраторної системи та наявної хронічної патології.

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

Критерії входження:

- діти, хворі на інфекційну респіраторну патологію віком від 0 до 18 років з середньотяжким та тяжким перебігом, діагноз якого верифіковано у педіатричній клініці відповідно до чинних національних регламентувальних протоколів, наказів МОЗ України та локальних настанов;
- діти, що мали легеневі ускладнення;
- інформована згода пацієнта, батьків або законного представника на співпрацю з дослідником в рамках дослідження.

Критерії не входження:

- вік >18 років;
- наявність хронічного захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів (хронічний тонзиліт, муковісцидоз, бронхоектатична хвороба, дефіцит α_1 -антитрепсину, хронічний слизово-гнійний бронхіт);
- наявність екстрареспіраторної інфекційної патології;
- пацієнти із інфекційним запаленням респіраторної системи легкого ступеня тяжкості;
- тютюнопаління, вживання алкогольних напоїв та/або психоактивних речовин;
- запалення верхніх та нижніх дихальних шляхів неінфекційної етіології, будь-якого ступеню тяжкості.

При входженні в дослідження кожної дитини отримано інформовану згоду батьків або законного представника дитини на участь у ньому.

Відповідно до критеріїв входження під час виконання наукової роботи було сформовано три клінічні групи: перша (I) клінічна група (65 дітей) хворі, у яких за

результатами епідеміологічних, клінічних, лабораторно-інструментальних методів дослідження, методу молекулярної біології та/або експрес-хроматографічного імуноаналізу було верифіковано позагоспітальну пневмонію, спричинену вірусом SARS-CoV-2 (середній вік дітей $11,8 \pm 0,4$ років, частка хлопчиків - 63,0% та 60,0% мешканці сільської місцевості), 57 дитини сформували другу (II) клінічну групу, що за даними клініко-лабораторних, інструментальних показників, мікробіологічного аналізу та бактеріоскопічного дослідження хворіли на позагоспітальну пневмонію бактеріальної етіології (середній вік дітей $8,1 \pm 0,7$ років, частка хлопчиків - 43,8% та 75,4% мешканці сільської місцевості), та 100 дітей із гострим інфекційним запалення респіраторної системи без ураження легеневої паренхіми, у яких реєструвався позитивний результат якісного експрес-тесту на виявлення антигену до вірусу SARS-CoV-2 та/або ПЛР назо- та орофарингеального мазка на виявлення вірусу SARS-CoV-2, сформували третю (III) клінічну групу (середній вік дітей $10,3 \pm 0,4$ років, частка хлопчиків - 41,0% та 65,0% мешканці сільської місцевості).

Здебільшого ушпиталення дітей до педіатричної клініки відбувалося в середньому на $5,2 \pm 0,3$ день від початку захворювання для хворих із пневмонією та $3,9 \pm 0,2$ день для хворих із гострим респіраторним захворюванням без ураження легеневої паренхіми ($p < 0,05$).

Переважна більшість хворих при поступленні у стаціонар не мали загрозливих для життя станів та відповідно госпіталізувалася у соматичне відділення (58,1% та 90,0% у I та II групах відповідно, $p < 0,05$). Проте, частка дітей із пневмонією, у яких перебіг захворювання супроводжувався респіраторними та геодинамічними розладами, порушенням водно-електролітного балансу, що потребувало корекції органної дисфункції, госпіталізувались у інфекційне відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Так, 39,3% дітей із пневмонією й 10,0% ($p < 0,05$) дітей із гострим респіраторним захворюванням без ураження легеневої паренхіми мали потребу в протезуванні вітальних функцій та первинно госпіталізувались в реанімаційне відділення.

Важливою ознакою тяжкого перебігу 2019-nCoV гострого респіраторного захворювання з ураженням альвеолярної тканини у дітей є швидке порушення функції організму та необхідність у проведенні корекції органної дискусії, що здійснювалася у 50,7% випадків хворих на позагоспітальну пневмонію, викликану вірусом SARS-CoV-2 і лише 29,9% дітей із бактеріальною пневмонією.

Переважаючими клінічними маркерами гострого респіраторного захворювання, які відмічалися у переважній більшості хворих I та II клінічних груп при поступленні у стаціонар були лихоманка, як один з ключових проявів відповіді організму дитина при надходженні чужорідних патогенів (88,4% та 87,1%), загальну слабкість (90% та 88,1%) та зниження апетиту, що асоціює з мікробною інтоксикацією та імунною відповіддю організму (68,5% і 67,3%), а також прояви компенсаторної реакції організму у відповідь на наявну гіпоксію, що проявлялося тахікардією (68,5% і 66,3%) та тахіпное (69,0% та 63,3%). Натомість діти із запаленням легень порівняно із контрольною групою частіше скаржилися на кашель, який виступав захисним механізмом респіраторної системи у відповідь на наявність пошкоджуючих чинників (80,9% проти 63,0%, $p_{\phi} < 0,05$) і задишку (61,9% проти 30,6%, $p_{\phi} < 0,05$), змішаний тип якої превалював (46,2% проти 4,9%, $p_{\phi} < 0,05$), що вірогідно асоціювало з наявністю пневмонії у дітей I клінічної групи: OR – 16,6, RR – 2,5, AR – 0,5.

Діагностичною клінічною ознакою, відмінних особливостей перебігу вірусної від бактеріальної пневмонії у дітей, виступали частіші нарікання на головний біль (53,8% проти 21,0%), міалгію (67,6% проти 10,5%) й атралгію (33,8% проти 1,7%), ще демонструють інтенсивність генералізованої запальної відповіді організму дитини на дію вірусу. На відміну від I клінічної групи для дітей II групи переважали скарги на пришвидшене дихання (60,0% проти 78,9%). Разом із тим, виявлено, що ризик наявності пневмонії вірусного генезу відносно II групи, значно зростає за наявності таких клінічних маркерів як головний біль (OR=4,3, RR=1,9, AR=0,3), міалгія (OR=17,7 рази, RR=3,2, AR=0,5) та атралгії (OR=29,5, RR=2,3, AR=0,5).

Серед провідних предикторів, що виступали обтяжуючим фактором перебігу пневмонії у дітей, виявилася маса тіла при народженні менше 2500 г. Так, низька маса тіла при народженні асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку пневмонії у дітей за наявності інших сприяючих факторів: OR – 3,1, RR – 3,0, AR – 0,06.

Стартовим неінвазивним інструментальним маркером визначення тяжкості інфекційно-запального ураження легеневої тканини, а також ґрунтовним чинником щодо маршрутизації хворих виступала пульсоксиметрія. Так, вірогідне зростання шансів мати тяжкий перебіг, а відповідно лікуватися в умовах реанімаційного відділення, відмічалось у дітей із позагоспітальною пневмонією при зниженні насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем $\leq 90\%$, зареєстрованим згідно даних пульсоксиметрії (OR - 4,8, AR – 0,4, RR – 1,9).

Проведений нами комплекс діагностичних процедур був різноплановим та всебічно спрямований на неінвазивні методи верифікації етіологічного чинника й активності запального процесу легеневої паренхіми у дітей, отож, окрім венозної крові для дослідження, використовувалися легеневий експірат і букальний епітелій. Таким чином, проведена сукупність інвазивних і неінвазивних діагностичних маркерів дала можливість удосконалити диференційну діагностику етіологічного чинника запалення легеневої тканини у дітей, а також виявити прогностичні предиктори тяжкої пневмонії. Зокрема, відповідно до результатів лабораторних показників у дітей із бактеріальною пневмонією порівняно з хворими на вірусну пневмонію, частіше траплявся виразний запальний процес у дихальних шляхах, що проявлялося явищами підвищеної лейкоцитарної реакції. Так, наявність лейкоцитозу $\geq 10,0$ Г/л у хворих із запаленням легеневої паренхіми вірогідно підвищувала ризик бактеріального характеру запального процесу порівняно із дітьми, хворими на вірусну пневмонію, у 4,4 рази (AR – 0,3, RR – 1,9).

Також показано, що зростання кількості нейтрофілів передусім за рахунок сегментоядерних форм у хворих клінічної групи свідчить на користь підвищеної інтенсивності та активності запального процесу у дихальних шляхах із ураженням

альвеолярної тканини бактеріальної етіології на відміну від хворих із вірусною пневмонією, що вірогідно підвищувало шанси розвитку запального процесу бактеріального характеру в 4,5, AR – 0,4, RR – 2,0.

Натомість достовірно вищими були показники рівня лімфоцитів у хворих із вірусною пневмонією, зокрема, при зростанні рівня лімфоцитарного пулу $\geq 34\%$ у хворих із запаленням легеневої паренхіми, що підвищувало ризик вірусної етіології запального процесу порівняно із дітьми II групи у 1,5 рази, AR – 0,1, RR – 1,2. На протиставлення вірусним патогенам, при зростанні рівня лейкоцитозу $\geq 12,2$ Г/л і тяжкості перебігу пневмонічного процесу, зростали шанси тяжкого перебігу пневмонії, спричиненої бактеріальними агентами у 3,4 рази, RR – 1,7, AR – 0,3. Разом із тим, зменшення рівня кров'яних пластинок ≤ 174 Г/л достовірно поєднувалося із підвищеним ризиком тяжкого перебігу бактеріального характеру запального процесу легеневої паренхіми відносно хворих на нетяжку позагоспітальну бактеріальну пневмонію, у 51,7 разу, AR – 0,6, RR – 2,9.

На підставі отриманих показників гемограми хворих, доволі високу діагностичну відмінність продемонстрували лейкоцитарні індекси. Проведені дослідження виявили пряму пропорційну залежність між збільшенням інтегральних гематологічних індексів і тяжкістю захворювання з-поміж маркерів активності запалення: ІЗЛК, Н/Мо, Н/Лі, ІА3, ІІ3, SIRI та SII, а також маркерів ендогенної інтоксикації: ІРВН, ЛПІ, ЛПІо, ЯПІ, ІКм, ПІ, ГПІ, КУ та обернено пропорційну залежність маркерів адаптації, неспецифічної та імунної реактивності: ІА, ІР, ЛіГі, Лі/Мо, та Лі/Е.

Розширення діагностичних можливостей із використанням антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів, що володіють не лише діагностичною, але й лікувальною цінністю, показала різницю в активності інфекційно-запального процесу в легенях хворих дітей. Так, показано, що у дітей із позагоспітальною пневмонією вірусної та бактеріальної етіології відносно групи порівняння, зростали шанси наявності інтенсивнішого запального процесу в легеневій тканині при зростанні рівня α -дефензину 1-3 в сироватці крові $\geq 5,1$ нг/мл, у 2,6 рази, AR – 0,2, RR – 1,6 та 1,6 рази,

AR – 0,1, RR – 1,2 відповідно. Також, показано, що у дітей із позагоспітальною пневмонією бактеріальної етіології зростали шанси наявності інтенсивнішого запального процесу при зростанні рівня α -дефензину 1-3 в сироватці крові $\geq 4,0$ нг/мл, у 4,1 рази, AR – 0,3, RR – 2,3.

Також встановлено, що підвищення рівня глутатіонпероксидази у сироватці крові дітей груп порівняння $\geq 0,57$ мкмоль/хв х мг білка асоціювалося з підвищеними шансами розвитку інфекційно-запального процесу бактеріального генезу відносно дітей із вірусною пневмонією, у 1,3 рази, AR – 0,08, RR – 1,7. Також в роботі показано, що зі зростанням рівня ОМБ₃₇₀ у сироватці хворих $\geq 2,9$ ммоль/г білка, збільшувалися шанси розвитку інфекційно-запального процесу у альвеолярній тканині, асоційованого з вірусними патогенами, відносно хворих із бактеріальною пневмонією, у 1,4 рази, AR – 0,1, RR – 1,2.

У роботі показано, що прогностично несприятливими маркерами захворювання, а водночас індикатором бактеріальної супер-інфекції є складові інфламометричного патерну крові, оскільки зі збільшенням рівня прокальцитоніну $\geq 2,5$ нг/мл у сироватці крові хворих із позагоспітальною пневмонією, викликану вірусом SARS-CoV-2, зростала імовірність тяжкого перебігу патології у 1,5 рази, AR – 0,1, RR – 1,2. Водночас, при збільшенні рівня прокальцитоніну $\geq 3,0$ нг/мл у сироватці крові хворих із позагоспітальною пневмонією, викликану бактеріальними патогенами, вірогідно зростали шанси тяжкого інфекційного ураження легеневої паренхіми, у 2,8 рази, AR – 0,3, RR – 1,6.

Важливим діагностичним критерієм моніторингу стану респіраторної функції та корекції параметрів інвазивної апаратної вентиляції легень у дітей клінічної групи слугували показники газового та кислотно-основного складу артеріальної крові. Відповідно до отриманих результатів проведеного газового та кислотно-лужного складу артеріальної крові, до початку розпочатої респіраторної протекції, у частини обстежених дітей зареєстровано ознаки респіраторного ацидозу, гіпоксемії з дефіцитом загального складу вуглекислоти та зниження стандартного бікарбонату. Не менш

інформативними виявилися й показники неінвазивної діагностики прогнозування етіології та активності запального процесу в легеневій паренхімі дітей груп порівняння. Зокрема, показано, що зі зменшенням $\leq 0,2$ нг/мл рівня антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини у легеновому експіраті хворих із позагоспітальною бактеріальною пневмонією, вірогідно збільшувалися шанси розвитку тяжкого інфекційно-запального процесу у 4,1 рази, AR – 0,3, RR – 1,7.

Також показано, що вірогідно зростає ризик паталогічного процесу альвеолярної тканини, викликаного вірусними чинниками, порівняно з пацієнтами на позагоспітальну пневмонією, викликану бактеріальними патогенами, при виявленні в цитологічному препараті мазка-відбитка слизової оболонки внутрішньої поверхні щік атипових ексfolіативних клітин букального епітелію на кшталт протрузії типу «пухирця» (у 12,9 раз, AR – 0,5, RR – 2,4); ядер атипової форми (у 11,4 рази, AR – 0,5, RR – 2,3) та двоядерних клітин (у 8,3 разу, AR – 0,4, RR – 2,1).

Аналіз отриманих результатів дослідження дав підстави стверджувати, що тяжкість стану на момент госпіталізації у хворих із вірусною пневмонією мала позитивний кореляційний зв'язок із потребою у системних глюкокортикостероїдах ($r = 0,41$, $p = 0,001$). Причому показано, що діти з тяжкою позагоспітальною вірусною пневмонією, які отримували парентеральні глюкокортикостероїди, порівняно з хворими на тяжку бактеріальну пневмонію вірогідно рідше потребували застосування інтубації чи інвазивної штучної вентиляції легень (OR = 42,7, RR = 3,8, AR = 0,7). До того ж, отримані результати дають підстави вважати, що у дітей I клінічної групи з тяжким перебігом вірусної позагоспітальної пневмонії, які не отримували системні глюкокортикостероїди, відмічалася відносно зростання в необхідності протекції дихальної функції на 90,0% (RRI = 0,9). Натомість діти II клінічної групи, що мали тяжкий перебіг пневмонії та доведено отримували глюкокортикостероїдну терапію, ризик у необхідності інвазивної штучної вентиляції легень зменшився на 60,0% (RRR = 0,6).

Розробка та впровадження клініко-діагностичного способу верифікації ступеня тяжкості пневмонії у дітей та індивідуалізованого алгоритму маршрутизації хворого з респіраторною патологією, а також констиляційної клініко-інструментальної оціночної шкали прогнозування тяжкого перебігу пневмонії у дітей стала ключовим компонентом ефективної медичної допомоги дітям. Застосування малоінвазивних та неінвазивних методів діагностики, які дають можливість своєчасно діагностувати етіологію пневмонії у дітей, прогнозувати тяжкий перебіг та розвиток ускладнень пульмональної патології, а відповідно своєчасно визначитися з місцем надання медичної допомоги та застосувати індивідуалізований терапевтичний підхід, дають можливість уникнути нераціонального застосування антибактеріальних препаратів, пришвидшити етап одужання, знизить ризик можливих ускладнень та запобігти летальності.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримано науково обґрунтовану новизну, теоретичне та практичне значення результатів дослідження, які дозволяють покращити ефективність лікування хворих на пневмонію дітей різного віку шляхом вивчення прогностичної цінності комплексу неінвазивних діагностичних процедур.

1. Провідним прогностичним клінічним маркером позагоспітальної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV-2, порівняно з пневмонією, викликаною бактеріальними патогенами у дітей, виступає головний біль (OR – 4,3, RR-1,9, AR-0,3), міалгія (OR – 17,7, RR-3,2, AR-0,5), атралгія (OR – 29,5, RR-2,3, AR-0,5) та змішаний тип задишки (OR – 16,6, RR – 2,5, AR – 0,5).
2. 3-поміж предикторів, що виступають обтяжувальними чинниками ризику тяжкої пневмонії в сукупності з наявністю сприяючих факторів, є низька маса тіла при народженні <2500 г (OR – 16,6, RR – 2,1, AR – 0,5), а також зниження насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем $\leq 90\%$, зареєстрованим згідно даних пульсоксиметрії (OR – 4,8, AR – 0,4, RR – 1,9).

3. Підвищення активності інфекційно-запального процесу в альвеолярній тканині, зумовлений інфекційними патогенами, із системними проявами на організм дитини супроводжується тяжчим перебігом, а відповідно частішою потребою в госпіталізації у ВАІТ для проведення протекції респіраторної функції, гемодинаміки й корекції електролітного дисбалансу, що частіше відмічається у дітей із верифікованою пневмонією, порівняно з хворими на гострі респіраторні інфекції без ураження легеневої паренхіми (39,3% проти 10,0%, $p < 0,05$) з відповідними клініко-епідеміологічними ризиками: OR – 5,8, AR – 0,4, RR – 2,0. Разом із тим, тяжчий перебіг пневмонії спостерігається у дітей із верифікованою вірусною пневмонією, викликану коронавірусом SARS-CoV-2, відносно хворих із позалікарняною пневмонією, викликану бактеріальними збудниками (50,7% проти 29,9%), OR – 2,4, RR – 1,5, AR – 0,2.
4. Досягнення рівня $ОМБ_{430} \geq 3,2$ ммоль/г білка у конденсаті видихуваного повітря на 3-й день лікування свідчить про ризик наявності запалення легень, асоційованого з вірусними патогенами, відносно хворих із гострою респіраторною інфекцією без ураження легеневої тканини (OR – 18,9, AR – 0,6, RR – 6,2). Зменшення $\leq 0,2$ нг/мл рівня антимікробних пептидів α -дефензину 1-3 нейтрофілів людини у конденсаті видихуваного повітря хворих із позагоспітальною бактеріальною пневмонією, вірогідно підвищує ризик розвитку тяжкого інфекційно-запального процесу (OR – 4,1, AR – 0,3, RR – 1,7).
5. Показано, що ризик інфекційно-запального процесу альвеолярної тканини, викликаного вірусними чинниками, порівняно з пацієнтами на позагоспітальну пневмонією, викликану бактеріальними патогенами, зростає при виявленні у цитологічному препараті мазка-відбитка слизової оболонки внутрішньої поверхні щік атипових ексфоліативних клітин букального епітелію на кшталт протрузії типу «пухирця» (OR – 12,9, AR – 0,5, RR – 2,4); ядер атипової форми (OR – 11,4, AR – 0,5, RR – 2,3) та двоядерних клітин (OR – 8,3, AR – 0,4, RR – 2,1).

6. Встановлено, що багатопараметрична поляризаційно-фазова мікроскопія полікристалічних плівок легеневого експірату може використовуватися у верифікації запалення легеневої паренхіми у пацієнтів дитячого віку, хворих на гострі респіраторні інфекції, з відповідними клініко-епідеміологічними ризиками для статистичних моментів: $SM_1 > 0,4$ од. (OR – 35,7, AR – 0,6, RR – 13,7), $SM_2 > 0,27$ од. (OR – 59,0, AR – 0,6, RR – 20,8), $SM_3 < 0,92$ од. (OR – 18,1, AR – 0,5, RR – 8,3), $SM_4 < 2,1$ од. (OR – 11,0, AR – 0,5, RR – 3,1).
7. Показано, що за наявності у дітей тяжкої позалікарняної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV-2, вірогідно зростає ризик призначення на етапі стаціонарного лікування системних глюкокортикостероїдів, порівняно з хворими на тяжку бактеріальну пневмонію (OR = 14,4, RR = 5,0, AR = 0,6). Водночас, дане призначення парентеральних ГКС дітям із тяжкою позагоспітальною вірусною пневмонією, порівняно з хворими на тяжку бактеріальну пневмонію, вірогідно зменшує потребу у проведенні інтубації та необхідності застосування інвазивної штучної вентиляції легень (OR = 42,7, RR = 3,8, AR = 0,7), а діти із тяжким перебігом позагоспітальної пневмонії, викликаною SARS-CoV-2 етіології, які не отримували системні глюкокортикостероїди, мали відносне зростання у подальшому в необхідності протекції дихальної функції на 90,0% (RRI = 0,9).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для впровадження в роботу лікувальних та лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я рекомендується:

1. Лікарям практичної сфери охорони здоров'я використовувати висвітлені у науковій роботі комплекси неінвазивних діагностичних процедур верифікації етіологічного чинника та активності запального процесу в легеневій паренхімі з метою раціонального призначення стартового лікування та об'єктивнішої оцінки терапевтичної відповіді на проведену терапію.
2. Для об'єктивізації оцінки тяжкості пневмонії у дітей (нетяжка та тяжка), виявлення можливих ризиків тяжкого перебігу та ускладнень, своєчасного вибору відповідного профілю стаціонару педіатричної клініки з метою проведення раціонального лікування, практикуючим лікарям сфери охорони здоров'я рекомендовано використовувати розроблений алгоритм клініко-діагностичного способу верифікації ступеня тяжкості пневмонії у дітей та

індивідуалізованого алгоритму маршрутизації хворого з респіраторною патологією, а також констиляційної клініко-інструментальної оціночної шкали прогнозування ризику тяжкого перебігу пневмонії у дітей.

3. Доцільним є використання науково обґрунтованого призначення лікувального алгоритму парентеральних глюкокортикостероїдів у дітей із тяжкою пневмонією, асоційованою з вірусом SARS-CoV-2, передусім із рестриктивною респіраторною патологією, що зменшує ризики небажаних ускладнень та необхідності протекції дихальної функції, а також потребу у проведенні інтубації та необхідності застосовувати інвазивну штучну вентиляцію легень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kevat PM, Morpeth M, Graham H, Gray AZ. A systematic review of the clinical features of pneumonia in children aged 5-9 years: Implications for guidelines and research. J Glob Health [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 10];12:10002. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8943783/pdf/jogh-12-10002.pdf> doi: [10.7189/jogh.12.10002](https://doi.org/10.7189/jogh.12.10002)
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):3027-35. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)
3. Wilkes C, Bava M, Graham HR, Duke T; ARI Review group. What are the risk factors for death among children with pneumonia in low- and middle-income countries? A systematic review. J Glob Health [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 19];13:05003. Available

from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9951126/pdf/jogh-13-05003.pdf> doi: [10.7189/jogh.13.05003](https://doi.org/10.7189/jogh.13.05003)

4. Vezhnovets EI, Yashchenko YB, Gurianov VG. National assessment of pneumonia morbidity in children in the period 1993-2017 and prognosis for 2025. *Wiad Lek.* 2022;75(5 Pt 1):1175-9. doi: [10.36740/wlek202205122](https://doi.org/10.36740/wlek202205122)

5. Smit Sibinga CT, Abdella YE, Seghatchian J. Poor economics - Transforming challenges in transfusion medicine and science into opportunities. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2020[cited 2025 Jan 14];59(2):102752. Available from: <https://www.trasci.com/action/showPdf?pii=S1473-0502%2820%2930039-2> doi: [10.1016/j.transci.2020.102752](https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102752)

6. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(4):206-13. doi: [10.1016/j.siny.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.03.002)

7. Seramo RK, Awol SM, Wabe YA, Ali MM. Determinants of pneumonia among children attending public health facilities in Worabe town. *Sci Rep* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 19];12(1):6175. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9007966/pdf/41598_2022_Article_10194.pdf doi: [10.1038/s41598-022-10194-z](https://doi.org/10.1038/s41598-022-10194-z)

8. Keleb A, Sisay T, Alemu K, Ademas A, Lingerew M, Kloos H, et al. Pneumonia remains a leading public health problem among under-five children in peri-urban areas of north-eastern Ethiopia. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2025 Jan 20];15(9):e0235818. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7485761/pdf/pone.0235818.pdf> doi: [/10.1371/journal.pone.0235818](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235818)

9. Wang YS, Zhou YL, Bai GN, Li SX, Xu D, Chen LN, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *World J Pediatr.* 2024;20(9):901-14. doi: [10.1007/s12519-024-00831-0](https://doi.org/10.1007/s12519-024-00831-0)

10. Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, Yu HR. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(4):557-65. doi: [10.1016/j.jmii.2020.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.10.002)

11. Korang SK, Nava C, Mohana SP, Nygaard U, Jakobsen JC. Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in neonates and children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 14];11(11):CD013864. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8562877/pdf/CD013864.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd013864.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd013864.pub2)
12. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2018;12(2):136-44. doi: [10.1093/pch/8.10.616](https://doi.org/10.1093/pch/8.10.616)
13. Волосовець ОП, Больбот ЮК, Абатуров ОЄ, Кривопустов СП, Беш ЛВ, Стоєва ТВ, та ін. Динаміка зміни показника захворюваності на пневмонію дітей України за останні 20 років. Медичні перспективи. 2020;25(4):174-81. doi: [10.26641/2307-0404.2020.4.221680](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221680)
14. Buendía JA, Patino DG, Lindarte EF. Effectiveness of high-dose vitamin D supplementation to reduce the incidence rate of repeat episodes of pneumonia in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(10):2972-5. doi: [10.1002/ppul.26585](https://doi.org/10.1002/ppul.26585)
15. Нестеровська О. Рекомендації щодо діагностики та лікування пневмоній у дітей. *Здоров'я України. Педіатрія*. 2021;1:23.
16. Maggioni A, Gonzales-Zamora JA, Maggioni A, Peek L, McLaughlin SA, von Both U, et al. Cascading Risks for Preventable Infectious Diseases in Children and Adolescents during the 2022 Invasion of Ukraine. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 28];19(12):7005. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9223098/pdf/ijerph-19-07005.pdf> doi: [10.3390/ijerph19127005](https://doi.org/10.3390/ijerph19127005)
17. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2017[cited 2024 Dec 23];47(13):1855. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5608782/pdf/247_2017_Article_3827.pdf doi: [10.1007/s00247-017-3827-8](https://doi.org/10.1007/s00247-017-3827-8)

18. Beletew B, Bimerew M, Mengesha A, Wudu M, Azmeraw M. Prevalence of pneumonia and its associated factors among under-five children in East Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 23];20(1):254. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7251746/pdf/12887_2020_Article_2083.pdf doi: [10.1186/s12887-020-02083-z](https://doi.org/10.1186/s12887-020-02083-z)
19. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (IGME). Child mortality, stillbirth, and causes of death estimates. Most recent stillbirth, child and adolescent mortality estimates. New York: WHO; 2023.
20. McAllister DA, Liu L, Shi T, Chu Y, Reed C, Burrows J, 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;7(1):47-57. doi: [10.1016/s2214-109x\(18\)30408-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30408-x)
21. Sankar MJ, Sinha B, Chowdhury R, Bhandari N, Taneja S, Martines J, et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):3-13. doi: [10.1111/apa.13147](https://doi.org/10.1111/apa.13147)
22. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:653-61. doi: [10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2)
23. Yadav KK, Awasthi S. Childhood Pneumonia: What's Unchanged, and What's New? *Indian J Pediatr*. 2023;90(7):693-9. doi: [10.1007/s12098-023-04628-3](https://doi.org/10.1007/s12098-023-04628-3)
24. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):25. doi: [10.1038/s41572-021-00259-0](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0)
25. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(11):1218-39. doi: [10.1016/j.jaac.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.009)

26. Magklara K, Kyriakopoulos M. The impact of the COVID-19 pandemic on children and young people. *Psychiatriki*. 2023;34(4):265-8. doi: [10.22365/jpsych.2023.024](https://doi.org/10.22365/jpsych.2023.024)
27. Meyer Sauter PM, Theiler M, Buettcher M, Seiler M, Weibel L, Berger C. Frequency and Clinical Presentation of Mucocutaneous Disease Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Children With Community-Acquired Pneumonia. *JAMA Dermatol*. 2020;156(2):144-50. doi: [10.1001/jamadermatol.2019.3602](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3602)
28. Ramien ML, Bruckner AL. Mucocutaneous Eruptions in Acutely Ill Pediatric Patients-Think of *Mycoplasma pneumoniae* (and Other Infections) First. *JAMA Dermatol*. 2020;156(2):124-5. doi: [10.1001/jamadermatol.2019.3589](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3589)
29. Marangu D, Zar HJ. Childhood pneumonia in low-and-middle-income countries: An update. *Paediatr Respir Rev*. 2019;32:3-9. doi: [10.1016/j.prrv.2019.06.001](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.06.001)
30. Jensen A, Stensballe LG. Viral pneumonia in Danish children. *Dan Med J* [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 11];68(8):A11200858. Available from: <https://ugeskriftet.dk/dmj/viral-pneumonia-danish-children>
31. Rostgaard K, S egaard SH, Stensballe LG, Hjalgrim H. Antimicrobials use and infection hospital contacts as proxies of infection exposure at ages 0-2 years and risk of infectious mononucleosis. *Sci Rep* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 11];13(1):21251. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10692188/pdf/41598_2023_Article_48509.pdf doi: [10.1038/s41598-023-48509-3](https://doi.org/10.1038/s41598-023-48509-3)
32. Zhang J, Zhuo Z, Xu Y, Bai D, Wang C, Cai J, et al. Pneumonia in Children During the 2019 Outbreak in Xiamen, China. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(2):87-93. doi: [10.1097/inf.0000000000003749](https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003749)
33. Gu Y, Huang RW, Wang M, Tang CH, Li P, Duan J, et al. Epidemiological characteristics of adenovirus infection in hospitalized children with acute respiratory tract infection in Kunming during 2019. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2021;59(9):772-6. doi: [10.3760/cma.j.cn112140-20210319-00231](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20210319-00231)

34. Huang K, Li HY, Chen MH, Zhu TT, Zhang XY, Lyu FF, et al. Analysis of the clinical features and the risk factors of severe human metapneumovirus-associated community acquired pneumonia in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2023;61(4):322-7. doi: [10.3760/cma.j.cn112140-20221231-01079](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20221231-01079)
35. Malla D, Rathi V, Gomber S, Upreti L. Can lung ultrasound differentiate between bacterial and viral pneumonia in children? *J Clin Ultrasound*. 2021;49(2):91-100. doi: [10.1002/jcu.22951](https://doi.org/10.1002/jcu.22951)
36. Hagmann SHF. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 23];34:101649. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7195039/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.tmaid.2020.101649](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101649)
37. Mao S, Wu L. Coinfection of viruses in children with community-acquired pneumonia. *BMC Pediatr* [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 11];24(1):457. Available from: <https://www.springermedizin.de/content/pdfId/27352310/10.1186/s12887-024-04939-0> doi: [10.1186/s12887-024-04939-0](https://doi.org/10.1186/s12887-024-04939-0)
38. Lin X, Xu E, Zhang T, Zhu Q, Liu Y, Tian Q. Cytokine-based nomogram for discriminating viral pneumonia from *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2025[cited 2025 Jan 20];111(2):116611. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889324004358?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2024.116611](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116611)
39. Yu A, Ran L, Sun X, Feng T. Significance of respiratory virus coinfection in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 04];24(1):585. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11590504/pdf/12890_2024_Article_3380.pdf doi: [10.1186/s12890-024-03380-4](https://doi.org/10.1186/s12890-024-03380-4)
40. Fu C, Zhou C, Zheng C, Li S, Song W, Yao J, et al. Etiological analysis of acute respiratory infections in hospitalized children after the relaxation of COVID-19 non-pharmacological interventions in Quzhou, China. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2024[cited 2025

Jan 04];24(1):1362. Available from:
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11603909/pdf/12879_2024_Article_10257.pdf
 doi: [10.1186/s12879-024-10257-8](https://doi.org/10.1186/s12879-024-10257-8)

41. Liu S, Lei Y, Chen X, Wen Z, Mei B. Epidemiological characteristics of respiratory pathogens infections among children after the removal of non-pharmaceutical interventions in central China. *Virol J* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 28];21(1):303. Available from:
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11590254/pdf/12985_2024_Article_2579.pdf doi:
[10.1186/s12985-024-02579-5](https://doi.org/10.1186/s12985-024-02579-5)

42. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):446-7. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30152-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30152-1)

43. Zhang R, Wang H, Tian S, Deng J. Adenovirus viremia may predict adenovirus pneumonia severity in immunocompetent children. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 21];21(1):213. Available from:
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7905761/pdf/12879_2021_Article_5903.pdf doi:
[10.1186/s12879-021-05903-4](https://doi.org/10.1186/s12879-021-05903-4)

44. Fang L, Pei J, Mao S, Wu L, Jiang S. Traditional Chinese medicine injection for the treatment of viral pneumonia in children: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 29];100(16):e25506. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8078279/pdf/medi-100-e25506.pdf> doi: [10.1097/MD.00000000000025506](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025506)

45. Yang S, Lu S, Guo Y, Luan W, Liu J, Wang L. A comparative study of general and severe mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 11];24(1):449. Available from:
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11046970/pdf/12879_2024_Article_9340.pdf doi:
[10.1186/s12879-024-09340-x](https://doi.org/10.1186/s12879-024-09340-x)

46. Ebruke BE, Deloria Knoll M, Haddix M, Zaman SMA, Prosperi C, Feikin DR, et al. The Etiology of Pneumonia From Analysis of Lung Aspirate and Pleural Fluid Samples: Findings From the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):3788-96. doi: [10.1093/cid/ciaa1032](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1032)
47. Martin H, Falconer J, Addo-Yobo E, Aneja S, Arroyo LM, Asghar R, et al. Assembling a global database of child pneumonia studies to inform WHO pneumonia management algorithm: Methodology and applications. *J Glob Health* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 20];12:04075. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9798037/pdf/jogh-12-04075.pdf> doi: [10.7189/jogh.12.04075](https://doi.org/10.7189/jogh.12.04075)
48. Swedberg E, Shah R, Sadruddin S, Soeripto J. Saving young children from forgotten killer: pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(5):861-2. doi: [10.1152/ajplung.00471.2020](https://doi.org/10.1152/ajplung.00471.2020)
49. Fu S, Jia W, Li P, Cui J, Wang Y, Song C. Risk factors for pneumonia among children with coinfection of influenza A virus and *Mycoplasma pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43(7):1437-44. doi: [10.1007/s10096-024-04854-3](https://doi.org/10.1007/s10096-024-04854-3)
50. Опімах С. Ведення пацієнтів із тривалим COVID-19. Звіт Європейського респіраторного товариства. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2023;5-6:12-6.
51. Lv W, Guo C, Lv G, Xi X. Epidemiological characteristics and related risk factors of mixed infection in children with *mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *New Microbiol*. 2024;47(3):251-7.
52. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):592-603. doi: [10.3906/sag-2004-174](https://doi.org/10.3906/sag-2004-174)
53. Robinson J, Freire D. COVID-19 - What does a paediatrician need to know?. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:3-8. doi: [10.1016/j.prrv.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.05.001)

54. Zhao Y, Xia Z, Liang W, Li J, Liu L, Huang D, et al. SARS-CoV-2 persisted in lung tissue despite disappearance in other clinical samples. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1424-5. doi: [10.1016/j.cmi.2020.05.013](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.013)
55. Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *Indian J Pediatr.* 2020;87(6):433-42. doi: [10.1007/s12098-020-03292-1](https://doi.org/10.1007/s12098-020-03292-1)
56. Vasichkina E, Alekseeva D, Kudryavtsev I, et al. COVID-19 Heart Lesions in Children: Clinical, Diagnostic and Immunological Changes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 17];24(2):1147. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9866514/pdf/ijms-24-01147.pdf> doi: [10.3390/ijms24021147](https://doi.org/10.3390/ijms24021147)
57. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, Claeys MJ, De Luca G, de Wit C, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res.* 2021;117(14):2705-29. doi: [10.1093/cvr/cvab298](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab298)
58. Малий ВП, Асоян ІМ, Сай ІВ, Андрусович ІВ. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби.* 2020;3(101):73-8. doi: [10.11603/1681-2727.2020.3.11555](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11555)
59. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-90. doi: [10.1007/s00134-020-05985-9](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9)
60. Abdollahi A, Beigmohammadi MT, Safaei M, Mehrtash V, Jafarzadeh B. A histopathological observation regarding the possibility of hemophagocytic lymphohistiocytosis in COVID-19 patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29(3):475-6. doi: [10.15403/jgld-2934](https://doi.org/10.15403/jgld-2934)

61. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):135-40. doi: [10.1016/j.bbrc.2020.03.044](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044)
62. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8. doi: [10.1093/cid/ciaa248](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248)
63. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-92. doi: [10.1007/s11684-020-0754-0](https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0)
64. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404-12. doi: [10.1016/j.jmii.2020.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012)
65. Li Z, Huang Y, Guo X. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):771-3. doi: [10.1007/s11427-020-1690-y](https://doi.org/10.1007/s11427-020-1690-y)
66. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
67. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1801-3. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa235](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235)
68. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol [Internet].* 2020[cited 2025 Jan 11];214:108393. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7102614/pdf/main.pdf>

doi:

[10.1016/j.clim.2020.108393](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393)

69. Davies J, Randeve HS, Chatha K, Hall M, Spandidos DA, Karteris E, et al. Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol Med Rep.* 2020;22(5):4221-6. doi: [10.3892/mmr.2020.11510](https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11510)

70. Teresinha Mocelin H, Bueno Fischer G, Danezi Piccini J, de Oliveira Espinel J, Feijó Andrade C, Bush A. Necrotizing Pneumonia In Children: A Review. *Paediatr Respir Rev.* 2024;52:51-7. doi: [10.1016/j.prrv.2024.02.003](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2024.02.003)

71. Gareca Perales J, Soletto Ortiz L, Loayza Mafayle R, Machuca Soto B, Hidalgo Flores L, López Montaña J, et al. Diagnosis of Community-acquired Pneumonia in Hospitalized Children: A Multicenter Experience in Bolivia. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(1):32-8. doi: [10.1097/INF.0000000000002909](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002909)

72. Iorio G, Capasso M, Prisco S, De Luca G, Mancusi C, Laganà B, et al. Lung Ultrasound Findings Undetectable by Chest Radiography in Children with Community-Acquired Pneumonia. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(8):1687-93. doi: [10.1016/j.ultrasmedbio.2018.04.007](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.04.007)

73. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, D'Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(4):439-50. doi: [10.1016/S1473-3099\(15\)70017-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70017-4)

74. Stadler JAM, Andronikou S, Zar HJ. Lung ultrasound for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Radiol.* 2017;47(11):1412-9. doi: [10.1007/s00247-017-3910-1](https://doi.org/10.1007/s00247-017-3910-1)

75. Khan AM, Sultana S, Ahmed S, Shi T, McCollum ED, Baqui AH, et al. The ability of non-physician health workers to identify chest indrawing to detect pneumonia in children below five years of age in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health [Internet].* 2023[cited 2025 Jan 14];13:04016. Available

from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9894506/pdf/jogh-13-04016.pdf> doi: [10.7189/jogh.13.04016](https://doi.org/10.7189/jogh.13.04016)

76. Pei H, Luo H. Predictive clinical indicators of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 13];103(34):e39375. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11346851/pdf/medi-103-e39375.pdf> doi: [10.1097/MD.00000000000039375](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039375)

77. Yan JH, Yu N, Wang YH, Gao YB, Pan L. Lung ultrasound vs chest radiography in the diagnosis of children pneumonia: Systematic evidence. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 29];99(50):e23671. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7738074/pdf/medi-99-e23671.pdf> doi: [10.1097/MD.00000000000023671](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023671)

78. Najgrodzka P, Buda N, Zamojska A, Marciniewicz E, Lewandowicz-Uszyńska A. Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Children-A Metaanalysis and a Review of Pediatric Lung Imaging. *Ultrasound Q*. 2019;35(2):157-63. doi: [10.1097/RUQ.0000000000000411](https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000411)

79. Rees CA, Basnet S, Gentile A, Gessner BD, Kartasasmita CB, Lucero M, et al. An analysis of clinical predictive values for radiographic pneumonia in children. *BMJ Glob Health* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 25];5(8):e002708. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7430338/pdf/bmjgh-2020-002708.pdf> doi: [10.1136/bmjgh-2020-002708](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002708)

80. Qian J, Wei YJ, Cheng YJ, Zhang Y, Peng B, Zhu CM. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2022;54(3):541-7. doi: [10.19723/j.issn.1671-167X.2022.03.021](https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2022.03.021)

81. Huang D, Wang L, Wang W. A Multi-Center Clinical Trial for Wireless Stethoscope-Based Diagnosis and Prognosis of Children Community-Acquired Pneumonia. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2023;70(7):2215-26. doi: [10.1109/TBME.2023.3239372](https://doi.org/10.1109/TBME.2023.3239372)

82. Xie S, Wang J, Tuo W, Zhuang S, Cai Q, Yao C, et al. Serum level of S100A8/A9 as a biomarker for establishing the diagnosis and severity of community-acquired pneumonia in children. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 19];13:1139556. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10172663/pdf/fcimb-13-1139556.pdf> doi: [10.3389/fcimb.2023.1139556](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1139556)
83. Bai S, Wang W, Ye L, Fang L, Dong T, Zhang R, et al. IL-17 stimulates neutrophils to release S100A8/A9 to promote lung epithelial cell apoptosis in *Mycoplasma pneumoniae*-induced pneumonia in children. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 11];143:112184. Available from: doi: [10.1016/j.biopha.2021.112184](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112184)
84. Yun KW, Wallihan R, Desai A, Alter S, Ambroggio L, Cohen DM, et al. Clinical Characteristics and Etiology of Community-acquired Pneumonia in US Children, 2015-2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(5):381-7. doi: [10.1097/INF.0000000000003475](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003475)
85. Gunaratnam LC, Robinson JL, Hawkes MT. Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Biomarkers for Pediatric Pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(9):891-900. doi: [10.1093/jpids/piab043](https://doi.org/10.1093/jpids/piab043)
86. Sartori LF, Zhu Y, Grijalva CG, Ampofo K, Gesteland P, Johnson J, et al. Pneumonia Severity in Children: Utility of Procalcitonin in Risk Stratification. *Hosp Pediatr*. 2021;11(3):215-22. doi: [10.1542/hpeds.2020-001842](https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-001842)
87. Mahler M, Meroni PL, Infantino M, Buhler KA, Fritzler MJ. Circulating Calprotectin as a Biomarker of COVID-19 Severity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(5):431-43. doi: [10.1080/1744666X.2021.1905526](https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1905526)
88. Taşar S, Fidancı İ, Bulut İ, Kırtıl G, Saç RÜ, Taşar MA. Role of Serum Endocan Levels in Children with Bacterial and Viral Pneumonia: A Prospective, Case-Control Study. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2022;35(4):145-52. doi: [10.1089/ped.2022.01100](https://doi.org/10.1089/ped.2022.01100)
89. Elemraid MA, Rushton SP, Thomas MF, Spencer DA, Gennery AR, Clark JE. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(4):458-62. doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2014.04.006](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.04.006)

90. Tsai CM, Tang KS, Cheng MC, Liu TY, Huang YH, Chen CC, et al. Use of saliva sample to detect C-reactive protein in children with pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(9):2457-62. doi: [10.1002/ppul.24947](https://doi.org/10.1002/ppul.24947)
91. Zhang Y, Xin L, Wang Z, Zhang W, Wang D. D-dimer: The Risk Factor and Predictive Indicator of Necrotizing Pneumonia in Children. *Clin Lab* [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 11];67(7). Available from: <https://www.clin-lab-publications.com/article/3804> doi: [10.7754/Clin.Lab.2020.201109](https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.201109)
92. Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020[cited 2025 Jan 23];129:110452. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8404686/pdf/nihms-1610167.pdf> doi: [10.1016/j.biopha.2020.110452](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452)
93. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020[cited 2025 Jan 17];143:110102. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7357498/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.mehy.2020.110102](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102)
94. DE Flora S, Balansky R, LA Maestra S. Antioxidants and COVID-19. *J Prev Med Hyg*. 2021;62(1 Suppl 3):34-45. doi: [10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.1S3.1895](https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.1S3.1895)
95. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res*. 2020;51(5):384-7. doi: [10.1016/j.arcmed.2020.04.019](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019)
96. Ebrahimi M, Norouzi P, Aazami H, Moosavi-Movahedi AA. Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular and bioanalytical approach. *Int J Biol Macromol*. 2021;189:802-18. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2021.08.095](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.095)
97. Ezeriņa D, Takano Y, Hanaoka K, Urano Y, Dick TP. N-Acetyl Cysteine Functions as a Fast-Acting Antioxidant by Triggering Intracellular H₂S and Sulfane Sulfur Production. *Cell Chem Biol*. 2018;25(4):447-59. doi: [10.1016/j.chembiol.2018.01.011](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.01.011)

98. Fazio S, Affuso F, Bellavite P. A Review of the Potential Roles of Antioxidant and Anti-Inflammatory Pharmacological Approaches for the Management of Mild-to-Moderate Symptomatic COVID-19. *Med Sci Monit* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 11];28:e936292. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8917781/pdf/medscimonit-28-e936292.pdf> doi: [10.12659/MSM.936292](https://doi.org/10.12659/MSM.936292)
99. Flieger J, Flieger W, Baj J, Maciejewski R. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 18];14(15):4135. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8347950/pdf/materials-14-04135.pdf> doi: [10.3390/ma14154135](https://doi.org/10.3390/ma14154135)
100. Chandra P, Sharma RK, Arora DS. Antioxidant compounds from microbial sources: A review. *Food Res Int* [Internet]. 2020[cited 2025 Jan 20];129:108849. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0963996919307355?via%3DIihub> doi: [10.1016/j.foodres.2019.108849](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108849)
101. Fois AG, Paliogiannis P, Sotgia S, Mangoni AA, Zinellu E, Pirina P, et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and therapeutic applications: a systematic review. *Respir Res* [Internet]. 2018[cited 2025 Jan 09];19(1):51. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5872514/pdf/12931_2018_Article_754.pdf doi: [10.1186/s12931-018-0754-7](https://doi.org/10.1186/s12931-018-0754-7)
102. Foshati S, Mirjalili F, Rezazadegan M, Fakoorziba F, Amani R. Antioxidants and clinical outcomes of patients with coronavirus disease 2019: A systematic review of observational and interventional studies. *Food Sci Nutr*. 2022;10(12):4112–25. doi: [10.1002/fsn3.3034](https://doi.org/10.1002/fsn3.3034)
103. Georgieva E, Ananiev J, Yovchev Y, Arabadzhiev G, Abrashev H, Abrasheva D, et al. COVID-19 Complications: Oxidative Stress, Inflammation, and Mitochondrial and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 18];24(19):14876.

Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10573237/pdf/ijms-24-14876.pdf>
doi: [10.3390/ijms241914876](https://doi.org/10.3390/ijms241914876)

104. Kawamura T, Muraoka I. Exercise-Induced Oxidative Stress and the Effects of Antioxidant Intake from a Physiological Viewpoint. *Antioxidants* (Basel) [Internet]. 2018[cited 2025 Jan 10];7(9):119. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6162669/pdf/antioxidants-07-00119.pdf> doi: [10.3390/antiox7090119](https://doi.org/10.3390/antiox7090119)

105. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(23):5839-48. doi: [10.1073/pnas.1804932115](https://doi.org/10.1073/pnas.1804932115)

106. Rajendran P, Nandakumar N, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas EN, Lakshminarasiah U, et al. Antioxidants and human diseases. *Clin Chim Acta*. 2014;436:332-47. doi: [10.1016/j.cca.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.004)

107. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol*. 2017;11:613-9. doi: [10.1016/j.redox.2016.12.035](https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035)

108. van Eijk LE, Tami A, Hillebrands JL, den Dunnen WFA, de Borst MH, van der Voort PHJ, et al. Mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Is Marked by Systemic Oxidative Stress: A Pilot Study. *Antioxidants* (Basel) [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 10];10(12):2022. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8698810/pdf/antioxidants-10-02022.pdf> doi: [10.3390/antiox10122022](https://doi.org/10.3390/antiox10122022)

109. Gambichler T, Goesmann S, Skrygan M, Susok L, Schütte C, Hamdani N, et al. Epithelial Antimicrobial Peptide/Protein and Cytokine Expression Profiles Obtained from Nasopharyngeal Swabs of SARS-CoV-2-Infected and Non-Infected Subjects. *Viruses* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 11];16(9):1471. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11437508/pdf/viruses-16-01471.pdf> doi: [10.3390/v16091471](https://doi.org/10.3390/v16091471)

110. Gilbert C, Lefeuvre C, Preisser L, Pivert A, Soleti R, Blanchard S, et al. Age-Related Expression of IFN- λ 1 Versus IFN-I and Beta-Defensins in the Nasopharynx of SARS-CoV-2-Infected Individuals. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 18];12:750279. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8631500/pdf/fimmu-12-750279.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2021.750279](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750279)
111. Zupin L, Crovella S. Human Defensins from Antivirals to Vaccine Adjuvants: Rediscovery of the Innate Immunity Arsenal. *Protein Pept Lett*. 2022;29(2):121-4. doi: [10.2174/0929866528666211125110058](https://doi.org/10.2174/0929866528666211125110058)
112. Solanki SS, Singh P, Kashyap P, Sansi MS, Ali SA. Promising role of defensins peptides as therapeutics to combat against viral infection. *Microb Pathog* [Internet]. 2021 [cited 2024 Dec 20];155:104930. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8084285/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.micpath.2021.104930](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104930)
113. Guryanova SV, Ovchinnikova TV. Immunomodulatory and Allergenic Properties of Antimicrobial Peptides. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 12];23(5):2499. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8910669/pdf/ijms-23-02499.pdf> doi: [10.3390/ijms23052499](https://doi.org/10.3390/ijms23052499)
114. Kumaresan V, Kamaraj Y, Subramaniyan S, Punamalai G. Understanding the Dynamics of Human Defensin Antimicrobial Peptides: Pathogen Resistance and Commensal Induction. *Appl Biochem Biotechnol*. 2024;196(10):6993-7024. doi: [10.1007/s12010-024-04893-8](https://doi.org/10.1007/s12010-024-04893-8)
115. Fahmy L, Generalovic T, Ali YM, Seilly D, Sivanesan K, Kalmar L, et al. A novel family of defensin-like peptides from *Hermetia illucens* with antibacterial properties. *BMC Microbiol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 23];24(1):167. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11097590/pdf/12866_2024_Article_3325.pdf doi: [10.1186/s12866-024-03325-1](https://doi.org/10.1186/s12866-024-03325-1)

116. Johnstone KF, Herzberg MC. Antimicrobial peptides: Defending the mucosal epithelial barrier. *Front Oral Health* [Internet]. 2022 [cited 2024 Dec 20];3:958480. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9376388/pdf/froh-03-958480.pdf> doi: [10.3389/froh.2022.958480](https://doi.org/10.3389/froh.2022.958480)

117. Mba IE, Nweze EI. Antimicrobial Peptides Therapy: An Emerging Alternative for Treating Drug-Resistant Bacteria. *Yale J Biol Med*. 2022;95(4):445-63.

118. Yadav N, Chauhan VS. Advancements in peptide-based antimicrobials: A possible option for emerging drug-resistant infections. *Adv Colloid Interface Sci* [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 30];333:103282. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001-8686\(24\)00205-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001-8686(24)00205-7) doi: [10.1016/j.cis.2024.103282](https://doi.org/10.1016/j.cis.2024.103282)

119. Girdhar M, Sen A, Nigam A, Oswalia J, Kumar S, Gupta R. Antimicrobial peptide-based strategies to overcome antimicrobial resistance. *Arch Microbiol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 10];206(10):411. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00203-024-04133-x> doi: [10.1007/s00203-024-04133-x](https://doi.org/10.1007/s00203-024-04133-x)

120. Bucataru C, Ciobanasu C. Antimicrobial peptides: Opportunities and challenges in overcoming resistance. *Microbiol Res* [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 27];286:127822. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501324002234?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.micres.2024.127822](https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127822)

121. Chen C, Shi J, Wang D, Kong P, Wang Z, Liu Y. Antimicrobial peptides as promising antibiotic adjuvants to combat drug-resistant pathogens. *Crit Rev Microbiol*. 2024;50(3):267-84. doi: [10.1080/1040841X.2023.2186215](https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2186215)

122. Zharkova MS, Orlov DS, Golubeva OY, Chakchir OB, Eliseev IE, Grinchuk TM, et al. Application of Antimicrobial Peptides of the Innate Immune System in Combination With Conventional Antibiotics-A Novel Way to Combat Antibiotic Resistance?. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 30];9:128. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6503114/pdf/fcimb-09-00128.pdf> doi:
[10.3389/fcimb.2019.00128](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00128)

123. Xuan J, Feng W, Wang J, Wang R, Zhang B, Bo L, et al. Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections. *Drug Resist Updat* [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 22];68:100954. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368764623000377?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.drug.2023.100954](https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.100954)

124. Zhu Y, Hao W, Wang X, Ouyang J, Deng X, Yu H, et al. Antimicrobial peptides, conventional antibiotics, and their synergistic utility for the treatment of drug-resistant infections. *Med Res Rev*. 2022;42(4):1377-422. doi: [10.1002/med.21879](https://doi.org/10.1002/med.21879)

125. Mhlongo JT, Waddad AY, Albericio F, de la Torre BG. Antimicrobial Peptide Synergies for Fighting Infectious Diseases. *Adv Sci (Weinh)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 22];10(26):e2300472. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10502873/pdf/ADVS-10-2300472.pdf> doi: [10.1002/advs.202300472](https://doi.org/10.1002/advs.202300472)

126. Mehraj I, Hamid A, Gani U, Iralu N, Manzoor T, Saleem Bhat S. Combating Antimicrobial Resistance by Employing Antimicrobial Peptides: Immunomodulators and Therapeutic Agents against Infectious Diseases. *ACS Appl Bio Mater*. 2024;7(4):2023-35. doi: [10.1021/acsabm.3c01104](https://doi.org/10.1021/acsabm.3c01104)

127. Erdem Büyükkiraz M, Kesmen Z. Antimicrobial peptides (AMPs): A promising class of antimicrobial compounds. *J Appl Microbiol*. 2022;132(3):1573-96. doi: [10.1111/jam.15314](https://doi.org/10.1111/jam.15314)

128. Thakur A, Sharma A, Alajangi HK, Jaiswal PK, Lim YB, Singh G, et al. In pursuit of next-generation therapeutics: Antimicrobial peptides against superbugs, their sources, mechanism of action, nanotechnology-based delivery, and clinical applications. *Int J Biol Macromol*. 2022;218:135-56. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2022.07.103](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.103)

129. Botelho Sampaio de Oliveira K, Lopes Leite M, Albuquerque Cunha V, Brito da Cunha N, Luiz Franco O. Challenges and advances in antimicrobial peptide

development. *Drug Discov Today* [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 22];28(8):103629. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644623001459?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.drudis.2023.103629

130. Kudryashova E, Zani A, Vilmen G, Sharma A, Lu W, Yount JS, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infection by Human Defensin HNP1 and Retrocyclin RC-101. *J Mol Biol* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 28];434(6):167225. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8413479/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.jmb.2021.167225

131. Fernandes LA, Gomes AA, Guimarães BG, de Lourdes Borba Magalhães M, Ray P, da Silva GF. Engineering defensin α -helix to produce high-affinity SARS-CoV-2 spike protein binding ligands. *Protein Sci* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 12];31(6):e4355. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9144876/pdf/PRO-31-e4355.pdf> doi: 10.1002/pro.4355

132. Qian X, Wu B, Chen X, Peng H, Liu M, Tang H, et al. Multi-omic and comparative analyses revealed monocyte-derived alpha-defensin-1 correlated with COVID-19 severity and inhibited SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 26];95(6):e28845. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.28845> doi: 10.1002/jmv.28845

133. Shrivastava S, Chelluboina S, Jedge P, Doke P, Palkar S, Mishra AC, et al. Elevated Levels of Neutrophil Activated Proteins, Alpha-Defensins (DEFA1), Calprotectin (S100A8/A9) and Myeloperoxidase (MPO) Are Associated With Disease Severity in COVID-19 Patients. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 26];11:751232. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8566808/pdf/fcimb-11-751232.pdf> doi: 10.3389/fcimb.2021.751232

134. Florin TA, Ambroggio L, Shah SS, Ruddy RM, Nylen ES, Balmert L. Urinary Proadrenomedullin and Disease Severity in Children With Suspected Community-acquired Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):1070-5. doi: 10.1097/INF.0000000000003336

135. Fialek B, De Roquetaillade C, Pruc M, Navolokina A, Chirico F, Ladny JR, et al. Systematic review with meta-analysis of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proadm) as a prognostic marker in Covid-19-hospitalized patients. *Ann Med*. 2023;55(1):379-87. doi: [10.1080/07853890.2022.2162116](https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2162116)
136. Meyer Sauter PM, Berger C. Proadrenomedullin in *Mycoplasma pneumoniae* Community-Acquired Pneumonia in Children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):1769-71. doi: [10.1093/cid/ciaa1888](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1888)
137. Thomas J, Pociute A, Kevalas R, Malinauskas M, Jankauskaite L. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 23];46(1):4. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6953310/pdf/13052_2020_Article_770.pdf doi: [10.1186/s13052-020-0770-3](https://doi.org/10.1186/s13052-020-0770-3)
138. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2019[cited 2024 Dec 23];19(1):71. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6444754/pdf/12890_2019_Article_835.pdf doi: [10.1186/s12890-019-0835-5](https://doi.org/10.1186/s12890-019-0835-5)
139. Patsiris S, Exarchos T, Vlamos P. Exhaled Breath Condensate (EBC): Is It a Viable Source of Biomarkers for Lung Diseases?. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1195:13-8. doi: [10.1007/978-3-030-32633-3_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-32633-3_2)
140. Maniscalco M, Candia C, Fuschillo S, Ambrosino P, Paris D, Motta A. Exhaled breath condensate (EBC) in respiratory diseases: recent advances and future perspectives in the age of omic sciences. *J Breath Res* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 30];18(4). Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1752-7163/ad7a9a> doi: [10.1088/1752-7163/ad7a9a](https://doi.org/10.1088/1752-7163/ad7a9a)
141. Kita K, Gawinowska M, Chelmińska M, Niedożytko M. The Role of Exhaled Breath Condensate in Chronic Inflammatory and Neoplastic Diseases of the Respiratory

Tract. Int J Mol Sci [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 30];25(13):7395. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11242091/pdf/ijms-25-07395.pdf> doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25137395>

142. Yoo EJ, Kim JS, Stransky S, Spivack S, Sidoli S. Advances in proteomics methods for the analysis of exhaled breath condensate. Mass Spectrom Rev. 2024;43(4):713-22. doi: [10.1002/mas.21871](https://doi.org/10.1002/mas.21871)

143. Konieczna L, Pyszka M, Okońska M, Niedźwiecki M, Bączek T. Bioanalysis of underivatized amino acids in non-invasive exhaled breath condensate samples using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. J Chromatogr A. 2018;1542:72-81. doi: [10.1016/j.chroma.2018.02.019](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.02.019)

144. Davis MD, Montpetit AJ. Exhaled Breath Condensate: An Update. Immunol Allergy Clin North Am. 2018;38(4):667-78. doi: [10.1016/j.iac.2018.06.002](https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.06.002)

145. Lacombe M, Marie-Desvergne C, Combes F, Kraut A, Bruley C, Vandenbrouck Y, et al. Proteomic characterization of human exhaled breath condensate. J Breath Res [Internet]. 2018[cited 2024 Dec 18];12(2):021001. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1752-7163/aa9e71/pdf> doi: [10.1088/1752-7163/aa9e71](https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa9e71)

146. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарти медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей». Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 серпня 2022 року № 1380. Київ: МОЗ України; 2022. 26 с.

147. Міністерство охорони здоров'я України. Пневмонія у дітей «Клінічна настанова, заснована на доказах». Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 серпня 2022 року № 1380. Київ: МОЗ України; 2022. 61 с.

148. Катеринич КМ, Ліщишина ОМ, Мойсієнко МБ, Пранік НБ, Ренчковська СО, Риков ОА. Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця. Клінічна настанова, заснована на доказах. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;8:68-108.

149. Колоскова ОК, Тарнавська СІ, Шахова ОО, Прунчак НІ. Особливості перебігу неускладненої позалікарняної пневмонії у дітей з урахуванням лейкоцитарних індексів крові. Сучасна педіатрія. 2019;2:7-11. doi [10.15574/SP.2019.98.7](https://doi.org/10.15574/SP.2019.98.7)

150. Пилипенко АВ. Прогностична цінність гематологічних показників при преєклампсії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;5:60-5. doi: [10.30841/2708-8731.5.2024.310396](https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310396)

151. Wu Z, Cao Y, Liu Z, Geng N, Pan W, Zhu Y, et al. Study on the predictive value of laboratory inflammatory markers and blood count-derived inflammatory markers for disease severity and prognosis in COVID-19 patients: a study conducted at a university-affiliated infectious disease hospital. Ann Med [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 12];56(1):2415401. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11504162/pdf/IANN_56_2415401.pdf doi: [10.1080/07853890.2024.2415401](https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2415401)

152. Іващук СІ, Сидорчук ЛП, Коровенкова ОМ. Рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на гострий панкреатит і з загостренням хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів CFTR, PRSS1, IL-4 і TNF- α . Вісник клубу панкреатологів. 2017;21-7.

153. Зубач ОО, Кондратюк МО, Зінчук ОМ. Динаміка інтегральних гематологічних індексів при лептоспірозі. Інфекційні хвороби. 2023;3:49-54. doi: [10.11603/1681-2727.2023.3.14207](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.3.14207)

154. Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, Коваль НГ. Застосування лейкоцитарних індексів при імунологічній оцінці активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Астма та алергія. 2017;1:27-33.

155. Радченко ОМ, Федик ОВ, Гута РР. Гематологічні індекси у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(3):71-4. doi: [10.31718/2077-1096.19.3.71](https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.3.71)

156. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал. 2021;4:52-6. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16499](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16499)
157. Нищук-Олійник НБ. Структурно-геометричні показники лівого шлуночка в оцінці електричного ремоделювання серця на тлі хронічного системного запалення в хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом другого типу. Прикарпатський вісник Наукового товариства імені Шевченка Пульс. 2022;16-17:61-2. doi: [10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-39-48](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-39-48)
158. Радченко ОМ, Федик ОВ. Активність запалення у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та анемією. Буковинський медичний вісник. 2021;25(1):82-8. doi: [10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.12)
159. Kosidło JW, Wolszczak-Biedrzycka B, Matowicka-Karna J, Dymicka-Piekarska V, Dorf J. Clinical Significance and Diagnostic Utility of NLR, LMR, PLR and SII in the Course of COVID-19: A Literature Review. J Inflamm Res. 2023;16:539-62. doi: [10.2147/jir.s395331](https://doi.org/10.2147/jir.s395331)
160. Huang YW, Yin XS, Li ZP. Association of the systemic immune-inflammation index (SII) and clinical outcomes in patients with stroke: A systematic review and meta-analysis. Front Immunol [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 12];13:1090305. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9797819/pdf/fimmu-13-1090305.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2022.1090305](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1090305)
161. Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, Paleczny J, Junka A, Dąbrowski M, et al. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers-Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)-With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence. Int J Mol Sci [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 27];23(17):9553. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9455822/pdf/ijms-23-09553.pdf> doi: [10.3390/ijms23179553](https://doi.org/10.3390/ijms23179553)

162. Андрющенко ВВ, Курділь НВ. Характеристика гематологічних індексів токсичності при комбінованих отруєннях метадоном і етанолом, ускладнених гострою нирковою недостатністю. Український журнал сучасних проблем токсикології. 2019; (2):34-43.

163. Білоус ТМ, Колоскова ОК, Безруков ЛО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Пристрій для збирання легеневого експірату. Патент України № 141077. 2020 Бер 25.

164. Гарасим Н, Вербещук М, Боднарчук Н, Галан М, Санагурський Д. Інтенсивність вільнорадикальних процесів у плазмі крові щурів за впливу гістаміну і кверцетину. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2020;82:36-52. doi: [10.30970/vlubs.2020.82.03](https://doi.org/10.30970/vlubs.2020.82.03)

165. Krasic S, Vukomanovic V, Ninic S, Pasic S, Samardzija G, Mitrovic N, et al. Mechanisms of redox balance and inflammatory response after the use of methylprednisolone in children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. Front Immunol [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 03];14:1249582. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10461094/pdf/fimmu-14-1249582.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2023.1249582](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1249582)

166. Rychkova LV, Darenskaya MA, Petrova AG, Semenova NV, Moskaleva EV, Kolesnikov SI, et al. Pro-and Antioxidant Status in Newborn with COVID-19. Bull Exp Biol Med. 2023;174(4):464-467. doi: [10.1007/s10517-023-05730-4](https://doi.org/10.1007/s10517-023-05730-4)

167. Власова ОВ. Каріологічні показники букального епітелію у новонароджених хворих на сепсис, батьки яких постійно проживали за умов різної екологічної обстановки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2020;19(1):13-9. doi: [10.24061/1727-0847.19.1.2020.2](https://doi.org/10.24061/1727-0847.19.1.2020.2)

168. Borovkova M, Trifonyuk L, Ushenko V, et al. Mueller-matrix-based polarization imaging and quantitative assessment of optically anisotropic polycrystalline networks. PLoS One. 2019;14(5):e0214494. Published 2019 May 16. doi: [10.1371/journal.pone.0214494](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214494)

169. Ришов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160 с.
170. Грузева ТС, редактор. Біостатистика. Вінниця: Нова книга 2020. 384 с.
171. Міністерство охорони здоров'я України. Типові положення про комісії з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, у яких проводять клінічні випробування. У редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я від 12.07.2012 № 523. Київ: МОЗ України; 2012. 35 с.
172. He Y, Liu P, Xie L, Zeng S, Lin H, Zhang B, et al. Construction and Verification of a Predictive Model for Risk Factors in Children With Severe Adenoviral Pneumonia. *Front Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 12];10:874822. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9271770/pdf/fped-10-874822.pdf> doi: 10.3389/fped.2022.874822
173. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690. Київ: МОЗ України; 2009. 40 с.
174. Goyal JP, Kumar P, Mukherjee A, Das RR, Bhat JI, Ratageri V, et al. Risk Factors for the Development of Pneumonia and Severe Pneumonia in Children. *Indian Pediatr*. 2021;58(11):1036-9.
175. Cao Y, Zhao L, Miao H. Risk factors for progression to severe pneumonia in children visiting the emergency department with pneumonia. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2023;35(5):528-32. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20220315-00248
176. Pieren DKJ, Boer MC, de Wit J. The adaptive immune system in early life: The shift makes it count. *Front Immunol* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 12];13:1031924. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9712958/pdf/fimmu-13-1031924.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2022.1031924

177. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(Suppl 1):29-38. doi: [10.1016/j.jped.2019.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.08.003)
178. Кузик А, Фуртак А, Костюкова Д, Іванюк З, Юзич І, Свідняк К, та ін. Посібник з профілактики та лікування COVID-19. Київ: МОЗ України; 2020. 70 с.
179. Марушко ЮВ, Шеф ГГ. Пневмонія. *Дитячий лікар*. 2016;2:5-19.
180. Фролова ТВ, Атаманова ОВ, Кононенко ОВ, Стенкова НФ. Анатомо-фізіологічні особливості, методика дослідження і семіотика захворювань органів дихання у дітей. Харків; 2019. 43 с.
181. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet*. 2022;399(10326):757-68. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02346-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02346-1)
182. Канівець Є. Новий коронавірус: структура геному, реплікація та патогенез. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020;1:19-21.
183. Міністерство охорони здоров'я України. Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.05.2018 № 947. Київ: МОЗ України; 2018. 3 с.
184. Мельник ОО. Роль тромбоцитів у запаленні й інфекції. *Здоров'я України* 21 сторіччя. 2023;3:48-9.
185. Mahler M, Meroni PL, Infantino M, Buhler KA, Fritzler MJ. Circulating Calprotectin as a Biomarker of COVID-19 Severity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(5):431-43. doi: [10.1080/1744666x.2021.1905526](https://doi.org/10.1080/1744666x.2021.1905526)
186. Yun KW, Wallihan R, Desai A, Alter S, Ambroggio L, Cohen DM, et al. Clinical Characteristics and Etiology of Community-acquired Pneumonia in US Children, 2015-2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(5):381-7. doi: [10.1097/inf.00000000000003475](https://doi.org/10.1097/inf.00000000000003475)
187. Gunaratnam LC, Robinson JL, Hawkes MT. Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Biomarkers for Pediatric Pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(9):891-900. doi: [10.1093/jpids/piab043](https://doi.org/10.1093/jpids/piab043)

188. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. BMC Pulm Med [Internet]. 2019[cited 2024 Dec 18];19(1):71. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6444754/pdf/12890_2019_Article_835.pdf doi: [10.1186/s12890-019-0835-5](https://doi.org/10.1186/s12890-019-0835-5)
189. Kolenko YG, Volovyk IA, Bidenko NV, Mialkivskyi KO, Tkachenko IM. Buccal cell micronuclei among patients with oral leukoplakia. Wiad Lek. 2022;75(7):1713-1717. doi: [10.36740/WLek202207119](https://doi.org/10.36740/WLek202207119)
190. Лановенко ОГ. Мікроядерний тест букального епітелію ротової порожнини людини та особливості його використання. Херсон. 2020. 36 с.
191. Jalili S, Naderi NJ. Comparison of Repair Index in Cigarette and Waterpipe Smokers: A Bio-Monitoring Assessment Using Human Exfoliated Buccal Mucosa Cells. Int J Prev Med [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 13];13:27. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8980829/pdf/IJPVM-13-27.pdf> doi: [10.4103/ijpvm.ijpvm_10_20](https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_10_20)
192. Ferrari D, Milic J, Tonelli R, Ghinelli F, Meschiari M, Volpi S, et al. Machine learning in predicting respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia-Challenges, strengths, and opportunities in a global health emergency. PLoS One [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 26];15(11):e0239172. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7660476/pdf/pone.0239172.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0239172](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239172)
193. Gupta S, Angurana SK, Kumar V. Respiratory Care in Children with COVID-19. J Pediatr Intensive Care. 2021;12(2):87-93. doi: [10.1055/s-0041-1723036](https://doi.org/10.1055/s-0041-1723036)
194. Marraro GA, Spada C. Consideration of the respiratory support strategy of severe acute respiratory failure caused by SARS-CoV-2 infection in children. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2020;22(3):183-94. doi: [10.7499/j.issn.1008-8830.2020.03.002](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2020.03.002)

195. San I, Gemcioglu E, Baser S, Yilmaz Cakmak N, Erden A, Izdes S, et al. Brescia-COVID Respiratory Severity Scale (BRCSS) and Quick SOFA (qSOFA) score are most useful in showing severity in COVID-19 patients. Sci Rep [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 13];11(1):21807. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8575935/pdf/41598_2021_Article_1181.pdf doi: [10.1038/s41598-021-01181-x](https://doi.org/10.1038/s41598-021-01181-x)

196. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.05.2021 № 873. Київ: МОЗ України; 2021. 27 с.

197. Audette LD. BET 1: Lateral chest radiography and the diagnosis of pneumonia in children. Emerg Med J. 2017;34(1):57-8. doi: [10.1136/emmermed-2016-206487.1](https://doi.org/10.1136/emmermed-2016-206487.1)

198. Borovkova M, Peyvasteh M, Dubolazov O, Ushenko Y, Ushenko V, Bykov A, et al. Complementary analysis of Mueller-matrix images of optically anisotropic highly scattering biological tissues. Journal of the European Optical Society-Society-Rapid Publications [Internet]. 2018[cited 2025 Jan 11];14:20. Available from: <https://jeos.springeropen.com/articles/10.1186/s41476-018-0085-9> doi: [10.1186/s41476-018-0085-9](https://doi.org/10.1186/s41476-018-0085-9)

199. Moral L, Vizmanos G, Torres-Borrego J, Praena-Crespo M, Tortajada-Girbés M, Pellegrini FJ, et al. Asthma diagnosis in infants and preschool children: a systematic review of clinical guidelines. Allergol Immunopathol (Madr). 2019;47(2):107-21. doi: [10.1016/j.aller.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.05.002)

200. Синяченко ОВ, Єрмолаєва МВ, Алієва ТЮ, Лівенцова КВ, Верзілов СМ, Синяченко ТЮ. Клініко-патогенетичне значення молекул середньої маси різних фракцій у легневих експіратах хворих на ревматоїдний артрит. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ: інфекція. 2021;1(44):60-6. doi: [10.30978/TB2021-1-60](https://doi.org/10.30978/TB2021-1-60)

201. McGuire JK. Antibiotics in Critically Ill Children With Viral Lower Respiratory Tract Infection-New Studies, Old Challenges. *Pediatr Crit Care Med*. 2024;25(7):678-80. doi: [10.1097/pcc.0000000000003517](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003517)

202. Kuo KC, Yeh YC, Huang YH, Chen IL, Lee CH. Understanding physician antibiotic prescribing behavior for children with enterovirus infection. *PLoS One* [Internet]. 2018[cited 2024 Dec 26];13(9):e0202316. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6128467/pdf/pone.0202316.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0202316](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202316)

203. Міністерство охорони здоров'я України. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» зі змінами та доповненнями. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762. Київ: МОЗ України; 2020. 62 с.

204. Stremmel C, Kellnar A, Massberg S, Kääh S. Hydroxychloroquine in COVID-19 Therapy: Protection Versus Proarrhythmia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;25(6):497-502. doi: [10.1177/1074248420935740](https://doi.org/10.1177/1074248420935740)

205. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71. doi: [10.1038/s41422-020-0282-0](https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0)

206. WHO R&D Blueprint. Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. Geneva: WHO, 2020; 16 p.

207. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):656-7. doi: [10.1016/s1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30232-2)

208. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* [Internet]. 2018[cited 2024 Dec 26];9(2):e00221-18. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5844999/pdf/mBio.00221-18.pdf> doi:
[10.1128/mbio.00221-18](https://doi.org/10.1128/mbio.00221-18)

209. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 26];11(1):222. Available from:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6954302/pdf/41467_2019_Article_13940.pdf doi:
[10.1038/s41467-019-13940-6](https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6)

210. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295(15):4773-9. doi:
[10.1074/jbc.ac120.013056](https://doi.org/10.1074/jbc.ac120.013056)

211. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-8. doi: [10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009)

212. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):732-9. doi: [10.1093/cid/ciaa237](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237)

213. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med*. 2020;1(1):105-13. doi:
[10.1016/j.medj.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001)

214. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99. doi: [10.1056/nejmoa2001282](https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282)

215. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30317-2)
216. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5. doi: [10.1056/nejmc2005073](https://doi.org/10.1056/nejmc2005073)
217. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-68. doi: [10.1097/inf.0000000000002660](https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002660)
218. Chera A, Tanca A. Remdesivir: the first FDA-approved anti-COVID-19 Treatment for Young Children. *Discoveries (Craiova)* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 26];10(2):e151. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9491826/pdf/discoveries-10-151.pdf> doi: [10.15190/d.2022.10](https://doi.org/10.15190/d.2022.10)
219. Bihm D, Huang J, Yi B, Posch L, Brown D, Lai KC. Safety of Tocilizumab and Remdesivir in Treating COVID-19 Pneumonia in Premature Twins. *Pediatrics* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 11];151(4):e2022058196. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/151/4/e2022058196/190825/Safety-of-Tocilizumab-and-Remdesivir-in-Treating> doi: [10.1542/peds.2022-058196](https://doi.org/10.1542/peds.2022-058196)
220. Esposito S, Abate L, Laudisio SR, Ciuni A, Cella S, Sverzellati N, et al. COVID-19 in Children: Update on Diagnosis and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(6):737-46. doi: [10.1055/s-0041-1741371](https://doi.org/10.1055/s-0041-1741371)
221. Madani S, Shahin S, Yoosef M, Ahmadi N, Ghasemi E, Koolaji S, et al. Red flags of poor prognosis in pediatric cases of COVID-19: the first 6610 hospitalized children in Iran. *BMC Pediatrics* [Internet], 2021[cited 2024 Dec 27];21(1):563. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-03030-2> doi: [10.1186/s12887-021-03030-2](https://doi.org/10.1186/s12887-021-03030-2)

222. Mahler M, Meroni PL, Infantino M, Buhler KA, Fritzler MJ. Circulating Calprotectin as a Biomarker of COVID-19 Severity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(5):431-43. doi: [10.1080/1744666X.2021.1905526](https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1905526)
223. Sahi PK, Jhamb U, Dabas A. Pediatric Coronavirus Disease 2019: Clinical Features and Management. *Indian Pediatr*. 2021;58(5):453-60. doi: [10.1007/s13312-021-2216-4](https://doi.org/10.1007/s13312-021-2216-4)
224. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahim RA, Khalil FO, Aboelghar AS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatrics* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 27];21(1):144. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02614-2> doi: [10.1186/s12887-021-02614-2](https://doi.org/10.1186/s12887-021-02614-2)
225. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.
226. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 8th ed. Harvard: Harvard University; 2016. 962 p.
227. Dubolazov AV, Pashkovskaya NV, Ushenko YA, Marchuk YF, Ushenko VA, Novakovskaya OY. Birefringence images of polycrystalline films of human urine in early diagnostics of kidney pathology. *Appl Opt*. 2016;55(12):B85-B90. doi: [10.1364/AO.55.000B85](https://doi.org/10.1364/AO.55.000B85)
228. Wójcik W, Hu Z, Ushenko Y, et al. Optical Sensor System for 3D Jones Matrix Reconstruction of Optical Anisotropy Maps of Self-Assembled Polycrystalline Soft Matter Films. *Sensors (Basel)*. 2024;24(5):1589. Published 2024 Feb 29. doi: [10.3390/s24051589](https://doi.org/10.3390/s24051589)
229. Ushenko AG, Sdobnov A, Soltys IV, et al. Insights into polycrystalline microstructure of blood films with 3D Mueller matrix imaging approach [published correction appears in *Sci Rep*. 2024 Aug 13;14(1):18775. doi: [10.1038/s41598-024-69469-2](https://doi.org/10.1038/s41598-024-69469-2)]. *Sci Rep*. 2024;14(1):13679. Published 2024 Jun 13. doi: [10.1038/s41598-024-63816-z](https://doi.org/10.1038/s41598-024-63816-z)

230. Ushenko Y, Ushenko A, Dubolazov A, et al. Mueller-Matrix Interferometric Multifractal Scaling of Optically Anisotropic Architectonics of Diffuse Blood Facies: Fundamental and Applied Aspects. *J Biophotonics*. 2025;18(3):e202400412. doi: [10.1002/jbio.202400412](https://doi.org/10.1002/jbio.202400412)

231. Ushenko A, Dubolazov A, Zheng J, et al. 3D polarization-interference holographic histology for wavelet-based differentiation of the polycrystalline component of biological tissues with different necrotic states. Forensic applications. *J Biomed Opt*. 2024;29(5):052920. doi: [10.1117/1.JBO.29.5.052920](https://doi.org/10.1117/1.JBO.29.5.052920)

232. Zhai Y, Cao L, Liu Y, Tan X. A Review of Polarization-Sensitive Materials for Polarization Holography. *Materials (Basel)*. 2020;13(23):5562. Published 2020 Dec 6. doi: [10.3390/ma13235562](https://doi.org/10.3390/ma13235562)

233. Han S, Tudi A, Zhang W, Hou X, Yang Z, Pan S. Recent Development of Sn^{II} , Sb^{III} -based Birefringent Material: Crystal Chemistry and Investigation of Birefringence. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2023;62(26):e202302025. doi: [10.1002/anie.202302025](https://doi.org/10.1002/anie.202302025)

234. Lopushenko I, Sieryi O, Bykov A, Meglinski I. Exploring the evolution of circular polarized light backscattered from turbid tissue-like disperse medium utilizing generalized Monte Carlo modeling approach with a combined use of Jones and Stokes-Mueller formalisms. *J Biomed Opt*. 2024;29(5):052913. doi: [10.1117/1.JBO.29.5.052913](https://doi.org/10.1117/1.JBO.29.5.052913)

235. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. *Am J Perinatol*. 2019;36(S 02):S54-S57. doi: [10.1055/s-0039-1691801](https://doi.org/10.1055/s-0039-1691801)

236. Perin J, Mulick A, Yeung D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(2):106-115. doi: [10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4)

237. Tang KS, Tsai CM, Cheng MC, Huang YH, Chang CH, Yu HR. Salivary Biomarkers to Differentiate between *Streptococcus pneumoniae* and Influenza A Virus-

Related Pneumonia in Children. *Diagnostics* (Basel). 2023;13(8):1468. Published 2023 Apr 18. doi: [10.3390/diagnostics13081468](https://doi.org/10.3390/diagnostics13081468)

238. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA, et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):169. Published 2022 Mar 31. doi: [10.1186/s12887-022-03235-z](https://doi.org/10.1186/s12887-022-03235-z)

239. Zhang L, Xiao Y, Zhang G, et al. Identification of priority pathogens for aetiological diagnosis in adults with community-acquired pneumonia in China: a multicentre prospective study. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):231. Published 2023 Apr 14. doi: [10.1186/s12879-023-08166-3](https://doi.org/10.1186/s12879-023-08166-3)

240. Oumei H, Xuefeng W, Jianping L, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children. *J Med Virol*. 2018;90(3):421-428. doi: [10.1002/jmv.24963](https://doi.org/10.1002/jmv.24963)

241. Gao M, Yao X, Mao W, et al. Etiological analysis of virus, mycoplasma pneumoniae and chlamydia pneumoniae in hospitalized children with acute respiratory infections in Huzhou. *Virol J*. 2020;17(1):119. Published 2020 Aug 1. doi: [10.1186/s12985-020-01380-4](https://doi.org/10.1186/s12985-020-01380-4)

242. Lee E, Kim CH, Lee YJ, et al. Annual and seasonal patterns in etiologies of pediatric community-acquired pneumonia due to respiratory viruses and *Mycoplasma pneumoniae* requiring hospitalization in South Korea. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):132. Published 2020 Feb 12. doi: [10.1186/s12879-020-4810-9](https://doi.org/10.1186/s12879-020-4810-9)

243. von Mollendorf C, Berger D, Gwee A, et al. Aetiology of childhood pneumonia in low- and middle-income countries in the era of vaccination: a systematic review. *J Glob Health*. 2022;12:10009. Published 2022 Jul 23. doi: [10.7189/jogh.12.10009](https://doi.org/10.7189/jogh.12.10009)

244. Liese JG, Schoen C, van der Linden M, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):857-864. doi: [10.1016/j.cmi.2018.10.020](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.10.020)

245. Goettler D, Streng A, Kemmling D, et al. Increase in *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany. *Vaccine*. 2020;38(3):570-577. doi: [10.1016/j.vaccine.2019.10.056](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.056)
246. Stankey CT, Spaulding AB, Doucette A, et al. Blood Culture and Pleural Fluid Culture Yields in Pediatric Empyema Patients: A Retrospective Review, 1996-2016. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):952-954. doi: [10.1097/INF.0000000000001940](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001940)
247. Forster J, Piazza G, Goettler D, et al. Effect of Prehospital Antibiotic Therapy on Clinical Outcome and Pathogen Detection in Children With Parapneumonic Pleural Effusion/Pleural Empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(6):544-549. doi: [10.1097/INF.0000000000003036](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003036)
248. Yavuz S, Sherif A, Amirrad M, et al. A Retrospective Chart Review of Pediatric Complicated Community-Acquired Pneumonia: An Experience in the Al Qassimi Women and Children Hospital. *Cureus*. 2022;14(11):e31119. Published 2022 Nov 5. doi: [10.7759/cureus.31119](https://doi.org/10.7759/cureus.31119)
249. Alemayheu G, Lee CSJ, Erdman LK, et al. Children hospitalized with community-acquired pneumonia complicated by effusion: a single-centre retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):181. Published 2023 Apr 19. doi: [10.1186/s12887-023-04004-2](https://doi.org/10.1186/s12887-023-04004-2)
250. Sartori LF, Zhu Y, Grijalva CG, et al. Pneumonia Severity in Children: Utility of Procalcitonin in Risk Stratification. *Hosp Pediatr*. 2021;11(3):215-222. doi: [10.1542/hpeds.2020-001842](https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-001842)
251. Ramgopal S, Ambroggio L, Lorenz D, Shah SS, Ruddy RM, Florin TA. Incorporation of biomarkers into a prediction model for paediatric radiographic pneumonia. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00339-2022. Published 2023 Mar 6. doi: [10.1183/23120541.00339-2022](https://doi.org/10.1183/23120541.00339-2022)
252. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Білик ГА, Ткачук РВ, Дікал МВ. Клінічні особливості перебігу та оцінка лікувальної тактики у хворих на бронхіт дітей. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2021;9(2):157-165. doi: [10.21272/eumj.2021;9\(2\):157-165](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):157-165)

253. Tkachuk RV, Bilous TM, Antoniichuk VI. Age aspects of the development of pneumonia in children, suffer from infection caused by SARS-CoV-2. В: Матеріали 2-ї міжнародної студентської наукової конференції International Medical Students Conference in Poltava 2021; (IMEDSCOP) 2021; 2021 Бер 25-26; Полтава. Полтава; 2021, с. 21.

254. Ткачук РВ, Білоус ТМ. Особливості перебігу негоспітальної пневмонії у дітей, залежно від етіологічного чинника її розвитку. Матеріали VIII міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2021; BIMCO Journal. 2021;2021:186.

255. Tkachuk RV, Bilous TM, Bilyk GA, Vorotniak IO. Features of the course of bronchitis in children depending on assessment of the bronchitis severity score. В: Матеріали II міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 109-10.

256. Ткачук РВ, Гарас МН, Білоус ТМ. Особливості перебігу інтеркурентної пневмонії на тлі первинного та вторинного імунodefіцитів у дітей. В: Матеріали VII наук.-практ. конф. молодих вчених Проблеми сьогодення в педіатрії; 2022 Лют 24; Харків. Харків; 2022. с. 37-8.

257. Ткачук РВ. Клінічні особливості пневмонічного статусу у дітей, хворих на коронавірусну хворобу COVID-19. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 275-6.

258. Ткачук РВ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Особливості клінічних проявів тяжкого респіраторного синдрому при поєднаному перебігу COVID-19 та Т-клітинної неходжкінської лімфоми у дітей. В: Матеріали VIII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2023 Лют 23; Харків. Харків; 2023, с. 38-40.

259. Tkachuk RV. Specific clinical and anamnestic features of the course of community-acquired pneumonia in children caused by SARS-CoV-2. В: Матеріали підсумкової 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці; 2023, с. 276-7.

260. Ткачук РВ, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ. Особливості респіраторних проявів COVID-19 на тлі супутньої онкологічної патології у педіатричній практиці (спостереження з практики). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(2):84-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.14](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.14)

261. Tkachuk RV, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI. Combined course of acute respiratory coronavirus disease in a child with type 1 diabetes: a clinical case. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;6:88-91. doi: [10.15574/SP.2022.126.88](https://doi.org/10.15574/SP.2022.126.88)

262. Tkachuk RV, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI, Sichkar IB, et al. Respiratory symptoms of COVID-19 in an adolescent patient with WHIM syndrome: a clinical case. Здоров'я дитини. 2022;17(6):304-8. doi: [10.22141/2224-0551.17.6.2022.1533](https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1533)

263. Колоскова ОК, Ткачук РВ, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Сорочан ДІ. Синдром Гієна – Барре, спровокований субклінічним перебігом COVID-19, у підлітковому віці: клінічний випадок. Здоров'я дитини. 2022;17(1):43-7. doi: [10.22141/2224-0551.17.1.2022.1491](https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1491)

264. Haras M, Tkachuk R. Guillain-Barré syndrome as a consequence of asymptomatic COVID-19 in adolescence: a clinical case. In: Proceedings of the 40th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2022 May 9-13; Athens, Greece. Athens; 2022, p. 37-8.

265. Koloskova O, Bilous T, Ivanova L, Korotun O, Shchudrova T, Tkachuk R, et al. Clinical value of the inflammatory markers for predicting the severity of community-acquired pneumonia in children. Medical Science. 2020;24(106):3923-30.

266. Романчук ЛІ, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Ткачук РВ. Коронавірусна хвороба COVID-19: нові можливості діагностики. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):58-62. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11)

267. Ткачук РВ, Білоус ТМ. Каріологічні зміни букальних епітеліоцитів у дітей на тлі гострої респіраторної патології, спричиненої SARS-COV-2. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(4):28-32. doi: [10.24061/1727-4338.XXII.4.86.2023.04](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.4.86.2023.04)

268. Ткачук РВ, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Антонійчук ВІ. Можливості верифікації позагоспітальної пневмонії в дітей за змінами багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії полікристалічних плівок легеневого експірату. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;5:24-30 doi: 10.15574/SP.2023.133.24

269. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Антонійчук ВІ. Щодо оптимізації визначення етіології неускладненої позалікарняної пневмонії у дітей. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Кві 12-14; Тернопіль. Тернопіль; 2021, с. 163.

270. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Антонійчук ВІ. Цитогенетична характеристика порушень епітеліоцитів у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію. В: Матеріали XVIII Міжнародної конференції студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 2021 Кві 22-23; Харків. Харків; 2021, с. 164.

271. Tkachuk RV. Biomarkers of exhaled air condensate in children in the comorbid course of pneumonia with bronchobstructive syndrome. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 279-180.

272. Tkachuk RV, Bilous TM, Korotun OP. Activity of the local inflammatory process according to sputum markers in children with bronchial asthma. В: Матеріали республіканської наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасна педіатрія. Досягнення та

перспективи. Сучасні перинатальні медичні технології у вирішенні проблем демографічної безпеки; присвяч. 80-річному ювілею д.мед.н, проф. Галії Айтмухаметівни Тулеутаєвої; 2021 Тра 21; Сімей. Казахстан; Сімей; 2021, с. 14-5.

273. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Дікал МВ. Можливості застосування неінвазивних показників у верифікації етіології позалікарняної пневмонії у дітей. Матеріали XV конгресу педіатрів України. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;14(1):120.

274. Ткачук РВ, Теслицький ОК, Білоус ВВ, Антонійчук ВІ. Сучасні можливості верифікації коронавірусної хвороби COVID-19 за показниками конденсату видихуваного повітря. Матеріали 3-ї міжнародної студентської наукової конференції International Medical Students Conference in Poltava 2022; (IMEDSCOP) 2022; 2022 Жов 06; Полтава. Полтава; 2022, с. 33-34.

275. Tkachuk RV, Bilous TM, Antoniichuk VI. Biomarkers of exhaled air condensate in children in the comorbid course of pneumonia with bronchobstructive syndrome. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Кві 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2022, с. 115-6.

276. Tkachuk RV, Bilous TM, Haras MN, Antoniichuk VI. Use of exhaled breath condensate (ebc) as non-invasive approach for the diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2 as cause of respiratory inflammation in children. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Young Science 4.0; 2022 Тра 30; Київ. Київ; 2022, с. 68-9. doi: [10.5281/zenodo.6815316](https://doi.org/10.5281/zenodo.6815316)

277. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Гарас МН. Діагностична цінність α -дифензинів сироватки крові у верифікації позагоспітальних пневмоній у дитячому віці. В: Матеріали VIII наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2023 Лют 23; Харків. Харків; 2023, с. 37-8.

278. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Зміни багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії полікристалічних плівок легеневого експірату в діагностиці позагоспітальної пневмонії у дітей. В: Матеріали IX

наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2024 Лют 29; Харків. Харків; 2024, с. 56-7.

279. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Оптимізація діагностики вірусної інфекції, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, у дітей із запаленням нижніх дихальних шляхів. В: Матеріали IX наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2024 Лют 29; Харків. Харків; 2024, с. 57-8.

280. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Сучасні можливості верифікації коронавірусної хвороби COVID-19, як етіологічного чинника запалення респіраторної системи за показниками конденсату видихуваного повітря. В: Матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та обдарованої молоді Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології; 2024 Кві 11-12; Рівне. Рівне; 2024, с. 79-80.

281. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Багатопараметричне картографування мікроскопічних зображень легеневого експірату в розробці удосконалення неінвазивної діагностики позагоспітальної пневмонії у дітей викликаной вірусом SARS-CoV-2. В: Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2024 Кві 08-10; Тернопіль. Тернопіль; 2024, с. 160-1.

282. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Менеджмент діагностики активності запалення пульмональної перенхіми у дітей за рівнем α -дифензинів 1-3 сироватки крові. В: Матеріали I Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти розвитку лабораторної медицини у підготовці медичних працівників сфери охорони здоров'я; 2024 Кві 15; Львів. Львів; 2024, с. 155-6.

283. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Гарас МН, Ткачук ВІ. Можливості застосування лейкоцитарних індексів у визначенні активності інфекційно-запального процесу позагоспітальної пневмонії у дітей. В: Матеріали X наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2025 Лют 27; Харків. Харків; 2025, с. 53-54.

284. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Гарас МН, Горбатюк ІБ, Іванова ЛА, Романчук ЛІ, Ткачук РВ. Доцільність противірусної терапії при застуді у дітей в епоху пандемії COVID-19. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):44-52. doi: [10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.7](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.7)

285. Tkachuk RV. Management of protective lung ventilation in children with a critical course of acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 coronavirus infection. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2024;149(3):146-55. doi: [10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.146-155](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.146-155)

286. Ткачук РВ, Білоус ТМ, Білик ГА. Утримання контролю бронхіальної астми у дітей із дебютом захворювання після перенесеної пневмонії. В: Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 37-8.

287. Ткачук РВ, Колоскова ОК, Білоус ТМ. Особливості лікувальної тактики у дітей, хворих на коронавірусну хворобу COVID-19. In: Proceedings of the Multidisciplinary International Scientific-Practical Conference Digital transformations of modernity; 2022 Jan 24; Coimbra, Portugal. Coimbra; 2022, p. 74-5.

288. Ткачук РВ, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ. Тяжкий респіраторний дистрес-синдром, як прояв COVID-19 у дітей: досвід інтенсивної терапії у педіатричній клініці. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Педіатрія сьогодні; 2022 Лис 18-21; Київ. Київ; 2022, с. 134-8.

289. Ткачук РВ. Протезування респіраторної функції у дітей з рестриктивною дихальною недостатністю зумовленою тяжким перебігом COVID-19. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці; 2025, с. 274-5.

290. Колоскова ОК, Іванова ЛА, Гарас МН, Сажин СІ, Горбатюк ІБ, Ткачук РВ та ін. COVID-19 у дитячому віці: власний досвід медичних рішень і практик: монографія.

Чернівці: БДМУ; 2023. Розділ 6. Ткачук РВ. Досвід менеджменту тяжкохворих дітей з COVID-19 в умовах ІВАІТ; с. 79-98.

291. Ткачук РВ, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Гурина ІВ, Поліщук АП. Обґрунтування комплексної інтенсивної терапії тяжкого перебігу COVID-19 у дітей (випадок з практики). Український науково-медичний молодіжний журнал. 2024;144(1);208-14. doi: [10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.208-215](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.208-215)

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Koloskova O, Bilous T, Ivanova L, Korotun O, Shchudrova T, **Tkachuk R**, et al. Clinical value of the inflammatory markers for predicting the severity of community-acquired pneumonia in children. Medical Science. 2020;24(106):3923-30. **(Іноземне видання, яке індексується БД Web of Science Core Collection, Q4)** *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, статистичну обробку отриманої інформації, підготовку публікації до друку).*
2. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Гарас МН, Горбатюк ІБ, Іванова ЛА, Романчук ЛІ, **Ткачук РВ**. Доцільність противірусної терапії при застуді у дітей в епоху пандемії COVID-19. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):44-52. doi: [10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.7](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.7) **(Фахове видання)** *(Аспірантом проведено відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку публікації до друку).*
3. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Білик ГА, **Ткачук РВ**, Дікал МВ. Клінічні особливості перебігу та оцінка лікувальної тактики у хворих на бронхіт дітей. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2021;9(2):157-165. doi: [10.21272/eumj.2021;9\(2\):157-165](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):157-165) **(Фахове видання)** *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, підготовку публікації до друку).*
4. Романчук ЛІ, Колоскова ОК, Білоус ТМ, **Ткачук РВ**. Коронавірусна хвороба COVID-19: нові можливості діагностики. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):58-62. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11) **(Фахове видання)** *(Аспіранту належить провідна роль в аналізі джерел літератури та зборі матеріалу).*
5. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ. Каріологічні зміни букальних епітеліоцитів у дітей на тлі гострої респіраторної патології, спричиненої SARS-COV-2. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(4):28-32. doi: [10.24061/1727-4338.XXII.4.86.2023.04](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.4.86.2023.04) **(Фахове видання)** *(Аспіранту належить провідна роль в*

опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).

6. **Tkachuk RV.** Management of protective lung ventilation in children with a critical course of acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 coronavirus infection. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2024;149(3):146-55. doi: [10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.146-155](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.146-155) **(Фахове видання)** *(Дисертантом проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

7. **Ткачук РВ,** Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Антонійчук ВІ. Можливості верифікації позагоспітальної пневмонії в дітей за змінами багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії полікристалічних плівок легеневого експірату. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;5:24-30 doi: [10.15574/SP.2023.133.24](https://doi.org/10.15574/SP.2023.133.24) **(Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Дисертантом проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. **Tkachuk RV,** Bilous TM, Antoniichuk VI. Age aspects of the development of pneumonia in children, suffer from infection caused by SARS-CoV-2. В: Матеріали 2-ї міжнародної студентської наукової конференції International Medical Students Conference in Poltava 2021; (IMEDSCOP) 2021; 2021 Бер 25-26; Полтава. Полтава; 2021, с. 21. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

9. **Ткачук РВ,** Білоус ТМ. Особливості перебігу негоспітальної пневмонії у дітей, залежно від етіологічного чинника її розвитку. Матеріали VIII міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2021; BIMCO Journal. 2021;2021:186. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір*

матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

10. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Антонійчук ВІ. Щодо оптимізації визначення етіології неускладненої позалікарняної пневмонії у дітей. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Кві 12-14; Тернопіль. Тернопіль; 2021, с. 163. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

11. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Антонійчук ВІ. Цитогенетична характеристика порушень епітеліоцитів у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію. В: Матеріали XVIII Міжнародної конференції студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 2021 Кві 22-23; Харків. Харків; 2021, с. 164. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

12. **Tkachuk RV**. Biomarkers of exhaled air condensate in children in the comorbid course of pneumonia with bronchobstructive syndrome. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 279-180. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

13. **Tkachuk RV**, Bilous TM, Korotun OP. Activity of the local inflammatory process according to sputum markers in children with bronchial asthma. В: Матеріали республіканської наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасна педіатрія. Досягнення та перспективи. Сучасні перинатальні медичні технології у вирішенні проблем демографічної безпеки; присвяч. 80-річному ювілею д.мед.н, проф. Галії Айтмухаметівни Тулеутаєвої; 2021 Тра 21; Сімей. Казахстан; Сімей; 2021, с. 14-5.

(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, підготовку тези до друку).

14. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Білик ГА. Утримання контролю бронхіальної астми у дітей із дебютом захворювання після перенесеної пневмонії. В: Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 37-8. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

15. **Tkachuk RV**, Bilous TM, Bilyk GA, Vorotniak IO. Features of the course of bronchitis in children depending on assessment of the bronchitis severity score. В: Матеріали II міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 109-10. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

16. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Дікал МВ. Можливості застосування неінвазивних показників у верифікації етіології позалікарняної пневмонії у дітей. Матеріали XV конгресу педіатрів України. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;14(1):120. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

17. **Ткачук РВ**, Теслицький ОК, Білоус ВВ, Антонійчук ВІ. Сучасні можливості верифікації коронавірусної хвороби COVID-19 за показниками конденсату видихуваного повітря. Матеріали 3-ї міжнародної студентської наукової конференції International Medical Students Conference in Poltava 2022; (IMEDSCOP) 2022; 2022 Жов 06; Полтава. Полтава; 2022, с. 33-34. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

18. **Ткачук РВ**, Колоскова ОК, Білоус ТМ. Особливості лікувальної тактики у дітей, хворих на коронавірусну хворобу COVID-19. In: Proceedings of the Multidisciplinary International Scientific-Practical Conference Digital transformations of modernity; 2022 Jan 24; Coimbra, Portugal. Coimbra; 2022, p. 74-5. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

19. **Tkachuk RV**, Bilous TM, Antoniichuk VI. Biomarkers of exhaled air condensate in children in the comorbid course of pneumonia with bronchobstructive syndrome. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Кві 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2022, с. 115-6. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

20. **Ткачук РВ**, Гарас МН, Білоус ТМ. Особливості перебігу інтеркурентної пневмонії на тлі первинного та вторинного імунодефіцитів у дітей. В: Матеріали VII наук.-практ. конф. молодих вчених Проблеми сьогодення в педіатрії; 2022 Лют 24; Харків. Харків; 2022. с. 37-8. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

21. **Tkachuk RV**, Bilous TM, Haras MN, Antoniichuk VI. Use of exhaled breath condensate (ebc) as non-invasive approach for the diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2 as cause of respiratory inflammation in children. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Young Science 4.0; 2022 Тра 30; Київ. Київ; 2022, с. 68-9. doi: [10.5281/zenodo.6815316](https://doi.org/10.5281/zenodo.6815316) *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

22. **Ткачук РВ**, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ. Тяжкий респіраторний дистрес-синдром, як прояв COVID-19 у дітей: досвід інтенсивної терапії у педіатричній клініці. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Педіатрія

сьогодення; 2022 Лис 18-21; Київ. Київ; 2022, с. 134-8. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, аналіз клінічних випадків, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

23. **Ткачук РВ.** Клінічні особливості пневмонічного статусу у дітей, хворих на коронавірусну хворобу COVID-19. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 275-6. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

24. **Ткачук РВ,** Білоус ТМ, Гарас МН. Діагностична цінність α -дифензинів сироватки крові у верифікації позагоспітальних пневмоній у дитячому віці. В: Матеріали VIII наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2023 Лют 23; Харків. Харків; 2023, с. 37-8. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

25. **Ткачук РВ,** Гарас МН, Антонійчук ВІ. Особливості клінічних проявів тяжкого респіраторного синдрому при поєднаному перебігу COVID-19 та Т-клітинної неходжкінської лімфоми у дітей. В: Матеріали VIII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2023 Лют 23; Харків. Харків; 2023, с. 38-40. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

26. **Tkachuk RV.** Specific clinical and anamnestic features of the course of community-acquired pneumonia in children caused by SARS-CoV-2. В: Матеріали підсумкової 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці; 2023, с. 276-7. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел*

літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).

27. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Зміни багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії полікристалічних плівок легеневого експірату в діагностиці позагоспітальної пневмонії у дітей. В: Матеріали ІХ наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2024 Лют 29; Харків. Харків; 2024, с. 56-7. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

28. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Оптимізація діагностики вірусної інфекції, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, у дітей із запаленням нижніх дихальних шляхів. В: Матеріали ІХ наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2024 Лют 29; Харків. Харків; 2024, с. 57-8. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

29. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Сучасні можливості верифікації коронавірусної хвороби COVID-19, як етіологічного чинника запалення респіраторної системи за показниками конденсату видихуваного повітря. В: Матеріали ІV Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та обдарованої молоді Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології; 2024 Кві 11-12; Рівне. Рівне; 2024, с. 79-80. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

30. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Багатопараметричне картографування мікроскопічних зображень легеневого експірату в розробці удосконалення неінвазивної діагностики позагоспітальної пневмонії у дітей викликаной вірусом SARS-CoV-2. В: Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2024 Кві 08-10; Тернопіль. Тернопіль; 2024, с. 160-1.

(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).

31. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Антонійчук ВІ. Менеджмент діагностики активності запалення пульмональної перенхіми у дітей за рівнем α -дифензинів 1-3 сироватки крові. В: Матеріали І Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти розвитку лабораторної медицини у підготовці медичних працівників сфери охорони здоров'я; 2024 Кві 15; Львів. Львів; 2024, с. 155-6. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

32. **Ткачук РВ**. Протезування респіраторної функції у дітей з рестриктивною дихальною недостатністю зумовленою тяжким перебігом COVID-19. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці; 2025, с. 274-5. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

33. **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Гарас МН, Ткачук ВІ. Можливості застосування лейкоцитарних індексів у визначенні активності інфекційно-запального процесу позагоспітальної пневмонії у дітей. В: Матеріали Х наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2025 Лют 27; Харків. Харків; 2025, с. 53-54. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

34. **Ткачук РВ**, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ. Особливості респіраторних проявів COVID-19 на тлі супутньої онкологічної патології у педіатричній практиці (спостереження з практики). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(2):84-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.14](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.14) **(Фахове**

видання) *(Дисертанту належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та написанні рукопису).*

35. **Tkachuk RV**, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI. Combined course of acute respiratory coronavirus disease in a child with type 1 diabetes: a clinical case. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;6:88-91. doi: [10.15574/SP.2022.126.88](https://doi.org/10.15574/SP.2022.126.88) **(Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Дисертанту належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та написанні рукопису).*

36. **Tkachuk RV**, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI, Sichkar IB, et al. Respiratory symptoms of COVID-19 in an adolescent patient with WHIM syndrome: a clinical case. Здоров'я дитини. 2022;17(6):304-8. doi: [10.22141/2224-0551.17.6.2022.1533](https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1533) **(Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Дисертанту належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та написанні рукопису).*

37. Колоскова ОК, **Ткачук РВ**, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Сорочан ДІ. Синдром Гієна – Барре, спровокований субклінічним перебігом COVID-19, у підлітковому віці: клінічний випадок. Здоров'я дитини. 2022;17(1):43-7. doi: [10.22141/2224-0551.17.1.2022.1491](https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1491) **(Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Дисертанту належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та написанні рукопису).*

38. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, **Ткачук РВ**. Цитогенетична діагностика коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2024;13 *(Дисертанту належить провідна роль в літературному пошуку та долучені до підготовки інформаційного листа).*

39. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Тесліцький ОК, **Ткачук РВ**, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. Патент України

№151282. 2022 Чер 30. *(Дисертанту належить провідна роль в розробці способу отримання потенційно інфікованого конденсату, інтерпретації та описі винаходу).*

40. Колоскова ОК, Іванова ЛА, Гарас МН, Сажин СІ, Горбатюк ІБ, **Ткачук РВ** та ін. COVID-19 у дитячому віці: власний досвід медичних рішень і практик: монографія. Чернівці: БДМУ; 2023. Розділ 6. **Ткачук РВ**. Досвід менеджменту тяжкохворих дітей з COVID-19 в умовах ІВАІТ; с. 79-98. *(Дисертантом проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

41. **Ткачук РВ**, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Гурина ІВ, Поліщук АП. Обґрунтування комплексної інтенсивної терапії тяжкого перебігу COVID-19 у дітей (випадок з практики). Український науково-медичний молодіжний журнал. 2024;144(1);208-14. doi: [10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.208-215](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.208-215) (**Фахове видання**) *(Дисертантом проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

42. Колоскова ОК, **Ткачук РВ**, Білоус ТМ, Колюбакіна ЛВ, Богущька НК. Клініко-лабораторні особливості перебігу синдрому Рея у дітей: клінічний випадок. Здоров'я дитини. 2021;16(4):309-16. doi: [10.22141/2224-0551.16.4.2021.237278](https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.4.2021.237278) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Дисертантом проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

43. Колоскова ОК, Колюбакіна ЛВ, Богущька НК, **Ткачук РВ**. Складнощі діагностики рідкісної вродженої мітохондріальної патології - комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 26-го типу в дитини раннього віку: клінічний випадок. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;8:62-9. doi: [10.15574/SP.2021.120.62](https://doi.org/10.15574/SP.2021.120.62) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Дисертантом проведено аналітичний*

огляд літератури, аналіз та опис клінічних випадків, збір та статистичну обробку отриманих даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

44. Haras M, **Tkachuk R.** Guillain-Barré syndrome as a consequence of asymptomatic COVID-19 in adolescence: a clinical case. In: Proceedings of the 40th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2022 May 9-13; Athens, Greece. Athens; 2022, p. 37-8. *(Дисертант провів літературний пошук, його систематизацію та підготовку тези до друку).*

ДОДАТОК Б1

Патент України на корисну модель

Промислова власність. Бюлетень № 26, 2022

рчових волокон, протирають у блендері протягом (2...3)×60 с при швидкості робочого органа 10000-12000 об./хв, поступово вводячи суміш гуміарабіку та клітковини льону (співвідношення 1:1) з розрахунку 10 г на 100 г страви, отриману гомогенізовану пасту витримують протягом (15...20)×60 с для гідратації функціональних добавок, після чого викладають на лист норі, загортають, порціонують на шматочки (роли) масою 25...30 г.

A 42

(11) 151281

(51) МПК (2022.01)
A42B 1/00
A42B 1/24 (2021.01)

(21) u 2022 00183
(24) 30.06.2022

(22) 17.01.2022

(72) Мищерякова Ірина Вікторівна (UA), Голякова Ірина Віталіївна (UA), Басій Василь Іванович (UA), Яременко Володимир Федорович (UA)
(73) МИЩЕРЯКОВА ІРИНА ВІКТОРІВНА
набережна Перемоги, 100, кв. 181, м. Дніпро, 49094 (UA)

ГОЛЯКОВА ІРИНА ВІТАЛІЇВНА
вул. Макарова, 1-Б, кв. 195, м. Дніпро, 49008 (UA)
БАСІЙ ВАСИЛЬ ІВАНОВИЧ
вул. Агнії Барто, 13, кв. 264, м. Дніпро, 49127 (UA)
ЯРЕМЕНКО ВОЛОДИМИР ФЕДОРОВИЧ
вул. Крушельницької, 6, кв. 169, м. Дніпро, 49125 (UA)

(54) ГОЛОВНИЙ УБІР

(57) Головний убір, що містить наголовник з козирком, який відрізняється тим, що має додатковий захисний козирок від відблисків променів сонця об воду, виконаний дзеркально знизу до основного і закріплений бретельками на гудзики наголовника з можливістю перелаштування для захисту потилиці від променів сонця у спині.

A 61

(11) 151282

(51) МПК (2022.01)
A61B 5/097 (2006.01)
A61L 2/18 (2006.01)
A41D 13/00

(21) u 2022 00196
(24) 30.06.2022

(22) 17.01.2022

(72) Колоскова Олена Костянтинівна (UA), Білоус Тетяна Михайлівна (UA), Романчук Леся Іванівна (UA), Теслицький Олександр Корнілійович (UA), Ткачук Роман Васильович (UA)

(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПОТЕНЦІЙНО ІНФІКОВАНОГО КОНДЕНСАТУ ВИДИХУВАНОГО ПОВІТРЯ

(57) Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря шляхом використання пристрою для збирання легеневого експірату, який відрізняється тим, що додатково перед збиранням конденсату видихуваного повітря проводять гігієнічну обробку рук спиртовмісним антисептиком, одягають засоби індивідуального захисту, отриманий конденсат видихуваного повітря одразу поміщають у стерильну одноразову пробірку, яку маркують для визначення біохімічних показників, або заморожують при температурі -70 °C та нижче для подальшого його визначення, після чого знімають засоби індивідуального захисту, обробляють пристрій для збирання конденсату та руки спиртовмісним антисептиком.

(11) 151309

(51) МПК
A61B 17/02 (2006.01)
A61B 17/32 (2006.01)

(21) u 2022 01566
(24) 30.06.2022

(22) 17.05.2022

(72) Заєць Сергій Миколайович (UA)
(73) ЗАЄЦЬ СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ
вул. Європейська, 12, кв. 27, м. Полтава, 36000 (UA)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ ЛАПАРОЛІФТИНГУ

(57) 1. Пристрій для лапароліфтингу, що має стрижень з вигнутими у взаємно перпендикулярних площинах горизонтальною та вертикальною частинами, виконаний з нержавіючої медичної сталі та можливість кріплення на підйомно-фіксуєчому кронштейні, який відрізняється тим, що горизонтальна частина стрижня вигнута дугою радіусом 73,5 мм в горизонтальній площині та зрізана навпіл по довжині, а на кінці вертикальної частини стрижня виконана різьба, на яку накручується різьбовий вузол, а на підйомно-фіксуєчому кронштейні вільно рухається циліндрична муфта, що з обох боків має центральні різьбові отвори, в один із яких вкручується різьбовий вузол, а в інший - стопор для фіксації положення циліндричної муфти на кронштейні.
2. Пристрій для лапароліфтингу за п. 1, який відрізняється тим, що підйомно-фіксуєчий кронштейн складається з вертикальної направляючої довжиною 1000 мм, поєднаної за допомогою фіксуєчої муфти з горизонтальною направляючою довжиною 500 мм, по якій вільно переміщається циліндрична муфта.
3. Пристрій для лапароліфтингу за п. 1, який відрізняється тим, що на стрижень вільно надіта циліндрична металева трубка зі зовнішнім діаметром 10 мм та внутрішнім діаметром 7 мм, у нижній частині якої у площині, перпендикулярній до її поздовжньої осі, припаяна зрізана навпіл дугоподібна трубка з радіусом викривлення 73,5 мм з заокругленим вільним кінцем, яка зверху накриває горизонтальну частину стрижня, а в місці поєднання трубок виконана заокруглена прорізь, центральна вісь симетрії якої повторює за формою центральну вісь дугоподібної трубки.

ДОДАТОК Г

Констиляційна клініко-інструментальна оціночна шкала прогнозування ризику тяжкого перебігу пневмонії у дітей

Клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні предиктори прогнозування несприятливого перебігу пневмонії у дітей	Бали		
	0 балів	1 бал	2 бали
Обтяжений перинатальний анамнез	Ні або 1	2 фактори	>2 факторів
Маса тіла при народженні	≥2500 г	<2500 г але ≥1500 г	<1500 г
Супутні захворювання	Захворювання що не впливають на якість життя	Захворювання в компенсаторній стадії	Захворювання в суб- або декомпенсованій стадії (†)
Носійство девайсів життєзабезпечення та/або апаратів центрального венозного доступу	Ні	Так (поліуретановий назо-орогастральний зонд або гастростома)	Так (трахеостома або пристрій центрального венозного доступу) (†)
Вік	>3 років	>6 міс. але <3 років	<6 міс.
Рівень свідомості (за шкалою ком Глазго)	15 балів	13-14 балів	<13 балів
Задишка	Відсутня	Помірна	Виражена

Частота дихання	<1 року – 30-40/хв. 2-5 років – 24-30/хв. 5-12 років – 20-24/хв. >12 років – 12-20/хв.	0-11 міс. - 50-60/хв. 12-59 міс. - 40-50/хв. >5 років - 20-40/хв.	0-11 міс. - > 60/хв. 12-59 міс. - > 50/хв. >5 років - > 40/хв.
SaO₂	≥96%	<96% але >90%	≤90%
Участь додаткової мускулатури в акті дихання	Відсутнє	Розширення крил носа	Втягіння над- та підключичних ділянок, міжреберних проміжків, підреберних дуг
Кивання голови	Відсутнє	Наявне з помірними проявами при фізичному навантаженні	Виражене у стані спокою
Рівень лейкоцитів	>4 Г/л але <9 Г/л х к	≥9 але <11 Г/л х к	≥11 Г/л або <4 Г/л х к або тромбоцити <150 Г/л
pH артеріальної крові	7,35-7,45	≤7,35 але >7,2	≤7,2
PaO₂ артеріальної крові, мм рт. ст.	80-95	<80 але >65	≤65
PaCO₂ артеріальної крові, мм рт. ст.	35-45	>45 але <55	≥55
ПЗ, ум. од.	18-25	26-35	> 35
SIRI, ум. од.	<6,0	6,1-9,0	>9
ЯП, ум. од.	0,3-0,35	0,36-0,4	>0,4
ПІ, ум. од.	≤0,15	0,2-0,3	>0,3
КУ, ум. од.	≤0,06	>0,06 але <1,16	≥1,16

Прокальцитонін, нг/мл	≤0,5	>0,5 але ≤1,5	>1,5
HNP 1-3, нг/мл	<3,0	3,0-3,5	>3,5
Парапневмонічний випіт	Ні	<2 см над рівнем діафрагми	>2 см над рівнем діафрагми
Деструкція легеневої паренхіми	Ні	Неможливо виключити або достовірно підтвердити	Так
0-5 бали – низький ризик тяжкої пневмонії; 6-18 бали – помірний ризик тяжкої пневмонії; >18 балів – високий ризик тяжкої пневмонії.	0-5 балів Низький ризик Амбулаторне лікування	6-18 балів Помірний ризик Ушпиталення у інфекційне відділення	>18 балів Високий ризик Лікування у відділенні інтенсивної терапії

Примітки: † - діагнози або фактори, що виступають обтяжуючими чинниками перебігу пневмонії у дітей (вроджена вада центральної нервової системи, вроджена вада периферичної нервової системи, вроджена вада серця, імунodefіцитні захворювання, носійство трахеостоми, наявність пристроїв центрального венозного доступу) кожен з яких оцінюється у 2 бали; k – коефіцієнт перерахунку. Для дітей до 1 міс. k – 1,5; діти 1 міс. – 6 років k – 1,4; діти >6 років k – 1,0; SaO₂ – насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем; PaO₂ – парціальний тиск кисню у артеріальній крові; PaCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу у артеріальній крові; ПЗ – інтегрований індекс запалення; SIRS (systemic inflammatory response index) – індекс відповіді на системне запалення; ЯІІ – ядерний індекс інтоксикації; ПІ – показник інтоксикації; КУ – коефіцієнт наявності ускладнень; HNP 1-3 (Human Neutrophil Peptide 1-3) – антимікробні пептиди α-дефензини 1-3 нейтрофілів людини

ДОДАТОК І

Формули розрагунку інтегральних гематологічних індексів

I. Маркери активності запалення:

Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) розраховували за формулою 2.1:

$$\text{ІЗЛК} = \text{Мі} + \text{Ме} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С} + \text{Е} + \text{Б}/(\text{Мо} + \text{Лі}) \quad (2.1)$$

, де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ме – відносний вміст метамієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів, %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Е – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %, Б – відносний вміст базофілів периферичної крові, %, Мо – відносний вміст моноцитів крові, %, Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %.

Референтними значеннями приймали показник ІЗЛК 1,33 – 1,67 ум. од.

Індекс відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/Ш) розраховували за формулою 2.2:

$$\frac{\text{Л}}{\text{Ш}} = \frac{\text{Л}}{\text{Ш}} \quad (2.2)$$

, де Л – абсолютний кількість лейкоцитів крові, Г/л, Ш – швидкість осідання еритроцитів, мм/год.

Референтними значеннями приймали показник Л/Ш 1,1 – 2,62 ум. од.

Індекс відношення нейтрофілів до ШОЕ (Н/Ш) розраховували за формулою 2.3:

$$\frac{\text{Н}}{\text{Ш}} = \frac{\text{Мі} + \text{Ме} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С}}{\text{Ш}} \quad (2.3)$$

, де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ме – відносний вміст метамієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів, %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Ш – швидкість осідання еритроцитів, мм/год.

Референтними значеннями приймали показник Н/Ш 93,6 ум. од.

Індекс відношення несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/Ш) розраховували за формулою 2.4:

$$\text{НН/Ш} = \text{Мі} + \text{Ме} + \text{Ю} + \text{П/Ш} \quad (2.4)$$

, де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ме – відносний вміст метамієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів, %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, Ш – швидкість осідання еритроцитів, мм/год.

Референтними значеннями приймали показник НН/Ш 7,2 ум. од.

Індекс відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі) розраховували за формулою 2.5:

$$\text{Н/Лі} = \text{Мі} + \text{Ме} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С/Лі} \quad (2.5)$$

, де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ме – відносний вміст метамієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів, %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %.

Референтними значеннями приймали показник Н/Лі 1,34 – 2,26 ум. од.

Індекс відношення нейтрофілів до моноцитів (Н/Мо) розраховували за формулою 2.6:

$$\text{Н/Мо} = \text{Мі} + \text{Ме} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С/Мо} \quad (2.6)$$

, де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ме – відносний вміст метамієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів, %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Мо – відносний вміст моноцитів крові, %.

Референтними значеннями приймали показник Н/Мо 10,52 – 13,14 ум. од.

Індекс активності запалення (ІАЗ) за С.І. Ткач та співавторстві розраховували за формулою 2.7:

$$ІАЗ = Л/Ш + (Мі + Ме + Ю + П + С)/Ш + (Мі + Ме + Ю + П)/Ш \quad (2.7)$$

, де Л – абсолютний кількість лейкоцитів крові, Г/л, Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ме – відносний вміст метамієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів, %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Мо – відносний вміст моноцитів крові, %, Ш – швидкість осідання еритроцитів, мм/год.

Референтними значеннями приймали показник ІАЗ 1,0 – 3,4 ум. од.

Інтегрований індекс запалення (ІІЗ) за Ю.І. Ткачем та О.М. Скибинською розраховували за формулою 2.8:

$$ІІЗ = (ЧСС \times Л)/100 + (ЧСС \times П)/100 + (ЧСС \times С)/1000 + (ЧСС/Лі) + (ЧСС \times Ш/1000) \quad (2.8)$$

, де ЧСС – частота серцевих скорочень, уд./хв., Л – абсолютний кількість лейкоцитів крові, Г/л, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %, Ш – швидкість осідання еритроцитів, мм/год.

Референтними значеннями приймали показник ІІЗ 5,0 – 17,0 ум. од. (відсутність запалення); 18-35 – запалення легкого перебігу; 26-39 – запалення середньої активності; 40 і більше – запалення важкого перебігу.

Індекс відповіді на системне запалення (SIRI – systemic inflammatory response index) розраховували за формулою 2.9:

$$SIRI = (Мі + Ме + Ю + П + С) \times Мо/Лі \quad (2.9)$$

, де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ме – відносний вміст метамієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів, %, П – відносний

вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Мо – відносний вміст моноцитів крові, %, Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %.

Індекс системного імунного запалення (SII – systemic immune inflammatory index) розраховували за формулою 2.10:

$$SII = (Mi + Me + Y + P + C) \times Tr/Li \quad (2.10)$$

, де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ме – відносний вміст метамієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів, %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Тр – абсолютна кількість тромбоцитів крові, Г/л, Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %.

II. Маркери ендогенної інтоксикації:

Індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН) за Т.Ш. Хабиризовим розраховували за формулою 2.11:

$$IPBH = 1 \times P \times C / (Li + Mo) \times E \quad (2.11)$$

, де П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Мо – відносний вміст моноцитів крові, %, Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %, Е – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %.

Референтними значеннями приймали показник ІРВН 8,5 – 12,7 ум. од. За наявності компенсованої ендогенної інтоксикації ІРВН підвищувався до 25, при субкомпенсованій – 26-40, та при декомпенсованій – понад 40.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Я.Я. Кальф-Каліфа розраховували за формулою 2.12:

$$LI = (4Mi + 3Y \times 2P + C) \times (Pl + 1) / (Li + Mo) \times (E + 1) \quad (2.12)$$

, де M_i – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Y – відносний вміст юних нейтрофілів (або метамієлоцитів), P – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, C – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Pl – відносний вміст плазмочитів периферичної крові, %, Mo – відносний вміст моноцитів крові, %, Li – відносний вміст лімфоцитів крові, %, E – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %.

Референтними значеннями приймали показник ЛП до 1,0 ум. од. $\pm$ 0,5 ум. од. (0,3 – 1,5 ум. од.)

Спрощену формулу лейкоцитарного індексу інтоксикації Я.Я. Кальф-Каліфа розраховували за формулою 2.13:

$$ЛП = (2P + C)/(Pl + 1)/(Mo + Li) \times (E + 1) \quad (2.13)$$

, де P – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, C – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Mo – відносний вміст моноцитів крові, %, Li – відносний вміст лімфоцитів крові, %, E – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %.

Лейкоцитарний індекс Островського В.К. та Світч Ю.М. розраховували за формулою 2.14:

$$ЛПо = (C + P + M_i + Pl)/(Li + Mo + E) \quad (2.14)$$

, де C – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, P – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, Y – відносний вміст юних нейтрофілів (або метамієлоцитів), M_i – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Pl – відносний вміст плазмочитів периферичної крові, %, Li – відносний вміст лімфоцитів крові, %, Mo – відносний вміст моноцитів крові, %, E – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %.

Нормальний рівень значення ЛШо становить $1,96 \pm 0,56$ ум. од. За наявності ендогенної інтоксикації легкого ступеня даний індекс відповідає $1,7 - 2,8 \pm 0,64$ ум. од., при середньому ступені – $4,3 \pm 1,5$ ум. од., при тяжкому ступені – $8,1 \pm 0,34$ ум. од.

Ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ) за Г.А. Даштанянцем розраховували за формулою 2.15:

$$\text{ЯІІ} = \frac{(\text{Мо} + \text{П})}{\text{С}} \quad (2.15)$$

, де Мо – відносний вміст моноцитів крові, %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %

Референтними значеннями приймали показник ЯІІ $0,05 - 0,1$ ум. од.

Індекс Кребса модифікований (ІКм) розраховували за формулою 2.16:

$$\text{ІКм} = \text{Мо} + \text{Мі} + \text{Ме} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С} + \text{Е} + \text{Б/Лі} \quad (2.16)$$

, де Мо – відносний вміст моноцитів крові, %, Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ме – відносний вміст метамієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів, %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Е – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %, Б – відносний вміст базофілів периферичної крові, %, Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %.

Референтними значеннями приймали показник ІКм $1,34 - 2,26$ ум. од.

Абсолютне нейтрофільне число (ANC, absolute neutrophile count) розраховували за формулою 2.17:

$$\text{ANC} = \text{Л} \times (\text{П} + \text{С})/100 \times 1000 \quad (2.17)$$

, де Л – абсолютний кількість лейкоцитів крові, Г/л, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %.

Референтними значеннями приймали показник $ANC > 1500$ мкл. Значення ANC 1000-1500 мкл відповідали легкому ступеню ендогенної інтоксикації, 500-1000 мкл – помірній, 100-500 мкл – важкій та менше 100 мкл - глибокій.

Показник інтоксикації (ПІ) за Сипливим В.О. розраховували за формулою 2.18:

$$ПІ = \frac{ЛП \times Л \times Ш}{1000} \quad (2.18)$$

, де ЛП - лейкоцитарний індекс інтоксикації, ум. од., Л – абсолютний кількість лейкоцитів крові, Г/л, Ш – швидкість осідання еритроцитів, мм/год.

Референтними значеннями приймали показник ПІ $< 0,1$ ум. од. у хлопчиків та $< 0,2$ ум. од. у дівчаток.

Гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) розраховували за формулою 2.19:

$$ГПІ = ЛП \times K_{л} \times K_{ш} \quad (2.19)$$

, де ЛП - лейкоцитарний індекс інтоксикації, ум. од.; $K_{л}$ – поправочний коефіцієнт на лейкоцитоз, при кількості лейкоцитів від $5 \times 10^9/\text{л}$ до $8 \times 10^9/\text{л}$ дорівнює 1. При збільшенні лейкоцитозу на $1 \times 10^9/\text{л}$ вище норми $K_{л}$ зростає на 0,1, а при гіперлейкоцитозі понад $20 \times 10^9/\text{л}$ – на 0,2; $K_{ш}$ – поправочний коефіцієнт на ШОЕ, дорівнює 1 при ШОЕ від 5 до 15 мм/год. При підвищенні ШОЕ на 5 мм/год. вище норми $K_{ш}$ зростає на 0,1, а при ШОЕ більше ніж 30 мм/год. – на 0,2.

Референтними значеннями приймали показник ГПІ 0,8 ум. од. Підвищення понад 0,8 ум. од. вказує на наявність токсемії.

Коефіцієнт наявності ускладнень (КУ) розраховували за формулою 2.20:

$$КУ = K_{л} \times K_{п} \times K_{ш} \quad (2.20)$$

, де $K_{л}$ – поправочний коефіцієнт на лейкоцитоз, при кількості лейкоцитів від $5 \times 10^9/\text{л}$ до $8 \times 10^9/\text{л}$ дорівнює 1. При збільшенні лейкоцитозу на $1 \times 10^9/\text{л}$ вище норми $K_{л}$ зростає на 0,1, а при гіперлейкоцитозі понад $20 \times 10^9/\text{л}$ – на 0,2; $K_{п}$ – поправочний коефіцієнт на кількість паличкоядерних нейтрофілів. При кількості паличкоядерних

нейтрофілів до 6% дорівнює 1. При збільшенні кількості паличкоядерних нейтрофілів на 1% вище норми K_n зростає на 0,05; $K_{ш}$ – поправочний коефіцієнт на ШОЕ, дорівнює 1 при ШОЕ від 5 до 15 мм/год. При підвищенні ШОЕ на 5 мм/год. вище норми $K_{ш}$ зростає на 0,1, а при ШОЕ більше ніж 30 мм/год. – на 0,2.

Референтними значеннями приймали показник КУ 1,04 – 1,06 ум. од.

III. Маркери адаптації, неспецифічної та імунної реактивності:

Індекс адаптації (ІА) розраховували за формулою 2.21:

$$IA = \frac{Li}{C} \quad (2.21)$$

, де Li – відносний вміст лімфоцитів крові, %, C – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %.

Відповідно до отриманих результатів реакцію стресу реєстрували при $IA \leq 0,3$ ум. од., а кількість лімфоцитів $< 20\%$. Значення IA 0,31 – 0,5 ум. од. і вміст лімфоцитів 20-28% свідчили про реакцію орієнтування, а при спокійній активації IA знаходився в межах 0,51 – 0,7 ум. од., а вміст лімфоцитів 29-33%. При підвищенні активації IA відповідав 0,71 – 0,9 ум. од., лімфоцити периферичної крові 34-45% та при реакції переактивації IA становив більше 0,9 ум. од., а кількість лімфоцитів більше 45%.

За умови лейкопенії $< 4 \times 10^9/\text{л}$ діагностували реакцію неповноцінної адаптації.

Індекс імунної реактивності (ІР) за Н.П. Шабаловим розраховували за формулою 2.22:

$$IP = \frac{Li}{E + Mo} \quad (2.22)$$

, де Li – відносний вміст лімфоцитів крові, %, E – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %, Mo – відносний вміст моноцитів крові, %.

Референтними значеннями приймали показник ІР 8,2 – 8,66 ум. од.

Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛіГі) розраховували за формулою 2.23:

$$LiGi = Li \times 10 / Mo + Mi + Me + Y + P + C + E + B \quad (2.23)$$

, де Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %, Мо – відносний вміст моноцитів крові, %, Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ме – відносний вміст метамієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів, %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Е – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %, Б – відносний вміст базофілів периферичної крові, %.

Референтними значеннями приймали показник ЛіГі 4,19 – 4,93 ум. од.

Індекс відношення лімфоцитів до моноцитів (Лі/Мо) розраховували за формулою 2.24:

$$\text{Лі/Мо} = \text{Лі/Мо} \quad (2.24)$$

, де Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %, Мо – відносний вміст моноцитів крові, %.

Референтними значеннями приймали показник Лі/Мо 4,75 – 5,93 ум. од.

Індекс відношення лімфоцитів до еозинофілів (Лі/Е) розраховували за формулою 2.25:

$$\text{Лі/Е} = \text{Лі/Е} \quad (2.25)$$

, де Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %, Е – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %.

Референтними значеннями приймали показник Лі/Е 7,47 – 9,99 ум. од.

ДОДАТОК Д

Показники гемограми у хворих груп порівняння на етапах стаціонарного лікування у педіатричній клініці

Гематологічні показники		Етап лікування	I група (n-65)	II група (n-57)	III група (n-100)	P, t
Гемоглобін, Г/л		при поступленні	135,7±2,1	137,2±3,0	136,5±1,5	>0,05
		через 5 днів	140,0±2,8	134,0±3,2	137,1±2,3	>0,05
Еритроцити, Т/л		при поступленні	4,4±0,08	4,5±0,09	4,4±0,05	>0,05
		через 5 днів	4,6±0,08	4,3±0,08	4,5±0,08	>0,05
Тромбоцити, Г/л		при поступленні	298,6±14,7	298,0±18,0	281,2±12,0	>0,05
		через 5 днів	308,0±15,3	264,9±24,9	312,8±14,2	II:III < 0,05
Лейкоцити, Г/л		при поступленні	7,7±0,4	10,1±0,5	7,5±0,3	II:I, III < 0,05
		через 5 днів	10,9±2,2	10,5±0,6	8,6±0,7	I, II:III < 0,05
ШОЕ, мм/год.		при поступленні	5,4±0,4	5,6±0,3	5,3±0,2	>0,05
		через 5 днів	4,3±0,2	4,9±0,3	4,5±0,2	>0,05
	Мієлоцити, %	при поступленні	0	0	0	>0,05
		через 5 днів	0	0	0	>0,05
	Метамієлоцити, %	при	0	0	0	>0,05

		поступленні				
		через 5 днів	0	0	0	>0,05
	Паличкаоядерні, %	при поступленні	13,5±1,2	14,3±1,5	12,7±0,9	>0,05
		через 5 днів	6,8±1,4	10,6±1,6	7,6±0,9	II:I, III < 0,05
	Сегментоядерні, %	при поступленні	46,4±1,7	53,0±2,0	47,5±1,4	II:I, III < 0,05
		через 5 днів	50,0±1,8	46,5±2,7	43,7±2,2	I:III < 0,05
Еозинофіли, %		при поступленні	2,5±0,4	1,9±0,2	1,8±0,1	>0,05
		через 5 днів	2,5±0,4	3,6±1,4	2,2±0,2	>0,05
Базофіли, %		при поступленні	0	0	0	>0,05
		через 5 днів	0	0	0	>0,05
Лімфоцити, %		при поступленні	33,4±1,9	27,0±2,1	34,7±1,8	I, III:II < 0,05
		через 5 днів	38,1±1,8	36,1±2,9	39,8±2,3	>0,05
Моноцити, %		при поступленні	3,6±0,3	3,4±0,3	3,7±0,2	>0,05
		через 5 днів	4,0±0,3	3,9±0,5	3,6±0,3	>0,05

*Примітка. Pt – критерій Стьюдента

ДОДАТОК Е

**Величина лейкоцитарних індексів у хворих груп спостереження з перебігом
гострої респіраторної патології на етапах стаціонарного лікування у педіатричній
клініці**

Гематологічний індекс	Етап лікування	I група (n-65)	II група (n-57)	III група (n-100)	Референтні значення
Маркери активності запалення					
ІЗЛК, ум. од.	при поступленні	1,69	2,3	1,6	1,33-1,67
	через 5 днів	1,41	1,52	1,23	
Л/Ш, ум. од.	при поступленні	1,4	1,8	1,4	1,1-2,62
	через 5 днів	2,53	2,14	1,91	
Н/Ш, ум. од.	при поступленні	11,0	12,0	11,3	93,6
	через 5 днів	13,2	11,7	11,4	
НН/Ш, ум. од.	при поступленні	2,5	2,6	2,4	7,2
	через 5 днів	1,58	2,16	1,69	
Н/Лі, ум. од.	при поступленні	1,8	2,5	1,7	1,34-2,26
	через 5 днів	1,49	1,58	1,29	
Н/Мо, ум. од.	при поступленні	16,6	19,8	16,3	10,52-13,14
	через 5 днів	14,2	14,64	14,25	
ІАЗ, ум. од.	при поступленні	15,0	16,4	15,2	1,0-3,4
	через 5 днів	17,3	16,0	15,0	

ІЗ, ум. од.	при поступленні	30,2	39,6	30,9	5-17
	через 5 днів	23,8	30,7	22,7	
SIRI, ум. од.	при поступленні	6,5	8,5	6,4	
	через 5 днів	6,0	6,2	4,6	
SII, ум. од.	при поступленні	535,5	742,8	487,8	
	через 5 днів	459,2	419,0	403,2	
Маркери ендогенної інтоксикації					
ІРВН, ум. од.	при поступленні	42,3	47,4	28,3	8,5-12,7
	через 5 днів	20,2	44,4	16,8	
ЛШ, ум. од.	при поступленні	6,9	7,8	5,3	0,3-1,5
	через 5 днів	5,3	7,8	4,3	
ЛШо, ум. од.	при поступленні	1,5	2,0	1,5	1,4 -1,52
	через 5 днів	1,28	1,32	1,13	
ЯП, ум. од.	при поступленні	0,4	0,3	0,3	0,05-0,1
	через 5 днів	0,22	0,31	0,26	
ІКм, ум. од.	при поступленні	2,0	2,7	1,9	1,34 – 2,26
	через 5 днів	1,66	1,79	1,43	
ANC, мкл	при поступленні	4612,0	6797,3	4515,0	> 1500
	через 5 днів	6191,2	5995,5	4411,8	

ПІ, ум. од.	при поступленні	0,3	0,4	0,2	< 0,1
	через 5 днів	0,2	0,4	0,2	
ГПІ, ум. од.	при поступленні	6,9	8,6	5,3	0,8
	через 5 днів	5,8	8,6	4,7	
КУ, ум. од.	при поступленні	1,05	1,16	1,05	1,04 – 1,06
	через 5 днів	1,16	1,16	1,16	
Маркери адаптації, неспецифічної та імунної реактивності					
ІА, ум. од.	при поступленні	0,7	0,5	0,7	<0,32
	через 5 днів	0,76	0,78	0,91	
ІР, ум. од.	при поступленні	10,0	8,5	9,9	8,20-8,66
	через 5 днів	10,15	10,18	11,67	
ЛіГі, ум. од.	при поступленні	5,0	3,7	5,3	4,19-4,93
	через 5 днів	6,02	5,59	6,97	
Лі/Мо, ум. од.	при поступленні	9,28	7,94	9,38	4,75-5,93
	через 5 днів	9,53	9,26	11,06	
Лі/Е, ум. од.	при поступленні	13,36	14,21	19,28	7,47-9,99
	через 5 днів	15,24	10,03	18,1	

*Примітка. ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові; Л/Ш – індекс відношення лейкоцитів до ШОЕ; Н/Ш – індекс відношення нейтрофілів до ШОЕ; НН/Ш – індекс відношення несементоядерних нейтрофілів до ШОЕ; Н/Лі – індекс відношення нейтрофілів до лімфоцитів; Н/Мо – індекс відношення нейтрофілів до моноцитів; ІАЗ – індекс активності запалення; ПЗ – інтегрований індекс

запалення; SIRI (systemic inflammatory response index) – індекс відповіді на системне запалення; SII (systemic immune inflammatory index) – індекс системного імунного запалення; IPBH – індекс реактивної відповіді нейтрофілів; ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації; ЛШо – лейкоцитарний індекс Островського; ЯПІ – ядерний індекс інтоксикації; ІКм – індекс Кребса модифікований; ANC (absolute neutrophile count) – абсолютне нейтрофільне число; ПІ – показник інтоксикації; ГПІ – гематологічний показник інтоксикації; КУ – коефіцієнт наявності ускладнень; ІА – індекс адаптації; ІПР – індекс імунної реактивності; ЛіГі – лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс; Лі/Мо – індекс відношення лімфоцитів до моноцитів; Лі/Е – індекс відношення лімфоцитів до еозинофілів

ДОДАТОК Є

Зміни інтегральних гематологічних індексів у хворих груп спостереження при ушпиталенні та в залежності від тяжкості перебігу гострої респіраторної патології

Гематологічний індекс	І група (n-65)		ІІ група (n-57)		ІІІ група (n-100)	
	нетяжка	тяжка	нетяжка	тяжка	нетяжкий	тяжкий
Маркери активності запалення						
ІЗЛК, ум. од.	1,53	2,09	2,38	1,89	1,54	2,83
Л/Ш, ум. од.	1,58	1,17	1,72	2,09	1,38	1,6
Н/Ш, ум. од.	12,0	9,4	12,0	11,3	11,4	10,6
НН/Ш, ум. од.	2,5	2,4	2,4	3,2	2,4	2,4
Н/Лі, ум. од.	1,63	2,23	2,57	2,15	1,66	3,08
Н/Мо, ум. од.	14,82	19,64	22,8	12,2	15,58	24,76
ІАЗ, ум. од.	16,2	13,0	16,1	16,6	15,2	14,5
ІІЗ, ум. од.	28,2	35,2	37,0	49,9	29,7	46,8
SIRI, ум. од.	6,3	7,4	7,7	11,0	6,3	8,9
SII, ум. од.	493,3	654,0	802,3	457,6	456,5	999,7
Маркери ендогенної інтоксикації						
ІРВН, ум. од.	33,9	66,6	47,6	48,6	26,4	78,4
ЛШ, ум. од.	6,0	9,3	8,0	7,3	5,1	11,1
ЛШо, ум. од.	1,38	1,85	2,17	1,72	1,43	2,52
ЯШ, ум. од.	0,35	0,41	0,3	0,51	0,35	0,34
ІКм, ум. од.	1,81	2,44	2,76	2,4	1,82	3,3
АНС, мкл	4392,8	5248,8	6703,2	7153,0	4262,4	7826,2
Ш, ум. од.	0,2	0,5	0,4	0,5	0,2	0,8
ГШ, ум. од.	6,0	10,2	8,8	8,03	5,1	12,2
КУ, ум. од.	1,05	1,16	1,16	1,16	1,05	1,16
Маркери адаптації, неспецифічної та імунної реактивності						
ІА, ум. од.	0,78	0,6	0,48	0,65	0,76	0,42
ІР, ум. од.	9,72	9,61	9,5	6,08	9,87	8,83
ЛіГі, ум. од.	5,54	4,1	3,63	4,16	5,51	3,03
Лі/Мо, ум. од.	9,1	8,79	8,87	5,67	9,39	8,03

Лі/Е, ум. од.	14,79	10,74	14,0	13,76	19,83	10,13
----------------------	--------------	--------------	-------------	--------------	--------------	--------------

*Примітка. ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові; Л/Ш – індекс відношення лейкоцитів до ШОЕ; Н/Ш – індекс відношення нейтрофілів до ШОЕ; НН/Ш – індекс відношення несементоядерних нейтрофілів до ШОЕ; Н/Лі – індекс відношення нейтрофілів до лімфоцитів; Н/Мо – індекс відношення нейтрофілів до моноцитів; ІАЗ – індекс активності запалення; ІІЗ – інтегрований індекс запалення; SIRI (systemic inflammatory response index) – індекс відповіді на системне запалення; SII (systemic immune inflammatory index) – індекс системного імунного запалення; ІРВН – індекс реактивної відповіді нейтрофілів; ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації; ЛШо – лейкоцитарний індекс Островського; ЯПІ – ядерний індекс інтоксикації; ІКм – індекс Кребса модифікований; АНС (absolute neutrophil count) – абсолютне нейтрофільне число; ПІ – показник інтоксикації; ГПІ – гематологічний показник інтоксикації; КУ – коефіцієнт наявності ускладнень; ІА – індекс адаптації; ІІР – індекс імунної реактивності; ЛіГі – лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс; Лі/Мо – індекс відношення лімфоцитів до моноцитів; Лі/Е – індекс відношення лімфоцитів до еозинофілів

ДОДАТОК Ж

**Зміни інтегральних гематологічних індексів у хворих груп спостереження на етапі
стаціонарного лікування та в залежності від тяжкості перебігу гострої
респіраторної патології**

Гематологічні	I група (n-65)	II група (n-57)	III група (n-100)
----------------------	-----------------------	------------------------	--------------------------

й індекс	нетяжка	тяжка	нетяжка	тяжка	нетяжкий	тяжкий
Маркери активності запалення						
ІЗЛК, ум. од.	1,37	1,48	1,45	1,81	1,19	1,51
Л/Ш, ум. од.	1,91	3,76	2,04	2,25	1,89	2,0
Н/Ш, ум. од.	12,9	13,6	11,9	10,8	11,4	10,8
НН/Ш, ум. од.	1,7	1,3	1,9	2,8	1,8	1,1
Н/Лі, ум. од.	1,45	1,58	1,49	1,99	1,25	1,57
Н/Мо, ум. од.	13,8	14,69	14,71	13,38	14,22	14,42
ІАЗ, ум. од.	16,5	18,7	15,8	15,8	15,1	13,9
ІІЗ, ум. од.	22,1	27,4	26,0	46,4	22,7	24,6
SIRI, ум. од.	5,9	6,2	5,7	8,9	4,5	5,7
SI, ум. од.	429,3	513,2	479,1	302,0	377,7	539,4
Маркери ендогенної інтоксикації						
ІРВН, ум. од.	22,4	15,8	40,8	53,8	15,6	23,3
ЛП, ум. од.	5,4	5,1	7,9	8,0	4,0	6,9
ЛПо, ум. од.	1,24	1,35	1,23	1,61	1,1	1,3
ЯП, ум. од.	0,24	0,18	0,26	0,45	0,27	0,19
ІКм, ум. од.	1,62	1,75	1,7	2,22	1,38	1,78
АКС, мкл	4754,4	9053,4	5366,4	7585,2	4352,0	4982,4
П, ум. од.	0,2	0,3	0,4	0,6	0,2	0,3
ГП, ум. од.	5,9	5,6	8,6	8,8	4,4	7,6
КУ, ум. од.	1,16	1,1	1,16	1,16	1,16	1,1
Маркери адаптації, неспецифічної та імунної реактивності						
ІА, ум. од.	0,8	0,7	0,79	0,68	0,95	0,71
ІР, ум. од.	10,17	10,0	10,95	7,33	11,97	10,11
ЛіГі, ум. од.	6,18	5,72	5,88	4,5	7,24	5,6
Лі/Мо, ум. од.	9,54	9,31	9,87	6,73	11,41	9,17
Лі/Е, ум. од.	15,04	15,78	9,15	11,22	20,55	9,71

*Примітка. ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові; Л/Ш – індекс відношення лейкоцитів до ШОЕ; Н/Ш – індекс відношення нейтрофілів до ШОЕ; НН/Ш – індекс відношення несементоядерних нейтрофілів до ШОЕ; Н/Лі – індекс відношення нейтрофілів до лімфоцитів; Н/Мо – індекс відношення нейтрофілів до моноцитів; ІАЗ – індекс активності запалення; ІІЗ – інтегрований індекс запалення; SIRI (systemic inflammatory response index) – індекс відповіді на системне запалення; SII (systemic immune inflammatory index) – індекс системного імунного запалення; ІРВН – індекс реактивної відповіді нейтрофілів; ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації; ЛІо – лейкоцитарний індекс Островського; ЯІІ – ядерний індекс інтоксикації; ІКм – індекс Кребса модифікований; АНС (absolute neutrophil count) – абсолютне нейтрофільне число; ІІ – показник інтоксикації; ГІІ – гематологічний показник інтоксикації; КУ – коефіцієнт наявності ускладнень; ІА – індекс адаптації; ІІР – індекс імунної реактивності; ЛіГі – лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс; Лі/Мо – індекс відношення лімфоцитів до моноцитів; Лі/Е – індекс відношення лімфоцитів до еозинофілів

ДОДАТОК 3

**Загальна характеристика каріологічних змін ексфоліативних клітин
букального епітелію у хворих груп порівняння в залежності від тяжкості перебігу
захворювання**

Каріологічні зміни	І група (n-65)				ІІ група (n-57)				ІІІ група (n-100)			
	нетяжка		тяжка		нетяжка		тяжка		нетяжкий		тяжкий	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%

Протрузія типу «пухирця»	21	46,7	11	55,0	3	6,8	1	7,7	14	15,2	4	50,0
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Протрузія типу «розбите яйце»	5	11,1	2	10,0	3	6,8	1	7,7	6	6,5	1	12,5
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Ядра атипової форми	22	48,9	8	40,0	3	6,8	1	7,7	13	14,1	3	37,5
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Двоядерні клітини	17	37,8	8	40,0	3	6,8	1	7,7	13	14,1	3	37,5
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Ядра з коловою насічкою	5	11,1	3	15,0	0	0	0	0	2	2,2	0	0
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Конденсація хроматину	3	6,7	1	5,0	3	6,8	1	7,7	3	3,2	0	0
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Вакуолізація ядра	15	33,3	6	30,0	5	11,4	1	7,7	9	9,8	3	37,5
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Каріопікноз	7	15,6	1	5,0	2	4,5	0	0	3	3,2	1	12,5
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Каріолізис	0	0	0	0	2	4,5	0	0	2	2,2	0	0
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Каріорексис	5	11,1	2	10,0	3	6,8	1	7,7	5	5,4	0	0
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Апоптозні тіла	3	6,7	1	5,0	2	4,5	0	0	0	0	0	0
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			

Між'ядерні мости	13	28,9	2	10,0	3	6,8	1	7,7	6	6,5	0	0
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Подвоєння ядра	1	2,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			
Клітини мікроядрами	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Рф, t	>0,05				>0,05				>0,05			

* Примітка. Р_t – критерій Ст'юдента