

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 "Медицина"

на тему:

**«ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ЗАПАЛЬНИХ БІОМАРКЕРІВ КРОВІ У
МЕНЕДЖМЕНТІ НЕУСКЛАДНЕНОЇ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ
У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ»**

Виконала:

здобувач вищої освіти
VI курсу, 6 групи
медичного факультету
222 "Медицина", магістр
Майкан А.В.

Керівник:

доцент закладу вищої освіти кафедри
педіатрії та дитячих інфекційних
хвороб, к.мед.н. Тарнавська С.І.

Рецензенти:

доцент закладу вищої освіти кафедри
педіатрії та медичної генетики,
к.мед.н. Хлуновська Л.Ю.

доцент закладу вищої освіти кафедри
педіатрії та дитячих інфекційних
хвороб, к.мед.н. Шахова О.О.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	25
2.1. Загальна характеристика хворих	25
2.2. Методи об'єктивного дослідження	25
2.3. Методи статистичного аналізу	27
2.4. Дотримання принципів біоетики	28
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ КРОВІ.	29
3.1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей з урахуванням лейкоцитарних індексів крові..	29
3.2. Параклінічні особливості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей з урахуванням лейкоцитарних індексів крові.....	Error! Bookmark not defined.
РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ КРОВІ ЩОДО ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ.	40
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ .	43
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	48
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ.....	48
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	50
Додаток А	59
Додаток Б.....	60

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AP	Атрибутивний ризик
ІЛГ	Індекс лімфоцитарно-гранулоцитарний
ВР	Відносний ризик
ГІ	Генеалогічний індекс
ГРВІ	Гостра респіраторна вірусна інфекція
ДШ	Дихальні шляхи
ІСНЛ	Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів
ІРВН	Індекс реактивної відповіді нейтрофілів
ЛІ	Лейкоцитарний індекс інтоксикації
РГК	Рентгенографія грудної клітки
УЗДЛ	Ультразвукове дослідження легень
PSI	Pneumonia Severity Index
ум.од.	Умовні одиниці
ППЦ	Передбачувана цінність негативного результату
НПЦ	Передбачувана цінність позитивного результату
СТ	Специфічність тесту
СШ	Співвідношення шансів
ЧТ	Чутливість тесту
95% ДІ	95% довірчий інтервал
ПП	Позалікарняна пневмонія
n	число спостережень
P	Критерій вірогідності за Ст'юdentом
Pφ	Критерій вірогідності за методом кутового перетворення Фішера
r	Коефіцієнт кореляції Пірсона
SIRI	Systemic Inflammation Response Index (Індекс системної запальної відповіді)

ВСТУП

Актуальність проблеми. Хвороби органів дихання є досить поширеною патологією у дитячому віці й займають чільне місце за відвідуванням сімейного лікаря і педіатричних відділень [1-4]. Так, поширеність захворювань органів дихання у дітей в Україні за останні десять років має тенденцію до зростання, а станом на 2022 р. становила 939,67 на 1000 осіб [5-6]. У всьому світі хвороби органів дихання є однією з причин смерті дітей, і хоча пневмонія становить всього 10-15% серед усіх інфекційних захворювань респіраторного тракту, вона визначає суттєвий рівень захворюваності та смертності дітей від керованих причин, оскільки щороку в середньому більше 2 млн дітей помирає від пневмонії. Останнім часом в Україні тренд до зниження показника смертності від хвороб органів дихання, але все ж пневмонія займає третє місце у структурі дитячої смертності [7-9].

Верифікація діагнозу гострої респіраторної патології ґрунтується на даних анамнезу, клінічних симптомах, результатах параклінічного дослідження [10-12]. При цьому коректний діагноз (пневмонії або бронхіту) визначає не тільки вірну лікувальну тактику, але й нерідко життя пацієнтів. За даними світової статистики, пневмонії залишаються провідною інфекційною причиною смерті дітей віком до п'яти років. Так, у 2015 році у світі від пневмонії померло 920 000 дітей даної вікової категорії, що становило 15% усього дитячого населення [13,14].

Анатомо-фізіологічні особливості респіраторної системи дітей зумовлюють те, що запальні процеси бронхіального дерева та альвеолярної тканини у них перебігають зі схожими клінічними симптомами, що вирізняються недостатньою чутливістю і, тим більше, специфічністю [15-16]. Так, синдром бронхіальної обструкції може маскувати інфільтративний процес легень, а інтоксикація, лихоманка і диспное почасти асоціюють із гострим перебігом бронхіту [17-18].

Оскільки збудниками гострого бронхіту та позалікарняної неускладненої пневмонії у дітей грудного і раннього віку переважно є вірусні патогени [19-21], основні клінічні симптомокомплекси за даних нозологічних форм можуть

імітувати один одного чи навіть накладатися за їх коморбідного перебігу [22].

Оскільки наразі неможливо розрізнити експрес-методами вірусну і бактеріальну етіологію пневмонії, запальний процес при даній патології є підставою для стартової емпіричної антибіотикотерапії [23], а діагноз гострого бронхіту виключає таку необхідність [24], проблема диференціального діагнозу гострих інфекційно-запальних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей залишається актуальною.

Позалікарняна пневмонія (ПП) є актуальною проблемою педіатрії, оскільки останніми роками відзначається зростання захворюваності на ПП у дітей, та відносно високою залишається смертність внаслідок пневмонії [25]. А також найбільш серйозними проблемами сьогодення є рання діагностика та вибір раціональної терапії пневмонії у дітей.

Слід зазначити, що найбільшу проблему для лікарів представляють пацієнти з тяжкою ПП, оскільки незважаючи на доступні методи діагностики та лікування, в т. ч. сучасними антимікробними препаратами, летальність у даної категорії хворих залишається високою, а лікування - складним та високовартісним [26].

За останні десятиліття проведена велика кількість клінічних та епідеміологічних досліджень, що стосуються пневмонії. У зв'язку з отриманими даними та виділенням окремих фенотипів хвороби, нарізла необхідність перегляду ряду позицій, щодо ПП у дітей згідно сучасних клінічних рекомендацій[27]. Водночас, незважаючи на чисельність методів диференціювання етіологічних чинників пневмонії, гетерогенність клінічних проявів захворювання, що пов'язано з існуванням різних фенотипів, прогнозування тяжкості та особливостей перебігу пневмонії, оцінка потенційних результатів перебігу ПП залишаються невирішеними у більшості випадків[28].

Українським є пошук доступних об'єктивних маркерів активності запалення у дітей, хворих на ПП, які дозволили б прогнозувати тяжкість перебігу захворювання, проводити моніторинг стану пацієнта, оцінити ризики та наслідки пневмонії. Найбільш доступним методом оцінки стану запалення,

ендогенної інтоксикації та реактивності організму – це дослідження лейкоцитарного складу периферичної крові[29].

Ідея моніторингу не тільки початку запального процесу за показниками лейкоцитарних індексів крові, але й прогнозування летальності пневмонії, є актуальною та потребує подальших досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Наукова робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету на тему: 0122U002208 (01.2022-12.2026рр).

Мета дослідження – покращити результати лікування дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, шляхом вивчення діагностичної цінності лейкоцитарних індексів крові як маркерів ризику несприятливого перебігу захворювання.

Завдання дослідження

1. Провести комплексне клінічно-параклінічне обстеження дітей, хворих на позалікарняну пневмонію та визначити лейкоцитарні індекси периферичної крові.
2. Вивчити клінічно-параклінічні особливості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей за різних лейкоцитарних індексів крові.
3. Дослідити показники діагностичної цінності лейкоцитарних індексів крові у дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію.
4. Встановити показники ризику несприятливого перебігу позагоспітальних пневмоній в дітей за різних показників лейкоцитарних індексів.

Об'єкт дослідження: хворі на позагоспітальну пневмонію діти, госпіталізовані до пульмоалергологічного відділення ОКНП «ЧОДКЛ»

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, показники імунологічного профілю, активності та характеру запальної відповіді.

Методи дослідження: загально-клінічні, імунологічні, рентгенологічні, статистичні.

РОЗДІЛ 1.
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ
НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ
(огляд літератури)

1.1. Епідеміологічні особливості пневмоній у дітей

Захворювання респіраторної системи залишаються одними з найбільш соціально значущих у педіатрії, що зумовлене високим рівнем поширеності та зростаючим темпом захворюваності серед дитячого населення, необхідністю стаціонарного лікування і спостереження пацієнтів та високим рівнем смертності [30-31].

Впродовж останніх десятиліть за даними епідеміологічних досліджень, спостерігається тенденція до зростання показників захворюваності та поширеності хвороб органів дихання в Україні серед дітей на 12,6-21,5% та 8,5-18,2% відповідно.

За даними ВООЗ щорічно в світі діагностується близько 151,8 мільйонів випадків захворювання на ПП серед дитячого населення, з них у 13,1 млн. осіб (8,7%) реєструють тяжкий перебіг захворювання із високим ризиком летальності [32]. Пневмонія залишається однією з причин смертності дітей у віці до 5 років у країнах із низьким рівнем доходів. Незважаючи на впровадження сучасних рекомендацій щодо безпечних, ефективних та доступних діагностично-лікувальних заходів щодо менеджменту пневмонії у дітей, у світі вдалося зменшило рівень летальності від пневмонії з 4 мільйонів у 1981 році до трохи більше мільйона у 2013 році. Майже п'ята частина смертей у дитинстві в усьому світі припадає на пневмонії [33].

Відомо, що захворюваність на позалікарняну пневмонію (НП) є найважливішою причиною смертності від інфекцій у промислово розвинених країнах. Якщо не враховувати вплив COVID-19, її частота становить від 1,2 до 2,4 випадків на 1000 дорослих у Європі та США. Ці відмінності пояснюються вищим рівнем вакцинації проти пневмококової пневмококової пневмонії в Європі. У людей з високим віком (до 5 років та старше 65–70 років) захворюваність зростає [34].

Певною мірою така ситуація пов'язана із гетерогенністю пневмоній у дітей, що спричинило потребу виділення окремих фенотипів захворювання з урахуванням клініко-параклінічних особливостей його перебігу. Зокрема встановлено фенотипові особливості перебігу пневмоній та розроблені стратегії менеджменту пацієнтів із ПП та ВІЛ-інфекцією, та іншими імунодефіцитними станами, ДЦП, муковисцидозом, аспіраційної пневмонії, вентиляційної пневмонії, внутрішньоутробної пневмонії, тощо [35].

1.2. Етіологічні чинники пневмоній та клінічні особливості перебігу захворювання у дітей різного віку

Останніми десятиліттями значно зросла роль вірусної етіології у розвитку позалікарняних пневмоній у дитячому віці. Дослідження демонструють вірусну етіологію як другу за поширеністю (після *Streptococcus pneumoniae*), що встановлена у межах 13-50% випадків [36-37]. Залежно від вірулентності збудника, особливостей макроорганізму, а також віку та супутніх захворювань пацієнта, вірусна пневмонія може варіюватися від легкої та самолімітуючої хвороби до патології, яка загрожує життю дитини. Основними причиннозначущими збудниками вірусних пневмоній у дітей визнано вірус грипу, респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), аденовірус та вірус парагрипу (PIV). Зокрема, віруси грипу типу А і В вважаються відповідальними відповідають за більше ніж половину випадків захворювань на вірусні пневмонії, особливо під час епідемії грипу [38-40].

Основні клінічні симптоми, які супроводжують вірусну пневмонію, це: лихоманка, трясовиця, непродуктивний кашель, риніт, міалгії, головний біль, ознаки інтоксикації. Типовими для пневмонії є наявність респіраторних порушень (ціаноз, тахіпное, диспное, ретракції поступливих ділянок грудної клітки, участь допоміжної мускулатури в акті дихання), порушення серцевого ритму, притуплення перкуторного звуку над ураженою ділянкою, ослаблення дихання над ураженою ділянкою, малозвучні крепітуючі хрипи, а також можливими є ознаки залучення плеври до запального процесу [41]. Але разом із тим, при обстеженні трапляються й інші клінічні симптоми, які не є типовими для пневмонічного процесу, зокрема: візинг, ознаки бронхіальної обструкції,

висип, катаральні явища тощо.

Наявність такої картини не виключає пневмонічного процесу за присутності його типових клінічних ознак, проте утруднює проведення диференціального діагнозу із бронхітами (особливо обструктивними), вносить невизначеність у тактику етіотропної терапії [42]. Так, при грипі пневмонія виявляється при стійких симптомах: виснажливий кашель, біль у горлі, головний біль, міалгії та нездужання протягом більше трьох-п'яти днів. Симптоми можуть посилюватися з часом, з'являються нові ознаки та симптоми респіраторного дистресу. Респіраторно-синцитіальний вірус є найчастішою причиною інфекції нижніх дихальних шляхів у немовлят та дітей молодшого віку, а пневмонічний процес, спричинений RSV, як правило, характеризується лихоманкою, непродуктивним кашлем, оталгією, анорексією, задишкою та оральною крепітацією [43, 44]. Вірус парагрипу, у першу чергу штам PIV-3, є другою за значенням (після RSV) причиною захворювання нижніх дихальних шляхів у дітей у дітей до 6 місяців життя (пневмонії та бронхіоліту). До ознак і симптомів пневмонії, викликаной даним збудником, слід віднести гарячку, кашель, ознаки стенозу верхніх дихальних шляхів, задишку, візінг [45-47].

У немовлячому віці невирішеною залишається проблема бронхіолітів, оскільки при поступленні до стаціонару дітей грудного віку з приводу інфекції нижніх дихальних шляхів найбільші утруднення викликає необхідність проведення диференціального діагнозу між бронхіолітом та пневмонією бактеріальної чи вірусної етіології. У багатьох випадках розрізнити дані захворювання тільки на підставі результатів клінічного обстеження і рентгенологічних даних не є можливим [48]. І хоча пневмонію у дітей грудного віку зазвичай викликають респіраторні віруси і рідше – бактерії, та доволі часто трапляється асоціація цих збудників, наразі залишається відкритим питання об'єктивізації обґрунтування призначення антибактеріальних препаратів з огляду на високий ризик небажаних наслідків при нераціональному лікуванні інфекцій нижніх дих. Рядом досліджень [49,50] показано, що у популяції госпіталізованих хворих на пневмонію використання загальновизнаних бактеріологічних і вірусологічних методів обстеження дало можливість

виявити інфекційного збудника у 60-88% випадків, а серед імунокомпетентних хворих грудного віку найбільш частим вірусним патогеном визначався RS вірус, рідше – віруси парагрипу I і II типів, аденовіруси і збудники грипу A і B. У цілому, вірусна інфекція у хворих на пневмонію підтверджується у 20-60% випадків [51].

Слід відмітити, що питома вага бактеріальних і вірусних збудників у розвитку пневмонії у дітей грудного віку багато в чому залежить від рівня охорони здоров'я в цілому і доступних практичній охороні здоров'я методів дослідження зокрема. Так, при використанні комплексу досліджень, що включав рентгенографію грудної клітки, посів крові та харкотиння на стерильність, а також трахеального аспірату легень, підтвердження бактеріальної природи пневмонії відбулося лише у 50% випадків. При орієнтації лише на посів крові хворих у стаціонарах із низьким рівнем обстеження підтвердження бактеріальної пневмонії відмічалось лише в 1% спостережень [52]. Таким чином, пошуки можливостей щодо об'єктивнішого підходу до виявлення бактеріального запального процесу респіраторної системи не втратили своєї актуальності. У цьому відношенні заслуговують на увагу дослідження вмісту С-реактивного протеїну (СРП) та гістохімічні показники функції нейтрофілів крові, ефект від використання яких у верифікації бактеріального запалення дихальних шляхів має безумовні перспективи.

Діагностика ПП на підставі клінічних симптомів пов'язана з істотними труднощами, оскільки в діагностиці має значення поєднання клінічних проявів [53]. Симптоми ПП малоспецифічні - вони можуть спостерігатися також і при ГРВІ та іншій респіраторній патології. Так, чутливість поєднання лихоманки, тахіпное, локального ослаблення дихання та дрібноміхурцевих вологих хрипів становить близько 94%. Характерні фізикальні симптоми (локально - вкорочення перкуторного звуку, ослаблене або бронхіальне дихання, крепітація або вологі хрипи) спостерігаються лише у 50-70% дітей із пневмонією, в той же час їх відсутність не виключає даної патології [54].

1.3. Параклінічні маркери пневмоній у дітей

Загальновідомо, що рентгенографія грудної клітки - надійний метод своєчасного підтвердження діагнозу пневмонії, який також дозволяє визначити обсяг ураження та наявність ускладнень. Водночас зміни на рентгенограмі не дозволяють визначити етіологію ПП. У рідкісних випадках, зазвичай у певних контингентів пацієнтів, можуть спостерігатися помилково негативні результати рентгенологічної діагностики пневмонії, які можуть бути зумовлені зневодненням, нейтропенією, ранньою стадією захворювання, тощо [55].

Точна та рання діагностика важлива для зниження смертності, пов'язаної з пневмонією. Клінічні ознаки неспецифічні, особливо у дітей молодшого віку, тому не існує єдиного тесту з високою специфічністю або чутливістю для діагностики пневмонії. Комп'ютерна томографія (КТ) грудної клітки може вважатися золотим стандартом радіологічної діагностики пневмонії, але вартість, доступність та радіаційне навантаження роблять її неможливим для рутинного використання [56].

Наразі рентгенографія грудної клітки (РГК) є основним методом візуалізації пневмонії та зазвичай використовується як еталонний стандарт для діагностики пневмонії [57]. Однак визнані деякі діагностичні та технічні обмеження РГК [58-60], і, за оцінками, приблизно половина населення світу не має доступу до засобів візуалізації [61].

У Комплексному довіднику Всесвітньої організації охорони здоров'я з питань дітей пневмонія у дітей віком від 2 до 59 місяців визначається як кашель та/або утруднене дихання, тахіпное або втягнення грудної клітки, тоді як важка пневмонія додатково включає одну або декілька загальних ознак небезпеки [62]. Візуалізація наразі не включена до обов'язкового компонента початкового лікування пневмонії, але РГК рекомендується дітям, які не реагують належним чином на медикаментозне лікування. Міжнародні рекомендації послідовно радять не використовувати РГК при нетяжкій пневмонії, але рекомендації щодо тяжкої пневмонії сильно різняться [63].

Ультразвукове дослідження легень (УЗДЛ) використовується для виявлення ускладнень пневмонії, таких як плевральний випіт [64], і все частіше оцінюється як інструмент візуалізації в діагностиці та лікуванні пневмонії у

дітей [65-67]. Ультразвукове дослідження не містить випромінювання, є портативним, недорогим і може проводитися кваліфікованим клініцистом біля ліжка хворого. Ці властивості роблять його привабливим інструментом для умов з обмеженими ресурсами.

У п'яти дослідженнях [68-70] досліджували роль рентгенографії грудної клітки в діагностиці пневмоній у дітей. Клінічні та рентгенологічні визначення пневмонії значно відрізнялися в різних дослідженнях. Єдиним стандартизованим форматом інтерпретації рентгенографії грудної клітки було використання критеріїв первинної моделі пневмонії за BOOЗ [71], що було поширеним явищем у клінічних дослідженнях.

Загалом, тяжкість пневмонії згідно з визначенням BOOЗ (2005) погано корелювала з рентгенологічним діагнозом пневмонії [72]. У багатоцентровому дослідженні з Індії ($n = 524$) було виявлено, що аускультация перевершує рентгенографію грудної клітки для диференціації пневмонії від інших респіраторних захворювань, використовуючи остаточний діагноз педіатра як еталонний стандарт [73].

Нормальна рентгенографія грудної клітки часто спостерігалася (24%-72%) у дітей з тяжкою пневмонією, визначеною BOOЗ [74]. Дослідження етіології пневмонії для здоров'я дітей (PERCH) [75] оцінювало ймовірність того, що дитина з тяжкою пневмонією за визначенням BOOЗ (2005), та нормальною рентгенографією грудної клітки справді має пневмонію, на основі наявності двох або більше додаткових ознак пневмонії, та повідомляло, що пневмонія була «ймовірним діагнозом» у 52% цих дітей. Немовлята (віком <12 місяців) мали найвищу частку нормальних рентгенографій грудної клітки, можливо, через те, що в цій віковій групі більше випадків бронхіоліту.

Альвеоларні помутніння та плевральний випіт були пов'язані з виділенням пневмокока в крові або плевральній культурі ($P < 0,001$). Дослідження 209 дітей у Бразилії виявило зв'язок між нормальною РГК та передбачуваною вірусною пневмонією, а також аномальною РГК та передбачуваною бактеріальною пневмонією; однак, визначення бактеріальної

або вірусної етіології лише на РГК призведе до неправильної класифікації 30%-50% випадків [76].

П'ять досліджень з країн Африки та Азії, що охопили 20 754 дітей з тяжкою пневмонією, виявили, що рентгенографічно щільна консолідація при першому зверненні була пов'язана з вищим рівнем летальності протягом одного місяця після госпіталізації [77] . У двох з цих досліджень сила зв'язку зменшилася після багатовимірного аналізу [78,79]. Дослідження PERCH показало, що рентгенограми дітей, які померли, вдвічі частіше мали консолідацію легеневої тканини за критеріями ВООЗ (50% проти 24%) та рідше мали «інші інфільтрати» (18% проти 28%). Систематичний огляд (який також включав дослідження з країн з високим рівнем доходу) оцінював предиктори тяжкості пневмонії та виявив, що багаточасткові інфільтрати та помірні або великі плевральні випоти є предикторами смертності, поряд з кількома іншими факторами, такими як молодший вік та гіпоксемія [80].

Сукупна чутливість УЗДЛ для діагностики пневмонії була стабільно високою у всіх систематичних оглядах (діапазон = 93%-96,7%), тоді як сукупна специфічність була дещо нижчою (діапазон = 87%-96,1%). Порівняно з рентгенографією грудної клітки, УЗДЛ мав вищу чутливість у виявленні консолідації легень та високу негативну прогностичну цінність для пневмонії [80]. УЗДЛ дозволяв виявляти консолідацію розміром менше 0,5-1 см, яку часто неможливо розрізнити на рентгенографії грудної клітки та яка може не свідчити про справжню пневмонію. Як наслідок, специфічність УЗДЛ знижується при порівнянні з рентгенографією грудної клітки як еталонним стандартом. Одне дослідження, в якому проводилися КТ грудної клітки, рентгенографія грудної клітки та УЗДЛ, виявило високу відповідність між УЗДЛ та КТ грудної клітки у виявленні пневмонії (що визначається клінічним перебігом), коли рентгенографія грудної клітки була нормальною [81]. УЗДЛ був порівнянний з КТ за своєю здатністю виявляти та характеризувати плевральні випоти [82].

Мікробіологічна діагностика позалікарняної пневмонії (ПП), як і будь-якого іншого інфекційного процесу, включає ідентифікацію або виявлення

збудника та інформацію щодо найбільш відповідного лікування на основі досліджень чутливості *in vitro*, особливо для бактеріальних патогенів. Традиційно етіологія ПП встановлювалася за допомогою обмежених у часі досліджень та лабораторних методів, що обмежувалися бактеріальним посівом, імунологічними аналізами, заснованими на виявленні антитіл або антигенів, та, іноді, молекулярними методами, спрямованими на конкретні патогени, або лише з урахуванням обмеженої їх кількості [83]. Однак, рекомендації різних товариств не завжди рекомендують використовувати одні й ті ж методи та респіраторні зразки [84].

Застосування мікробіологічної діагностики при ПП обмежено об'єктивними причинами, тому в амбулаторних умовах вона практично не здійснюється. За даними окремих авторів мікробіологічна діагностика ПП проводиться лише в пацієнтів, які потребують госпіталізації та у разі неефективності стартової антибактеріальної терапії.

Суттєвим ускладненням у визначенні етіологічної ролі основних пневмотропних мікроорганізмів є їх приналежність до умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізують слизову оболонку верхніх дихальних шляхів. За даними науковців бактеріоскопія мазка мокротиння, пофарбованого за Грамом, та бактеріоскопія мазка плеврального ексудату, (з урахуванням цитологічних критеріїв) володіє низькою чутливістю тесту - 50-60%, при наявності показників специфічності тесту на рівні - 80%.

Бактеріологічний аналіз мазків з носо- та ротоглотки для етіологічної діагностики ПП малоінформативний через можливість наявності значної кількості хибнопозитивних та хибнонегативних результатів. А дослідження культури крові позитивні лише у 10-20% дітей із пневмонією [85].

Метод ПЛР дозволяють виявляти та ідентифікувати збудника ПП без виділення чистих культур, він характеризується високою діагностичною точністю та є особливо актуальним для виявлення атипових бактерій (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.) та респіраторних вірусів. Для аналізу використовуються мазки зі слизових оболонок, трахеальний аспірат, мокротиння, взірці крові. Чутливість тесту - 80%, специфічність - 80%.

Водночас можливі помилки результатів дослідження при неправильно зібраному матеріалі [86].

З мікробіологічної точки зору, збудники не були виявлені у високій частці пацієнтів з ПП (до 70%). Можливі причини, що можуть пояснити цю недостатню інформацію про етіологію ПП, можуть включати різноманітність респіраторних зразків, що використовуються з нижніх дихальних шляхів (мокротиння, бронхіальні аспірати, бронхоальвеолярні лаважи, зразки із захищених телескопічних катетерів тощо), труднощі в отриманні цих зразків, вплив використання антибіотиків перед забором зразків, низьку чутливість деяких діагностичних тестів та залучення вірусів, які не часто досліджувалися при ПП [87].

Ця традиційна картина могла змінитися завдяки поступовому впровадженню так званих синдромальних платформ або синдромальних панелей у лабораторній діагностиці ПП [88]. Вони, як правило, базуються на методах ПЛР у реальному часі, які включають відповідну кількість патогенів як мішеней (бактерії, віруси та/або грибки) та використання яких покращує ідентифікацію мікроорганізму, що викликає ПП, включаючи виявлення супутніх інфекцій та генів, пов'язаних з резистентністю до антимікробних засобів. Однак вони також ускладнюють інтерпретацію результатів, виявляючи мікроорганізми з сумнівною патогенністю, супутні інфекції та гени резистентності, які іноді не експресуються, з розбіжностями, виявленими в дослідженнях фенотипової чутливості.

Наразі рекомендується використовувати мультиплексну ПЛР-панель для виявлення епідемічних респіраторних вірусів у пацієнтів, госпіталізованих з ПП, щоб припинити антибактеріальне лікування у разі позитивного результату та відсутності ознак супутньої бактеріальної інфекції або клінічного погіршення.

У дослідженні, проведеному до пандемії COVID-19, Гілберт та ін. продемонстрували збільшення виявлення патогенів при ПП, як бактеріальних, так і вірусних, за допомогою синдромальних панелей у порівнянні з набором традиційних методів (66,4% проти 75,5% та 40,5% проти 60,9% відповідно)

[89]. Цікаво, що частка окремих класичних патогенів зменшилась (наприклад, *Streptococcus pneumoniae*), тоді як інші зросли - наприклад, *Haemophilus influenzae*, риновірус та вірус грипу. Це було підтверджено в опублікованому огляді, який показує, як впровадження різних методів з часом вплинуло на розуміння участі класичних патогенів у ПП. У цьому огляді підкреслюється зменшення ролі *S. pneumoniae* як основного збудника, з акцентом на інших, таких як *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, а також так звані атипові патогени та, що цікаво, коменсальні бактерії, які також визнані «нормальною респіраторною мікробіотою». Крім того, також досліджувався вплив COVID-19 на наявність патогенів при ПП.

Однак, хоча швидкі антигенні діагностичні тести на грип, респіраторно-синцитіальний вірус, метапневмовірус людини та *Streptococcus pneumoniae* демонструють високу специфічність (>80%), усі вони мають чутливість від 49% до 84%, що є неоптимальним. Тому, якщо результати позитивні, їх можна використовувати для підтвердження діагнозу, але негативні результати не є надійними через високий рівень хибнонегативних результатів. Молекулярні тести для виявлення всіх цих патогенів є точними діагностичними інструментами, але їх використання в позалікарняних закладах громадського догляду потребує вивчення. У пацієнтів, які звертаються до відділення невідкладної допомоги з підозрою на пневмонію, корисність рутинного мікробіологічного тестування для раціоналізації використання антибіотиків та покращення клінічних результатів є предметом дискусій. Серед пацієнтів, госпіталізованих з пневмонією, рівень позитивних посівів крові низький і коливається від 4,7 до 16%, а діагностична ефективність посівів мокротиння становить <50%. Щодо діагностики бактеріальних інфекцій, у дорослих з тяжкою пневмонією, які лікуються в умовах стаціонару, та у пацієнтів з пневмонією з ослабленим імунітетом рекомендується отримати посіви крові під час постановки діагнозу та провести попереднє лікування забарвленням за Грамом та посівом респіраторних секретів. Забарвлення за Грамом та посіви також рекомендуються пацієнтам, які емпірично лікуються від метицилін-

резистентного золотистого стафілокока (MRSA) або синьогнійної палички, тим, хто раніше був інфікований цими організмами, та пацієнтам, які раніше були госпіталізовані та отримували парентеральні антибіотики протягом останніх 90 днів. У цьому випадку скринінг мазків з носа на MRSA мав високу специфічність та негативну прогностичну цінність для виключення пневмонії, спричиненої MRSA [90].

Тести на сечовий антиген (UAT) для *S. pneumoniae* та *L. pneumophila* – це прості, неінвазивні, швидкі діагностичні тести без культурального дослідження, які виявляють антигени патогенів, що виділяються з сечею, і на які не впливає попереднє застосування антибіотиків. Вони демонструють високу специфічність (>90%) та помірну чутливість (<80%). Дані метааналізу [91] показали загальну чутливість 70% (95% ДІ 60–79%) та специфічність 83% (95% ДІ 63–93%).

Незважаючи на їхню потенційну корисність, чинні рекомендації Американського торакального товариства та Американського товариства інфекційних захворювань (ATS/IDSA) не рекомендують рутинне використання тестів на антиген у сечі, за винятком пацієнтів з тяжкою пневмонією, а також пацієнтів з епідеміологічними факторами ризику (як потенційний спалах) або якщо у пацієнта є гіпонатріємія, лихоманка, головний біль, діарея або нещодавня подорож. Показаннями для проведення UAT при *S. pneumoniae* є госпіталізація до відділення інтенсивної терапії, неефективність амбулаторної антибіотикотерапії, активне зловживання алкоголем, плевральний випіт, лейкопенія, хронічне захворювання печінки та аспленія.

Таким чином, незважаючи на чисельність методів диференціювання бактеріальної чи вірусної етіології пневмонії, гетерогенності клінічних проявів захворювання, що пов'язано з існуванням різних фенотипів, прогнозування тяжкості та особливостей перебігу пневмонії, оцінка потенційних результатів залишаються невирішеними у більшості випадків.

Враховуючи те, що загальновідомим патогенетичним механізмом пневмонії є запалення, вивчення ролі факторів системного запалення в якості маркерів оцінки тяжкості та прогнозу перебігу захворювання є надзвичайно

актуальним [13]. Найбільш відомим та вивченими запальними біомаркерами сьогодні вважається прокальцитонін, С-реактивний білок, інтерлейкіни -1,6,8, фактор некрозу пухлин, розчинний урокіназний плазміноген активатор, розчинний тромбомодулін, тощо [14]. Проте використання біомаркерів запалення додає мало інформації до клінічних та рентгенологічних даних, принаймні при використанні вищезазначених тестів самостійно. Серед традиційних біомаркерів прокальцитонін виявляється найбільш ефективним як в селекції бактеріальних випадків, так і в оцінці тяжкості захворювання [15]. Однак він не дає можливості остаточного розмежування бактеріальної чи вірусної етіології ПП та відповідно немає чіткого відокремлення прогнозування легких від тяжких випадків перебігу захворювання, що визначає необхідність подальших дослідження з цього питання [16].

Водночас дослідження вищезазначених маркерів запалення в рутинній практиці дільничого лікаря є обмеженим через їх високу вартість. Все вищезазначене зумовлює необхідність пошуку доступних маркерів, які могли б використовуватися як для оцінки несприятливого перебігу ПП, так і для визначення ризику виникнення ускладнень чи несприятливого прогнозу захворювання.

У клінічній практиці більш доступним методом є визначення маркерів запалення за вмістом циркулюючих гранулоцитів у периферичній крові. Проте відомо, що нейтрофіліоз може виникати як при бактеріальних, так і при деяких гострих вірусних інфекціях, лейкопенія - може реєструватися при вірусній інфекції або тяжкому сепсисі або лихоманці Q (*Coxiella burnetti*), лімфоцитоз – асоційований із *Bordetella pertussis*, тощо.

Повсякчас верифікація діагнозу гострої респіраторної патології (бронхіту, пневмонії тощо) та обґрунтування антибіотикотерапії нерідко базується на результатах параклінічного дослідження, а саме на маркерах гострої фази запалення (показниках лейкограми крові та вмісті С-реактивного протеїну тощо). При цьому лейкоцитоз з нейтрофілією та зсувом лейкоцитарної формули ліворуч (збільшення кількості молодих форм нейтрофілів відносно реферативної норми) вважаються ознакою більшості бактеріальних інфекцій, а

вірусна інфекція повсякчас асоціює з лімфоцитозом з або без відносної нейтропенії.

Низкою досліджень нейтрофіліоз сам по собі, або його поєднання зі зсувом лейкоцитарної формули ліворуч визначено предиктором бактеремії у дітей молодшого віку із лихоманкою [47], зокрема відмічена значуща пряма кореляція між частотою виявлення культури *Str. Pneumoniae* у крові із наявністю лейкоцитозу з підвищенням абсолютної кількості нейтрофілів в крові (Lee G.M., Harper M.B., 1998). Водночас, широке розповсюдження імунізації пневмококовою кон'югованою вакциною значно знизила частоту бактеремії, спричиненої даним мікроорганізмом, та, водночас, спричинило зменшення частоти значущого лейкоцитозу, який вважався типовою характеристикою пневмокової бактеремії [10,47,49]. При цьому показано, що маркери загального аналізу крові не володіють достатнім та адекватним рівнем чутливості та специфічності у відокремленні вірусної та бактеріальної інфекції [17,47,50].

Слід зазначити, що більшість досліджень, присвячених диференційній діагностиці етіології та тяжкості ПП, свідчать про те, що відокремити вірусну від бактеріальної пневмонії можливо лише за використання комбінації різноманітних клініко-параклінічних маркерів. При цьому показано, що запальні маркери крові (лейкоцитоз, швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ), рівні С-реактивного протеїну (СРП) та концентрація прокальцитоніну - ПКТ) володіють достатньою предикторною цінністю в діагностиці бактеріальних ПП лише за їх високих рівнів та, водночас, переважно при комплексному їх використанні [44,50,51]. Так, Корр М. та співавтори при аналізі 132 випадків ПП показали, що комбінація таких показників як СРП >80 мг/л, рівень лейкоцитів крові $>17 \times 10^9$ /л, ПКТ $>0,8$ мг/л та ШЗЕ >63 мм/год. володіла показником правдоподібності (likelihood ratio) 1,74 при специфічності та чутливості зазначених маркерів у верифікації пневмокової пневмонії 61% та 65% відповідно [44].

Водночас, більшість досліджень демонструє, що використання запальних маркерів крові (підвищення загальної кількості лейкоцитів, СРП, ПКТ, ШЗЕ)

має обмежену діагностичну цінність у верифікації бактеріальної етіології пневмонії та повинно розглядатися лише як додаткова інформація в обґрунтуванні антибактеріальної терапії [47,50-52]. Такі дані, зокрема, ґрунтуються на результатах досліджень, в яких показано, що застосування антибактеріальної терапії покращило перебіг ПП у 93% дітей, в яких рівень лейкоцитів крові був вищий за 20×10^9 /л, та лише у 50% пацієнтів, в яких абсолютна кількість лейкоцитів в крові не досягала 10×10^9 /л [52]. При цьому, більшість літературних джерел вказує на те, що лише значний рівень лейкоцитозу (вміст лейкоцитів крові $>15 \times 10^9$ /л) у переважній більшості випадків асоціює із бактеріальною інфекцією [11, 44, 47,50-52].

Слід відмітити, що численні дослідження останніх років спрямовані на вивчення ролі нейтрофільних лейкоцитів у розвитку та перебігу вірусних інфекцій [47,48,53]. У цілому, в результаті зазначених досліджень, відбувається зміна парадигми щодо ролі цих гранулоцитів у перебігу інфекцій, а саме їх здатності розпізнавати та знищувати переважно бактеріальні та грибові мікроорганізми [47,53,54]. Показано, що поліморфно-нуклеарні нейтрофіли є клітинами вродженої імунної відповіді, які першими рекрутуються до вогнища інфекційного процесу, як бактеріальної, так і грибової або вірусної етіології [53-56]. При цьому, перебіг вірусної інфекції нерідко асоціює не лише із нейтрофільним лейкоцитозом натомість класичного вірус-асоційованого лімфоцитозу, але й з підвищенням рівнем інших запальних маркерів крові (ШЗЕ, СРП тощо) [47,48,55-57].

Протягом останніх років запропоновано визначення так званих інтегрованих лейкоцитарних індексів за даними загального аналізу крові[17]. Найбільш відомими є *індекси інтоксикації*: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Л.Я.Кальф-Каліфом; лейкоцитарний індекс інтоксикації В.К.Островського (ЛІО); ядерний індекс інтоксикації Г.А.Даштоянца (ЯІ); загальний індекс ендогенної інтоксикації (ЗІІ); індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК); *індекси неспецифічної реактивності*: індекс співвідношення нейтрофілів та лейкоцитів (ІСНЛ); індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ); індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ);

індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ); *індекси активності запалення*: індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ (ІЛШОЕ); лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ), тощо.

Так, за даними [18] відзначено зростання ЛПІ та ІЗЛК у пацієнтів із гострим апендицитом, особливо за наявності ризику деструкцій. Водночас, на думку автора, лише комплексний підхід до інтерпретації лейкоцитарних індексів дозволить оцінити ступінь та прогноз тяжкості перебігу ендогенної інтоксикації та відповідно визначити обсяг лікувальних заходів.

Наведені дані узгоджуються з роботами [19], які вказують, що підвищення значень індексів ІЗЛК та ІСНЛ свідчить про активність хронічного запального процесу та активацію нейтрофілів крові, а підвищення ІЗЛК можна вважати непрямим критерієм тяжкості функціональних легеневих порушень при ХОЗЛ.

Рядом дослідників запропоновано визначення співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR або ІСНЛ) та тромбоцитів до співвідношення лімфоцитів (PLR) в якості показників системного запалення та інфекції [20]. NLR і PLR є лабораторними біомаркерами, які легко вимірюються, та характеризують природню та набуту імунну відповідь [21]. NLR більш точно відображає баланс між реакціями нейтрофілів та лімфоцитів та може бути виразніше пов'язаний із тяжкістю запальної реакції. Jager et al. [22] показали, що дослідження NLR, як маркера прогнозу перебігу ПП, виявився ефективнішим ніж дослідження С-реактивного білка та показника вмісту лейкоцитів в периферичній крові. Встановлено, що за наявності NLR на ранній стадії захворювання понад 10 ум.од. шанси летальності від пневмонії зростали у 29,7 разу.

Водночас, на думку інших авторів [23], дослідження відносного вмісту нейтрофільних гранулоцитів крові (їх підвищений /або знижений вміст) можуть бути кращими прогностичними маркерами при ПП, ніж визначення їх абсолютної кількості у крові. Ці параметри відображають змінену запальну реакцію з постійною активністю нейтрофілів, пов'язану з гіршим прогнозом перебігу захворювання. Висунута гіпотеза полягає в тому, що ця стійка запальна реакція, швидше, ніж гострий інфекційний процес, визначає середньостроковий прогноз еволюції пневмонії.

Окремі автори [24] запропонували не тільки визначення абсолютної та відносної кількості нейтрофільних гранулоцитів крові, але й оцінку інтегрального показника реактивної відповіді нейтрофілів як виразності ступеня та компенсації ендогенної інтоксикації.

У випадку бактеріальної інфекції підвищений NLR зазвичай відображає збільшення кількості нейтрофілів та зменшення кількості лімфоцитів, що свідчить про наявність тяжкої запальної реакції. Дослідження показали, що NLR тісно пов'язаний з прогнозом та смертністю пацієнтів з бактеріальною пневмонією. SII та SIRI - це показники, отримані шляхом підрахунку нейтрофілів, лімфоцитів, тромбоцитів або моноцитів, які можуть всебічно відображати запальний стан та імунну відповідь організму. Підвищення цих показників зазвичай пов'язане із загостренням запалення та тяжкістю захворювання. Водночас NMLR також може використовуватися як маркер запальної реакції при бактеріальній інфекції, що відображає імунну відповідь організму на інфекцію.

Порівняно з традиційними параметрами одноразового аналізу крові, ці нові похідні показники стану крові можуть динамічніше відображати запальний стан і менше залежать від віку, статі та інших факторів. Порівняно з IL-6, PCT, hsCRP та іншими біологічними показниками, вони мають переваги дешевизни, швидкості та простоти отримання, що більше підходить для первинних лікарень і має вищу дослідницьку цінність.

Враховуючи вищенаведене все більше робіт підтверджують ідею моніторингу не тільки початку запального процесу за показниками лейкоцитарних індексів крові, але й прогнозування летальності пневмонії в короткостроковому та/або довгостроковому аспектах.

На основі вищевикладеного, можна стверджувати, що і дотепер існують певні труднощі, які виникають у процесі діагностики, лікування та визначення прогнозу тяжкості пневмонічного процесу у дитячому віці, зумовлені тим, що при поступленні їх до стаціонару звичайно відсутні інформативні діагностичні критерії, які можна достовірно використовувати для диференціального діагнозу їх з вірусною інфекцією нижніх дихальних шляхів, а також тим, що педіатр не

може чітко оцінити прогноз захворювання і можливу ефективність його лікування.

Індекс системного імунного запалення (SII) – це новий показник, що відображає запалення та імунний баланс в організмі, отриманий шляхом інтеграції кількості нейтрофілів, лімфоцитів та тромбоцитів. Порівняно з НЛС та ТЛС, SII може краще відображати рівень запалення. Було доведено, що SII пов'язаний з тяжкістю та прогнозом злоякісних пухлин і багатьох запальних захворювань, таких як сепсис, COVID-19 тощо.

Раннє виявлення тяжкої позалякарняної пневмонії (ТПП) корисне для лікарів-клініцистів, щоб вони могли вчасно втрутитися та покращити прогноз пацієнтів. Запальні фактори є ключовими показниками для оцінки виникнення та розвитку пневмонії та тісно пов'язані з прогнозом пацієнта. Хоча численні дослідження підтвердили, що СРБ, ЛДГ та D-димер можна використовувати як показники для прогнозування тяжкості ПП, візуалізація грудної клітки також використовується для оцінки тяжкості легневих інфекцій. Однак у клінічній практиці у деяких дітей із ТПП немає очевидних відхилень на ранніх стадіях візуалізації грудної клітки, а амбулаторні пацієнти зазвичай лише перевіряють кров на рутинних аналізах. SII - це запальний індекс, який можна отримати виключно на основі кількості нейтрофілів, лімфоцитів та тромбоцитів. Він може відображати різні стани запальної та імунної відповіді в організмі, і відіграє важливу роль у виникненні та розвитку ТПП. Результати показали, що SII може бути використаний для прогнозування тяжкості МРР з кращою точністю прогнозування, чутливістю та специфічністю, ніж PLR, NLR та SIRI.

Більшість випадків ТПП особливо атипових пневмоній виникають протягом тижня після перебігу захворювання, а його складний патогенез досі незрозумілий. Зазвичай це поєднання кількох факторів, тісно пов'язаних з прямим пошкодженням МП та порушенням імунної відповіді організму. Після інфекції МП порушуються вроджені та адаптивні імунні функції організму, що призводить до надмірних запальних реакцій у легенях та в усьому організмі. Цитокіни та хемокіни, що вивільняються організмом, викликають каскадний ефект посилення запалення, викликаючи дисбаланс нейтрофілів, лімфоцитів та

тромбоцитів у периферичній крові пацієнта, що зрештою призводить до полісистемного пошкодження як всередині, так і зовні легень. Підвищення SII в першу чергу є результатом підвищеного рівня нейтрофілів та тромбоцитів, а також зниження рівня лімфоцитів. Нейтрофіли є ключем до прогресування пневмонії.

Результати скоригованого багатовимірною логістичного регресійного аналізу показали, що SII, NLR та SIRI були незалежними факторами ризику для прогнозування тяжкості MPP, що вказує на те, що серед чотирьох запальних показників SII, NLR та SIRI мали кращу прогностичну здатність для SMPP. Тому пацієнти з MPP повинні оцінювати значення NLR, SII та SIRI при госпіталізації, щоб визначити раннє посилення протизапальної та протиінфекційної терапії та покращити прогноз пацієнтів.

За даними окремих досліджень встановлено сильний кореляційний зв'язок між SII та CPIS, що вказує на те, що чим вище значення SII госпіталізованих пацієнтів з ТПП, тим важча легенева інфекція.

Враховуючи наведене вище, пошук простих та інформативних маркерів тяжкості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей, які є доступними в загальній практиці є актуальним завданням сучасної педіатричної науки.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Загальна характеристика хворих

Для досягнення поставленої мети методом простої випадкової вибірки сформована когорта з 74 дитини, що хворіли на позагоспітальну пневмонію, які одержували стаціонарне лікування в ОКНП «ЧОДКЛ» У всіх дітей на підставі результатів гемограми периферичної крові визначали індекс системної запальної відповіді (SIRI).

Залежно від показника SIRI сформовані 2 клінічні групи. Першу (I) групу склали 30 дітей, які хворіють на позалікарняну пневмонію та в яких SIRI дорівнював $\geq 1,9$ ум.од., до II групи увійшли 44 дитини, хворих на ПП із показниками SIRI $<1,9$ ум.од.

У таблиці 2.1 наведена загальна характеристика клінічних груп порівняння. Отримані дані дають підстави вважати, що за основними клінічними характеристиками групи порівняння були співставимі.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи	Кількість хворих	Вік, роки	Хлопчики, %	Сільські мешканці, %
I група	30	$7,8 \pm 1,6$	$57,2 \pm 3,6$	$64,3 \pm 3,6$
II група	44	$6,8 \pm 1,1$	$59,1 \pm 2,2$	$61,4 \pm 2,8$
P		$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Примітка: p – критерій вірогідності за Ст'юdentом

Відсутність вірогідних відмінностей за статтю, віком, тривалістю захворювання, місцем проживання свідчила про коректно сформовані клінічні групи порівняння.

2.2. Методи дослідження.

У роботі використана класифікація позалікарняних пневмоній згідно протоколу діагностики та лікування пневмоній у дітей, затвердженого МОЗ України (№ 1380 від 02.08.2022р.), а також відповідно до міжнародних рекомендацій щодо діагностики та лікування пневмоній у дітей. Оцінку тяжкості пневмонії при госпіталізації проводили за шкалою PSI (Pneumonia Severity Index). В подальшому динамічну оцінку тяжкості хворих на ПП проводили за власноруч

розробленою констеляційною шкалою динамічної оцінки тяжкості порушення загального стану при пневмонії (додаток А). Оцінку інтенсивності кашлю проводили за вербальною дескриптивною шкалою оцінки кашлю (додаток Б).

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, типової клінічної картини захворювання, лабораторного обстеження (клінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові, імунологічного дослідження), бактеріологічного дослідження мазків із зіву, носу, мокротиння, рентгенологічного дослідження. Гематологічне обстеження проводилось з використанням гематологічного аналізатора ABX Micros 60 (Франція; визначає 18 параметрів крові), який здійснював автоматизований підрахунок у венозній крові хворих кількості лейкоцитів (WBC), абсолютної та відносної кількості лімфоцитів (LYM ABS, LYM %), моноцитів (MON ABS, MON %), гранулоцитів (GRA ABS, GRA %), що включали сумарну кількість нейтрофілів, еозинофілів, базофілів.

Індекс системної запальної відповіді (SIRI, **Systemic Inflammation Response Index**) — це біомаркер, який використовується для оцінки запального статусу організму, особливо в онкології, кардіології та інших сферах. Його розраховують за формулою:

Формула SIRI: $SIRI = N \times M / L$ (формула 2.1)

де:

- **N** — абсолютна кількість нейтрофілів (на мкл),
- **M** — абсолютна кількість моноцитів (на мкл),
- **L** — абсолютна кількість лімфоцитів (на мкл).

Значення показника у здорових людей, за даними літературних джерел, в середньому становить від $1,12 \pm 0,79$ ум. од.

Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ) розраховували за формулою:

$$ЛІГ = (LYM \% \times 10) / (MON \% + GRA \%), \text{ (формула 2.2)}$$

де LYM % (lymphocytes) – відсотковий вміст лімфоцитів у лейкоцитарній формулі;

MON % (monocytes) – відсотковий вміст моноцитів у лейкоцитарній формулі;

GRA % (granulocytes) – відсотковий вміст гранулоцитів у лейкоцитарній формулі (сума відсоткового вмісту юних, паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, базофілів).

В нормі в середньому становить $(4,56 \pm 0,37)$ ум. од.

Лейкоцитарний індекс, або індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ) розраховували за формулою:

$$N / L_i, \text{ (формула 3.3)}$$

Де Н – відносний вміст нейтрофільних гранулоцитів крові, %;

Лі – відносний вміст лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, %

У фізіологічних умовах норма становить $2,47 \pm 0,65$ ум.од.

Індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН) розраховували за формулою:

$$\text{ІРВН} = (\text{Мі} + \text{Ю} + 1) \times \text{П} \times \text{С} / (\text{Лі} + \text{Б} + \text{Мо}) \times \text{Е}, \text{ (формула 3.4)}$$

Де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %;

Ю – відносний вміст юних незрілих нейтрофілів крові, %,

П – відносний вміст паличко ядерних нейтрофілів крові, %,

С – відносний вміст сегментоядерних гранулоцитів крові, %,

Лі – відносний вміст лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, %,

Б – відносний вміст базофілів крові, %,

Мо – відносний вміст моноцитів периферичної крові, %,

Е – відносний вміст еозинофілів гранулоцитів крові, %.

У фізіологічних умовах значення РВН становить 8,5–12,7.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Я. Я. Кальф-Каліфа розраховували за формулою:

$$\text{ЛІІ} = (4 \times \text{Мі} + 3 \times \text{Ю} + 2 \times \text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1) / (\text{Лі} + \text{Мо}) \times (\text{Е} + 1), \text{ (формула 3.5)}$$

де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %,

Ю – відносний вміст юних нейтрофілів (або метамієлоцити),

П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %,

С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %,

Пл – відносний вміст плазмоцитів периферичної крові, %,

Мо – відносний вміст моноцитів крові, %,

Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %,

Е – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %.

За нормальні значення приймають показник ЛІІ до 1,0 ум. од. (0,3–1,5 ум. од.).

2.3.Методи статистичного аналізу

Дослідження проведене у паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом простої вибірки, методом „випадок-контроль”, із дотриманням основних вимог до нього. Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп’ютерних пакетів “STATISTICA” StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп’ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівня значущості „Р”, „Рф” (методом кутового перетворення Фішера) та $R_{\text{ТМФ}}$ (точним методом Фішера). Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (М), стандартну похибку (m), максимальне та мінімальне значення.

При оцінці вірогідності різниці показників вираховували коефіцієнт Ст'юдента (t). Наявність та напрямок зв'язку між незалежною змінною та залежною змінною з обчислення коефіцієнту кореляції (r) визначали за допомогою кореляційного аналізу.

Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СТ), передбачувану цінність позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦНР) результату. Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів (95% ДІ)

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дослідження проводилося відповідно до принципів біомедичної етики та з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людей», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013), ICH GCP (1997), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986), наказів Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012. Це включало дотримання концепції інформованої згоди, врахування переваг над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до особистості як особистості, а також інших етичних принципів щодо людей, які є об'єктами дослідження. Робота проводилася на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (завідувач – професор О.К. Колоскова) Буковинського державного медичного університету. Дослідження проводилося на базі ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня»

РОЗДІЛ 3.

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ КРОВІ

3.1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей з урахуванням лейкоцитарних індексів крові.

Оскільки основною патогенетичною ланкою пневмонії у дітей є розвиток запалення, ми вважали за доцільне оцінити особливості перебігу позалікарняної пневмонії у дітей, враховуючи активність запального процесу, та, відповідно, різні показники інтоксикаційних лейкоцитарних індексів. Було проведено дослідження клініко-анамнестичної характеристики ПП у дітей з урахуванням інтегрального показника – індексу системної запальної відповіді (SIRI).

Аналізуючи вікову структуру пацієнтів у групах спостереження, яка наведена в таблиці 3.1, було виявлено, що суттєвих відмінностей у віковому розподілі дітей з ПП не виявлено.

Таблиця 3.1.

Розподіл пацієнтів (%), хворих на позалікарняну пневмонію залежно від віку

Клінічні групи	Вік		
	До 3-х років	Від 3 до 6 років	Старше 6 років
I група	35,7	14,3	50,0
II група	31,8	22,7	45,5
p	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: p- критерій вірогідності за Сть'юдентом

Таким чином, майже третина обстежених пацієнтів – це діти раннього віку, а половина пацієнтів обох клінічних груп – шкільного віку. Отримані результати певною мірою суперечать літературним даним щодо поширеності частки пацієнтів раннього та дошкільного віку серед пацієнтів з ПП, і водночас пов'язані зі специфікою роботи відділення ОКНП «ЧОДКЛ».

Вивчення анамнезу життя пацієнтів груп порівняння не виявило суттєвої різниці в особливостях вигодовування на першому році життя та проявах atopії

в ранньому віці. Так, 46,4% пацієнтів I клінічної групи та 27,3% ($p > 0,05$) представників II клінічної групи перебували на штучному вигодовуванні.

Прояви атопії в ранньому віці визначалися лише у 17,8% та 18,2% ($p > 0,05$) пацієнтів I та II груп спостереження відповідно. Середня вага дітей у групах спостереження при народженні також не відрізнялася та дорівнювала: у I клінічній групі - $3400 \pm 0,760$ г, а у II групі - $3360 \pm 0,720$ г ($p > 0,05$) відповідно.

Обтяжений спадковий алергічний анамнез спостерігався у 14,3% пацієнтів I групи та у 9,1% ($p > 0,05$) пацієнтів II групи. У 14,3% пацієнтів I та 9,1% пацієнтів II клінічної групи були ознаки цукрового діабету в родині.

Ознаки гострих респіраторних вірусних захворювань на догоспітальному етапі спостерігалися у 78,6% дітей I групи та у 86,3% ($p > 0,05$) представників II групи.

Прояви гострого синуситу зустрічалися майже вдвічі частіше у дітей II клінічної групи (50,0%) порівняно з представниками I клінічної групи – 21,4% ($p < 0,05$). Відносний ризик розвитку гострих бактеріальних уражень у вигляді синуситу у пацієнтів II групи порівняно з представниками I клінічної групи становив – 2,3 [95% ДІ: 1,8–3,1], при співвідношенні шансів – 3,7 [95% ДІ: 2,0–6,9].

Клінічна оцінка особливостей перебігу ПП у дітей груп спостереження (рис. 3.1.) дозволила встановити, що серед пацієнтів I клінічної групи значно частіше переважали пацієнти з вогнищево-зливною формою ПП (14,3%) порівняно з пацієнтами II клінічної групи – 4,5% ($p < 0,05$) та сегментарними пневмоніями – 21,4% та 9,1% ($p < 0,05$) серед представників I та II груп відповідно. Частота реєстрації вогнищевих пневмоній у пацієнтів груп спостереження не відрізнялася, їхня частка становила 64,3% та 86,4% ($p > 0,05$) у I та II клінічних групах відповідно.

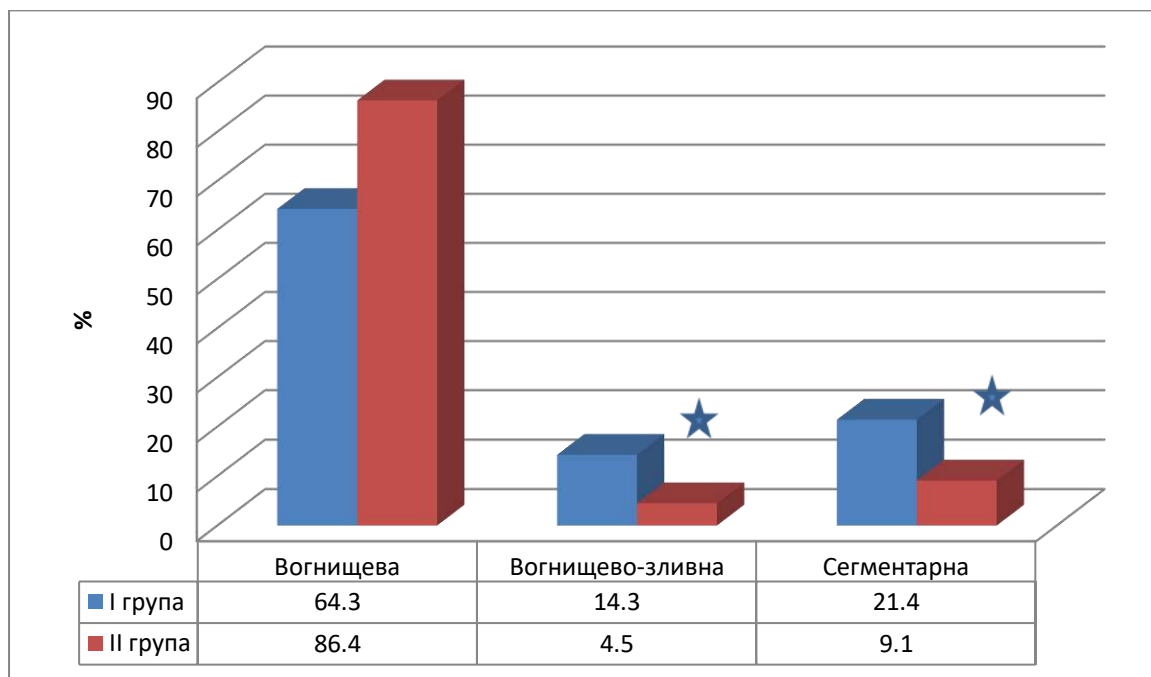


Рис.3.1 Частота розподілу пацієнтів груп порівняння з врахуванням клініко-рентгенологічних форм захворювання.

Примітка: ★ - $p < 0,05$

Оцінюючи тяжкість пневмонії за шкалою PSI (Pneumonia Severity Index), ми не виявили суттєвих відмінностей у тяжкості пневмонії у дітей груп спостереження, яка у пацієнтів I та II клінічних груп становила $78,5 \pm 1,8$ та $78,2 \pm 1,6$ ($p > 0,05$) балів відповідно. Водночас, частка дітей, у яких індекс тяжкості пневмонії (PSI) на 1-й день госпіталізації був вищим за 78 балів, серед пацієнтів I групи була вдвічі вищою (42,9%), ніж серед представників II клінічної групи (22,8%; $p < 0,05$). Показники ризику реєстрації PSI > 78 балів на початку стаціонарного лікування у пацієнтів з позалікарняною пневмонією за наявності вираженого SIRI > 1,9 у.о. дорівнювали: відносний ризик – 1,5 [95% ДІ: 1,0-2,3] при співвідношенні шансів – 2,5 [95% ДІ: 1,4-4,7].

Індекс тяжкості пневмонії у пацієнтів I клінічної групи суттєво корелював з віком пацієнтів ($r = 0,8$, $p < 0,05$) та тривалістю лихоманки ($r = 0,9$, $p < 0,05$). Водночас у дітей II клінічної групи було встановлено суттєві прямі кореляції між індексом тяжкості пневмонії та інтенсивністю кашлю ($r = 0,9$, $p < 0,05$) та рентгенологічними змінами в легенях ($r = 0,6$, $p < 0,05$).

Далі ми оцінили стан пацієнтів за допомогою шкали констеляцій для динамічної оцінки ступеня порушення загального стану при пневмонії (результати представлені на рис. 3.2), яку ми розробили самостійно.

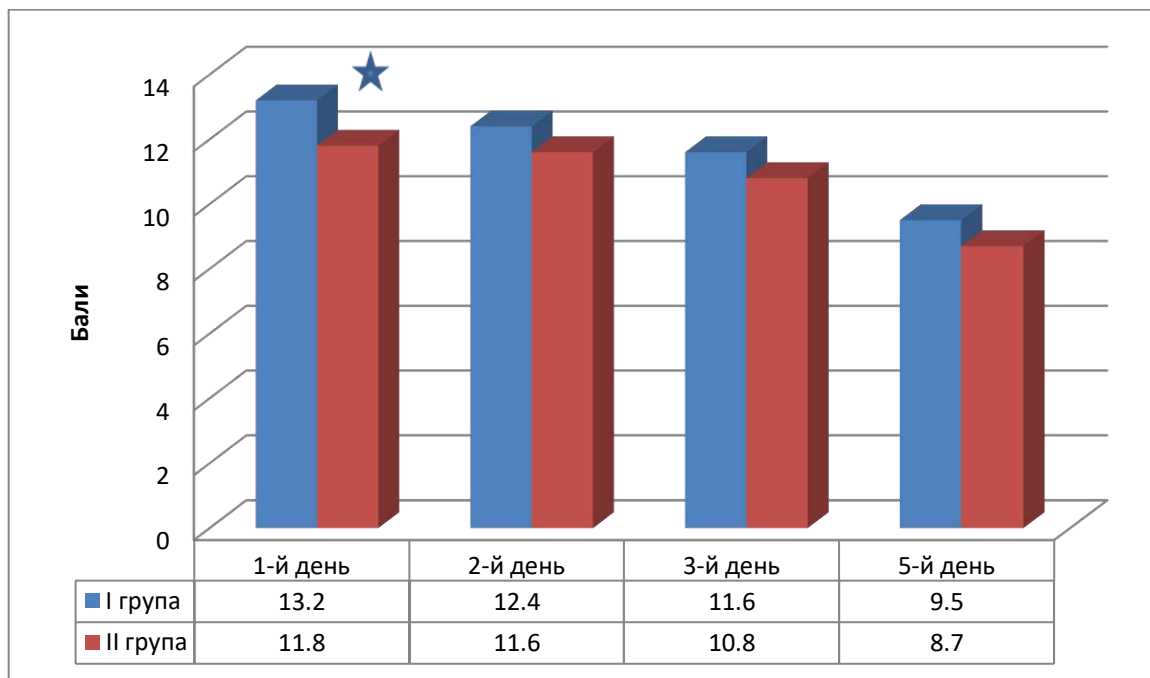


Рис.3.2 Динамічна оцінка тяжкості порушення загального стану пацієнтів груп спостереження під час перебування в стаціонарі.

Примітка: ★ - $p < 0,05$

Отримані дані показали, що загальний стан пацієнтів був значно важчим у пацієнтів I клінічної групи порівняно з представниками II групи.

Чіткі ознаки інтоксикації разом із підвищенням температури тіла вище $38,5^{\circ}\text{C}$ були зафіксовані у 50% пацієнтів II групи та лише у 36,4% ($p > 0,05$) представників I групи. Субфебрильна температура ($37,2-38,0^{\circ}\text{C}$) відзначалася у 42,8% пацієнтів I групи та у 18,2% ($p < 0,05$) пацієнтів II групи. Фебрильна температура (понад $38,1^{\circ}\text{C}$) також частіше реєструвалася у пацієнтів II групи у 81,8% дітей та у 57,2% ($p < 0,05$) представників I клінічної групи (рис. 3.3).

У середньому тривалість лихоманки у пацієнтів I групи становила 4,9 дня, а у пацієнтів II групи – 4,1 дня ($p > 0,05$). Водночас, частка пацієнтів, у яких тривалість лихоманки була більше 4 днів серед пацієнтів I групи, становила 57,2%, а серед представників II групи – 36,4% ($p < 0,05$) відповідно. Таким

чином, незважаючи на відносно меншу частку пацієнтів I групи, які мають лихоманку, у них частіше відзначається тривала лихоманка.

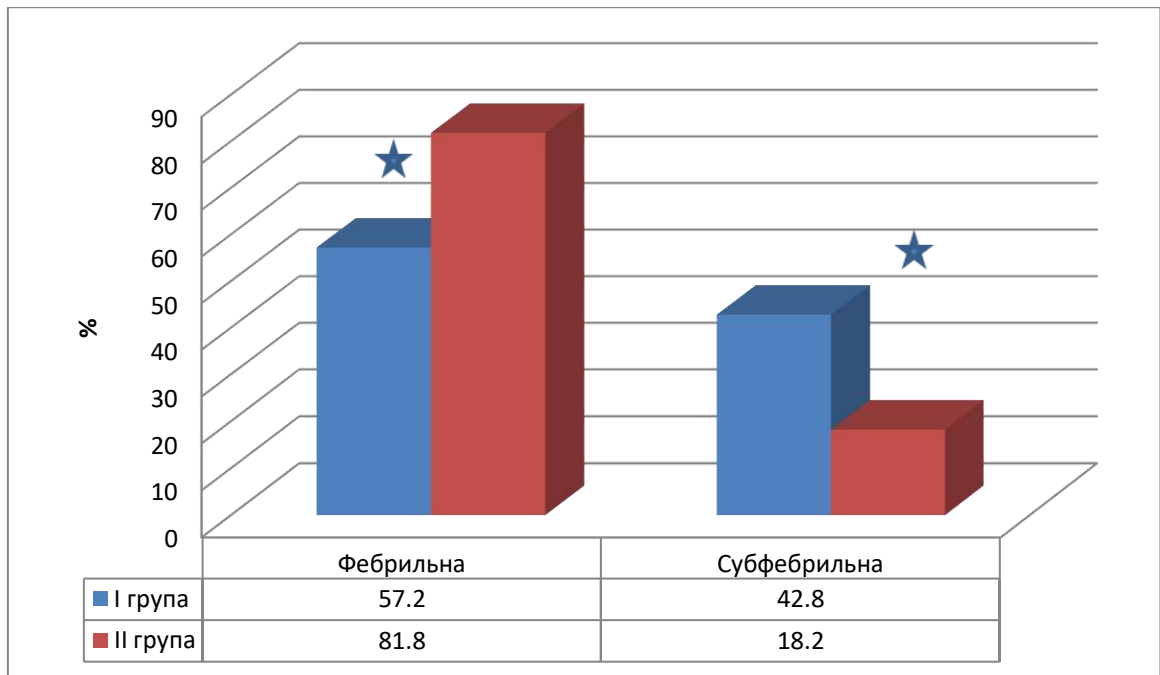


Рис.3.3. Характеристика лихоманки у дітей груп порівняння, хворих на позалікарняну пневмонію при госпіталізації.

Примітка: ★ - $p < 0,05$

Показники ризику реєстрації тривалої лихоманки ($38,5^{\circ}\text{C}$ більше 4 днів) у пацієнтів з позалікарняною пневмонією за наявності вираженої запальної реакції: $\text{SIRI} > 1,9$ умовних одиниць дорівнювали: відносний ризик - 1,5 [95% ДІ:1,1-2,1] при співвідношенні шансів 2,3 [95% ДІ:1,3-4,1].

При подальшому об'єктивному обстеженні було виявлено, що при надходженні до стаціонару 50,0% та 13,6% ($p < 0,05$) дітей I та II груп відповідно скаржилися на сухий кашель, а 50,0% та 86,4% ($p < 0,05$) пацієнтів I та II груп відповідно відзначали малопродуктивний кашель. Перкуторно у всіх хворих дітей визначалася притуплення звуку над ураженою ділянкою легень. Під час аускультатії у всіх пацієнтів вислуховувалися жорстке, іноді ослаблене дихання, в 50,0% та 13,6% ($p < 0,05$) дітей I та II груп під час госпіталізації відзначалися сухі хрипи, а у 42,8% та 72,7% ($p < 0,05$) пацієнтів I та II груп – вологі, дрібнопухирчасті, крепітуючі хрипи. У 7,2% пацієнтів I групи та 13,7% ($p > 0,05$) представників дітей II групи хрипи не прослуховувалися.

Оцінка фізикальних даних обстежених пацієнтів наведена на рис. 3.4.

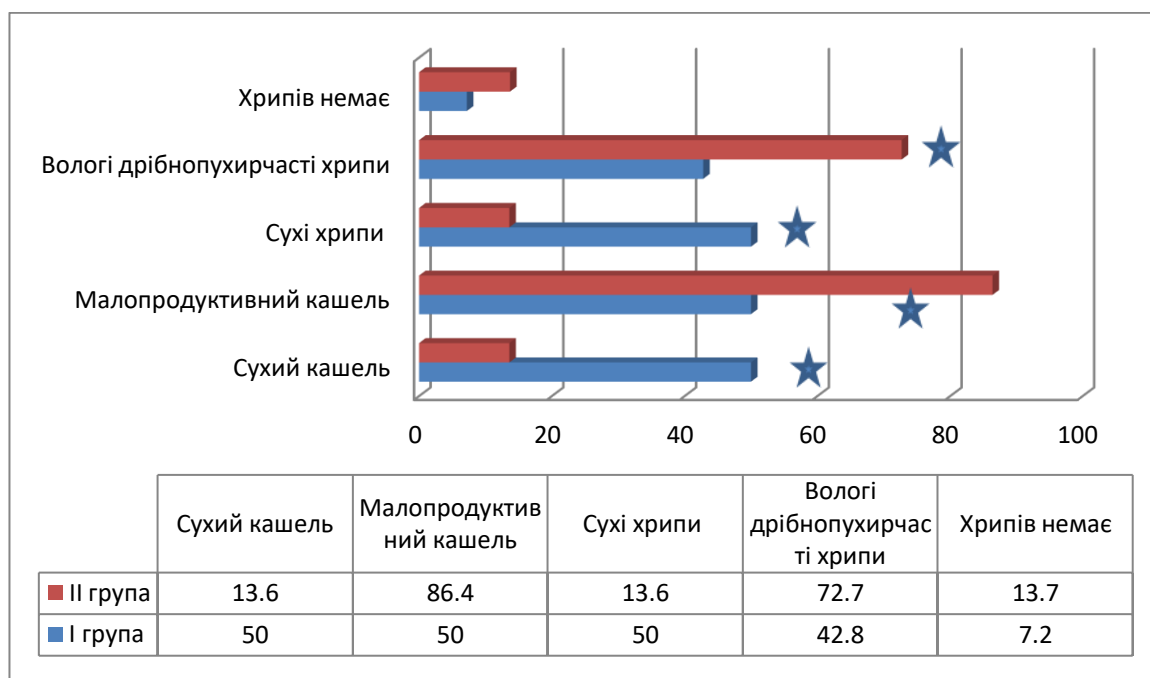


Рис.3.4. Характеристика результатів фізикального обстеження дітей груп порівняння, хворих на позалікарняну пневмонію.

Примітка: ★ - $p < 0,05$

При оцінці інтенсивності кашлю у пацієнтів груп спостереження за допомогою вербальної описової шкали кашлю (рис. 3.5.) під час стаціонарного лікування було виявлено, що у пацієнтів I групи, порівняно з представниками II клінічної групи, тривалий інтенсивний кашель зберігається майже до кінця стаціонарного лікування.

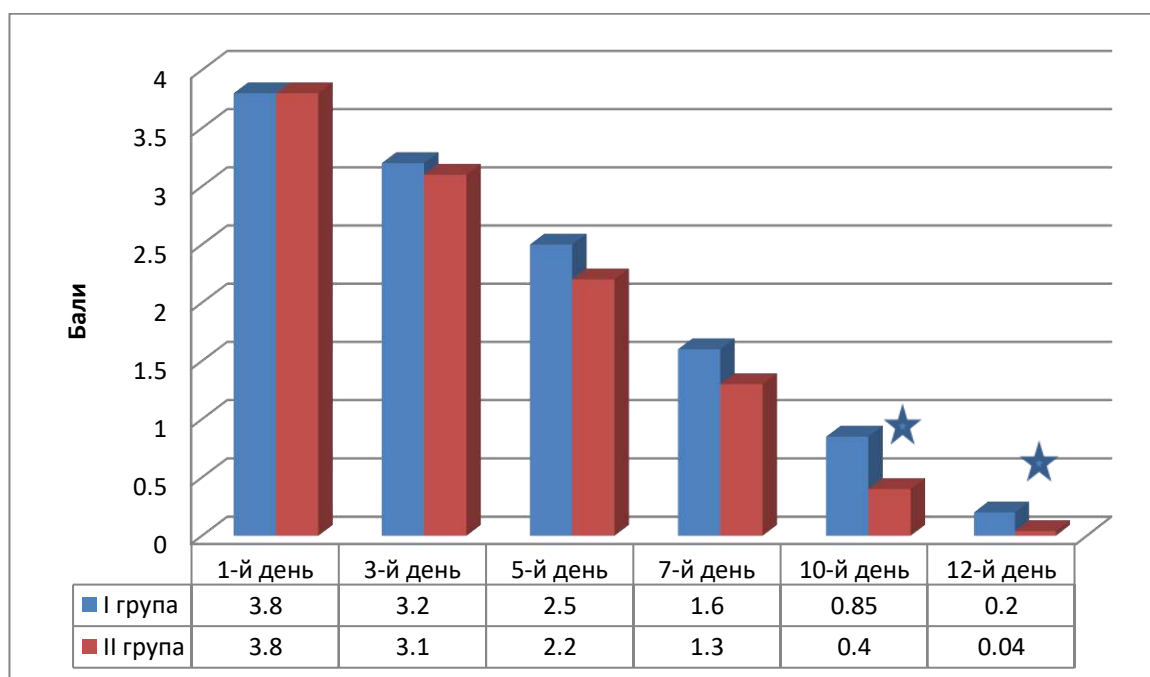


Рис.3.5. Результати динамічної оцінки інтенсивності кашлю (в балах) за вербальною дескриптивною шкалою у дітей груп спостереження

Примітка: ★ - $p < 0,05$

Слизисто-гнійне мокротиння було зареєстровано у 71,4% пацієнтів I групи та у 95,5% ($p > 0,05$) представників II групи, тоді як гнійне мокротиння було зареєстровано у 28,6% пацієнтів I групи та лише у 4,5% ($p < 0,05$) пацієнтів II групи.

Частота реєстрації дихальної недостатності у дітей наведена на рис.3.6.

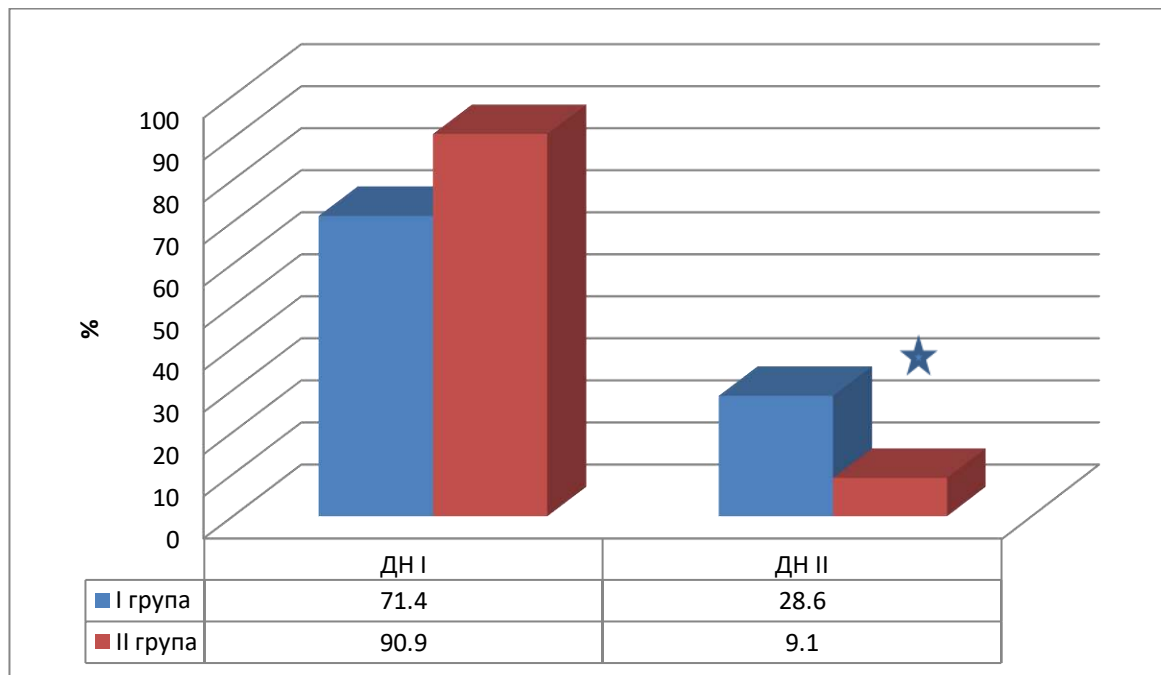


Рис.3.6. Частота реєстрації ознак дихальної недостатності у дітей груп порівняння

Примітка: ★ - $p < 0,05$

Ознаки дихальної недостатності I ступеня відзначалися у 71,4% дітей I групи та у 90,9% пацієнтів II групи. Водночас, дихальна недостатність II ступеня виникала втричі частіше у пацієнтів з вираженими ознаками запалення (28,6% пацієнтів I групи) та лише у 9,1% ($p < 0,05$) представників II клінічної групи.

Показниками ризику реєстрації вираженої дихальної недостатності II ступеня при позалікарняній пневмонії за наявності вираженого SIRS $> 1,9$

умовних одиниць були: відносний ризик – 1,7 [95% ДІ: 0,8–3,4] при співвідношенні шансів 4,0 [95% ДІ: 1,8–8,9].

Ексудативний плеврит зареєстровано у 14,2% представників І групи та у 4,5% ($p < 0,05$) представників ІІ групи. Водночас, у половини пацієнтів І групи (50%) клінічні особливості перебігу позалікарняної пневмонії включали ознаки бронхообструктивного синдрому, на відміну від пацієнтів ІІ клінічної групи, у яких прояви БОС виникли лише у 13,6% ($p < 0,05$) пацієнтів відповідно.

Показниками ризику наявності БОС у пацієнтів з позалікарняною пневмонією за наявності вираженого $SIRI > 1,9$ умовних одиниць були: відносний ризик – 2,1 [95% ДІ: 1,3–3,6] зі співвідношенням шансів 6,4 [95% ДІ: 3,2–12,7].

Супутні прояви у вигляді дрібних аномалій розвитку серця (пролапс клапанів) були зафіксовані у 28,6% пацієнтів І групи та у 9,0% ($p < 0,05$) представників ІІ групи.

Таким чином, перебіг ПП у дітей з вираженим індексом системної запальної відповіді ($SIRI > 1,9$ умовних одиниць) частіше асоціювався з наявністю оцінки тяжкості позалікарняної пневмонії > 78 балів за шкалою PSI, ознак вогнищево-зливної та сегментарної пневмонії на рентгенограмі, при цьому шанси на ймовірний тяжкий перебіг захворювання зростали у 2,5 рази. Представники І групи відзначали частіший розвиток ускладнень у вигляді ексудативного плевриту, що загалом збігається з даними літератури. Водночас, саме у цієї категорії пацієнтів, незважаючи на відносно меншу частку фебрильної лихоманки, вона мала триваліший перебіг, і у цих хворих частіше реєструвалися прояви бронхообструктивного синдрому.

На противагу цьому, у дітей з ПП та $SIRI < 1,9$ умовних одиниць частіше спостерігалися вогнищеві форми пневмонії, а гострий гнійний бактеріальний процес частіше локалізувався на рівні верхніх дихальних шляхів у вигляді гнійного синуситу.

3.2. Параклінічні особливості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей з урахуванням лейкоцитарних індексів крові.

Аналіз показників периферичної крові дозволив встановити, що у пацієнтів I клінічної групи, поряд зі значно вищими показниками активності запалення (вища загальна кількість лейкоцитів у крові та вищий відносний вміст нейтрофільних гранулоцитів у крові), спостерігалось зниження відносної кількості лімфоцитів та рівня гемоглобіну (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2

Показники гемограми периферійної крові в клінічних групах спостереження (M±m)

Клінічні групи	Еритроцити, Т/л	Гемоглобін, г/л	КП	Лейкоцити, Г/л	Еозинофіли, %	Нейтрофіли, %		Лімфоцити, %	Моноцити, %
						Паличкоядерні	Сегментоядерні		
I група (n=30)	4,0±0,4	122±2,6	0,91	12,6±0,5	2,7±0,7	12,3±0,8	55,5±2,5	18,9±2,4	3,5±0,3
II група (n=44)	4,2±0,5	132±3,1	0,92	8,9±0,34	3,8±0,9	8,9±0,7	37,0±2,6	45,5±2,6	4,5±0,4
p	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітка: p- критерій вірогідності за Ст'юдентом

Показники ризику анемії (вміст гемоглобіну <110 г/л) у пацієнтів з позалікарняною пневмонією за наявності вираженого SIRI >1,9 умовних одиниць становили: відносний ризик - 1,4 [95% ДІ: 0,9-2,8] з коефіцієнтом шансів 2,2 [95% ДІ: 1,1-4,5].

Ми також оцінювали інші лейкоцитарні показники у пацієнтів груп спостереження (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3.

Показники лейкоцитарних індексів крові в пацієнтів груп спостереження

Клінічні групи	Лейкоцитарні індекси, ум.од.			
	Індекс Кальф-	Індекс співвідношення	Індекс реактивної	Лімфоцитарно-гранулоцитарний

	Каліфа	нейтрофілів та лімфоцитів	відповіді нейтрофілів	індекс
I група (n=30)	16,4±3,2	4,1±1,1	62,6±29,5	2,4±0,3
II група (n=44)	5,6±1,1	0,8±0,1	3,9±0,9	8,8±0,7
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка: p- критерій вірогідності за Ст'юдентом

На основі отриманих даних було виявлено, що у пацієнтів I клінічної групи також спостерігалися значно вищі показники лейкоцитарної інтоксикації з переважанням нейтрофільної гранулоцитарної активності з вираженою нейтрофільною реактивною відповіддю, що свідчить про високий ступінь ендогенної токсемії з відносно нижчим відносним вмістом лімфоцитів крові. Водночас у пацієнтів II клінічної групи спостерігалися більш виражені ознаки зсуву лейкоцитарної формули праворуч, які супроводжувалися майже 4-кратним збільшенням лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу порівняно з представниками I групи.

Таким чином, виражена реактивна реакція під час розвитку запального процесу у пацієнтів I клінічної групи супроводжувалася частішим розвитком ускладнень у вигляді ексудативного плевриту за даними рентгенологічного дослідження (рис. 3.6) та більш поширеним ступенем ураження легеневої тканини у вигляді сегментарної та вогнищево-зливної пневмонії.

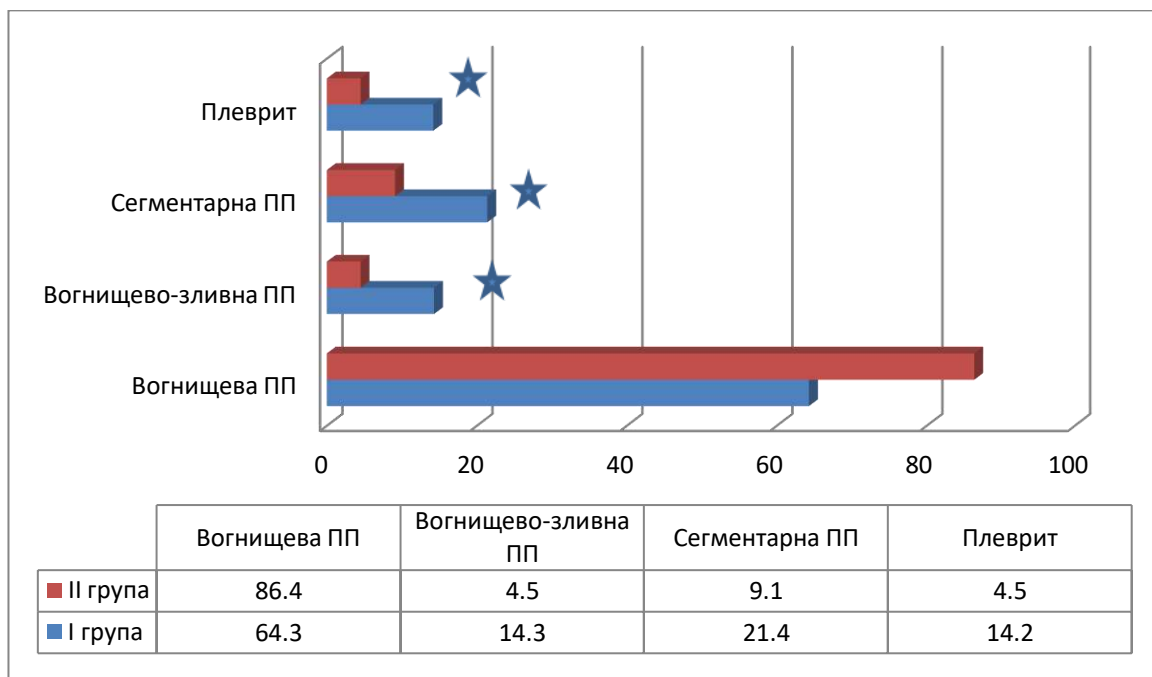


Рис.3.6 Частота реєстрації (%) рентгенологічних змін у пацієнтів груп порівняння

Примітка: ★ - $p < 0,05$

Показниками ризику розвитку ексудативного плевриту у пацієнтів з позалікарняною пневмонією за наявності вираженого SIRI $> 1,9$ умовних одиниць були: відносний ризик – 3,1 [95% ДІ: 2,3–4,2] зі співвідношенням шансів 3,4 [95% ДІ: 1,1–10,4].

РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ КРОВІ ЩОДО ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ.

Рання оцінка прогностичного ризику тяжкості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей та відповідне лікування є важливими для покращення прогнозу ПП. Індекс тяжкості пневмонії (PSI) [92] або CURB-65 широко використовуються для первинної оцінки, щоб допомогти лікарям приймати більш раціональні рішення щодо тяжкості та прогнозу ПП [93]. Однак ці традиційні системи оцінки тяжкості пневмонії не дають достатньо інформації для оцінки ранньої відповіді на лікування та їх складно виміряти у госпіталізованих пацієнтів з ПП.

Багато дослідників намагалися визначити прогностичну цінність запальних біомаркерів сироватки крові, таких як лейкоцити (WBC) та їх підтипи, С-реактивний білок (CRP) та прокальцитонін (PCT), інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, інтерферон-альфа та фактор некрозу пухлини, у пацієнтів з ПП. Хоча кількість лейкоцитів, CRP та PCT, виміряні при госпіталізації, були корисними для ранньої стратифікації ризику, їхня прогностична роль залишається суперечливою [7-10]. Крім того, деякі з цих маркерів мають обмеження, пов'язані з їх відносно високою вартістю та низькою доступністю, тому все ще існує потреба в простих, специфічних, легкодоступних та недорогих біомаркерах у пацієнтів з ПП.

Окрім того, кілька досліджень показали, що серійні вимірювання С-реактивного білка (СРБ) та прокальцитозолу (ПКТ) мають більшу прогностичну цінність, ніж одноразове тестування цих маркерів[51-53]. Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, яке являє собою абсолютну кількість нейтрофілів, поділену на абсолютну кількість лімфоцитів, є легкодоступним лабораторним маркером, який використовується для оцінки інфекційних захворювань [76]. Одноразове вимірювання цього співвідношення було продемонстровано як корисний маркер для оцінки тяжкості та прогнозування прогнозу пацієнтів з ПП.

Враховуючи вищезазначене, ми оцінили діагностичну цінність лейкоцитарних показників крові у прогнозуванні несприятливого перебігу пневмонії (PSI>80 балів), що потребує госпіталізації, та показників ризику тривалої ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ПП (таблиці 3.4 та 3.5).

Таблиця 3.4.

Діагностична цінність лейкоцитарних індексів крові щодо несприятливого перебігу позалікарняних пневмоній у дітей в пацієнтів І клінічної групи порівняно з представниками ІІ групи

Показники	Діагностична цінність, %			
	Чутливість	Специфічність	Передбачувана цінність позитивного результату	Передбачувана цінність негативного результату
Індекс Кальф-Каліфа>16 ум.од.	87,6	80,4	79	88
Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів>1,82 ум.од	88,8	81,8	80	90
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів >8,5 ум.од	90,1	83,5	82	91

Таблиця 3.5.

Показники ризику прогнозування несприятливого перебігу позалікарняних пневмоній у дітей в пацієнтів І клінічної групи порівняно з представниками ІІ клінічної групи

Показники	Показники ризику	
	Відносний ризик [95%ДІ]	Співвідношення шансів [95%ДІ]
Показники ризику розвитку ексудативного плевриту		
Індекс Кальф-Каліфа>16 ум.од.	4,8(2,3-8,9)	6,0 (3,9-14,4)
Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів>1,82 ум.од	8,0(4,3-11,9)	12,0 (6,9-25,4)
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів >8,5 ум.од	9,1(5,9-18,9)	26,0 (13,6-48,2)
Показники ризику тривалої та виразної інтоксикації		
Індекс Кальф-Каліфа>16 ум.од.	3,4(1,8-6,9)	4,2 (2,1-8,9)

Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів >1,82 ум.од	6,2(3,3-12,4)	11,2 (5,7-23,4)
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів >8,5 ум.од	7,2(3,9-14,9)	18,1 (9,6-36,2)

На основі отриманих даних було встановлено, що визначення індексів лейкоцитарної інтоксикації та індексів реактивної відповіді нейтрофілів є досить чутливим та специфічним тестом для прогнозування несприятливого перебігу ПП, що потребує стаціонарного лікування у дітей, з невеликою часткою хибнопозитивних та хибнонегативних результатів.

Таким чином, комплексний підхід до використання лейкоцитарних індексів дозволив оцінити прогноз несприятливого перебігу ПП у дітей груп порівняння, зокрема, шанси на тяжкість перебігу ендогенної інтоксикації та вираженість клінічних проявів запального процесу та розвитку ексудативного плевриту.

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми позалікарняних пневмоній у дітей безсумнівна, оскільки й наразі трапляються випадки дитячої смертності від позалікарняних пневмоній. Науковці продовжують пошук інформативних прогностичних маркерів тяжкого перебігу позалікарняних пневмоній у дітей. Одним з найдоступніших інформативних маркерів виразності системної запальної відповіді є гранулоцити периферичної крові. Так відомо, що кількість лейкоцитів у крові при інфекційних захворюваннях змінюється з часом. Лімфоцитопенія та нейтрофілія – це фізіологічні реакції вродженої імунної системи на системне запальне явище, особливо коли воно спричинене бактеріальною інфекцією. Лімфоцитопенія спричинена посиленням апоптозом та міграцією лімфоцитів у печінці, селезінці та ретикулоендотеліальній системі, а також перерозподілом лімфоцитів у лімфатичній системі [62-64]. Нейтрофілія – це протилежний стан під час системної запальної реакції, який пояснюється затримкою апоптозу та стимуляцією стовбурових клітин кількома факторами росту. Індекс лейкоцитів (ЛІ) інтегрує два підтипи лейкоцитів з протилежними реакціями щодо системного запалення. Відповідно, це співвідношення може бути потужнішим, ніж будь-який з параметрів окремо. Кілька досліджень показали, що лейкоцитарний індекс має більшу прогностичну силу, ніж традиційні маркери інфекції, такі як кількість лейкоцитів, кількість нейтрофілів та С-реактивний білок (СРБ) у дорослих пацієнтів з ПП [68-70]. Інше дослідження продемонструвало, що ЛІ покращує точність та чутливість PSI для прогнозування 30-денної смертності у дорослих пацієнтів з ПП [72]. На противагу цьому, у нещодавно опублікованому дослідженні [74] показник NLR не можна було порівняти з С-реактивним білком (СРБ) та прокальцитоніном (ПКТ) для діагностики або оцінки тяжкості пневмонії. Однак у цьому дослідженні оцінювалися пацієнти з внутрішньолікарняною пневмонією та аналізувалися рівні NLR, СРБ та ПКТ після вимірювання при надходженні до відділення інтенсивної терапії. Нещодавнє італійське дослідження показало, що у пацієнтів з COVID-19 спостерігалось значне зниження кількості лейкоцитів

при госпіталізації та відносно більше зниження кількості нейтрофілів, ніж кількості лімфоцитів, порівняно з пацієнтами з не-COVID-19 та ПП [23]. У цьому дослідженні автори стверджували, що кількість лейкоцитів може бути простим та швидким інструментом для оперативного діагностичного сортування COVID-19 у пацієнтів з ПП. Цей висновок свідчить про те, що може бути можливість використання значення NLR для раннього виявлення пацієнта з пневмонією COVID-19 під час спалаху COVID-19.

Наразі відомо про існування досліджень, які демонструють клінічну цінність серійного вимірювання ЛП для оцінки прогнозу та ранньої відповіді на лікування у госпіталізованих пацієнтів з ПП. Зокрема встановлено, що значення ЛП на 4-й день та додаткова зміна ЛП між днем госпіталізації та 4-м днем були найпотужнішими прогностичними біомаркерами запалення. Однак рівні ЛП, С-реактивного білка (СРБ) та прокальцитоніну (ПКТ), виміряні при госпіталізації, суттєво не відрізнялися між тими, хто вижив, та тими, хто не вижив, що свідчить про те, що початкові рівні не сприяють прогнозуванню смертності у госпіталізованих пацієнтів з НП. Цей висновок узгоджується з результатами нещодавніх досліджень, що оцінювали С-реактивний білок (СРБ) та прокальцитоніну як біомаркери. Го та співавтор. показали, що серійні рівні С-реактивного білка та прокальцитоніну, а не початкові рівні С-реактивного білка та прокальцитоніну, мали помірну прогностичну цінність для 30-денної смертності та початкової невдачі лікування у госпіталізованих пацієнтів з НП, тому динамічні зміни С-реактивного білка та прокальцитоніну можна використовувати для прогнозування прогнозу НП у госпіталізованому стаціонарі [83]. Інше подібне дослідження Іто та співавтор. також продемонструвало, що лише серійне вимірювання ПКТ було корисним для прогнозування 30-денної смертності та ранньої невдачі лікування у госпіталізованих пацієнтів з ПП [86]. Крім того, здатність прогнозувати 30-денну смертність покращилася завдяки поєднанню поступової зміни ПКТ та PSI. Однак та сама дослідницька група (Іто та ін.) повідомила про корисність початкового рівня С-реактивного білка (СРБ), продемонструвавши роль високого початкового рівня СРБ, а також поступової зміни ПКТ як

прогностичних змінних у пацієнтів з ПП [89]. Різні результати можна пояснити відмінностями в основних клінічних характеристиках пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Ми припускаємо, що короткий час життя нейтрофілів (близько 7 годин) та їх коротка стаціонарна кінетика можуть впливати на змінну прогностичну цінність нуклеотидного рестрикції (НЛР), виміряного при госпіталізації. Це явище вказує на різну прогностичну здатність НЛР, виміряного при госпіталізації, залежно від тривалості та тяжкості ПП на момент госпіталізації. Тому для оцінки прогнозу та ранньої відповіді на лікування необхідне серійне вимірювання ЛІ, а не одноразове. Поєднання поступової зміни ЛІ та PSI підвищує клінічну значущість дослідження. Тому серійне вимірювання ЛІ є важливим не лише для прогнозування прогнозу, але й для покращення прогностичної здатності PSI.

Окремі дослідження показали, що прогностична цінність ЛІ була більшою, ніж у С-реактивного білка (СРБ). С-реактивний білок гострої фази, що синтезується в печінці, але не є специфічним маркером інфекції. Однак С-реактивний білок має відстаючу фазу від лейкоцитів, і, як наслідок, ЛІ. Період напіввиведення СРБ становить приблизно 18–19 годин і є постійним за всіх захворювань, тому рівень СРБ у плазмі залежить від того, скільки його було вироблено, та коли, а не від того, як швидко він виводиться. Таким чином, значення СРБ знизиться до вихідного рівня приблизно через 3 дні після відновлення запальної реакції, індукованої ПП. Це означає, що ЛІ краще відображатиме зміну запальних реакцій, індукованих ПП, протягом короткого періоду часу (між днем госпіталізації та 4-м днем перебування в лікарні), ніж СРБ. Фактично, ЛІ на 4-й день стаціонарного лікування та додаткова зміна ЛІ були значущими предикторами 30-денної смертності, але СРБ на 4-й день лікування та додаткова зміна СРБ не відображали цього в наших аналізах. У кількох дослідженнях повідомлялося про суперечливі результати щодо ролі СРБ у прогнозуванні прогнозу ПП [90]. Серійна зміна, а не початкове вимірювання, мала вищу прогностичну цінність навіть у дослідженнях, що демонстрували прогностичну здатність СРБ [92]. Вимірювання ЛІ коштує менше, ніж вимірювання СРБ, тому для прогнозування прогнозу та оцінки

ранньої відповіді на лікування було б корисніше вимірювати ЛІ серійно, ніж СРБ.

Виходячи з вищезазначеного, а також на основі аналізу клінічних даних, ми виявили, що перебіг ПП у дітей з вираженою системною запальною реакцією ($SIRI > 1,9$ умовних одиниць) частіше пов'язувався з наявністю вогнищево-зливної та сегментарної пневмонії, при цьому шанси на ймовірний тяжкий перебіг захворювання зростали у 2,5 рази. Наявність виражених показників ендогенної інтоксикації крові збільшувала шанси розвитку ускладнень у вигляді ексудативного плевриту у 3,4 рази, що загалом збігається з даними літератури [27].

Кореляційний аналіз дозволив встановити, що індекс тяжкості пневмонії у пацієнтів І клінічної групи суттєво корелював з віком пацієнтів ($r = 0,8$, $p < 0,05$) та тривалістю лихоманки ($r = 0,9$, $p < 0,05$), що збігається з даними епідеміологічних досліджень щодо збільшення частки ПП, включаючи тяжкі випадки захворювання, у дітей старшого шкільного віку. Водночас, саме у цієї категорії пацієнтів, незважаючи на відносно меншу частку розвитку фебрильної лихоманки, яка має триваліший перебіг (відносний ризик – 1,5 [95% ДІ: 1,1–2,1] при співвідношенні шансів 2,3 [95% ДІ: 1,3–4,1]), були зафіксовані прояви бронхообструктивного синдрому та тяжкої дихальної недостатності, шанси розвитку яких збільшилися у 6,4 та 4,0 рази відповідно.

Оцінка клінічних симптомів та особливостей перебігу захворювання показала, що у пацієнтів з вираженим ступенем активності нейтрофільних гранулоцитів у крові спостерігався тривалий інтенсивний кашель майже до кінця стаціонарного лікування зі слизисто-гнійним мокротинням у 71,4% пацієнтів та гнійним – у 28,6% випадків відповідно.

Виявлені клінічні особливості супроводжувалися значно вищими показниками активності запалення (вищий загальний вміст лейкоцитів у крові та вищий відносний вміст нейтрофільних гранулоцитів у крові), зі зниженням відносної кількості лімфоцитів периферичної крові та показників гемоглобіну, як прояв гіпоксії в організмі дитини. Таким чином, отримані дані узгоджувалися з літературними даними про наявність зв'язку між ступенем

тяжкості лейкоцитарних показників інтоксикації з клінічними проявами захворювання. Саме у представників I клінічної групи виявлено найвищі показники лейкоцитарної інтоксикації та неспецифічної реактивності організму, що свідчило про інтенсивність проявів ендогенної інтоксикації. Відносно нижчі показники лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу, з одного боку, пов'язані з відсутністю змін цього показника на початку захворювання та недостатньою активацією клітинної ланки набутого імунітету під час запального процесу. Водночас, за даними інших авторів [19], цей показник найактивніше відображає активну фазу запалення у пацієнтів із хронічними захворюваннями легень.

У дітей із $SIRI < 1,9$ умовних одиниць частіше спостерігалися вогнищеві форми ПП, а при гострому гнійному бактеріальний процес частіше локалізувався на рівні верхніх дихальних шляхів у вигляді гнійного синуситу (відносний ризик – 2,3 [95% ДІ: 1,8-3,1], відношення шансів – 3,7 [95% ДІ: 2,0-6,9]). Незважаючи на відносно легкий перебіг захворювання, у 81,8% пацієнтів спостерігалася короточасна фебрильна лихоманка. А проведений кореляційний аналіз показав наявність достовірних прямих кореляцій індексу тяжкості пневмонії з інтенсивністю кашлю ($r=0,9$, $p<0,05$) та рентгенологічними змінами ($r=0,6$, $p<0,05$).

Оцінка маркерів запалення та інтоксикаційної активності у пацієнтів II клінічної групи продемонструвала низький вміст та реактивність нейтрофільних гранулоцитів у крові разом зі збільшенням лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу запалення.

Підсумовуючи вищесказане та оцінюючи діагностичну цінність лейкоцитарних індексів як прогностичних маркерів запалення у визначенні несприятливого перебігу захворювання та його прогнозу, слід зазначити, що їх використання є досить простим та зручним тестом, і характеризуються невеликою часткою хибнопозитивних та хибнонегативних результатів. Так, наявність асоціації $SIRI > 1,9$ умовних одиниць та індексу Кальфа-Каліфа > 16 умовних одиниць збільшувала шанси розвитку ексудативного плевриту в 6,0 разів, а за наявності неспецифічного індексу реактивності: індексу

нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення $> 1,82$ умовних одиниць та індексу реактивної відповіді нейтрофілів $> 8,5$ умовних одиниць, що свідчило про високий ступінь ендогенної інтоксикації, шанси розвитку ексудативного плевриту збільшувалися в 12-26 разів.

Враховуючи вищезазначене, на нашу думку, використання лейкоцитарних індексів крові може бути використано як простий та доступний показник несприятливого перебігу позалікарняної пневмонії у дітей.

ВИСНОВКИ

1. У дітей із виразною системною запальною відповіддю (індекс SIRI $>1,9$ ум.од.) частіше реєстрували вогнищево-зливні та сегментарні пневмонії, при цьому шанси вірогідно несприятливого перебігу хвороби зростали у 2,5 разу.
2. В пацієнтів за наявності індексу SIRI $>1,9$ ум.од. шанси розвитку бронхообструктивного синдрому та виразної дихальної недостатності зростали у 6,4 та 4,0 разу відповідно.
3. Шанси розвитку ексудативного плевриту у дітей із показниками індексу Кальф-Каліфа >16 ум.од. та індексу SIRI $>1,9$ ум.од. зростали у 6,0 разу, за наявності індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів $>1,82$ ум.од. та індексу SIRI $>1,9$ ум.од. – у 12 разу, за наявності індексу реактивної відповіді нейтрофілів $>8,5$ ум.од та індексу SIRI $>1,9$ ум.од. – у 26 разу.
4. Шанси реєстрації тривалої та виразної інтоксикації у дітей із показниками індексу Кальф-Каліфа >16 ум.од. та індексу SIRI $>1,9$ ум.од. зростали у 4,2 разу, за наявності індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів $>1,82$ ум.од. та індексу SIRI $>1,9$ ум.од. – у 11,2 разу, за наявності індексу реактивної відповіді нейтрофілів $>8,5$ ум.од. та індексу SIRI $>1,9$ ум.од. – у 18,1 разу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При надходженні на стаціонарне лікування дітей шкільного віку, хворих на позалікарняну пневмонію, доцільно визначати індекс системної запальної відповіді, та за умови його перевищення $1,9$ ум.од. розглядати питання про комбіновану стартову антибактеріальну терапію.

2. У дітей, хворих на позалікарняну пневмонію за наявності показників індексу Кальф-Каліфа >16 ум.од. та індексу SIRI $>1,9$ ум.од., індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів $>1,82$ ум.од. та індексу SIRI $>1,9$ ум.од., індексу реактивної відповіді нейтрофілів $>8,5$ ум.од. та індексу SIRI $>1,9$ ум.од. вирішити питання про агресивнішу дезінтоксикаційну терапію.
3. В пацієнтів шкільного віку, хворих на позалікарняну пневмонію за наявності індексу SIRI $>1,9$ ум.од. через ризик розвитку дихальної недостатності II ступеня рекомендовано проводити динамічний контроль показників SaO₂.
4. За наявності ризику розвитку бронхообструктивного синдрому в дітей, хворих на позалікарняну пневмонію із показниками індексу SIRI $>1,9$ ум.од. розглядати питання про доповнення стандартної терапії дезобструктивними засобами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Heock Lee, Insu Kim, Bo Hyoung Kang, Soo-Jung Um Prognostic value of serial neutrophil-to-lymphocyte ratio measurements in hospitalized community-acquired pneumonia PLoS One. 2021 Apr 15;16(4):e0250067. doi: 10.1371/journal.pone.0250067
2. Ellassal G, Elsayed M, Shehata A. Value of neutrophil to lymphocyte ratio in prognosis of elderly patients with community acquired pneumonia compared to CRP level QJM-INT. *J Med*. 2021;114(Supple1). doi: 10.1093/qjmed/hcab087.001
3. Fors M, Ballaz S, Ramírez H, et al. Sex-dependent performance of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and mean platelet volume-to-platelet ratios in discriminating COVID-19 severity. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:822556. doi: 10.3389/fcvm.2022.822556
4. Xie M, Yuan K, Zhu X, et al. Systemic immune-inflammation index and long-term mortality in patients with stroke-associated pneumonia. *J Inflamm Res*. 2023;16:1581–1593. doi: 10.2147/JIR.S399371
5. Zheng HH, Xiang Y, Wang Y, et al. Clinical value of blood related indexes in the diagnosis of bacterial infectious pneumonia in children. *Transl Pediatr*. 2022;11(1):114–119. doi: 10.21037/tp-21-568
6. Li J, Luo H, Chen Y, et al. Comparison of the predictive value of inflammatory biomarkers for the risk of stroke-associated pneumonia in patients with acute ischemic stroke. *Clin Interv Aging*. 2023;18:1477–1490. doi: 10.2147/CIA.S425393
7. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373: 415–427. 10.1056/NEJMoa1500245
8. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med*. 1997; 336: 243–250. 10.1056/NEJM199701233360402
9. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003; 58: 377–382.

9. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64 (suppl 3): iii1–55. 10.1136/thx.2009.121434
10. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Mandal P, Hill AT. Safety and efficacy of CURB65-guided antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66: 416–423. 10.1093/jac/dkq426
11. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010; 65: 878–883. 10.1136/thx.2009.133280
12. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2008; 121: 219–225. 10.1016/j.amjmed.2007.10.033
13. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 349–355. 10.1183/09031936.00054507
14. Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R, Hoess C, Henzen C, Werner Z, et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53: 559–566. 10.1515/cclm-2014-0456
15. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 384–392. 10.1183/09031936.00035610
16. Guo S, Mao X, Liang M. The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels for the prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia. *Respir. Res.* 2018; 19:193. 10.1186/s12931-018-0877-x
17. Tamura M, Watanabe M, Nakajima A, Kurai D, Ishii H, Takata S, et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP). *J. Infect. Chemother.* 2014; 20: 97–103. 10.1016/j.jiac.2013.09.005

18. Ito A, Ito I, Inoue D, Marumo S, Ueda T, Nakagawa H, et al. The utility of serial procalcitonin measurements in addition to pneumonia severity scores in hospitalised community-acquired pneumonia: A multicentre, prospective study. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 92: 228–233.
19. Yoon NB, Son C, Um SJ. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Ann. Lab. Med.* 2013; 33: 105–110. 10.3343/alm.2013.33.2.105
20. Zhang HF, Ge YL, Wang HY, Zhang Q, Li WQ, Chen Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves the accuracy and sensitivity of pneumonia severity index in predicting 30-day mortality of CAP patients. *Clin. Lab.* 2019; 65: e190226. 10.7754/Clin.Lab.2019.190226
21. Ge YL, Zhang HF, Zhang Q, Zhu XY, Liu CH, Wang N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in adult community-acquired pneumonia patients correlates with unfavorable clinical outcomes. *Clin. Lab.* 2019; 65: e181042. 10.7754/Clin.Lab.2018.181042
22. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: An emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65: 1796–1801. 10.1111/jgs.14894
23. Zheng N, Zhu D, Han Y. Procalcitonin and C-reactive protein perform better than the neutrophil/lymphocyte count ratio in evaluating hospital acquired pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine.* 2020;20:166. 10.1186/s12890-020-01207-6
- Sambataro G, Giuffrè M, Sambataro D, Palermo A, Vignigni G, Cesareo R, et al. The model for early COVID-19 recognition (MECOR) Score: A proof-of-concept for a simple and low-cost tool to recognize a possible viral etiology in community-acquired pneumonia patients during COVID-19 outbreak. *Diagnostics.* 2020;10:619. 10.3390/diagnostics10090619
24. Ito A, Ishida T, Tachibana H, Ito Y, Takaiwa T. Serial procalcitonin levels for predicting prognosis in community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2016; 21: 1459–1464. 10.1111/resp.12846

25. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Rudan A, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385(9966):430-40.
26. World Health Organization. Pneumonia [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2025 Jun 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
27. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002;346(6):429-37.
27. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo A, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835-45.
29. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean R, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
30. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson D, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-78.
31. Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(3):189-94.
32. Principi N, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children: current knowledge and future research priorities. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(10):620-30.
33. O'Brien MA, Mahdi Z, Muneswarao J, Abzug MJ. Bacterial pneumonia in children: etiologies, diagnosis, and management. *Curr Opin Pediatr*. 2022;34(1):101-7.
34. Tam JS, Chan PK, Lo JK, Sung RY, Lam PK, Fok TF, et al. Viral etiologies of community-acquired pneumonia in children: a 10-year study. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(5):456-62.

35. Ramilo O, Mejias A, Quintero V, Murra N, Chavez-Bueno S, Porras-Ruiz S, et al. Diagnostic value of host gene expression in children with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):673-82.
36. Shah SS, Building A. Rapid diagnostic tests for respiratory viruses in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2009;123(5):e945-56.
37. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):408-16.
38. Chisti MJ, Bardhan PK, Graham SM, Duke T. Pneumonia in severely malnourished children: a prospective analysis of causes, features, and outcomes. *Arch Dis Child*. 2009;94(8):592-8.
39. Falade AG, Mulholland EK, Anye C, Ajayi O, Ideh H, Adedapo K. Pneumonia in children aged 2-59 months in Nigeria: a multi-centre study of aetiology, clinical features and outcome. *Afr J Infect Dis*. 2012;6(2):49-56.
40. Obonyo NG, Ochieng J, Ayieko P, Owor I, Mumbo E, Ogutu B, et al. The burden of pneumonia in children under five years of age in western Kenya: a population-based incidence study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1083.
41. Singleton R, Morris A, Castanha T, Bruden DL, Bulkow LR, Miller MA, et al. Pneumonia in Alaska Native children: population-based study of incidence, risk factors, and sequelae. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20152431.
42. Don M, Fasoli L, Pitter D, Tonon E, Valerio G, Marzollo A, et al. Clinical presentation and outcome of hospitalized children with community-acquired pneumonia due to different pathogens. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):210-6.
43. Esposito S, Cavallaro I, Bosis S, Niesters HG, Marchisio P, Principi N. Aetiology of severe community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(11):1598-604.
44. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Arnold SR, Bramley AM, Grijalva CG, et al. Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus pneumonia in children and adults: an observational study. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1337-45.
45. Wang SM, Tseng HC, Lee YS, Wu JJ, Lin HC, Huang YC, et al. Mycoplasma pneumoniae and other atypical pathogens in community-acquired pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46(3):189-95.

46. Murdoch DR. Aetiology of pneumonia in children in resource-poor settings. *Lancet*. 2008;372(9641):873-5.
47. Grijalva CG, Nuorti JP, Chappell JD, Williams JV, Parrott CD, Anderson LJ, et al. Community-acquired pneumonia and hospitalizations for respiratory illness in young children: a population-based study. *Pediatrics*. 2010;125(6):1129-36.
48. Quigley MA, Zandoh C, Quigley R, Opoku S, Addo-Yobo E, Newton S, et al. Atypical bacteria in childhood pneumonia: a systematic review. *Pediatrics*. 2006;118(2):e515-23.
49. To KK, Tsang AK, Chan JF, Cheng VC, Chen H, Yuen KY. Viral pneumonia in children: etiology, diagnosis, and treatment. *J Clin Microbiol*. 2015;53(7):2066-77.
- Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14(2):181-6.
50. Esposito S, Blasi F, Bosis S, Cavallaro I, Daleno C, Galli L, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in children aged 0-5 years in Italy. *J Clin Microbiol*. 2008;46(6):2020-4.
51. Cohen C, Argaw Y, Nyenswah T, et al. Management of community-acquired pneumonia in children under 5 years of age: an overview of current guidelines. *J Trop Pediatr*. 2016;62(5):372-83.
52. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004874.
53. Dattani A, Bhalia M, Sharma R, Singh K. Role of biomarkers in differentiating bacterial and viral pneumonia in children: a systematic review. *J Trop Pediatr*. 2021;67(1):fmaa070.
54. Mulholland EK, Levine OS, Higginbotham N, et al. Pneumococcal conjugate vaccines in the developing world. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):730-41.
55. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Novotny R. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1167-76.
56. Lehmann D, Vail J, Cheng Y, et al. Pneumonia in children: what are the diagnostic tools? *J Trop Pediatr*. 2008;54(5):301-8.
57. Shah SS, Bhumbra V, Singh R, et al. Biomarkers in pediatric pneumonia: a review. *Front Pediatr*. 2020;8:564871.

58. Zar HJ, Handley M, Violari A, et al. Community-acquired pneumonia in children: new insights into diagnosis and management. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(10):1241-52.
59. Theodoridou MN, Lympiotou MI, Mavridou ME, et al. Risk factors for severe pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr.* 2015;61(4):259-67.
60. Chien YC, Hsiao YP, Lin JN, et al. Clinical features and outcomes of severe community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(4):306-11.
61. Kuti BP, Olusanya OA, Kuti AS. Chest radiograph in diagnosis of childhood pneumonia: a critical appraisal. *Niger Postgrad Med J.* 2011;18(3):209-13.
62. Palmu AA, Khalequzzaman M, Zaman K, et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against clinical pneumonia in Bangladeshi children: a randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9865):221-9.
63. Del Valle R, Ciapponi A, Martí SG. Effectiveness of PCV13 in preventing pneumonia in children: a systematic review. *Vaccine.* 2018;36(34):5068-76.
64. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9466):1139-46.
65. Zar HJ, Workman L, Isaacs W, et al. The role of viral co-infection in children hospitalized with acute lower respiratory tract infection. *J Trop Pediatr.* 2006;52(6):449-53.
66. Mulholland K, Duke T, Weber M, et al. Pneumonia in children: global estimates of the impact of treatment and prevention. *Lancet Glob Health.* 2014;2(11):e653-61.
67. Cantor SL, Dagan R, Givon-Lavi N, et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: current challenges and strategies for containment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(9):941-57.
68. Lim PL, Chay O, Chotiyarnwong P, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children under 5 years of age: a systematic review. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(10):921-31.

69. Rudan I, Marušić A, Campbell H. Pneumonia in children: what do we know? *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e6-7.
70. Khanzada F, Hussain M, Bhutta ZA. Management of pneumonia in children: challenges in the developing world. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(5):543-52.
71. Subhi R, Adamson B, Olsen MF, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for paediatric pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(11):e030310.
72. Esposito S, Principi N. Atypical bacterial infections in children: diagnosis and management. *Paediatr Drugs*. 2014;16(2):123-35.
73. Shah SS, Ten Have TR, Alpern ER, et al. Point-of-care procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in children. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1488-96.
74. Parrott CD, Grijalva CG, Anderson LJ, et al. Burden of severe community-acquired pneumonia among children in a US population. *J Pediatr*. 2012;160(6):954-9.
75. Mahdi Z, O'Brien MA, Abzug MJ. Management of complicated pneumonia in children. *Curr Opin Pediatr*. 2022;34(1):108-14.
76. Bassil J, Kabbani S, Al Agha H, et al. Risk factors for severe pneumonia in children with community-acquired pneumonia. *J Infect Public Health*. 2021;14(11):1598-603.
77. Chang C, Chen YC, Lu CY, et al. Management of pediatric empyema: a 10-year review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010;43(5):454-9.
78. Kong T, Liang C, Zhang Y, et al. Risk factors for recurrent pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2020;8:575775.
79. Pires R, Ribeiro E, Gouveia C. Predictive factors for poor outcome in children with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *J Trop Pediatr*. 2019;65(3):288-94.
80. Singh V, Singh M, Bhardwaj A, et al. Nutritional status and risk of pneumonia in children: a systematic review. *J Trop Pediatr*. 2021;67(2):fmaa078.
81. Liu R, Yin M, Zhang Y, et al. The role of vitamin D in pediatric pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(9):2499-509.

82. Esposito S, Marchese A, Bosis S, et al. Molecular epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* in children with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e16-24.
83. Zar HJ. Chronic lung disease after pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(1):1-7.
84. Duke T, Campbell H. Pneumonia in children: progress, challenges, and future directions. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1199-201.
85. World Health Organization. WHO recommendations for the management of common childhood conditions: pneumonia, diarrhoea, fever, severe malnutrition and HIV in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2012.
86. Graham H, Graham S, Ahmad A. Global epidemiology of community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(3):220-5.
87. Cherian T. Global burden of severe respiratory infections in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(3):279-84.
88. Lassi ZS, Imdad A, Bhutta ZA. Management of pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2013;3(2):020401.
89. Clark J, Coote N, Fletcher P, et al. Diagnosis and management of community acquired pneumonia in children: a review of the British Thoracic Society guidelines. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):263-8.
90. O'Grady KF, Sly PD. Biomarkers for predicting the severity of community-acquired pneumonia in children: a systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(1):31-8.
91. Glikman D, Tal G, Keinan-Boker L, et al. Trends in hospitalization rates for pneumonia in children in Israel: a 10-year analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(11):1113-7.
92. Don M, Fasoli L, Pitter D, et al. Risk factors for complicated community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):e27-33.
93. Mahdi Z, O'Brien MA, Muneswarao J, Abzug MJ. Preventing pediatric pneumonia: strategies and challenges. *Curr Opin Pediatr*. 2022;34(1):115-21.

Констеляційна шкала динамічної оцінки тяжкості порушення загального стану при пневмонії

1. Виразність інтоксикації

- 1 бал – помірно виражена
- 2 бали – прояви інтоксикації середнього ступеня
- 3 бали – тяжкі прояви інтоксикації

2. Температура тіла

- 1 бал – до 37,1 С
- 2 бали – 37,2-38 С
- 3 бали – понад 38,1С

3. Дихальна недостатність:

- 1 бал – ДНІ
- 2 бали – ДНІІ
- 3 бали – ДНІІІ

4. SaO₂

- 1 бал - SaO₂>95%
- 2 бали - SaO₂- 92-95%
- 3 бали - SaO₂< 92%

5. Співвідношення ЧД:ЧСС

- 1 бал- ЧД:ЧСС=1: 2,5
- 2 бали ЧД:ЧСС=1: 2,0
- 3 бали ЧД:ЧСС=1:1-1,5

6. Наявність ускладнень(плеврит, БОС, тощо)

- 1 бал – немає
- 2 бали - наявні

Вербальна дескриптивна шкала оцінки кашлю

(Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder / Hsu J.Y., Stone R.A., Logan-Sinclair R.B. [et al.] // Eur. Respir. J. – 1994. – Vol.7. – P.1246–1253.)

Немає кашлю впродовж доби (0 балів)	Кашель 1-2 коротких епізоди впродовж доби (1 бал)	Кашель понад 2 коротких епізодів впродовж доби (2 бали)	Частий кашель, який не впливає на щоденну активність (3 бали)	Частий кашель, який порушує Щоденну активність (4 бали)	Тяжкий та тривалий кашель, який порушує щоденну активність (5 балів)
-------------------------------------	---	---	---	---	--