

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТЕСЛІЦЬКИЙ ОЛЕКСАНДР КОРНИЛІЙОВИЧ

УДК: 616.24-008.47-07-083.98-02:616.98:578.834

ДИСЕРТАЦІЯ

**РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ: ФЕНОТИПОВА
НЕОДНОРІДНІСТЬ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ**

22 – Охорона здоров'я

228 – Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ О.К. Теслицький

**Науковий керівник – Колоскова Олена Костянтинівна, доктор медичних наук,
професор.**

Чернівці - 2026

АНОТАЦІЯ

Теслицький О.К. Респіраторний дистрес у дітей різного віку: фенотипова неоднорідність та прогнозування перебігу – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 228 – Педіатрія. – Буковинський державний медичний університет, Чернівці, 2026.

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, 2026.

Дисертаційне дослідження присвячене особливостям перебігу респіраторного дистресу у дітей різного віку, що спричинений різноманітними респіраторними і нереспіраторними захворюваннями та супроводжується клініко-лабораторними ознаками дихальної недостатності різного ступеня тяжкості.

Метою дослідження було удосконалити діагностику та прогнозування респіраторного дистресу у дітей різного віку на підставі всебічного аналізу результатів комплексного клініко-параклінічного моніторингу, шляхом визначення фенотипової неоднорідності та груп підвищеного ризику несприятливого прогнозу. Обстежено 174 дитини різного віку, які отримували стаціонарну допомогу в умовах відділень інтенсивної терапії, з яких основну групу сформували 128 дітей (73,56%), які отримували кисневу терапію, а до групи контролю увійшла решта 46 дітей (26,44%) з відповідними загально-клінічними показниками та без кисневої підтримки. Обстежену когорту розподілили на 2 кластери, з яких кластер А сформували 62 доношених новонароджених (середній вік – $7,4 \pm 1,6$ доби) із ознаками нРД, а кластер В – 66 хворих постнеонатального віку (середній вік – $7,1 \pm 0,5$ років). Залежно від середньогрупових показників респіраторного індексу (PI; SpO_2/FiO_2), кожний віковий кластер розподілявся на дві групи порівняння. Так, неонатальний кластер А складався з групи Ia – немовлята, які мали значення PI менше 150 у.о., та групи IIa – це новонароджені із $PI > 150$ у.о. Постнеонатальний кластер В розподілявся на групу Ib – хворі зі значеннями SpO_2/FiO_2 менше 250 у.о., та групу IIb – хворі зі значеннями $PI > 250$ у.о. За основними клінічними показниками в групах порівняння статистично значущих

відмінностей не встановлено. Етіологічний спектр кластеру А із найнижчими показниками РІ був представлений: пневмонією, гострим вірусним бронхіолітом, неонатальним сепсисом, бронхо-легеневою дисплазією, гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, а кластеру В – пневмонією, гострим вірусним бронхіолітом та органічною неврологічною патологією, причому остання домінувала у хворих Ів групи порівняно до представників ІІв групи.

В роботі показано, що соматичні захворювання матері підвищували ризик тяжкого перебігу нРД їх новонароджених дітей: АР – 24,9%, ВР – 1,6 (95%ДІ:1,1-2,4) при СШ – 2,8 (95%ДІ:1,5-5,0), а гінекологічні захворювання вагітності: АР – 30,9%, ВР – 1,7 (95%ДІ:0,8-3,7) при СШ – 3,9 (95%ДІ:1,6-9,6). Окрім того, внутрішньоутробний дистрес плода асоціював із ризиком тяжкого нРД у новонароджених: АР – 24,1%, ВР – 1,5 (95%ДІ:0,9-2,7) при СШ – 2,7 (95%ДІ:1,3-5,5), а вказівки на загрозу викидня: АР – 40,9%, ВР – 2,1 (95%ДІ:1,2-3,7) при СШ – 6,1 (95%ДІ:2,9-12,7). Наявність полідефіцитної анемії у вагітної, підвищувала ризик тяжкого нРД у новонароджених: АР – 27,9%, ВР – 1,6 (95%ДІ:0,6-4,3) при СШ – 3,4 (95%ДІ:1,1-9,9). Проведено ROC-аналіз ймовірності розвитку тяжкого нРД під впливом материнських чинників. Чутливість моделі дорівнює 80%, але при низькому значенні специфічності – 20%. Аналіз ROC-кривої показує, що дана модель із ймовірністю 91,3% дозволяє прогнозувати високий ризик нРД ($PI \leq 150$ у.о.) (тест Хосмера-Лемешоу $\chi^2=11,18$; $df=8$; $p=0,19$).

Ранній неонатальний період новонароджених Іа групи характеризувався підвищеною потребою в проведенні інотропної підтримки: АР – 31,4%, ВР – 1,9 (95%ДІ:1,4-2,6) при СШ – 3,7 (95%ДІ:2,0-6,6), а потреба у респіраторній підтримці та частота застосування антибактеріальних препаратів збігалася із результатами групи ІІа ($p > 0,05$). Проте, використання бета-лактамів з аміноглікозидами, яке свідчило про більшу ймовірність неонатального сепсису у малюків Іа групи, характеризувалася наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: АР – 17,2%, ВР – 1,4 (95%ДІ:0,9-2,1) при СШ – 2,0 (95%ДІ:1,1-3,7).

При госпіталізації до ВІТН мали місце певні клінічні відмінності у характеристиках дихальної недостатності в клінічних групах порівняння, зокрема

клініко-епідеміологічний ризик тяжкого перебігу нГДН зростав для патологічного апное: АР – 44,4%, ВР – 2,2 (95%ДІ: 1,3-3,9) при СШ – 7,3 (95%ДІ: 3,6-15,1). Проведений ROC-аналіз створеної прогностичної моделі, яка прогнозує із ймовірністю 83,9% ймовірність виникнення апное у новонароджених. Чутливість моделі становить 62,0% при високому значенні специфічності (100%) (тест Хосмера-Лемешоу $\chi^2=12,51$; $df=8$; $p=0,13$).

Наявність пневмонії у новонароджених із $PI < 150$ у.о. асоціювала із збереженням тахіпное: АР – 26,1%, ВР – 1,6 (95%ДІ: 0,8-2,9) при СШ – 2,9 (95%ДІ: 1,4-6,3), при специфічності даного клінічного маркера – 88% (95%ДІ: 79,9- 93,6) та чутливості тесту – 29,0 (95%ДІ: 20,4-38,9). Наявність в новонародженого апное в комбінації із тривалим тахіпное при наведених вище показниках специфічності доцільно використовувати з метою верифікації запалення легеневої паренхіми для оптимізації призначення етіотропної терапії, а також встановлення інфекційно-запального фенотипу нРД. Встановлено клініко-епідеміологічний ризик вкрай тяжкого перебігу нРД за наявності апное у новонароджених: АР – 46,7%, ВР – 2,2 (95%ДІ: 1,1-4,5) при СШ – 9,0 (95%ДІ: 3,9-20,6) та ціанозу: АР – 39,7%, ВР – 1,9 (95%ДІ: 0,7-5,3) при СШ – 6,8 (95%ДІ: 2,2-20,5) на 3-й день лікування з наступним зменшення даного ризику у процесі надання стаціонарної допомоги.

У дослідженні показано швидшу динаміку покращення стану у вигляді редукції симптомів нРД у дітей із $PI < 150$ порівняно до хворих Па групи. У новонароджених Іа групи порівняно до немовлят Па клінічної групи спостерігалось зниження відносного ризику збереження клінічних симптомів нРД в межах 28,6-52,1%, а мінімальна кількість хворих, яких слід пролікувати для отримання 1 позитивного результату коливалася від 1,9 до 3,5. Швидша динаміка регресу клінічної тяжкості нРД збігалася з регресом показників PI , які на 3-ю добу інтенсивної терапії збігалися з відповідним середньо груповим показником Па групи і достовірно не відрізнялися до 10-ї доби. Відновлення показника PI , як маркера ефективності інтенсивної терапії, в Іа клінічній групі на 10-у добу стаціонарного лікування характеризувалось зростанням клініко-епідеміологічного ризику даної події: ЗрАР

– 23,1%, ЗрВР – 73,6% (95%ДІ:63,7-81,9), при мінімальній кількості хворих – 1,4 (95%ДІ:0,03-6,4).

Фенотипові розбіжності у перебігу нРД підтверджувалися особливостями реактивності серцево-судинної системи на гіпоксемічні порушення в клінічних групах порівняння. Зокрема, серцево-судинні порушення у новонароджених Іа групи порівняно до немовлят Іа групи мали наступні показники клініко-епідеміологічного ризику більш глибоких гіпоксемічних порушень та вкрай тяжкого перебігу нРД: тахікардія >150 уд./хв: АР – 20,0%, ВР – 1,5 (95%ДІ: 1,0-2,3) при СШ – 2,3 (95%ДІ: 1,2- 4,3); САТ ≤ 55 мм рт ст: АР – 17,7%, ВР – 1,4 (95%ДІ: 1,0-2,1) при СШ – 2,1 (95%ДІ: 1,1– 3,7); позитивний симптом «білої плями» >4 сек.: АР – 44,4%, ВР – 2,0 (95%ДІ: 0,7-5,6) при СШ – 9,2 (95%ДІ: 3,1– 27,5); зниження об'єму діурезу <2 мл/кг/год: АР – 29,5%, ВР – 1,7 (95%ДІ: 1,0-7,2) при СШ – 3,5 (95%ДІ: 1,7– 7,2).

Слід відмітити, високу діагностичну цінність у верифікації вкрай тяжкого нРД за умови комбінації апное новонароджених із позитивним симптомом «білої плями» (специфічність – 96,0%, зростання позитивної посттестової ймовірності на 34,7%). Отже, даний клінічний підхід, мабуть, доцільно використовувати не для діагностики, а для динамічного моніторингу за станом пацієнтів із нРД. Темпи зменшення ознак тяжкості клінічних симптомів нРД вирізнялися в групах порівняння: АР – 42,7%, ВР – 4,8 (95%ДІ: 4,4-5,3) при СШ – 9,3 (95%ДІ: 2,1– 41,7), а на 10-ту добу: АР – 40,1%, ВР – 2,9 (95%ДІ: 2,4-3,5) при СШ – 5,9 (95%ДІ: 2,8– 12,3). Створена прогностична модель у 94,0% вірно стратифікувала ймовірність ризику летального наслідку для новонароджених із нРД. Чутливість моделі – 88,0%, при високому значенні специфічності – 91,0% та високому значенні точності – 89,0% (тест Хосмера-Лемешоу $\chi^2=3,51$; $df=8$; $p=0,9$).

У роботі показано, що пРД у хворих в постнеонатальному віці характеризувався статистично достовірними розбіжностями за показниками РІ в групах порівняння за різною нозологічною формою патології. Коморбідний перебіг інфекційно-запальної патології верхніх та нижніх дихальних шляхів значно посилював ці розбіжності і свідчив про більш тяжку гіпоксемию при вказаній коморбідності.

Створено прогностичну модель тяжких респіраторних порушень у дітей постнеонатального віку із супутніми захворюваннями з AUC=0,9451, чутливістю – 0,85, специфічність – 0,95 (тест Хосмера-Лемешоу $\chi^2=2,93$; df=5; p=0,71). У роботі показано зростання ризи тяжкого перебігу пРД за наявності органічної неврологічної патології (СШ 1,7-5,7), вроджені вади розвитку (СШ – 2,3), мультисистемний запальний синдром (СШ – 2,6), поліорганна недостатність (СШ – 6,6).

Як і в кластері А новонароджених, материнські чинники певною мірою підвищували клініко-епідеміологічний ризик тяжкого перебігу пРД із PI<250 у.о. у дітей групи Ів порівняно до Іб та контрольної груп. Створена ROC-крива прогнозування впливу материнських чинників на тяжкий перебіг пРД у дітей постнеонатального віку, що характеризувалася AUC=0,82, чутливістю 56% при специфічності 93% (тест Хосмера-Лемешоу $\chi^2=4,96$; df=4; p=0,29).

В умовах ВАІТ у хворих Ів групи достовірно переважала виразність тяжкості порушення загального стану у порівнянні із хворими Іб та контрольної групи: на 3-й день СШ – 11,0; на 5-й день СШ – 25,3; на 10-й день СШ – 7,7. Попри те, що в контрольній групі частота позалікарняної пневмонії переважала аналогічні показники у дітей Ів та Іб груп, найнижчі показники сатурації крові киснем ($78,4\pm 5,3\%$) реєструвалися у дітей Ів групи (pІв:Іб:К<0,05), а ДН III ступеня траплялася у 77,8% випадків у Ів групі, 42,8% дітей Іб групи і не реєструвалася у групі контролю. Слід зазначити, що достовірно гірші показники сатурації порівняно до контрольної групи супроводжували інфекційно-запальний процес легеневої паренхіми впродовж 5-ти діб інтенсивної терапії, а саме на 3-й день лікування становили: AP – 53,3%, BP – 2,5 (95%ДІ:1,2 – 5,4) при СШ – 13,9 (95%ДІ: 5,8 – 33,4), а на 5-у добу: AP – 70,6%, BP – 4,3 (95%ДІ:2,1 – 9,1) при СШ – 41,7 (95%ДІ: 16,8 – 103,3). Показано статистично достовірне у динаміці 7-ми діб лікування переважання показника лейкоцитарного індексу у дітей з PI<250 у.о., що свідчило про інфекційно-запальну природу пРД у цих дітей. Підвищені показники лейкоцитарного індексу асоціювали із ризиком тяжкого перебігу пРД в динаміці лікування із показниками СШ від 6,0 на 1-у добу до 2,5 на 7-у добу та зростанням

АР даної події від 41,9% до 20,8% відповідно. Проведений ROC-аналіз для моделі розвитку пРД дітей постнеонатального віку, спричиненого інфекційно-запальним процесом, показав AUC=0,7025, з чутливістю 54,0% та специфічністю 83,0% (тест Хосмера-Лемешоу $\chi^2=3,44$; df=6; p=0,75).

Відсутність швидкої клінічної відповіді на призначене лікування у хворих Ів групи порівняно до дітей Ів групи співпадала із відсутністю регресу тяжкої гіпоксемії у вигляді нормалізації показника РІ, а також виразнішим залученням серцево-судинної системи до патологічного процесу. Останні зміни супроводжувалися збереженням ознак тахікардії, зниження середньо групового показника САТ, який в грудному віці був достовірно вищим, а у старшому – нижчим порівняно до однолітків Ів групи. Так, САТ<50 мм.рт.ст. асоціював із ризиком тяжкого перебігу пРД відносно Ів групи (СШ – 18,7) відносно групи контролю (СШ – 4,7). Разом із тим, частота симптому «білої плями» достовірно переважала у Ів групі, а олігурія (<2 мл/кг/год) – у Ів групі.

У дітей Ів групи значення $pH \leq 7,34$ реєструвалися у 25,0% дітей, а у Ів групі – в 13,8% випадків ($p < 0,05$), $pCO_2 \geq 45$ мм.рт.ст у 58,4% та 24,2% дітей відповідно ($p < 0,05$), $Hct \geq 35$ у.о у 70,5% та 42,1% відповідно ($p < 0,05$). Отже, у Ів групі відмічено підвищений ризик метаболічного ацидозу (АР – 17,9%), гіперкарбії (АР – 35,3%), згущення крові (АР – 28,8%), а також гіпонатріємії (АР – 29,0%) та гіпокаліємії (АР – 27,1%) порівняно до представників Ів групи.

В роботі показано високу діагностичну цінність показника A-aDO₂, який при значеннях вище $106 \pm 13,2$ мм.рт.ст. підвищував ризик пРД: АР – 57,9%, ВР – 6,79 (95%ДІ: 5,4-8,5), СШ – 19,1 (95%ДІ: 9,2-39,8), а діагностична цінність при позитивному результаті збільшувала імовірність даної події на 21,9%. Виходячи з тяжкості стану, яке зберігалось у динаміці лікування хворих Ів групи, у них достовірно зростав ризик збереження потреби у проведенні ШВЛ на 3-ю добу лікування (АР – 76,4%), на 5-у добу лікування (АР – 76,0%) та на 10-у добу лікування (АР – 66,8%), що підкреслювала наявність окремого фенотипу тяжкого пРД. На противагу цьому, у дітей Ів групи мав місце клініко-епідеміологічний ризик подачі кисню вільним потоком: на 3-ю добу (АР – 72,9%), на 5-у добу (АР –

68,2%) та на 10-у добу (60,9%). Створено прогностичну модель тяжкого перебігу пРД, який потребував застосування ШВЛ: AUC = 0,99, при чутливості 100% та специфічності 98% (тест Хосмера-Лемешоу $\chi^2 \approx 0,00$; $df=1$; $p=1,00$). Насамкінець, створено прогностичну модель ризику летальності дітей постнеонатального віку з ознаками пРД, яка характеризувалася високою точністю (0,83) при 90,2% вірної стратифікації дітей з можливим летальним наслідком пРД (тест Хосмера-Лемешоу $\chi^2 1,21$; $df=5$; $p=0,94$).

Ключові слова: діти, респіраторний синдром, сепсис, новонароджені, сатурація киснем, етіологія, лікування, тяжка бронхіальна астма, бронхіальна астма, запальні маркери, дихальна недостатність, пневмонія, гостра пневмонія, негоспітальна пневмонія, COVID-19

ABSTRACT

Teslitskyi O.K. Respiratory Distress in Children of Different Age Groups: Phenotypic Heterogeneity and Prognostic Assessment – Qualification scientific work in the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – Health, specialty 228 – Paediatrics. – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2026.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2026.

The dissertation is devoted to the characteristics of the clinical course of respiratory distress in children of different age groups caused by various respiratory and non-respiratory diseases and accompanied by clinical and laboratory signs of respiratory failure of varying severity.

The aim of the study was to improve the diagnosis and prognostic assessment of respiratory distress in children of different ages based on a comprehensive analysis of the results of complex clinical and paraclinical monitoring, by identifying phenotypic heterogeneity and groups at increased risk of an unfavorable outcome. A total of 174 children of different ages who received inpatient care in intensive care units were examined. The main group included 128 children (73,56%) who received oxygen therapy, while the control group consisted of 46 children (26,44%) with comparable general clinical characteristics but without oxygen support. The examined cohort was divided into two clusters: cluster A comprised 62 full-term neonates (mean age $7,4 \pm 1,6$ days) with signs of neonatal respiratory distress (nRD), and cluster B included 66 postneonatal patients (mean age $7,1 \pm 0,5$ years). Based on the mean group values of the respiratory index (RI; SpO_2/FiO_2), each age cluster was further divided into two comparison groups. Thus, neonatal cluster A included group Ia (infants with RI <150 units) and group IIa (newborns with RI >150 units). Postneonatal cluster B was divided into group Ib (patients with $SpO_2/FiO_2 <250$ units) and group IIb (patients with RI >250 units). No statistically significant differences in the main clinical indicators were found between the comparison groups. The etiological spectrum of cluster A with the lowest RI values included pneumonia, acute viral bronchiolitis, neonatal sepsis, bronchopulmonary dysplasia, and

hypoxic-ischemic encephalopathy, whereas cluster B was characterized by pneumonia, acute viral bronchiolitis, and organic neurological pathology, the latter predominating in patients of group Ib compared with group IIb.

The study demonstrated that maternal somatic diseases increased the risk of a severe course of neonatal respiratory distress in newborns (AR 24,9%, RR 1,6 (95%CI: 1,1-2,4), OR 2,8 (95%CI: 1,5-5,0), as did gynecological complications of pregnancy (AR 30,9%, RR 1,7 (95%CI: 0,8-3,7), OR 3,9 (95%CI: 1,6-9,6). Intrauterine fetal distress was associated with an increased risk of severe neonatal respiratory distress syndrome (ARDS) (AR 24,1%, RR 1,5 (95%CI: 0,9-2,7), OR 2,7 (95%CI: 1,3-5,5), while a history of threatened miscarriage was associated with an even higher risk (AR 40,9%, RR 2,1 (95%CI: 1,2-3,7), OR 6,1 (95%CI: 2,9-12,7). Maternal polynutrient deficiency anemia also increased the risk of severe neonatal respiratory distress (AR 27,9%, RR 1,6 (95% CI: 0,6-4,3), OR 3,4 (95% CI: 1,1-9,9). ROC analysis of the probability of developing severe neonatal respiratory distress under the influence of maternal factors demonstrated a model sensitivity of 80,0% with low specificity (20,0%). The ROC curve analysis showed that this model predicted a high risk of neonatal respiratory distress (RI \leq 150 units) with a probability of 91,3% (Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=11,18$; df=8; p=0,19).

The early neonatal period in group Ia was characterized by an increased need for inotropic support (AR 31,4%, RR 1,9 (95%CI: 1,4-2,6), OR 3,7 (95%CI: 2,0-6,6), whereas the need for respiratory support and the frequency of antibacterial therapy were comparable to those in group IIa (p>0,05). However, the use of beta-lactams in combination with aminoglycosides, indicating a higher likelihood of neonatal sepsis in group Ia, was associated with AR 17,2%, RR 1,4 (95% CI: 0,9-2,1), and OR 2,0 (95%CI: 1,1-3,7).

Upon admission to the neonatal intensive care unit, certain clinical differences in respiratory failure characteristics were observed. In particular, the risk of a severe course of neonatal respiratory failure increased in the presence of pathological apnea (AR 44,4%, RR 2,2 (95% CI: 1,3-3,9), OR 7,3 (95% CI: 3,6-15,1). ROC analysis of the prognostic model predicting apnea occurrence demonstrated a probability of 83,9%, with a

sensitivity of 62,0% and a specificity of 100% (Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=12,51$; $df=8$; $p=0,13$).

The presence of pneumonia in newborns with RI <150 units was associated with persistent tachypnea (AR 26,1%, RR 1,6 (95%CI: 0,8-2,9), OR 2,9 (95%CI: 1,4-6,3), with a specificity of 88,0% (95%CI: 79,9-93,6) and a sensitivity of 29,0% (95%CI: 20,4-38,9). The combination of apnea and prolonged tachypnea may therefore be used to verify pulmonary parenchymal inflammation, optimize etiological therapy, and identify an infectious-inflammatory phenotype of neonatal respiratory distress. A high clinical-epidemiological risk of an extremely severe course of neonatal ARDS was established in the presence of apnea (AR 46,7%, RR 2,2 (95%CI: 1,1-4,5), OR 9,0 (95%CI: 3,9-20,6) and cyanosis (AR 39,7%, RR 1,9 (95%CI: 0,7-5,3), OR 6,8 (95%CI: 2,2-20,5) on the third day of treatment, followed by a gradual decrease in this risk during inpatient care.

The study demonstrated a faster improvement in clinical condition, manifested by regression of neonatal ARDS symptoms, in children with RI <150 compared with group IIa. In group Ia, the relative risk of persistent clinical symptoms decreased by 28,6–52,1%, and the number needed to treat ranged from 1,9 to 3,5. The faster regression of clinical severity was accompanied by normalization of RI values, which by day 3 of intensive therapy were comparable to those of group IIa and did not differ significantly up to day 10. Restoration of RI as a marker of intensive therapy effectiveness in group Ia by day 10 was associated with an increased clinical-epidemiological risk (AR increase 23,1%, RR increase 73,6% (95% CI: 63,7–81,9), with a minimal number needed to treat of 1,4 (95% CI: 0,03–6,4).

Phenotypic differences in the course of neonatal respiratory distress were also confirmed by differences in cardiovascular system reactivity to hypoxemia. In group Ia, compared with group IIa, cardiovascular disturbances associated with deeper hypoxemic disorders and extremely severe ARDS included tachycardia >150 bpm (AR 20,0%, RR 1,5 (95%CI: 1,0-2,3), OR 2,3 (95%CI: 1,2-4,3), systolic arterial pressure ≤ 55 mmHg (AR 17,7%, RR 1,4 (95%CI: 1,0-2,1), OR 2,1 (95%CI: 1,1-3,7), positive “white spot” test >4 s (AR 44,4%, RR 2,0 (95%CI: 0,7-5,6), OR 9,2 (95%CI: 3,1-27,5), and decreased urine output <2 mL/kg/h (AR 29,5%, RR 1,7 (95%CI: 1,0-7,2), OR 3,5 (95%CI: 1,7-7,2).

A high diagnostic value for verifying extremely severe neonatal respiratory distress was demonstrated for the combination of neonatal apnea with a positive “white spot” test (specificity 96,0%, increase in positive post-test probability by 34,7%). This approach is therefore more appropriate for dynamic monitoring rather than primary diagnosis. The rate of regression of severe clinical symptoms differed between groups, with AR 42,7%, RR 4,8 (95%CI: 4,4-5,3), OR 9,3 (95%CI: 2,1-41,7), and by day 10 AR 40,1%, RR 2,9 (95%CI: 2,4-3,5), OR 5,9 (95%CI: 2,8-12,3). The developed prognostic model correctly stratified the risk of mortality in 94,0% of newborns with neonatal respiratory distress, with a sensitivity of 88,0%, specificity of 91,0%, and accuracy of 89,0% (Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=3,51$; $df=8$; $p=0,9$).

In postneonatal patients, respiratory distress was characterized by statistically significant differences in RI values between comparison groups depending on the underlying nosological form. Comorbid infectious-inflammatory pathology of the upper and lower respiratory tract significantly amplified these differences, indicating more severe hypoxemia. A prognostic model for severe respiratory disorders in postneonatal children with comorbidities was developed (AUC=0,9451, sensitivity 0,85, specificity 0,95; Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=2,93$; $df=5$; $p=0,71$). An increased risk of severe postneonatal respiratory distress was demonstrated in the presence of organic neurological pathology (OR 1,7-5,7), congenital malformations (OR 2,3), multisystem inflammatory syndrome (OR 2,6), and multiple organ failure (OR 6,6).

Similar to neonatal cluster A, maternal factors increased the clinical-epidemiological risk of severe postneonatal respiratory distress with RI <250 units in group Ib compared with group IIb and controls. The ROC curve predicting the influence of maternal factors showed an AUC of 0,82, sensitivity of 56,0%, and specificity of 93,0% (Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=4,96$; $df=4$; $p=0,29$).

In the intensive care setting, group Ib patients exhibited significantly greater severity of general condition compared with group IIb and controls (OR on day 3 – 11,0; day 5 – 25,3; day 10 – 7,7). Although community-acquired pneumonia was more frequent in the control group, the lowest oxygen saturation values ($78,4\pm 5,3\%$) were recorded in group Ib ($p<0,05$). Grade III respiratory failure occurred in 77,8% of group Ib patients,

42,8% of group IIb patients, and was not observed in controls. Persistently lower oxygen saturation associated with pulmonary infection was noted over five days of intensive therapy, with significant risk increases on days 3 and 5. Elevated leukocyte index values over seven days of treatment in children with RI <250 units confirmed the infectious-inflammatory nature of postneonatal respiratory distress. Increased leukocyte index values were associated with a risk of severe disease, with ORs decreasing from 6,0 on day 1 to 2,5 on day 7.

A high diagnostic value of the alveolar-arterial oxygen gradient (A-aDO₂) was demonstrated; values above 106±13,2 mmHg significantly increased the risk of postneonatal respiratory distress (AR 57,9%, RR 6,79 (95%CI: 5,4-8,5), OR 19,1 (95%CI: 9,2-39,8). In group Ib, a persistently severe condition was associated with an increased need for mechanical ventilation on days 3, 5, and 10 of treatment, indicating a distinct severe phenotype. In contrast, group IIb showed a higher risk of requiring low-flow oxygen therapy. A prognostic model for severe postneonatal respiratory distress requiring mechanical ventilation demonstrated excellent performance (AUC=0,99, sensitivity 100%, specificity 98%; Hosmer-Lemeshow test $\chi^2\approx 0,00$; df=1; p=1,00). Finally, a prognostic model for mortality risk in postneonatal children with respiratory distress showed high accuracy (0,83) with correct stratification in 90,2% of cases (Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=1,21$; df=5; p=0,94).

Keywords: children, respiratory syndrome, sepsis, newborns, oxygen saturation, etiology, treatment, severe bronchial asthma, bronchial asthma, inflammatory markers, respiratory failure, pneumonia, acute pneumonia, community-acquired pneumonia, COVID-19

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. **Teslitskyi OK, Koloskova OK, Tarnavska SI, Romanchuk LI.** Features of blood gas composition and acid-base balance in children with acute respiratory failure caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. Світ медицини та біології. 2024;2:161-6. doi: [10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166) (**Українське видання, яке індексується БД Web of Science Core Collection, Q4**) *(Здобувачу належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

2. **Teslitskyi O, Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Khodorovskyy V, Shchudrova T.** Analysis of clinical and paraclinical findings in children with community-acquired pneumonia and comorbid chronic tonsillitis. Здоров'я дитини. 2023;18(2):88-93. doi: [10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567](https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувачу належить провідна роль у наданні даних дослідження, статистичній обробці даних та підготовці матеріалів до публікації).*

3. **Тесліцький ОК, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Тарнавська СІ, Крецу НМ, Козьма ОМ.** Особливості дихальної недостатності у передчасно народжених немовлят, хворих на неонатальний сепсис. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024;12(1):30-40. doi: [10.21272/eumj.2024;12\(1\):30-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):30-40) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувачу належить провідна роль в отриманні та опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

4. **Тесліцький ОК.** Респіраторні розлади у немовлят із раннім неонатальним сепсисом. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(4):93-8. doi: [10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.13](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.13) (**Фахове видання категорії Б**). *(Здобувачу належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

5. **Теслицький ОК**, Колоскова ОК. Клінічна симптоматика гострих респіраторних захворювань у дітей різного віку, госпіталізованих у період пандемії COVID-19. Проблеми клінічної педіатрії. 2025;2:12-21. doi: [10.24144/1998-6475.2025.68.12-21](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.68.12-21) (**Фахове видання категорії Б**). *(Здобувачу належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

6. Колоскова ОК, **Теслицький ОК**, Крецу НМ, Тарнавська СІ, Власова ОВ, Колюбакіна ЛВ. Неонатальний сепсис крізь призму кесарського розтину. Здоров'я дитини. 2025;20(3):197-203. doi: [10.22141/2224-0551.20.3.2025.1829](https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.3.2025.1829) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувачу належить провідна роль у аналізі літературних джерел за темою дослідження, статистичній обробці даних та підготовці матеріалів до публікації).*

7. **Теслицький ОК**. Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому дистресі новонароджених. Сучасна педіатрія. Україна. 2025;4:42-6. doi: [10.15574/SP.2025.4\(148\).4246](https://doi.org/10.15574/SP.2025.4(148).4246) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувачу належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. **Теслицький ОК**. Лабораторно-інструментальні аспекти перебігу позалікарняної пневмонії у дітей, викликані SARS-COV-2 та ускладненої дихальною недостатністю. В: Матеріали 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 284-5. *(Здобувач самостійно провів всі етапи дослідження та підготував тези до друку).*

9. **Теслицький ОК**. Показники активності запального процесу в дітей, хворих на пневмонію. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного

університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 292-3. *(Здобувачу належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

10. **Тесліцький ОК.** Особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 274-5. *(Здобувач виконав аналіз та статистичну обробку, публікацію тез).*

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Колоскова ОК, Ткачук РВ, Гарас МН, Білоус ТМ, Ткачук ВІ, Сорочан ДІ, **Тесліцький ОК.** Ураження легень при токсичному шок-синдромі, спричиненому β -гемолітичним стрептококом групи А (клінічний випадок в педіатричній практиці). Медична наука України. 2025;21(2):106-12. doi: [10.32345/2664-4738.2.2025.11](https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2025.11) (**Фахове видання категорії Б**). *(Здобувач проводив аналіз літературних джерел за темою дослідження).*

12. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, **Тесліцький ОК**, Ткачук РВ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. Патент України № 151282. 2022 Чер 30. *(Здобувач провів інформаційно-патентний пошук, експериментальне дослідження, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ПЕДІАТРИЧНОГО ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	28
1.1 Епідеміологія, етіологічні чинники та фактори ризику респіраторного дистресу у дитячому віці	28
1.2 Патофізіологічні механізми та патоморфологічні зміни при педіатричному респіраторному дистресі	32
1.3 Визначення педіатричного респіраторного дистресу, критерії встановлення діагнозу	37
1.4 Проблеми діагностики педіатричного респіраторного дистресу, маркери фенотипової приналежності	41
1.5 Лікування та підтримка оксигенації у хворих на педіатричний респіраторний дистрес	46
1.6 Прогноз педіатричного респіраторного дистресу та наслідки захворювання у дитячому віці	50
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	53
2.1 Загальна характеристика клінічних груп та дизайн дослідження ...	53
2.2 Методи клініко-лабораторного обстеження	63
2.3 Методи статистичного аналізу	67
2.4 Дотримання принципів біоетики	70
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ МАРКЕРИ НЕОНАТАЛЬНОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕСУ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ	71

3.1	Результати анамнестичного обстеження новонароджених із неонатальним гострим респіраторним дистресом	71
3.2	Клінічні маркери поліетиологічного респіраторного дистресу в обстежених новонароджених	75
3.3	Результати лабораторно-інструментальних досліджень новонароджених груп порівняння	86
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ОСНОВНИХ МАРКЕРІВ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕСУ У ДІТЕЙ ПОЗА ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖУВАНOSTІ		101
4.1	Анамнестичні особливості респіраторного дистресу різної етіології у дітей в постнеонатальному віці	101
4.2	Особливості клінічного перебігу респіраторного дистресу різної етіології у дітей в постнеонатальному періоді життя	108
4.3	Результати лабораторно-інструментальних досліджень у дітей в постнеонатальному періоді груп порівняння	118
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕСУ У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ		135
5.1	Прогностична модель та фенотипова кластеризація респіраторного дистресу у новонароджених	135
5.2	Прогностичні моделі перебігу респіраторного дистресу у дітей в постнеонатальному періоді	145
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ		154
ВИСНОВКИ		179
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		182
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		183
ДОДАТКИ		216

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААГ / A-aDO ₂ –	альвеолярно-артеріальний градієнт
ВАІТ –	відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ВДШ –	верхні дихальні шляхи
ВІТН –	відділення інтенсивної терапії новонароджених
ВООЗ –	Всесвітня організація здоров'я
ГДН –	гостра дихальна недостатність
ГКС –	глюкокортикостероїди
ГРВІ –	гостра респіраторна вірусна інфекція
ГРДС –	гострий респіраторний дистрес синдром
ГРЗ –	гостре респіраторне захворювання
ДВЗ –	дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ДЦП –	дитячий церебральний параліч
ЕКМО –	екстракорпоральна мембранна оксигенація
ЗрАР –	зростання атрибутивного ризику
ЗрВР –	зростання відносного ризику
ЛІ –	лейкоцитарний індекс
МКХ –	мінімальна кількість хворих, яку слід пролікувати для отримання позитивного результату
МОЗ –	Міністерство охорони здоров'я
нРД –	неонатальний респіраторний дистрес
ОКНП ЧОДКЛ –	обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня
ПАРД –	педіатричний гострий респіраторний дистрес-синдром
ПЛР –	полімеразно-ланцюгова реакція
пРД –	постнеонатальний респіраторний дистрес
р –	критерій Ст'юдента
рф –	критерій Фішера
РД –	респіраторний дистрес
РІ –	респіраторний індекс

РКД –	рандомізовані контрольовані дослідження
САТ –	середній артеріальний тиск
СРБ –	С-реактивний білок
УЗД –	ультрозвукова діагностика
ЦНС –	центральна нервова система
ЧД –	частота дихальних рухів
ЧСС –	частота серцевих скорочень
ШВЛ –	штучна вентиляція легень
95% CI / 95% ДІ –	довірчі 95% інтервали
AR / AP –	атрибутувний ризик
AUC –	площа під ROC-кривою
COVID-19 –	гостра респіраторна хвороба
FiO ₂ –	фракція кисню у вдихуваній газовій суміші
ММР –	матриксна металопротеїназа
nCPAP –	постійний позитивний тиск у дихальних шляхах через назальну канюлю, CPAP-терапія
OR / СШ –	співвідношення шансів
PaO ₂ –	парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PCT –	прокальцитонін
PEEP –	позитивний тиск у кінці видиху
ROC –	крива операційних характеристик приймача, що застосовувалась для оцінки дискримінаційної здатності моделі
RR / BP –	відносний ризик
SaO ₂ –	індекс насичення крові киснем
SARS-CoV2 –	коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому
SpO ₂ –	периферична капілярна сатурація киснем

ВСТУП

Актуальність проблеми. Респіраторний дистрес – це симптомокомплекс, що описує прояви дихальної недостатності зумовленої різними причинами, серед яких інфекційно-запальні і неінфекційні захворювання, такі як сепсис, пневмонія, бронхіоліт, перинатальні ушкодження бронхолегеневої системи, вроджені вади розвитку тощо. При цьому, педіатричний респіраторний дистрес (пРД) діагностується у дітей віком від народження до 18 років за умови відсутності активного перинатального захворювання, а підставою встановлення даного діагнозу виступає наявність ознак гіпоксемії та змін на рентгенограмі органів грудної клітки, які виникли упродовж 7 днів після впливу фактору, який спричинив ураженню легень [35, 45, 87, 100].

Ознаки респіраторного дистресу у ряді випадків зумовлені розвитком життєнебезпечного синдрому, який має назву госпій респіраторний дистрес синдром та згідно консенсусного рішення PALICC-2 тяжкість даного синдрому визначається на підставі індексу оксигенації або індексу насичення киснем периферичної крові в усіх пацієнтів, які отримують кисневу підтримку [4, 88, 185].

З практичної точки зору пРД являє собою гетерогенний клінічний синдром, що супроводжується високим рівнем смертності або інвалідності [104, 133, 157]. При цьому, всупереч багаторічним дослідженням, природного перебігу та наслідків пРД, наразі залишається низка невирішених або не до кінця з'ясованих питань стосовно клініки, діагностики та прогнозування респіраторного дистреса у дитячому віці [100, 183]. Зокрема не мають остаточного вирішення фенотип-орієнтований підхід до лікування хворих, існує значна інформаційна обмеженість відносно окремих біомаркерів тяжкого/або несприятливого перебігу тощо [31, 68, 100, 102, 107]. Залишаються неідентифікованими групи ризику щодо розвитку пРД та його несприятливого прогнозу, що має велике практичне значення, оскільки могло би допомогти клініцистам у більш гнучкій тактиці лікування (наприклад вчасно розпочати стратегію захисту легень на ранній стадії захворювання) [75, 104, 118].

Виходячи з наведеного вище, актуальність дослідження присвячено вивченню клініко-параклінічних особливостей перебігу та прогнозування пРД у дітей різного віку з оцінкою прогнозу та визначення груп підвищеного ризику представляється виправданою та має перспективи.

Мета дослідження: удосконалити діагностику та прогнозування респіраторного дистресу у дітей різного віку на підставі всебічного аналізу результатів комплексного клініко-параклінічного моніторингу, шляхом визначення фенотипової неоднорідності та груп підвищеного ризику несприятливого прогнозу.

Завдання дослідження:

1. Дослідити клінічні, лабораторні та інструментальні особливості перебігу неонатального гострого дистресу.
2. Визначити групи ризику серед новонароджених щодо несприятливого прогнозу перебігу гострого дистресу.
3. Здійснити комплексне клініко-лабораторне обстеження хворих у постнеонатальному періоді життя із гострим респіраторним дистресом різної етіології.
4. Встановити критерії несприятливого прогнозу перебігу педіатричного респіраторного дистресу з урахуванням результатів кластеризації хворих.
5. На підставі результатів клініко-епідеміологічного аналізу отриманих результатів створити прогностичні моделі педіатричного респіраторного дистресу у дітей різних вікових періодів життя.

Об'єкт дослідження – респіраторний дистрес у дітей різного віку.

Предмет дослідження: клінічні симптоми; лабораторні маркери (результати загальної гемограми периферичної крові, стандартні біохімічні маркери, показники газового складу крові, маркери кислотно-лужної рівноваги); результати інструментального дослідження (рентгенографічні, результати комп'ютерної томографії легень); результати статистичного аналізу.

Методи дослідження: загально-клінічні (визначення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, даних об'єктивних обстежень – з метою визначення

клінічних проявів, тяжкості та особливостей перебігу респіраторного дистресу у дітей різного віку); біохімічні (для оцінки системної запальної та метаболічної відповіді організму, а також виявлення лабораторних показників, асоційованих із тяжкістю перебігу та прогнозом захворювання); інструментальні (для об'єктивної оцінки функціонального стану респіраторної системи та ступеня дихальних порушень для уточнення фенотипових особливостей респіраторного дистресу); статистичні (за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, з використанням ліцензованих програм статистичної системи «Statistica 6.1» із застосуванням параметричних і непараметричних методів, робота з моделями здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 4.5.0 (2025-04-11 ucrt)).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертант є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету: «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку (0117U002358) та «Сучасні епідеміологічні, клініко-параклінічні та діагностичні особливості найбільш поширених запальних захворювань інфекційної та неінфекційної природи у дітей» (0122U002208).

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено діагностичні можливості у верифікації гострого респіраторного дистресу в дитячому віці на підставі зростання показника вентиляційно-перфузійного співвідношення (A-aDO₂): чутливість 91,4%, специфічність – 64,3%, посттестова ймовірність за позитивного тесту зростає на 21,9%, а за негативних результатів зменшується на 38,2%. У когорті перинатальних пацієнтів чутливість становить 75,9%, специфічність – 63,6% , за позитивного результату тесту вірогідність збільшується на 17,6% та знижується при негативних результатах – на 22,5%.

Установлено діагностичне значення апное при неонатальній пневмонії (специфічність 92,0% чутливість 30,6%, зростання посттестової ймовірності за позитивного результату 29,3%), а також окремих клініко-параклінічних

біомаркерів тяжкого перебігу поліепіологічного респіраторного дистресу, зокрема комбінації апное із позитивним симптомом «білої плями» (специфічністю – 96,0%), сироваткова концентрація прокальцитоніну (специфічність – 92,3%).

Уточнено діагностичну цінність результатів рентгенологічного та ультразвукографічного дослідження легень у дитячому віці для верифікації респіраторного дистресу (чутливість – 94,74%, передбачувана цінність за негативного результату – 98,92%, специфічність – 59,35%).

Оптимізовано прогнозування необхідності в інвазивній вентиляції легень новонароджених із респіраторним дистресом, чутливість прогностичної моделі становить – 98,0%, специфічність – 100,0%, точність – 98,8%, AUC=0,999, а також пацієнтів у постнеонатальному віці (чутливість – 100%, специфічність – 98,8%, AUC = 0,9998).

Доповнено наукові дані стосовно фенотипової неоднорідності гострого респіраторного дистресу різної етіології на підставі проведеного кластерного аналізу на основі k-середніх. Показано, що комплекс параклінічних маркерів інфекційно-запального процесу в новонароджених (прокальцитонін > 0,2 нг/мл, С-реактивний білок >3,0 мг/л, лейкоцитарний індекс > 0,6 у.о.) асоціює із відносно легшим перебігом дихальних порушень із специфічністю 82,6%, при цьому прогностичні моделі даного фенотипу характеризуються чутливістю 57,0%, специфічністю – 80,0%, AUC=0,737 у когорті новонароджених, а серед хворих старшого віку – чутливістю – 53,2%, специфічністю – 82,3%, AUC=0,703.

Фенотипова неоднорідність респіраторного дистресу у дітей отримала нове наукове підтвердження на підставі динамічного відновлення під впливом лікування показника A-aDO₂ у дітей з альтернативним показником респіраторного індексу, які свідчать про достовірно кращу відповідь на терапію немовлят із низьким PІ: ЗрАР – 54,8%, ЗрВР – 82,7%, МКХ – 1,2.

Фенотип тяжкого респіраторного дистресу на тлі коморбідного перебігу з іншими запальними захворюваннями науково обґрунтований на підставі прогностичної моделі з чутливістю – 85,0%, специфічністю – 95,0%, AUC=0,9451. А найбільш вагомими предикторами були гіпоксично-ішемічна енцефалопатія

(СШ – 14,5), судомний синдром (СШ – 1,8), гідроцефалія (СШ – 2,5), органічні ураження ЦНС (СШ – 9,8), вроджені вади розвитку (СШ – 1,2), поліорганна недостатність (СШ – 4,5, чоловіча стать (СШ – 1,2).

Розроблено прогностичні моделі несприятливого перебігу респіраторного дистресу із летальним наслідком, який у когорті новонароджених становив 4,5%, а в постнеонатальному віці – 6,5%. Прогностична модель летальності хворих постнеонатального віку характеризується точністю – 83,0%, чутливістю – 100%, специфічністю – 66,0%, AUC=0,9019; модель для новонароджених вирізняється точністю – 89,0%, чутливістю 88,0%, специфічністю – 91,0%,

Практичне значення отриманих результатів. Прецизійна лікувальна тактика при респіраторному дистресі у дітей різного віку оптимізована за рахунок розширення діагностичних можливостей з використанням доступних клініко-параклінічних маркерів, а також на підставі результатів кластерного аналізу з вирізненням по чотири окремі кластери у когорті новонароджених та хворих постнеонатального віку, а створені прогностичні моделі розширюють можливості лікування та дозволяють вчасно виділити групи ризику несприятливого прогнозу, а саме летального наслідку.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в лікувально-профілактичну роботу Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради (два акти від 18.12.2024 та 23.12.2024), КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради (один акт від 12.10.2024) та ОКНП «Чернівецьку обласну дитячу клінічну лікарню (один акт від 20.12.2024), комунальне некомерційне підприємство «Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання» Ковельської міської ради (один акт від 16.09.2025), КП «Рівненська обласна дитяча лікарня» Рівненської обласної ради (один акт від 12.09.2025). Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в навчальний процес Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна (два акти від 04.09.2025).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача, яким особисто визначено напрям дослідження, розроблено та сформульовано його дизайн, проведено попередній аналіз актуальності проблеми та перспектив обраної наукової теми.

Здобувачем самостійно виконано патентно-літературний пошук із наступним аналізом та узагальненням даних інформаційних вітчизняних та закордонних наукових джерел у сфері обраної тематики. Самостійно здійснено набір та формування клінічних груп порівняння, проведено загально-клінічні обстеження та динамічне спостереження за хворими дітьми різного віку, які отримували стаціонарну допомогу у зв'язку із гострим респіраторним дистресом.

Дисертантом самостійно створено статистичну базу фактичних даних динамічного спостереження за хворими дітьми, проведено поглиблений статистичний аналіз з обчисленням клініко-епідеміологічних діагностичних та прогностичних показників, сформульовано висновки, які узагальнюють отримані результати та основні рекомендації для практичного впровадження отриманих результатів дослідження у роботу відділень інтенсивної терапії та спеціалізованих відділень де надається допомога хворим із РД.

Дисертантом здійснено підготовку та оформлення наукових матеріалів для направлення до друку у наукові періодичні видання, підготовлено узагальнюючі виступи для оприлюднення отриманих результатів на конференціях різного рівня. Основні практичні результати самостійно впроваджено в діяльність профільних закладів охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації були представлені здобувачем на наступних наукових форумах: на 103-й (2022), 104-й (2023) та 105-й ювілейній (2024) підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, Чернівці; на всеукраїнській науково-практичній конференції «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії», присвяченої 30-річчю кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, 21-22 березня 2025 року,

Чернівці; на V міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині», 25-26 вересня 2025 року, Київ.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, у тому числі 8 статей (5 - проіндексовані у базах даних Scopus і Web of Science Core Collection та 3 - у фахових наукових виданнях України), 3 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій та 1 патент на винахід.

Структура та обсяг роботи.

Робота побудована згідно вимог наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Дисертація у вигляді рукопису складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 5 розділів, присвячених висвітленню результатів власних досліджень, аналізу та узагальнень, висновків та практичних рекомендацій, списку джерел літератури, додатків. Робота викладена на **239 сторінках**. Основний текст займає **159 аркушів**. Матеріал ілюстрований у 42 таблицях та 36 рисунках. Список використаних літературних джерел складається з 266 наукових робіт, з яких 65 кирилицею та 201 латиницею.

РОЗДІЛ 1

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ПЕДІАТРИЧНОГО ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕСУ (огляд літератури)

1.1 Епідеміологія, етіологічні чинники та фактори ризику респіраторного дистресу у дитячому віці

Респіраторний дистрес як прояв гострої дихальної недостатності у дітей є критичним клінічним станом і важливою причиною для госпіталізації до педіатричних відділень інтенсивної терапії, оскільки призводить до значних втрат і несприятливих наслідків [75, 97]. Респіраторний дистрес – це симптомокомплекс, що описує прояви дихальної недостатності, зумовленої різними причинами серед яких інфекційно-запальні і неінфекційні захворювання, такі як сепсис, пневмонія, бронхіоліт, перинатальні ушкодження бронхолегеневої системи, вроджені вади розвитку тощо. Критичними ознаками цього виступають аномальні зміни частоти та ритму дихання, зміни свідомості та сатурації крові киснем, що визначаються за допомогою пульсоксиметрії. При широкому використанні даного методу для виявлення ознак гіпоксемії слід пам'ятати, що високий рівень карбоксигемоглобіну, наявність внутрішньовенного барвника в кров'яному руслі, а також виразний спазм судин на периферії можуть штучно змінювати результати пульсоксиметрії [119, 233, 249].

Анатомо-фізіологічні особливості легеневої тканини дітей значно відрізняються від легень дорослих, тому респіраторний дистрес у педіатрії (пРД) має інакший перебіг, ніж у дорослих хворих (АРД) [75, 83]. У педіатричних хворих зазвичай він спричиняється пневмонією, бронхітом і сепсисом [87, 102] а також відрізняється від дорослого типу нижчою захворюваністю і смертністю [75]. Поширеність гострого респіраторного дистресу у педіатрії становить на рівні 9,5/10000 випадків на рік [43, 74, 95].

Респіраторний дистрес у дитячому віці є однією з провідних причин госпіталізації до відділень невідкладної допомоги та інтенсивної терапії (ВАІТ) [75, 97], а діагностується пРД на основі гіпоксії та формування інфільтративних затемнень у легенях, що виникає протягом семи днів після відомої кризової події. Дані епідеміологічних досліджень, проведених у Китаї, Європі, Новій Зеландії та Австралії показують, що на РД припадає 1-4% госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії новонароджених [74, 95, 124].

Ознаками пРД є гіпоксемія, пов'язана зі зниженням податливості легень, збільшенням дихальної активності та порушенням газообміну. Смертність часто спричинюється поліорганною дисфункцією або недостатністю. Через наявні анатомічні та фізіологічні відмінності хворі дитячого віку не є «дорослими в мініатюрі», вони більш уразливі до тяжкого респіраторного ураження порівняно до дорослих, що диктує необхідність нижчого порогу для втручання у педіатричних пацієнтів із РД. При цьому, чим менша за віком дитина, тим більшою є потреба у метаболічній підтримці і тим меншим є кардіо-пульмональний резерв порівняно з хворими підліткового і дорослого віку [73, 177].

Незважаючи на відносно меншу поширеність, смертність дітей від РД коливається в межах від 18 % до 63 % до 63% [157, 238], а проведений мета-аналіз із включенням 2274 хворих підтвердив рівень втрат внаслідок РД на рівні 24 % [104, 239]. В іншому дослідженні [113] у когорті 145 госпіталізованих до ВІГН дітей, РД встановлено у 3,2 % випадків, а смертність внаслідок дихальної недостатності сягала 30 % а внаслідок неврологічних порушень – також 30 %. У міжнародному дослідженні PARDIE показано, що найвищий ризик смертності від пРД траплявся серед хворих на сепсис (30%), травму легень унаслідок утоплення (67%), несептичний шок (60%), за наявності супутньої патології (21%), при дисфункції лівого шлуночка (38%), онкологічній патології (51%), імуносупресії (46%), у пацієнтів, які отримують вазоактивні препарати (31,7%) [83, 94, 144, 148].

У педіатричній практиці респіраторний дистрес має широкий етіологічний спектр захворювань [97, 187], які спричиняють ураження легеневої паренхіми під дією легеневих і позалегеневиких патогенних чинників [23, 73, 90]. До чинників

прямого легеневого пошкодження відносять пневмонію, аспіраційний синдром, забій грудної клітки тощо, а позалегенева етіологія пРД почасти пов'язана з сепсисом [21, 40, 28, 48, 53], політравмою, неврологічними органічними порушеннями, переливанням крові тощо. Гострий бронхіоліт та пневмонія [51, 71, 115] вважаються найбільш частими причинами гострого респіраторного дистресу в дитячому віці із рівнем смертності в межах 19,5% [90, 104], що пов'язують із впливом вірусних патогенів на альвеолярну тканину [96, 115]. При цьому респіраторний дистрес у педіатрії є найбільш важким критичним проявом дихальної недостатності, зокрема в інфікованих вірусом SARS-CoV-2 дітей [25, 32, 41, 50].

Новий коронавірус SARS-CoV2 асоціює з розвитком РД, який характеризується неоднорідним пошкодженням альвеолярно-капілярного бар'єру, що викликає надмірно потужну запальну реакцію, а також пошкодженням легеневого ендотелію [228]. Але сучасні наукові результати свідчать про те, що проблема причин «цитокінових штормів» або «синдромів вивільнення цитокінів» виходить за рамки COVID-19 [146, 225], а ширше охоплює сепсис, гостре ураження легень та респіраторний дистрес, що пов'язані з іншими респіраторними інфекціями [33, 113]. За них трапляється вивільнення незвичайних концентрацій цитокінів, що ускладнюється порушеннями регуляції та неспецифічними гіперзапальними реакціями, які можуть призвести до системних ускладнень [146]. В свою чергу, РД характеризується неоднорідним пошкодженням альвеолярно-капілярного бар'єру та легеневого ендотелію із показником смертності, що залишається значною проблемою в клінічній практиці [228, 231].

Отже, респіраторний дистрес це не окреме захворювання, а поліетіологічний клінічний симптомокомплекс із окремими фенотипами, який може бути спровокований різними патологіями, включаючи травму, пневмонію, сепсис тощо, і по суті даний термін описує некардіогенний набряк легень різної етіології [228, 242].

Так, за даними міжнародного обсерваційного дослідження PARDIE, серед етіологічних факторів наведені захворювання на пневмонію (63,0%), сепсис

(19,0%), а до тригерних чинників - супутня патологія (63,0%), зокрема хронічна легенева патологія (28,0%) [27, 52, 105, 144]. В іншому багатоцентровому ретроспективному когортному дослідженні показало, що серед позалегневих причин ПРД найбільш поширеними є сепсис (82,9%) та пневмонія (91,7%). Крім того, такі діти переважають за віком, тяжкістю порушення стану при госпіталізації, частотою поліорганної недостатності та показником летальності (48,8%; $p=0,002$) у порівнянні з хворими із легневими причинами ПРД [179].

Аналогічні результати отримані китайськими вченими, які встановили, що хворі з позалегневим походженням ПРД мали більшу ймовірність поліорганної дисфункції та гірші інфламометричні маркери крові (С-реактивний білок, прокальцитонін), ніж діти з легневим РД [70, 145, 179]. Злоякісні новоутворення у дітей із ознаками ПРД асоціюють із вищими показниками смертності (55,0% проти 31,3%, $p=0,002$), вищою частотою позалікарняних грибкових інфекцій (36,1% проти 6,3%, $P<0,001$) та бактерій з множинною лікарською стійкістю (65,4% проти 30,5%, $P=0,003$) [104, 133, 231].

До основних факторів, які підвищують ризик смертності при РД [104, 133, 157], за останніми даними відносять супутні гематологічні або імуноасоційовані захворювання, інвазивні грибкові інфекції, частіше використання вазоактивних препаратів або високочастотної коливальної вентиляції. Індекс оксигенації у хворих на ШВЛ на третій день був більш точним для прогнозування смертності дітей із ПРД (площа під ROC-кривою – 0,76) [157, 201, 219].

У періоді новонародженості внесок факторів ризику РД залежить від терміну гестації, зокрема, низька вага при народженні є основним фактором ризику розвитку РД, вищим є коефіцієнт ризику при доношених пологах, штучному заплідненні, або патологічному перебігу вагітності [75, 104]. Пологорозрішення шляхом кесарського розтину підвищувало шанси розвитку РД, а от чоловіча стать виступала чинником ризику незалежно від гестаційного віку. Чоловіча стать визначається вагомим чинником ризику РД і за даними інших дослідників [43].

Результати нещодавнього великого ретроспективного когортного дослідження продемонстрували значущі фактори ризику РД для доношених дітей,

а саме нижчий гестаційний вік, меконіальне забруднення навколоплідних вод, неспонтанні пологи та кесарів розтин, причому останній чинник був найбільш вагомим [43, 118, 127].

1.2 Патофізіологічні механізми та патоморфологічні зміни при педіатричному респіраторному дистресі

Виходячи з того, що акт дихання є результатом складної взаємодії між легеньми, серцевою та судинною системами, головним мозком, периферичними нервами та м'язами, які в комплексі забезпечують адекватний газообмін [235], будь-яке порушення окремих складових, які забезпечують фізіологію дихання, здатні призводити до розвитку РД.

До ключових факторів, що впливають на газообмін відносять достатню вентиляцію, градієнт концентрації газів на рівні альвеолярно-капілярної мембрани, її проникність для транспорту газів, адекватний кровоток і транспорт газів у кров'яному руслі. Виходячи із значної уразливості даних механізмів у немовлят та дітей раннього віку слід зауважити на тому, що діти частіше ніж дорослі відчують дихальну недостатність в тому числі і через вікові анатомо-фізіологічні особливості дихальної системи. Зокрема, повний розвиток механізмів які забезпечують газообмін відбувається в останні тижні гестації та в ранньому неонатальному віці, тому передчасно народжені діти є більш схильними до розвитку дихальної недостатності, через брак системи сурфактанту. Нерегулярний характер дихання в перші дні життя, який повсякчас трапляється, обумовлений зниженою реакцією у відповідь на гіпоксемію та гіперкапнію [119]. Крім того, оскільки опір дихальний шляхів обернено пропорційний їх радіусу, обструкція на будь-якому рівні респіраторної системи здатна призводити до гострої дихальної недостатності, а у важких випадках – до РД. Особливостями ролі та внеску дихальних м'язів у формуванні наведених вище патологічних процесів в дитячому віці є горизонтальне стояння ребер та куполів діафрагми, які призводять до меншого дихального об'єму, знижена кількість стійких до втоми м'язових волокон

типу 1, що призводить до швидшого стомлення дихальної мускулатури [57]. Крім того, м'язи верхніх дихальних шляхів демонструють більшу ригідність, що також сприяє швидкому розвитку обструкції [12, 57]. У педіатричних пацієнтів кількість і обсяг альвеол є меншими, ніж у дорослих, зв'язки між ними (наприклад, пори Кона) розвинені недостатньо, що сприяє частішому розвитку обструкції, емфіземи та порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень [57, 74, 138]. Таким чином, контроль дихання передбачає синергію легень, серцево-судинної системи, головного мозку, нервів і м'язів для забезпечення оптимального газообміну на які впливають ряд анатомо-фізіологічних факторів.

Виходячи з поліетіологічного характеру РД, його патогенез представляється доволі складним, він полягає у дисфункції альвеолярно-капілярних мембран, що супроводжується до гіпоксії, гіперкапнії та набряку легень. Запальні зміни в альвеолярному епітелію спричиняють адгезію лейкоцитів, агрегацію тромбоцитів та активацію коагуляції, що сприяє загибелі клітин, мікротромбозу та відкладенням фібрину, та підвищує проникність судин [21, 109].

Основні патофізіологічні механізми РД полягають у втраті цілісності ендотеліального бар'єру внаслідок ендотеліальної дисфункції, спричиненої важким запаленням легень та/або інфекцією [33], призводить до набряку легень та гіпоксемії. Прозапальні агоністи, такі як гістамін, тромбін, брадикінін, інтерлейкін 1 β , фактор некрозу пухлини α , фактор росту судинного ендотелію, ангіопоетин-2 та фактор активації тромбоцитів, а також бактеріальні токсини та активні форми кисню [21, 23], викликають динамічні зміни в структурі цитоскелету [99, 243], дезорганізацію спайкових з'єднань та відшарування судинного ендотеліального кадгерину (VE-кадгерину) [228] від актинового цитоскелету, що призводить до збільшення проникності ендотелію, а запальна інфільтрація та пов'язана з нею клітинна адгезія [109] та генерація прозапальних цитокінів під час інфекції спричиняють загибель ендотеліальних клітин, та подальшого порушення структурної цілісності ендотеліального бар'єру легень [228]. Немовлята та маленькі діти є більш уразливими до респіраторних порушень ніж дорослі через наявність різноманітних специфічних і неспецифічних аспектів, зокрема, незрілість

дихальної системи, анатомія дихальних шляхів та ефективність функціонування складових регуляції дихання.

Найбільш поширеними причинами розвитку РД в педіатрії переважною мірою є резистентний напад бронхіальної астми (астматичний статус), гострий бронхіоліт, ускладнена та неускладнена пневмонія, аспіраційний синдром, гострий бактеріальний епіглотит, кардіогенний і некардіогенний набряк легень, шок різної етіології (септичний, анафілактичний та інші) тощо.

Патоморфологічним підґрунтям педіатричного РД виступає запальний набряк альвеолярної тканини, з розвитком дихальної недостатності [12, 33, 51]. Попри те, що сучасні критерії РД не включають наявність запального процесу в альвеолярній тканині, все ж він вважається стереотипною реакцією у відповідь на катастрофічний вплив різних викликів, яка перебігає у вигляді різних фаз [221]: від пошкодження альвеол та капілярів до регресії через фіброзо-проліферацію або без неї [61, 157]. Разом із тим, РД не характеризується специфічним клініко-патологічним захворюванням, а охоплює широкий спектр клініко-патологічних змін та проявляється зазвичай дифузним альвеолярним ураженням з важким поширеним ушкодженням альвеолярно-капілярної одиниці [61, 106, 157]. Патоморфологічна картина РД може бути розділена на ранню та пізню фази ураження легень, які відповідають ексудативній та фіброзопроліферативній фазам. Дані фази представлені пошкодженням ендотелію судин та альвеолярного ендотелію, каскадом запальних процесів із підвищеною проникністю судин, змінами матриксу легень, активацією коагуляційних каскадів, фіброзом, проліферацією клітин та апоптозом [109]. Такі гістологічні зміни в легенях пацієнтів із РД пов'язані з тривалістю його перебігу, а саме упродовж першого тижня переважають ексудативні зміни, а після третього – проліферативні, з розвитком фіброзу у двох третинах випадків. Це визначає потенційний вплив запалення із формуванням фіброзу на різних етапах еволюції РД та визначає доцільність протизапального втручання на першому тижні від початку РД [73, 90, 97, 116].

Врахування біомаркерів ураження ендотелію судин та гемостазу при РД, спричиненому раннім септичним шоком (дослідження ProCESS), є інформативним із точки зору прогнозування несприятливих наслідків та підвищеного ризику смертності [63, 69]. Разом із тим існує контраверсійна думка стосовно того, що рівні запальних цитокінів, а саме інтерлейкін-1 β (IL-1 β), туморнекротичний фактор- α (TNF- α) є більш інформативними критеріями важкості перебігу сепсису, проте не РД [29, 53, 63, 64]. Можливо це пов'язано із наведеним вище фазовим перебігом патогістологічних змін при РД.

Так, у ранню фазу продовж перших кількох годин або днів спостерігається поширений нейтрофільний альвеоліт із порушенням епітеліального та ендотеліального бар'єрів, що сприяє інтерстиційному та альвеолярному набряку [242]. Мікроскопічно легень на ранніх стадіях характеризується дифузно-альвеолярним ушкодженням внаслідок альвеолярного затоплення білковою рідиною, збільшенням кількості нейтрофілів в альвеолярному просторі, втратою внаслідок десквамації альвеолярних епітеліоцитів, відкладенням гіалінових мембран на оголені базальні мембрани з утворенням мікротромбів. При цьому, також може відбуватися інфільтрація запальними клітинами легеневої інтерстицію, що підкреслює додатково складну етіологію та патофізіологію респіраторного дистресу [79, 97, 120, 177].

Альвеолярне затоплення легень виникає в результаті пошкодження альвеолярно-капілярного бар'єру, що є основним визначальним для гіпоксемії чинником, який змінює механіку легень. Пошкодження альвеолярного епітелію, також виступають вагомою гістологічною ознакою РД із втратою цілісності альвеолярно-епітеліального бар'єру, обширним некрозом та десквамацією клітин першого типу [157]. Пошкодження ендотелію судин призводить до витоку плазми з капілярів в альвеолярний простір. Вважають, що механізми пошкодження мікросудинного ендотелію та альвеолярного епітелію при РД є численними та можуть змінюватися залежно від провокуючої кризи.

Пізня фаза РД характеризується уповільненням відновлювальних процесів та проліферації фіброзної тканини. В результаті прогресування фіброзно-

проліферативних процесів відбувається заповнення повітряних просторів грануляційною тканиною, яка містить проліферуючі альвеолярні клітини II типу, нові кровоносні судини та позаклітинний матрикс, що є багатим на колаген і фібрин. В дану фазу відбувається проліферація альвеолоцитів II типу, фібробластів та міофібробластів, що може відбуватися починаючи з 7 дня після початкового пошкодження легень. Пізню стадію традиційно визначають як таку, що настає після фіброзної фази, що підкреслює появу легеневого фіброзу у пацієнтів із незворотними фібротичними змінами легень [23, 53, 73].

Спостереження свідчать, що ділянки фіброзу можуть формуватися раніше ніж це вважалося, а підвищений рівень N-кінцевого проколагенового пептиду III, що відображає синтез колагену, почасти виявляють в бронхоальвеолярному лаважі навіть через 24 години після початку РД [153, 224]. Таким чином, не можна виключити те, що фіброзо-проліфераційні зміни в легенях можуть відбуватися одночасно із їх запальним ураженням [12, 221].

Генетичні дослідження РД зробили доволі скромний внесок в його діагностику і прогнозування [97, 105, 109]. Дослідження генів-кандидатів виявили варіації у понад 40 генах-кандидатах пов'язаних із розвитком або із наслідками РД. Такі гени представлені генами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), інтерлейкіну-10, туморнекротичного фактору, фактору росту судинного ендотелію (VGF).

З огляду на базові механізми гостра дихальна недостатність є проявом нездатності респіраторної системи забезпечити адекватний газообмін для задоволення метаболічних потреб організму. З іншого боку, гостра дихальна недостатність це клінічне визначення та компенсаторний стан за якого хворий компенсує недостатність газообміну шляхом збільшення дихальних зусиль та частоти дихання [31, 172]. З цієї точки зору педіатричний РД – це особлива форма гострої дихальної недостатності, що характеризується важкою кризою з боку легень, що вимагає специфічних лікувально-діагностичних підходів. ПРД вражає дітей різного віку за винятком ситуацій в неонатології пов'язаних із вродженими захворюваннями легень та описується симптомами, що виникають протягом тижня

після клінічної події яка його викликала. Такі події характеризуються набряком легень, непов'язаним із серцевою недостатністю або перевантаженням рідиною, з візуальними локусами помутніннями легень на рентгенограмі, а також низькими рівнями оксигенації у дітей, які отримують назальну респіраторну підтримку [157, 201]. Етіологія ПРД включає інфекцію, пряме пошкодження легень, аспірацію шлункового вмісту та інші причини, які зумовлюють розвиток гіпоксії з інфільтрацією на рентгенограмі грудної клітки протягом останніх 7 днів [97, 113].

1.3 Визначення педіатричного респіраторного дистресу, критерії встановлення діагнозу

Респіраторний дистрес виникає в будь-якому періоді дитинства, тому Консенсусною конференцією з питань гострого ураження легень у дітей [73, 161] і визначенням Монтре введено самостійні визначення педіатричного і неонатального гострого респіраторного синдрому (PARDS та NARDS відповідно [27, 29, 52, 53]).

Визначення ПРД згідно даних останнього консенсусу [9, 63, 161, 181] відповідає наступним критеріям:

A Застосовується до усіх дитячих вікових груп, за винятком немовлят із перинатальними захворюваннями легень.

B Початок гіпоксемії та рентгенологічних змін відбувся впродовж 7 днів після відомої клінічної несприятливої події.

C Наявністю на рентгенограмі грудної клітки нових інфільтратів, що свідчать про паренхіматозне захворювання легень, навіть якщо вони односторонні.

D Встановленням гіпоксемії: (а) за індексом оксигенації (OI) = $(FiO_2 \times \text{середній тиск у дихальних шляхах} \times 100) / PaO_2$ або (б) за індексом насичення оксигенацією (OSI) = $(FiO_2 \times \text{середній тиск у дихальних шляхах} \times 100) / \text{насичений кисень (SpO}_2)$, для кількісної оцінки ступеня гіпоксемії та визначення тяжкості РД у пацієнтів з інвазивною штучною вентиляцією легень.

Співвідношення $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ або співвідношення $SpO_2 / FiO_2 \leq 264$ використовується для діагностики пРД у пацієнтів з неінвазивною штучною вентиляцією легень за допомогою повнолицьової маски з мінімальним постійним позитивним тиском у дихальних шляхах 5 см H_2O .

Окрім того, мультидисциплінарною групою з 27 експертів з 8 країн і 3 континентів світу (PALICC) було ухвалено ряд ключових рекомендацій: у різних вікових групах пацієнтів для кращого розуміння патофізіологічних механізмів розвитку пГР ДС усунуто вікові критерії діагнозу, за винятком перинатального ураження легень.

Важливим є також положення стосовно того, що тяжкість легеневого ураження визначають на підставі гіпоксемії за індексом оксигенації або за індексом насичення крові киснем (SaO_2), при обмежених ресурсах і недоступності визначення газового складу артеріальної крові. До ключових положень Консенсусу слід віднести також включення до когорти пРД немовлят та дітей, які потребують неінвазивної вентиляції легень, а також тих, хто має вроджені вади серця та хронічні захворювання легень, а також пацієнтів з одностороннім захворюванням легень [73, 90, 98, 129]. Разом із тим, консенсус PALICC включила, подібно до дорослих хворих, початок РД у дітей впродовж 7 днів після дії тригерного чинника, а також дихальну недостатність, яка не отримала вичерпного пояснення як наслідок перевантаженням рідиною та/або серцевою недостатністю. Разом із тим, до педіатричного РД консенсус PALICC включив дітей, киснева дотація котрим здійснюється шляхом неінвазивної вентиляції з мінімальним CPAP /позитивним тиском у дихальних шляхів на видиху 5 см водного стовпчика). До дефініції педіатричного РД уведено співвідношення PaO_2 / FiO_2 або SaO_2 / FiO_2 [121].

У визначенні пРД Консенсусом рекомендується застосовувати показники PaO_2 , а за недоступності цього параметру – оцінювати найменший показник FiO_2 , який забезпечує підтримку SpO_2 не нижче 97% для розрахунку респіраторного індексу (PI) шляхом співвідношення $SpO_2 : FiO_2$ [73, 161, 182]. Проте, з клінічної точки зору, слід враховувати те, що на ці параметри можуть впливати зміни застосованого середнього тиску в дихальних шляхах (наприклад, РЕЕР).

Для хворих, які не є заінтубованими і отримують додатковий кисень у режимі неінвазивної вентиляції, використовують критерії «групи ризику». Але застосування до педіатрії визначень РД, що базуються на даних для дорослих, з вимогою вимірювати артеріальну оксигенацію, на думку авторів, сприяє ризику можливої недооцінки поширеності РД у хворих дитячого віку, враховуючи менш поширене використання артеріальних катетерів у педіатричній практиці.

Конференція з розгляду Консенсусу з питань гострого респіраторного дистрес-синдрому у дітей (PALICC) у 2015 році розробила і сформулювала специфічне педіатричне визначення РД і, на відміну від дорослих практик, запропонувала конкретні рекомендації для дітей з пРД. Так, на відміну від попередніх конференцій з питань консенсусу для дорослих, PALICC запропонувала конкретні рекомендації щодо ведення пацієнтів з пРД (PARDS) [182, 230, 261]. Разом із тим, і донині існує значний брак досліджень у цьому напрямку, що пояснюється відносно низькою частотою реєстрації пРД, а також виразною неоднорідністю патофізіологічних механізмів унаслідок поліетіологічного характеру процесу в широкому віковому спектрі від новонароджених до підлітків.

Неінвазивна вентиляція легень під позитивним тиском, управління рідинною та нутритивною підтримкою довели свою ефективність у лікуванні дітей із пРД [121]. Фармакологічних методів лікування пРД наразі розроблено відносно обмежено, окрім того існує велика невизначеність щодо їхньої ефективності, зокрема через надзвичайну гетерогенність цього симптомокомплексу.

Неінвазивна вентиляція легень є основним підтримуючим заходом, що використовується, а також доведена ефективність окремих фармакологічних підходів, таких як системні та інгаляційні глюкокортикостероїди, інгаляційний оксид азоту, замісна терапія препаратами сурфактанту та нейром'язові блокатори [15, 58, 87, 94, 196].

Не вивченими до кінця залишаються на сьогодні характеристики однорідних підгруп пРД, або фенотипів пРД, які доцільно своєчасно діагностувати, прогнозувати їх перебіг та визначати цілеспрямовану терапевтичну тактику. І хоча

частка госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії (ВІТ) дітей із ознаками пРД є відносно невеликою, саме такі хворі становлять одну з найскладніших груп щодо менеджменту через невизначеність прогнозу [116, 133, 209] та обмеженості даних щодо стратифікації ризику несприятливих наслідків пРД.

Не викликає сумнівів той факт, що пРД є гетерогенним симптомокомплексом, який був вперше встановлений у 1967 році та визначений клінічними критеріями двостороннього помутніння легневих полів на рентгенограмі в комбінації з артеріальною гіпоксемією (при співвідношенні $PaO_2/FiO_2 < 300$) при виключенні етіологічної ролі серцевої недостатності [97, 114].

Дане визначення було емпіричним, ґрунтувалося на клінічному досвіді та гіпотезі, що в основі некардіогенного набряку легень лежить підвищена проникність альвеолярно-капілярної мембрани для білкових сполук.

Останніми роками все більше результатів наукових досліджень в даному напрямку свідчать про клінічну та біологічну гетерогенність пРД [61, 157]. На відміну від інших захворювань (наприклад, бронхіальної астми), субфенотипи РД у педіатричній практиці вивчені недостатньо [79, 91].

Хоча в дорослій практиці на сьогодні виділяють два фенотипові варіанти даного синдрому: гіперзапальний та гіпозапальний [93, 94, 95]. Пацієнти з гіперзапальним субфенотипом РД становлять приблизно 30% від загального числа хворих, вирізняються високим вмістом в сироватці крові біомаркерів запалення, частим розвитком септичного шоку з метаболічним ацидозом, що супроводжується поліорганною недостатністю і гіршими клінічними наслідками. Гіпозапальний субфенотип, на противагу цьому, характеризується помірними запальними ознаками, меншою частотою септичного шоку і позалегеневої поліорганної недостатності, а також – кращими результатами лікування. Важливо зазначити, що дані фенотипи по різному реагують на терапевтичне втручання, зокрема, на позитивний тиск наприкінці видиху та рідинну підтримку [9, 23, 63, 69].

Виходячи з фенотипової неоднорідності респіраторного дистресу, можна припустити, що окремі запальні біомаркери можуть допомогти не тільки виявляти

пацієнтів із ризиком його розвитку, але й прогнозувати несприятливі наслідки [83, 101].

1.4 Проблеми діагностики педіатричного респіраторного дистресу, маркери фенотипової приналежності

Візуалізація грудної клітки необхідна для діагностики пРД, виявлення ускладнень, таких як витік повітря або зміщення обладнання, та оцінки тяжкості. Фізикальне обстеження легень має важливе значення в клінічній діагностиці, проти чутливість аускультативної є вкрай низькою порівняно до візуалізуючих тестів [18, 100, 105, 107]. Рентгенографія грудної клітки на сьогоднішній день є найбільш застосованим візуалізаційним обстеженням [100, 105, 107], вона надає критично важливу інформацію, яка допомагає швидкій діагностиці різних станів. Разом із тим, існують рекомендації щодо недоцільного рутинного використання рентгенографії грудної клітки у педіатричних пацієнтів із легкими та помірними проявами захворювань, що призводять до розвитку ГДН [118, 124]. Проте і дотепер цей метод активно виконується у різних клінічних ситуаціях [141, 223, 238], зокрема на когорті, що перевищувала 200 тисяч пацієнтів, продемонстровано зменшення тривалості госпіталізації в середньому на 7 днів при використанні рентгенографії грудної клітки [140, 202]. Хоча в метааналізі 2018 року [97, 140] продемонстровано більшу чутливість ультразвукового дослідження легень порівняно до рентгенографії грудної клітки в діагностиці пневмоній в популяції. За допомогою сонографії легень, яка продемонструвала високу чутливість та специфічність у численних дослідженнях [174, 203, 233], повідомлялось про зменшення використання рентгенографії грудної клітки на 38,8% у хворих, обстежених за допомогою ультразвукового методу.

Педіатрична пневмонія узагальнена широким терміном, що стосується альвеолярного запалення викликаного як інфекційними, так і неінфекційними чинниками, зокрема, впливом таких подразників як хімічні речовини, ліки, радіаційне опромінення [11, 203]. Пневмонія виступає основною причиною гострої

дихальної недостатності у дітей, а її діагноз базується на наявності постійної лихоманки, тахіпное, диспное, ретракціях грудної клітки і характерних аскультативних феноменах. Оскільки діагноз пневмонії є переважною мірою клінічним, Американське товариство інфекційних захворювань та Педіатричне товариство інфекційних захворювань, не заохочують до рутинного використання рентгенографії грудної клітки у дітей, які не відносяться до групи ризику із типовою клінічною картиною захворювання [1, 11, 26].

Незважаючи на те, що рентгенографія органів грудної клітки є традиційним та доступним методом обстеження хворих на РД [114] все ширшого розповсюдження отримує ультразвукове дослідження легень [97, 116], забезпечуючи портативність, придатність для моніторингу біля ліжка хворого та безпеку від радіаційного випромінювання. Даний метод довів свою ефективність у диференційній діагностиці бактеріальної та вірусної пневмонії [96, 115, 138], у виявленні пневмотороксу в новонароджених [115, 138] та дітей інших вікових груп [59, 266], виявленні спонтанного пневмомедіастинуму та плеврального випоту [115]. Використання рентгенографії при тяжкому рефрактерному нападі бронхіальної астми у дітей показано у випадках пов'язаних із ризиком ускладнень, зокрема пневмотораксу та пневмомедіастинуму, причому найбільш типовими рентгенологічними відхиленнями з боку легень є гіперінфляція, сегментарні та субсегментарні ателектази та пневмомедіастинум менше ніж в 1% випадків [115, 138, 160].

При незначній поширеності наведених ускладнень астми, все ж рентгенографія виконується у 33-43% пацієнтів, а факторами які підвищують застосування рентгенографії у пацієнтів із нападом астми є лихоманка, молодший вік та зниження сатурації <91% [88, 185, 250]. Разом із тим, для таких ситуацій як пневмоторокс [118] та аспірація стороннього тіла, рентгенографія грудної клітки залишається діагностичним стандартом, який кардинально змінює терапевтично практику. У свою чергу, ультразвукове дослідження легень є перспективним у ранній стратифікації ризиків пРД, наприклад, зумовленого тяжким перебігом бронхіоліту [99, 164, 255], оцінка ультразвукових знахідок в альвеолярній тканині

при бронхіоліті значно перевершила інформаційну цінність клінічних даних у прогнозування дитини із бронхіолітом до відділення інтенсивної терапії [115, 214, 246]. Показано також ефективність ультрасонографії легень як предиктора госпіталізації хворих до відділення інтенсивної терапії [97, 116, 126], прогностична цінність даного метода та кореляція його результатів із необхідністю у допоміжній вентиляції легень, у тому числі неінвазивній та високопотоківій назальній канюлі [121, 138, 156, 179]. Таким чином, УЗД легень доцільно інтегрувати у початковий діагностичний процес при гострому бронхіоліті в немовлят.

Прогностична роль ультразвукового дослідження легень може бути застосована при інших станах, які супроводжуються розвитком респіраторного дистресу [116, 134, 164]. Зокрема показано тісний зв'язок оцінки результатів сонографії легень, як прогностичного інструменту, при нРД різної етіології та необхідністю ескалації методу респіраторної підтримки впродовж 24 годин. Зокрема, його ефективність в групі новонароджених дітей доведено при респіраторному дистресі та транзиторному тахіпноє новонароджених, які найчастіше трапляються у хворих в неонатальних відділеннях інтенсивної терапії [75, 83, 98]. Показано, що сонографія легень дозволяє верифікувати транзиторне тахіпноє новонароджених у 28 з 30 випадків, а нРД – у 22 з 23 хворих [195, 202].

Застосування сонографії легень для виявлення недиференційованої етіології РД у дітей досліджувалося в окремих проєктах [211], зокрема у вигляді першого сліпого ультрасукового обстеження на місці надання медичної допомоги в відділенні невідкладної допомоги у хворих на пневмонію, бронхіоліт та астматичний статус.

Як показано в цьому дослідженні, чутливість та специфічність даного методу є скромнішою порівняно з дорослими пацієнтами, а також значу неоднорідність у виявленні артефактів [211, 224]. Таким чином на даний час залишаються невирішеними проблеми стандартизації інтерпретації виявлених зображень, що вимагає всебічного навчання та створення чітких міжнародних рекомендацій ультрасукового дослідження легень для підвищення його надійності та ефективності у педіатричній практиці [214, 242, 256].

При РД у педіатричних пацієнтів моніторинг має важливе значення для розуміння ступеня та характеру відповіді на призначену терапію, своєчасного виявлення ускладнень та прогнозування результатів лікування. Постійна оцінка клінічних ознак захворювання за допомогою фізикального обстеження шляхом контролю показників функції життєвоважливих органів, передбачає використання пульсоксиметра, неінвазивної оцінки об'єму серцевого викиду, контролю газів артеріальної крові [21, 111, 119]. Аналіз газів артеріальної крові має ключове значення при ПРД, оскільки він дозволяє ідентифікувати рівень P_{aO_2} та P_{aCO_2} , завдяки чому диференціювати гіпоксичний фенотип ($P_{aO_2} < 60$ мм.рт.ст.), гіперкапнічний ($P_{aCO_2} > 45$ мм.рт.ст.), або змішаний варіант дихальної недостатності [10, 69, 90, 98]. Разом із тим, аналіз газів артеріальної крові є інвазивною процедурою і у педіатричних пацієнтів може бути складним завданням, що визначає його обмеження у дитячому віці, хоча аналіз венозної крові є простішим, проте ненастільки надійним [235].

Пульсоксиметрія постійно використовується для оцінки ефективності функцій дихання та забезпечує неінвазивний моніторинг рівня насичення киснем периферичної крові в режимі реального часу. Разом із тим, існують певні технічні утруднення, які спричиняють отримання неточних результатів і пов'язані з порушенням захоплення сигналу [4, 185, 228]. Насичення киснем периферичної крові за даними пульсоксиметрії ($SpO_2 < 94\%$) вказує на гіпоксемію [119, 187, 121].

Біомаркери відіграють вирішальну роль у сучасній медицині, дозволяють значно підвищити діагностичну точність, керувати рішеннями щодо лікування та прогнозувати клінічні результати. Встановлення валідних і легко-відтворюваних біомаркерів, може виступати поворотним моментом у клінічному їх застосуванні, оскільки вони є особливо корисними для ранньої стратифікації пацієнтів на основі ризику прогресування РД. Визначення біомаркерів, які сприяють встановленню переважних патофізіологічних механізмів розвитку РД безумовно має користь для діагностики, моніторингу, а також впливу на індивідуалізовані потенційні терапевтичні мішені [63]. Але основною проблемою є те, що РД є набагато більше гетерогенним, багатофакторним станом який є значно більшим ніж два

субфенотипа, що значно гальмує розвиток стратегій об'єднаного підходу. Попри це, на сьогодні триває розробка чутливих імуноферментних аналізів, які дозволяють виявляти та визначати біомаркери, які оптимізують прецизійну тактику лікування [83, 101, 117].

Респіраторний дистрес та механічна вентиляція легень пошкоджують альвеолярно-капілярний бар'єр, підвищують його проникність, що призводить до витоку білків та збільшення медіаторів запалення в периферичній крові [33]. В окремих дослідженнях вивчалися використання біомаркерів для оцінки ризику прогресування та тяжкості респіраторного дистресу, що дозволяє проводити своєчасні цілеспрямовані прецизійні втручання [83, 101, 179]. Разом із тим, слід визнати, що педіатричні дані та дослідження в цьому напрямку є доволі обмеженими, та орієнтуються переважно на результати отримані у дорослій практиці [179, 238, 253].

На даний час, біомаркером із негативною прогностичною цінністю для ПРД визнається сироватковий тромбомодулін – антитромботичний агент, розташований на поверхні ендотеліоцитів, що перетворюється на розчинну форму при місцевому пошкодженні ендотелію [228]. Так, у багатоцентровому клінічному дослідженні [223, 240, 258] показали, що високі показники тромбомодуліну пов'язані з розвитком поліорганної недостатності та підвищують ризик летального наслідку. Підвищений рівень тромбомодуліна корелює з погіршенням індексу оксигенації, а отже – ступінь пошкодження легневих судин виступає основним фактором негативного прогнозу [201, 221, 256]. Крім того, інгібітор активатора плазменогену-1 є біомаркером антифібринолізу та ендотеліальної дисфункції, що пов'язано з вищим показником летальності при педіатричному РД [228].

Перспективне обсерваційне когортне дослідження [110, 246] передбачало вивчення панелі біомаркерів, відібраних у бронхоальварному лаважі, здатних відображаати тяжкість та ризику при РД. Але в педіатричній популяції через надзвичайну неоднорідність патологій, які можуть лежати в основі патології РД, і, в першу чергу, інфекційні дані дослідження є доволі обмеженими.

В одному з досліджень виявлено два окремих профілі матриксної металопротеїнази (ММР) у дітей з педіатричним РД [75, 83, 109]. Зокрема, профіль І характеризувався підвищеними рівнями ММР-1, -2, -3, -7, -8 та нижчим рівнем ММР-9, був пов'язаний із виразнішим рівнем ендотеліальної дисфункції та гіршими клінічними результатами. Натомість, профіль ІІ мав нижчий вміст даних ММР, що свідчить, про можливість використання даних фенотипів пРД у прогнозуванні тяжкості захворювання та прецизійному призначенні лікування хворим на педіатричний РД. В іншому дослідженні використовували біомаркери плазми крові для ідентифікації фенотипів пРД [235], що дозволило виявити маркери пошкодження тканин і запальні цитокіни, пов'язані з синдромом поліорганної дисфункції. Дані висновки узгоджуються з результатами інших дослідників [179], які у 304 дітей із пРД виявили два окремих його фенотипи: гіпер- та гіпозапальний.

Гіперзапальний фенотип РД характеризується більш високим рівнем запальних біомаркерів, більшим застосуванням вазопресорних амінів і підвищеною частотою етіологічного значення сепсису. Даний фенотип демонструє гірші клінічні наслідки, тривалішу ШВЛ та підвищені показники летальності. Натомість альтернативний фенотип РД характеризується менш виразними інфламаторичними показниками та більш сприятливим прогнозом. Наведені фенотипові відмінності вимагають проведення відповідних діагностичних процедур при пРД, прогнозування наслідків та оптимізації дікувальної тактики в кожному окремому випадку.

1.5 Лікування та підтримка оксигенації у хворих на педіатричний респіраторний дистрес

У пацієнтів із пРД слід проводити щоденну оцінку та визначення цілей активності та мобільності на основі клінічного стану. Головні цілі лікування пРД полягають в усуненні основної причини захворювання, підтримці адекватної оксигенації хворого, уникненні вторинного ушкодження легеневої паренхіми та запобіганні розвитку ускладнень [157, 201]. Усім пацієнтам із пРД слід проводити

мінімальний клінічний моніторинг безперервної частоти дихання, частоти серцевих скорочень, пульсоксиметрії та регулярного періодичного неінвазивного вимірювання артеріального тиску. Всім пацієнтам із ПАРД слід проводити мінімальний клінічний моніторинг безперервної частоти дихання, частоти серцевих скорочень, пульсоксиметрії та регулярного періодичного неінвазивного вимірювання артеріального тиску.

У педіатричних хворих менеджмент ПРД є доволі складним, у тому числі, і через відсутність конкретних педіатричних рекомендацій та настанов, які здебільшого наразі ретранслюються із дорослої практики [44]. Лише окремі дослідження, які відповідають рандомізованим контрольованим, було проведено на педіатричних хворих із РД [77, 179, 211]. Нагальна ж потреба у таких роботах зумовлена значними патофізіологічними відмінностями між дорослими та педіатричними хворими, що, наприклад, полягають у більшій поступливості грудної клітки, вищому опорі повітряному потоку в дихальних шляхах та меншій залишковій ємкості легень [68, 246]. Резолюція та рекомендації другої консенсусної конференції з питань гострих травм легень у дітей, проведеної лише у 2023 році, дозволяє конкретизувати лікувальні підходи при ПРД на основі накопиченого досвіту [73, 100, 161, 182].

Неінвазивна вентиляція під позитивним тиском на видосі в рандомізованому контрольованому дослідженні за участі 50 пацієнтів, показало позитивний вплив на частоту серцевих скорочень, частоту дихання та достовірне зменшення частоти ендотрахеальної інтубації (з 60% до 28%) завдяки використанню неінвазивної вентиляції під похитивним тиском [121]. У пацієнтів, які знаходяться на неінвазивній вентиляції легень, слід ретельно спостерігати на предмет потенційних проблем, таких як пошкодження шкіри, здуття шлунка, баротравма та кон'юнктивіт. Окрім того, сучасні рекомендації з лікування ПРД (консенсус PALICC-2) пропонують нові ключові концепції, пов'язані зі стратифікацією тяжкості ПРД щонайменше через 4 години після первинного діагнозу як для інвазивної, так і для неінвазивної вентиляції, що дозволяє діагностувати фенотип «ймовірного ПРД».

За нещодавніми результатами досліджень у відділеннях інтенсивної терапії дітей до 63% пацієнтів госпіталізованих з приводу ПРД потребують штучної вентиляції легень, яку поділяють на три фази: початкова, ескалація та вирішення [74, 90, 138, 179]. Для початкової фази оксигенотерапії типовою є неінвазивна вентиляція, а основні досягнення у її використанні пов'язані з появою високопоточної назальної канюлі та її поширенням у практиці інтенсивної терапії дітей. За неефективності високопоточної назальної канюлі відбувається ескалація респіраторної допомоги, шляхом створення постійного позитивного тиску в дихальних шляхах або дворівневого позитивного тиску в дихальних шляхах [68, 246]. Під час інвазивної вентиляції легень у пацієнтів з ПРД слід постійно контролювати дихальний об'єм.

Сучасні досягнення у штучній вентиляції легень зосереджені на оптимізації налаштування вентилятора та моніторингу з головною метою: зменшення ускладнень ШВЛ (баротравма тощо). Адже використання дихального об'єму [138, 179, 240] все ще є суперечливим, і сучасна практика зазвичай базується на дослідженнях, екстрапольованих із досліджень на дорослих. При цьому наразі не проведено жодного рандомізованого клінічного дослідження у педіатрії щодо впливу дихального об'єму на смертність дітей, хоча існує рекомендація PALICC при хорошій оступливості грудної клітки за допомогою дихального об'єму 5-8 мл/кг, а при поганій поступливості стінок грудної клітки застосовувати розрахунок дихального об'єму - 3-6 мл/кг [59, 114]. Мета-аналіз 2016 року десяти РКД, в яких порівнювали ефективність високочастотної осциляції зі звичайною ШВЛ у дорослих і дітей з РД, показав, що високочастотна осциляція не пов'язана зі смертністю та госпіталізацією. Тим не менш, PALICC запропонував використовувати високочастотну олігофункціональну терапію для пацієнтів з помірним та тяжким РД [75, 94, 172, 195].

Ретроспективний огляд, проведений у 2012 році, в якому продемонстровано, що екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО) позитивно впливала на виживання у хворих із рефрактерністю, а 15-річне ретроспективне дослідження 2011 року показало, що використання ЕКМО було пов'язане з загальною

смертністю 57% у дітей з гострою дихальною недостатністю [90, 98, 157, 179]. Консенсус PALICC рекомендує використанням ЕКМО у дітей з тяжким РД, коли інші методи лікування виявилися неефективними [73, 161, 182, 230].

На етапі завершення респіраторної підтримки у відділеннях інтенсивної терапії дітей на сьогодні бракує надійних стратегій відключення від апарату ШВЛ і тестування готовності до екстубації [83, 210, 250, 263].

Щоденно слід проводити оцінку клінічних та фізіологічних критеріїв готовності до екстубації, щоб уникнути непотрібної тривалої вентиляції. У пацієнтів, які відповідають критеріям готовності до екстубації, слід провести спробу спонтанного дихання для перевірки готовності до екстубації

Тривають дискусії відносно підтримувальної терапії хворих при пРД, зокрема, щодо підтримки рідиною. Так, одні дослідники стверджують про небезпеку перевантаження рідиною у таких хворих, оскільки це призводить до підвищеної смертності [75, 107, 196]. Всупереч цьому, у систематичному огляді, який охопив 5 досліджень та 1353 хворих продемонстрував зменшення потреби у ШВЛ на тлі навантаження рідиною, проте гіршою оксигенацією [173, 201, 256]. Але в цілому, наразі переважає рекомендація щодо більш консервативного підходу в лікуванні та рідинній підтримці [68, 100, 107, 134].

Дискутується питання ефективності використання глюкокортикостероїдів (ГКС) у хворих із пРД. Так, у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні не отримано доказів того, що ГКС мають позитивний вплив на тривалість ШВЛ та смертність пацієнтів із РД у відділеннях інтенсивної терапії [104, 133, 250, 260]. Але застосування низьких доз ГКС дозволило досягти у дітей з РД вищого співвідношення PaO_2/FiO_2 на 8-й і 9-й день лікування, меншого вмісту CO_2 на 2-й та 3-й дні, а також зниження частоти пост-екстубаційного стридору та потреби у додатковій подачі кисню при переводі. При цьому інше дослідження продемонструвало незалежну пов'язаність застосування кортикостероїдів із днями без вентиляції та довшою тривалістю вентиляції [87].

Наразі відсутні чіткі консенсусні рекомендації щодо користі препаратів сурфактанту, а також інших медичних середників у пацієнтів з ПАРД: гелій-киснева суміш, інгаляційна або внутрішньовенна терапія простагландинами, активатори плазміногену, фібринолітики або інші антикоагулянти, інгаляційні агоністи β -адренергічних рецепторів або іпратропіум, або внутрішньовенне введення N-ацетилцистеїну для антиоксидантної дії.

Важливе значення для хворих дітей, особливо у критичних станах, є харчова підтримка, яка виступає компонентом лікувального комплексу, і у першу чергу, це стосується забезпечення білком і калоріями. Так, ретроспективне когортне дослідження показало, що достатнє споживання калорій асоціює зі зниженням смертності дітей з РД, а пацієнти з достатнім споживанням білка (36,4% проти 60,5%, $p = 0,003$) також вирізнялися нижчими показниками смертності відносно пацієнтів із дефіцитом забезпеченості білком (14,3% проти 60,2%, $p=0,002$) [104, 133, 231]. Після коригування на тяжкість захворювання було виявлено, що адекватне споживання білка пов'язане з кращою виживаністю (скоригований OR 0,09; 95% CI: 0,01-0,94; $p=0,044$). Аналогічних висновків дійшли інші дослідники у проспективному багатоцентровому когортному дослідженні, які показали, що адекватне споживання ентерального білка суттєво пов'язане з втратами пацієнтів на ШВЛ, тому наполегливо рекомендується достатнє споживання білка та калорій у таких хворих [250].

У пацієнтів із ПРД протягом 72 годин слід сформувати реабілітаційну команду (фізіотерапія та/або ерготерапія) для визначення базової функції, цілей реабілітації та готовності до втручання, залежно від тяжкості клінічного стану.

1.6 Прогноз педіатричного респіраторного дистресу та наслідки захворювання у дитячому віці

Прогноз РД у дитячому віці напряму залежить від якомога раннього виявлення, відповідних заходів інтенсивної терапії, своєчасного та раннього застосування стратегій захисту легень та ефективного протезування та підтримки

життєдіяльності організму [75, 83, 195]. Однак відсутність успіху фармакологічної терапії РД залишається проблемою в цій галузі.

Наслідки пРД у дітей, які вижили, залишаються ще недостатньо вивченими і проаналізованими [104, 133, 157]. До прикладу, у дорослих пацієнтів, які пережили РД, відомо про розвиток когнітивних і психічних порушень та фізичного здоров'я, що об'єднує «синдром постінтенсивної терапії», який формується впродовж наступних п'яти років після перенесеного захворювання [75, 83, 195]. Такі зміни обмежують соціальну та професійну активність, знижують якість життя та можуть становити значний тягар для родин і суспільства [80]. Аналогічні проблеми можуть спіткати також дітей, які перехворіли на пРД, формування педіатричного синдрому постінтенсивної терапії підкреслює важливість базового стану, який впливатиме на кінцеву траєкторію одужання, дозрівання систем органів, психосоціальний розвиток, взаємозалежність сім'ї та траєкторії відновлення здоров'я, що потенційно може впливати на життя дитини протягом десятиліть [83, 210, 263].

Існують враження, що пРД може становити значне особистісне, соціальне та економічне навантаження [80, 233]. Потребують подальшого вивчення довгострокові результати розвитку в дитини, зокрема, функція легень, ризик легеневої гіпертензії, стан харчування та ріст, неврологічні наслідки та нейрокогнітивний розвиток, функціональний стан, якість життя, витрати на охорону здоров'я, стрес опікунів та родини.

Висновок. Таким чином, аналіз сучасних літературних джерел, присвячених детальному вивченню етіології, патофізіології, клінічним особливостям, заходам інтенсивної терапії, лікування та прогнозування пРД у дітей різного віку, демонструє наявність низки невирішених питань, які потребують додаткового вивчення. Це зумовляє актуальність даного дослідження, впровадження результатів якого у практику роботи відділень інтенсивної терапії дозволить покращити ефективність і наслідки лікування дітей із ознаками гострого респіраторного дистресу.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях:

1. **Teslitskyi OK**, Koloskova OK, Tarnavska SI, Romanchuk LI. Features of blood gas composition and acid-base balance in children with acute respiratory failure caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. Світ медицини та біології. 2024;2:161-6. doi: [10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166)

2 **Teslitskyi O**, Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Khodorovsky V, Shchudrova T. Analysis of clinical and paraclinical findings in children with community-acquired pneumonia and comorbid chronic tonsillitis. Здоров'я дитини. 2023;18(2):88-93. doi: [10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567](https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567)

3 **Тесліцький ОК**, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Тарнавська СІ, Крецу НМ, Козьма ОМ. Особливості дихальної недостатності у передчасно народжених немовлят, хворих на неонатальний сепсис. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024;12(1):30-40. doi: [10.21272/eumj.2024;12\(1\):30-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):30-40)

4 **Тесліцький ОК**. Респіраторні розлади у немовлят із раннім неонатальним сепсисом. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(4):93-8. doi: [10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.13](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.13)

5 **Тесліцький ОК**, Колоскова ОК. Клінічна симптоматика гострих респіраторних захворювань у дітей різного віку, госпіталізованих у період пандемії COVID-19. Проблеми клінічної педіатрії. 2025;2:12-21. doi: [10.24144/1998-6475.2025.68.12-21](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.68.12-21)

6 Колоскова ОК, **Тесліцький ОК**, Крецу НМ, Тарнавська СІ, Власова ОВ, Колюбакіна ЛВ. Неонатальний сепсис крізь призму кесарського розтину. Здоров'я дитини. 2025;20(3):197-203. doi: [10.22141/2224-0551.20.3.2025.1829](https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.3.2025.1829)

7 **Тесліцький ОК**. Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому дистресі новонароджених. Сучасна педіатрія. Україна. 2025;4:42-6. doi: [10.15574/SP.2025.4\(148\).4246](https://doi.org/10.15574/SP.2025.4(148).4246)

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічних груп та дизайн дослідження

Для досягнення мети роботи в умовах відділень інтенсивної терапії ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» методом проспективної когорти в період січень 2021 р. по грудень 2024 р. обстежено 174 дитини різного віку, які отримували стаціонарну допомогу в умовах відділень інтенсивної терапії. Середній вік пацієнтів при поступленні до відділень становив $4,5 \pm 0,4$ року (мінімальний (min) – 1 доба, максимальний (max) – 17 років). За статтю розподіл виявився наступним: 55,7% - хлопчики, 44,3% - дівчатка. За місцем проживання: 72,4% – сільські мешканці, 27,6% – мешканці міста.

У загальній когорті 174 хворих частка пацієнтів різного віку із встановленим пРД, які отримували кисневу терапію за допомогою вільного потоку, nCPAP або методом штучної вентиляції легень становила 73,56 %, а до групи контролю увійшла решта 46 дітей (26,44 %) відповідного віку без ознак пРД та здійснення дотації кисню. *Критерії залучення:* вік від 0 до 17 років 11 місяців 29 днів, наявність клініко-рентгенологічних ознак респіраторного дистрес-синдрому, що відповідає критеріям Другої Консенсусної конференції дитячих гострих травм легень (PALICC-II), згода батьків на використання персональних даних для комп'ютерної обробки. *Критерії виключення:* гестаційний вік менше 36 тижнів, вік старше 18 років, наявність діагнозів які можуть бути хибні інтерпретовані як респіраторний дистрес-синдром (кардіогенний набряк легень), відсутність ухвали комісії з біоетики, незгода батьків на використання персональних даних для комп'ютерної обробки. Середній вік хворих основної групи становив $2,7 \pm 0,4$; min-max=0,01- 16,0 року, а представників контрольної групи – $9,5 \pm 0,8$ року (min -max 0,01-17,0 року).

Виходячи з особливостей етіології, перебігу та прогнозу респіраторного дистресу у новонароджених та дітей старшого віку, з урахуванням віку, хворих із ознаками, які відповідають критеріям РД, розподеляли на неонатальний (кластер

А) і постнеонатальний (кластер В) кластери, у кожному з яких створювали групи порівняння залежно від показника респіраторного індекса (PI; SpO_2/FiO_2). Кластер А сформували 62 доношених новонароджених (середній вік – $7,4 \pm 1,6$ доби; min-max=1-32) із ознаками нРД, а кластер В – 66 хворих постнеонатального віку (середній вік - $7,1 \pm 0,5$ років; min-max=0,1-17).

Для неонатального кластера середній PI становив 150 у.о, а для хворих постнеонатального віку – 250 у.о. Таким чином, для обох вікових кластерів до першої групи входили діти з нижчим від середнього показником PI, а до складу другої групи – однолітки із PI вище середнього рівня. У клінічних кластерах хворих, створених на підставі приналежності до певного вікового періоду дитинства, з урахуванням середнього показника респіратрного індексу (SpO_2/FiO_2), створено по дві клінічні групи порівняння. Так, неонатальний кластер А складався з групи Ia – немовлята, які мали значення PI при надходженні до відділення інтенсивної терапії менше 150 ум.од., та групи IIa – це новонароджені із $PI > 150$ ум.од. Аналогічно даному принципу, постнеонатальний кластер В розподілявся на групу Ib – це хворі старше 28 днів життя зі значеннями SpO_2/FiO_2 менше 250 ум.од., та групу IIb – хворі зі значеннями $PI > 250$ ум.од.

Дослідження виконано у форматі одноцентрового проспективного когортного клінічного дослідження з елементами порівняльного та кластерного аналізу. Кількісна характеристика когорти, кластерів та груп порівняння всередині вікових кластерів наведена на рис. 2.1.



Рис. 2.1 Кількісна та вікова характеристика хворих, які увійшли у дослідження

Діагноз респіраторного дистресу у дітей основної групи встановлювали, спираючись на критерії PALICC-II, спираючись на показники візуалізації легеневої паренхіми не раніше 7-ї доби від початку основного захворювання. Як критерій діагностики, використовували дані рентгенографії та ультразвукового дослідження легень, які в нашому дослідженні володіли чутливістю 94,74% та специфічністю 59,35%, передбачувана цінність негативного результату становила 98,92%, що дозволяло з найвищим рівнем точності встановлювати діагноз, а передбачувана цінність позитивного результату досягала лише 22,22%. За наявності нових вогнищ в легневих полях на тлі основного захворювання, ймовірність РД зростала з наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: АР – 21%, ВР – 20,66

(95%ДІ: 16,6-25,7), СШ – 26,3 (95%ДІ: 3,42-201,9). Для здійснення порівняльного аналізу представлялося доцільним визначити віковий склад основної та контрольної клінічних груп, що наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Вікова структура основної та контрольної груп порівняння (%)

Вік	Основна група (n=128)	Контрольна група (n=46)	P
До 1 міс	48,4	2,2	<0,05
1 міс-1 рік	15,6	4,3	>0,05
1-3 роки	12,5	13,0	>0,05
3-6 років	2,3	15,2	<0,05
6-11 років	9,4	23,9	<0,05
11-14 років	6,3	21,7	<0,05
14-18 років	4,7	19,6	<0,05

Як видно з наведених вище результатів, у структурі основної групи хворих, які отримували кисневу терапію, найбільшу частку становили діти неонатального віку, у групі контролю – хворі шкільного віку. Це відображало значно більшу залежність від кисневої підтримки новонароджених, але не впливало на результати дослідження, оскільки у формуванні кластерів та відповідних груп порівняння всередині кластерів нами враховувався фактор віку.

У таблиці 2.2 наведено гендерний склад та характеристика місця проживання хворих клінічних кластерів та груп порівняння всередині вікових кластерів.

Таблиця 2.2

Вікова структура пацієнтів груп порівняння, %

	Хлопчики	Дівчатка	Міські мешканці	Сільські мешканці
Кластер А (N=62)	56,8	43,2	16,2	83,8
група Ia (N=37)	62	38	20	80
група IIa (N=25)	61	39	28,6	71,4

Продовж. табл. 2.2

Кластер В (N=66)	72	28	16	84
група Ib (N=27)	65	35	26,3	73,7
група Ib (N=39)	55,3	44,7	23,4	76,6
Контрольна група (N=46)	41,3	58,7	34,7	65,3
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Як видно із наведених даних, за основними клінічними характеристиками достовірних відмінностей в групах не траплялося. Разом із тим слід зауважити, що оскільки ПРД у новонароджених перебігає із виразною тяжкістю та потребує практично в 100% випадків кисневої підтримки результати контрольної групи в даному дослідженні могли бути використані в процесі порівняльного аналізу виключно для кластера В, яку сформували діти постнеонатального віку. Відповідно до цього в групі контролю переважали діти старшого віку, в яких не виникало потреби у кисневій дотації. Разом із тим, наведені відмінності не вплинули на оцінку результатів дослідження, оскільки у хворих до 1 міс. віку та старших за віком пацієнтів порівняльний аналіз проводився в групах, створених на підставі оцінки сатурації крові киснем (SpO_2/FiO_2) та парціального тиску кисню у вдихуваній суміші.

У кожній третій дитини основної групи (33,3%) киснева підтримка здійснювалась у зв'язку із захворюванням на позалікарняну пневмонію, що збігалось із частотою запалення легеневої паренхіми у представників контрольної групи (34,8 %, $p>0,05$). Генералізований інфекційний запальний процес у новонароджених та дітей старшого віку траплявся у 19,6% хворих, з такою ж частотою (18,5%) реєструвалась гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Респіраторний дистрес, викликаний тяжким перебігом бронхообструктивного синдрому та/або гострим респіраторним захворюванням множинної локалізації, реєструвалися у 6,5% хворих в обох групах. З найменшою частотою реєструвалися

пацієнти з гострим бронхіолітом та бронхолегеневою дисплазією (2,2%) в обох випадках.

У таблиці 2.3 наведені основні клінічні діагнози при госпіталізації пацієнтів груп порівняння.

Таблиця 2.3

Структура основного клінічного діагнозу при госпіталізації пацієнтів, які сформували основні кластери (%)

Діагноз	Загальна когорта (n=174)	Кластер А (n=62)	Кластер В (n=66)	Контрольна група (n=46)
Гострі респіраторні захворювання	11,5	-	18	28,8
Гострий бронхіоліт	6,9	2,8	10,8	15,5
Бронхіальна астма	3,5	-	3,6	4,4
Бронхо-легенева дисплазія	1,5	3,4	1,8	-
Пневмонія	32,8	39,7	28,8	33,3
Сепсис	13,2	12,7	13,5	6,6
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	10,9	27,0	1,8	4,4
Дитячий церебральний параліч	4,6	-	7,2	-
Вроджені вади розвитку ЦНС	3,5	-	5,4	-
Гідроцефалія	2,3	-	3,6	-
Гострий міокардит	0,6	-	0,9	-

Таким чином, частота реєстрації окремих нозологій, які супроводжувалися розвитком ПРД у дітей клінічних груп порівняння, з одного боку, відображали

вікові характеристики хворих, а з іншого – свідчили про відсутність достовірних відмінностей при порівнянні. Отже, як за віком, статтю, так і за клінічними діагнозами, хворі постнеонатального віку могли порівнюватися з представниками контрольної групи, а пацієнти неонатального віку – виступали окремою групою.

Усім пацієнтам проводився клінічний моніторинг життєво важливих функцій, зокрема відношення показника сатурації киснем периферичної крові до частки кисню у вдихуваній суміші (так званий респіраторний індекс SaO_2/FiO_2), який ефективно відображує тяжкість дихальної недостатності [88, 185]. Це дозволило визначити групи порівняння в когорті новонароджених та старших за віком дітей клінічні групи порівняння. Оскільки існують значні відмінності у характері етіологічних чинників респіраторного дистресу в новонароджених і дітей старшого віку, що впливає на вибір методу, тривалість і окремі біохімічні показники, кожен вікову когорту поділяли на 2 клінічні групи з урахуванням середньогрупового показника респіраторного індексу (рис. 2.1).

У таблиці 2.4 наведені загальні клінічні характеристики немовлят, які увійшли до кластеру А та були розподілені на дві клінічні групи порівняння залежно від респіраторного індексу.

Таблиця 2.4

Загальна характеристика новонароджених груп порівняння

Групи порівняння	Середній вік, доба	Хлопчики, %	Мешканці села, %
Ia група (n=36) (PI ≤150)	6,9±1,9	69,4	83,3
IIa група (n=27) (PI >150)	8,6±2,7	72,0	84
P	>0,05	>0,05	>0,05

Гестаційний вік дітей Ia групи становив – 36,7±0,6 тижнів, а хворих IIa групи – 36,8±0,7 тижнів (p>0,05). Маса тіла пацієнтів Ia групи склала – 2567 ±129,5г.,

хворих Іа групи – 2800 ± 190 г. ($p > 0,05$). Зріст немовлят Іа групи дорівнював $47,3 \pm 1,1$ см, а представників Іа групи – $48,7 \pm 1,4$ ($p > 0,05$).

Таким чином, за основними клінічними характеристиками групи порівняння всередині кластеру А були співставимі.

У таблиці 2.5 наведений порівняльний розподіл новонароджених груп порівняння кластеру А залежно від нозологічної форми, яка супроводжувалась гострим респіраторним дистресом.

Таблиця 2.5

Основний діагноз при госпіталізації пацієнтів кластеру А, %

Діагноз	Іа група (n=36)	Іа група (n=27)	P
Бронхо-легенева дисплазія	16,6	20,0	$>0,05$
Бронхіоліт	2,8	4,0	$>0,05$
Пневмонія	47,2	28,0	$<0,05$
Сепсис	8,3	20,0	$<0,05$
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	25,0	28,0	$>0,05$

Виявлені розбіжності за частотою реєстрації вродженої пневмонії та неонатального сепсису, а також показники клініко-епідеміологічного ризику, які асоціюють із альтернативним методом респіраторної підтримки за даних нозологічних форм підкреслюють поліетіологічний характер респіраторного дистресу та наявність певного його фенотипу.

На рис. 2.2 наведений характер розподілу показників респіраторного індексу залежно від нозологічної форми у новонароджених груп порівняння, що входять до кластеру А.

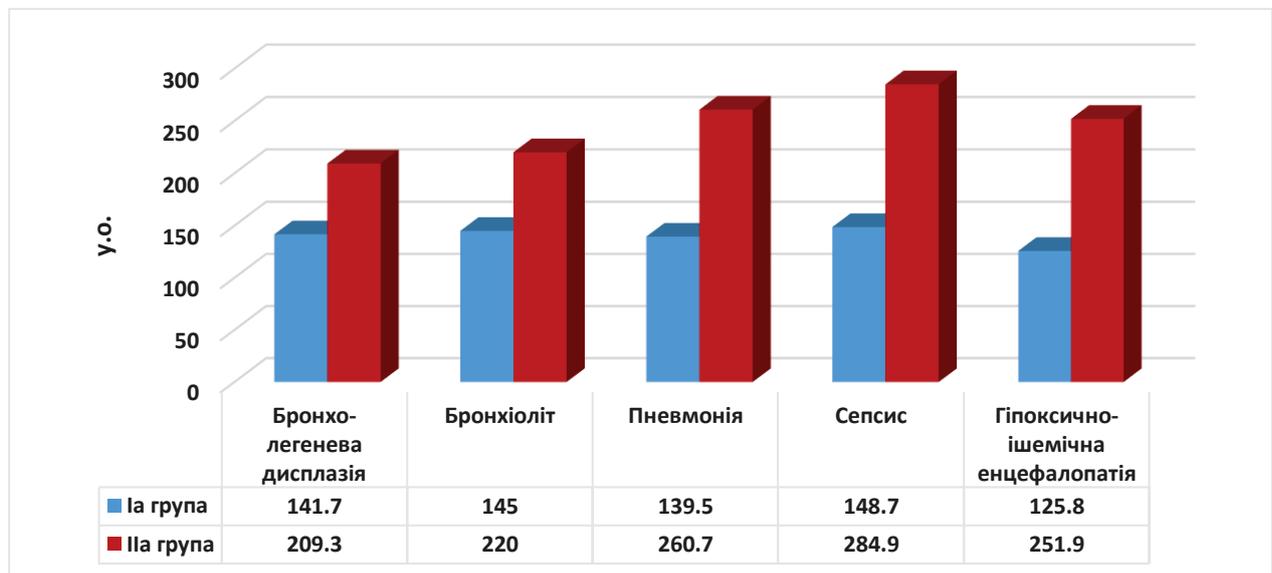


Рис. 2.2 Показники респіраторного індексу у хворих на окремі нозологічні форми

Як видно із наведеного рисунку, у новонароджених клінічних груп порівняння мали місце значні відмінності у виразності нРД при однакових нозологічних формах патологій. Найбільш виразно ці розбіжності мали місце при пневмонії ($p < 0,01$), гіпоксично-ішемічній енцефалопатії ($p < 0,01$), неонатальному сепсису ($p < 0,05$). Таким чином, можна зробити висновок про коректність формування груп порівняння не тільки за середньогруповим показником РІ, але і за окремими нозологічними одиницями.

Середня оцінка адаптації новонароджених до позаутробних умов життя за шкалою Апгар на 1-й хв. у Ia групі дорівнювала в середньому $5,9 \pm 0,3$ бали, а у IIa групі – $6,4 \pm 0,3$ бали ($p > 0,05$). Аналогічна оцінка на 5-й хв. становила відповідно: $6,9 \pm 0,3$ бали та $7,4 \pm 0,2$ бали ($p > 0,05$). Таким чином і за даним важливим показником групи порівняння всередині кластеру А були зіставляваними.

Аналогічний підхід до розподілу дітей на клінічні групи порівняння використано і для кластеру В, який сформували пацієнти постнеонатального періоду життя. Так, діти розподілялися на 2 групи порівняння залежно від середньогрупового показника РІ, якій становив 250 ум.од. Так, Ib групу

сформували 26 дітей, який PI був менше середньогрупового показники ($PI \leq 250$ у.о.), а у IIb групу увійшли дітей, в яких PI перевищував середньогруповий показник ($PI > 250$ ум.од.) (таблиця 2.6).

Таблиця 2.6

Загальна характеристика груп порівняння кластеру В, %

Групи порівняння	Середній вік, роки	Хлопчики	Мешканці села
Ib група (n=26) ($PI \leq 250$ у.о.)	4,4±1,1	69,2	50,0
IIb група (n=39) ($PI > 250$ у.о.)	5,8±0,8	53,8	76,6
Контрольна група (n=45)	9,6±0,8	57,7	65,9
P	>0,05	>0,05	>0,05

Контрольну групу сформували 45 дітей, середнім віком 9,6±0,8 роки, серед яких хлопчиків – 42,2% дівчаток – 57,8%, які отримували стаціонарне лікування – позалікарняної пневмонії – 40,0%, гострий бронхіоліт із свистячими хрипами – 20,0%, ГРВІ множинної локалізації – 28,9%, сепсис – 6,7%, гіпоксичне-ішемічне ураження ЦНС – 4,4%.

Таким чином, за основними клінічним показниками групи дітей постнеонатального віку за альтернативного значення PI не відрізнялися між собою, отже дані клінічні показники не впливали на отримані результати.

У таблиці 2.7 наведено розподіл груп порівняння дітей старше 1 міс. залежно від нозологічної форми, яка супроводжувалась гострим респіраторним дистресом.

Таблиця 2.7

Основний діагноз при госпіталізації пацієнтів кластеру В, %

Діагноз	Ib група (n=26)	IIb група (n=39)	P
Гострі респіраторні захворювання	3,8	12,8	<0,05

Продовж. табл. 2.7

Гострий бронхіоліт	19,2	12,7	>0,05
Пневмонія	38,4	20,5	<0,05
Сепсис	3,8	30,7	<0,05
Дитячий церебральний параліч	19,2	7,7	>0,05
Гідроцефалія	7,7	5,1	>0,05
Вроджені вади розвитку ЦНС	7,7	10,2	>0,05

Аналіз етіологічного спектру пРД у дітей, які отримували або не отримували респіраторну підтримку в умовах ВАІТ показав, що за основними нозологічними формами групи достовірно не відрізнялися. Проте, як і в когорті новонароджених нижчі показники респіраторного індексу асоціювали із позагоспітальною пневмонією.

Таким чином. для досягнення мети дослідження з основної когорти пацієнтів із ознаками респіраторних порушень нами вирізнено дітей основної групи, яку залежно від віку поділяли на вікові кластери (кластер А і В), а кожен з них, з урахуванням показника респіраторного індексу, на окремі групи порівняння.

Клініко-переклічні показники хворих постнеонатального віку порівнювали з даними контрольної групи, які сформували 46 дітей аналогічного віку та з відповідними нозологічними формами. За основними клінічними показниками, в середині вікових кластерів клінічні групи порівняння не відрізнялися, що дозволяло отримати достовірні показники порівняльного аналізу.

2.2 Методи клініко-лабораторного обстеження

Відповідно до мети та поставлених завдань дослідження, нами були використані наступні методи: загально-клінічні (визначення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, даних об'єктивних обстежень); лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, С-реактивний білок (СРБ,

C-reactive protein), прокальцитонін (procalcitonin), D-димер (D-dimer), визначення показників газового складу та кислотно-лужної рівноваги в периферичній крові, в тому числі – розрахунок показників значень середнього артеріального тиску, розрахунок респіраторного індексу та альвеолярно-артеріального градієнту кисню крові); інструментальні (пульсоксиметрія, рентгенографія органів грудної клітки, ультрозвукове дослідження легень); статистичні.

Під час застосування вищезгаданих методів притримувались загальноприйнятих правил обстеження дітей із використанням огляду, пальпації, перкусії, аскультації.

Дітям досліджуваної когорти призначались загальноклінічні лабораторні аналізи, які проводились у сертифікованій клінічній лабораторії ОКНП «Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні».

Загальний аналіз крові є обов'язковим елементом обстеження маленьких пацієнтів при поступленні та моніторингу їхнього стану під час лікування.

Особливу увагу ми звертали на прояви запальної відповіді, яку відображав **лейкоцитарний індекс (ЛІ)**, який ми розраховували за наступною формулою:

$$ЛІ = \frac{\text{лімфоцити} + \text{моноцити}}{\text{нейтрофіли сегментоядерні} + \text{нейтрофіли паличкоядерні}} \quad (2.1)$$

Зростання ЛІ розцінювали, як відносне переважання лімфоцитарної ланки, а його зниження – як ознаку активації нейтрофільної відповіді.

Для додаткової оцінки показників запалення дітям загальної когорти проводились тести на С-реактивний білок (СРБ, C-reactive protein), D-димер (D-dimer).

Використання СРБ-латекст тесту (реагент ТОВ «Лабораторія Гранум», м.Харків, Україна) для **визначення рівня С-реактивного білку** проводилось згідно інструкції діагностикуму. Для інтерпретації результатів використовувалась наступна градація:

- СРБ 3-10 mg/l – ознаки запального процесу;

- СРБ 10-30 mg/l – ознаки вірусних інфекцій, метастазів пухлин, хронічних запальних процесів;
- СРБ 30-100 mg/l – ознаки гострих бактеріальних інфекцій, гострого пошкодження тканин.
- СРБ до 300 mg/l свідчить про генералізовану інфекцію, сепсис чи опіки.

Кількісне визначення **прокальцитоніну (PCT)** у сироватці або плазмі крові людини проводилося за допомогою мікропланшетного ферментного колориметричного імуноаналізу (реагент Accu Bind ELISA Microwells, ProcalCI:tonin (PCT) Test System, Product Code: 9225-300, Lake Forest CA 92630, USA).

Прокальцитонін проявляється у обстежувомій крові впродовж 3-6 годин після бактеріальної інфекції, та збільшення його концентрації безпосередньо пов'язано з тяжкістю стану.

- PCT <0,1 ng/ml – норма у здоровій популяції;
- PCT 0,1-0,5 ng/ml – незначна інфекція, можливий локальний інфекційний процес;
- PCT 0,5-2 ng/ml – помірна інфекція, ймовірна бактеріальна інфекція з низьким ризиком розвитку сепсису;
- PCT >2 ng/ml – високий ризик важкого бактеріального запалення / сепсису;
- PCT >10 ng/ml – тяжкий сепсис або септичний шок.

Кількісне **визначення D-димеру** у плазмі та сироватці крові проводилось за допомогою мікропланшетного ферментного імуноаналізу/колориметричного методу (з використанням реагенту Accu Bind ELISA Microwells, D-Dimer Test System, Product Code: 12025-300, Lake Forest, CA 92630, USA). Цей метод є важливим для моніторингу станів, пов'язаних з тромбозами, але його результати слід інтерпретувати в контексті загальної клінічної картини пацієнта та як ланку комплексу з інших досліджень.

Референтні значення D-димеру для встановлення ризику:

- D-димер <500 ng/ml – низький рівень, виключає тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) чи тромбоз глибоких вен (ТГВ);
- D-димер 500-1000 ng/ml – помірно підвищений, можливий ризик тромбозу;
- D-димер >1000 ng/ml – високий ризик тромбоутворення, необхідне термінове клінічне обстеження та лікування.

Визначення показників газового складу та кислотно-лужної рівноваги у периферичній крові (аналізатор електролітів крові «EasyStat», MEDICA (USA)).

Основні параметри кислотно-лужного балансу, на які ми звертали увагу:

- 1) концентрація іонів водню (pH);
- 2) парціальний тиск вуглекислого газу (pCO₂);
- 3) парціальний тиск кисню (pO₂),
- 4) загальна концентрація вуглекислого газу (TCO₂);
- 5) концентрація бікарбонат-іону (HCO₃);
- 6) надлишок основ в крові (BEb);
- 7) надлишок основ у позаклітинній рідині (BEest);
- 8) стандартні бікарбонати крові (SBC);
- 9) відсоток насичення киснем (%SO₂c).

Згідно інструкції до використання газового аналізатора, у таблиці 2.8 ми наводимо норми параметрів газів крові.

Таблиця 2.8

Параметри	Кров		
	Капілярна	Венозна	артеріальна
pH	7,35-7,45	7,32-7,43	7,35-7,45
pCO ₂ , mmHg	22-41	38-50	35-45
pO ₂ , mmHg	>90	35-49	80-95

Для оцінювання ефективності газообміну у госпіталізованих дітей ми розраховували **респіраторний індекс (PI)**, який вказує на ступінь порушення оксигенації та вентильно перфузійного співвідношення. Для цього використовували формулу:

$$PI = \frac{SpO_2}{FiO_2}, \quad (2.2)$$

де:

SpO₂ – сатурація периферичної крові киснем;

FiO₂ – фракція кисню у вдихуваній газовій суміші.

Інтерпретація результатів проводилась з урахуванням методів кисневого протезування, що забезпечувався дітям обстежуваної когорти.

Додатковим показником ефективності газообміну серед пацієнтів ми розглядали значення альвеолярно-артеріального градієнту кисню (ААГ) **A-aDO₂**. Інтерпретація значення A-aDO₂ у дітей проводилась за наступними показниками:

- Новонароджені (до 1 міс): 15-30 мм рт. ст.
- Діти 1 міс-1 рік: 10-20 мм рт. ст.
- Діти старшого віку: 5-15 мм рт. ст.

Біохімічний аналіз крові проводився загальноприйнятною методикою для уточнення стану госпіталізованих дітей та прийняття рішення щодо подальшої терапевтичної тактики.

Для коректної оцінки системної гемодинаміки госпіталізованих дітей, нами **визначався середній артеріальний тиск (САТ)**. Розрахунок проводився за стандартною клінічною формулою:

$$\text{САТ} = \text{ДТ} + \frac{\text{СТ} - \text{ДТ}}{3}, \quad (2.3)$$

де:

ДД – діастолічний тиск; СТ – систолічний тиск.

Вікові норми середнього артеріального тиску у дітей надаємо у таблиці 2.9.

Таблиця 2.9

Вік	Норма САТ, мм рт. ст.
Недоношені	30–40
Новонароджені (до 1 міс)	45–60
1–12 міс	50–70
1–5 років	55–75
6–12 років	60–80
Підлітки	70–90

Інструментальні методи, такі як рентгенографія органів грудної клітки та ультразвукове дослідження легень проводилися на базі ОКНП «Обласної дитячої клінічної лікарні» м.Чернівці, Україна.

2.3 Методи статистичного аналізу

Для аналізу результатів дослідження ми використовували програмно-математичний комплекс «Microsoft Office 16\Excel 16» та статистичну обробку цифрових даних, отриманих у ході дослідження, за допомогою статистичного пакету програми STATA 14 (Stata Corp. Stata Statistical Software: Release 14. Statistical software; StataCorp LP) для Windows 11 на персональному комп'ютері [13]. Параметричні методи аналізу даних використовувалися при великих вибірках та нормальному розподілу кількості даних, непараметричні – при малих вибірках.

Розраховували середню арифметичну величину (M) та стандартну похибку середнього (m) для визначення середніх значень математичного ряду. Оцінка вірогідностей відмінностей між незалежними статистичними групами проводилась за допомогою використання критерія Ст'юдента: статистичну значущість відмінностей « p » вважали такою при значеннях помилок, що не перевищує 5% ($p < 0,05$).

Для статистичного вирахування пропорційних даних ($p\phi$), отриманих у відсотках, ми застосовували кутове перетворення Фішера. Отримані значення використовували для подальших статистичних порівнянь за параметричними методами: статистичну достовірність відмінностей « $p\phi$ » вважали дійсною при значеннях помилок, що не перевищує 5% ($p\phi < 0,05$).

Для проведення «альтернативного» статистичного аналізу ми визначали атрибутивний ризик ($AR - AP$), відносний ризик ($RR - BP$) та співвідношення шансів ($OR - CII$), а також обчислювали їх довірчі 95% інтервали (95% CI – 95% ДІ). При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (Se), специфічність (Sp), прогностичність позитивного тесту (PVP) та прогностичність негативного тесту (PVN).

Для оцінки сили асоціації між змінними та виявлення можливого взаємозв'язку застосовували кореляційний аналіз:

1. Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) – для оцінювання лінійного зв'язку між кількісними змінними;

2. Коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ) – для аналізу нелінійних зв'язків або зв'язків між порядковими змінними.

Інтерпретація кореляційних зв'язків:

- r або ρ від 0 до 0,3 – слабкий зв'язок;
- r або ρ від 0,3 до 0,7 – помірний зв'язок;
- r або ρ від 0,7 до 1,0 – сильний зв'язок.

Кореляційний зв'язок вважали достовірним при $p < 0,05$.

Для виявлення однорідних груп спостереження у масиві даних ми застосовували кластерний аналіз. Метою кластеризації було об'єднання обстежуваних пацієнтів із подібними клінічним та/або лабораторними характеристиками у кластери, мінімізуючи внутрішньогрупову варіабельність та максимізуючи міжгрупові відмінності.

Кожен отриманий кластер розглядали, як окрему фенотипову групу пацієнтів із подібними значеннями клінічних, лабораторних чи інструментальних параметрів. Подальший аналіз цих груп включав:

- I. описові характеристики кластерів;
- II. порівняння частоти клінічних станів між кластерами;
- III. аналіз факторів, що найбільше вплинули на формування кластерів.

Створення та робота з прогностичними моделями здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 4.5.0 (2025-04-11 ucrt). Для побудови моделей та оцінки їхньої дискримінаційної та калібрувальної здатності застосовувалися пакети `rROC` (визначення ROC-кривих, AUC із 95% ДІ), `ResourceSelection` (тест Хосмера–Лемешоу) та `rms` (побудова калібрувальних графіків). Візуалізація здійснена з використанням `ggplot2`. Усі наведені графічні зображення теж створені в середовищі R (пакет `GRAPHICS`).

Дискримінаційну здатність моделі оцінювали за визначенням площі під кривою (AUC – Area Under Curve, площа під кривою) із довірчими інтервалами при достовірності 95% під кривими операційних характеристик приймача (ROC – Receiver Operating Characteristic, крива операційних характеристик приймача), а її калібрування оцінювали за допомогою калібрувальних графіків, побудованих на основі бутстреп-процедури (200 повторів) та групування спостережень за децилями прогнозованої ймовірності. Додатково оцінювалась узгодженість моделі за допомогою тесту Хосмера-Лемешоу. Нульова даного тесту передбачає відповідність між прогнозованими та фактичними значеннями.

Значення AUC інтерпретували таким чином:

- AUC 0,5–0,6 – модель не має або має мінімальну дискримінаційну здатність;
- AUC 0,6–0,7 – слабка дискримінаційна здатність;
- AUC 0,7–0,8 – задовільна (помірна) дискримінаційна здатність;
- AUC 0,8–0,9 – хороша дискримінаційна здатність;
- AUC >0,9 – відмінна дискримінація моделі.

Інтерпретація значень тесту Хосмера-Лемешоу:

1. $p > 0,05$ – модель добре узгоджується з даними, відсутні статистично значущі відхилення між очікуваними та спостереженими результатами;
2. $p < 0,05$ – модель має недостатню узгодженість, прогнозовані значення значно відрізняються від реальних.

У процесі аналізу, як допоміжний елемент, застосовується ChatGPT – інтерактивна система штучного інтелекту, побудована на основі нейронних мереж та методів машинного навчання.

Рисунки, графіки та діаграми для даного дослідження були створені за допомогою ліцензованого програмного забезпечення «Canva Pro» та «Microsoft PowerPoint 16».

2.4 Дотримання принципів біоетики

Дослідження проводилося відповідно до основних положень Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, вимог GCP ICH, а також наказу МОН України від 23.09.2009 року № 690 з урахуванням змін, внесених наказом МОЗ України від 23.09.2009 року №523. У процесі проведеного дослідження було дотримано етичних принципів і рекомендацій щодо залучення людей як суб'єктів наукових досліджень, викладених у Белмонтській доповіді.

Дизайн дослідження передбачав забезпечення конфіденційності персональних даних, повагу до гідності та прав дитини як особистості, що не здатна до самостійного захисту, а також реалізацію принципу проінформованої згоди. При плануванні та проведенні дослідження враховували співвідношення потенційної користі та можливих ризиків для учасників, із пріоритетом переваг користі над ризиком шкоди, а також інші загальновизнані етичніетичні принципи біомедичних досліджень.

Карти дослідження та форма інформованої згоди були схвалені комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол №1 від 16.09.21 р.; протокол №4 від 18.12.25 р.)

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ МАРКЕРИ НЕОНАТАЛЬНОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕСУ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Розділ 3.1 Результати анамнестичного обстеження новонароджених із неонатальним гострим респіраторним дистресом

Виходячи з того, що в системі «мати-новонароджений» існує тісний взаємозв'язок між станом здоров'я вагітної та її новонародженої дитини, представлялося доцільним вивчити особливості антенатального анамнезу немовлят, які увійшли до кластеру А. Робочою гіпотезою слугувало припущення про те, що несприятливі материнські чинники можуть впливати на стан здоров'я їх дітей, формування і тяжкість перебігу неонатального респіраторного дистресу.

Дослідження антенатального анамнезу у пацієнтів Іа групи дозволило встановити, що під час вагітності 22,4% жінок мали гінекологічні захворювання, а у 48,9% вагітних реєструвалася соматична патологія. У матерів хворих Іа групи соматичну патологію реєстрували у 25,6% ($p < 0,05$) вагітних, гінекологічні захворювання відзначено в 6,9% ($p < 0,05$) жінок.

До несприятливих матринських чинників у Іа групі відносили: хоріоамніоніт у 6,1% випадків, плацентарну дисфункцію – у 16,3% спостережень, запальні ураження (кольпіт, вагініт) – у 16,3% жінок, токсикоз вагітності – у 2,0% вагітних, гестаційні набряки – у 12,2% випадків. Наведені вище захворювання у матерів пацієнтів Іа групи реєструвалися з наступною частотою: запальні захворювання (кольпіт, вагініт) – у 4,6% ($p > 0,05$) вагітних, хоріоамніоніт – у 2,3% ($p > 0,05$) випадків, плацентарна дисфункція – у 4,6% ($p < 0,05$) матерів, токсикоз вагітних – у 2,3% ($p > 0,05$) спостережень, гестаційні набряки – у 11,6% ($p > 0,05$) випадків, преєклампсія – у 2,3% жінок.

Слід вказати, що у матерів новонароджених Іа групи анамнестичні дані про невиношування попередньої вагітності мали місце в третині випадків (32,6%),

вказівки на загрозу викидня – реєстрували у 44,9% пацієнток, родорозрішення шляхом кесарського розтину – у 48,9%, дистрес плода мав місце у 30,6%, багатоводдя – у 8,2%, маловоддя – у 2,0%.

У Па клінічній групі зазначена акушерська патологія траплялася відповідно у: родорозрішення шляхом кесарського розтину – у 39,5% жінок ($p > 0,05$), передчасні пологи – у 25,6% ($p > 0,05$) породіль, дистрес плода – у 13,9% спостережень ($p < 0,05$), загроза викидня – у 11,6% вагітних ($p < 0,05$), багатоводдя – у 13,9% жінок ($p > 0,05$).

З урахуванням того, що у матерів немовлят Іа групи порівняно з Па групою вказівки на загрозу викидня траплялися у 4 рази частіше, а наявність дистресу плода – у 2,5 рази частіше, представлялося доцільним визначити показники клініко-епідеміологічного ризику тяжкого перебігу респіраторного дистресу в новонароджених за умови наявності даних материнських чинників ризику.

Так, вказівка на внутрішньоутробний дистрес плода підвищував шанси тяжкого перебігу респіраторного дистресу наступним чином: АР – 24,1%, ВР – 1,5 (95%ДІ:0,9-2,7) при СШ – 2,7 (95%ДІ:1,3-5,5), а вказівки на загрозу викидня: АР – 40,9%, ВР – 2,1 (95%ДІ:1,2-3,7) при СШ – 6,1 (95%ДІ:2,9-12,7).

Враховуючи наведене вище, обчислено роль плацентарної дисфункції тяжкого перебігу респіраторного дистресу у новонароджених Іа групи порівняно до немовлят Па групи: АР – 31,2%, ВР – 1,7 (95%ДІ:0,6-4,2) при СШ – 4,0 (95%ДІ:1,4-11,8).

Враховуючи виявлений вплив акушерсько-гінекологічної патології на перебіг нРД новонароджених вважали доцільним вивчити характер і частоту патології екстрагенітальної системи.

В таблиці 3.1 наведена частота соматичної та інфекційної патології під час вагітності та пологів у матерів груп порівняння.

Таблиця 3.1

Частота соматичної та інфекційної патології під час вагітності та пологів у матерів груп порівняння

Патологія	Ia група	IIa група	P
ГРВІ	18,3	13,9	>0,05
COVID-19	2,0	2,3	>0,05
ВІЛ-носійство	2,0	2,3	>0,05
Анемія	14,3	4,7	<0,05
Бактеріурія	4,1	2,3	>0,05
Дифузний зоб	4,1	2,3	>0,05
Лихоманка в пологах	8,2	4,6	>0,05

Слід зауважити, статистично достовірне переважання анемії у матерів новонароджених Ia групи із тяжким перебігом нРД. Більше того, лише у представниць Ia групи були вказівки на колонізацію пологових шляхів стрептококом групи В (4,1%) та хронічний холецистит у 2,0% випадків. Разом із тим лише у матерів дітей IIa групи траплялися ознаки пієлонефриту – у 9,3% випадків, та хронічного коліту – у 2,3% спостережень.

Наявність поліетиологічної анемії різного ступеня тяжкості у вагітних Ia групи могла сприяти більш тяжкому перебігу ГРД їх новонароджених дітей порівняно до малюків IIa клінічної групи. Так, анемія матері підвищувала шанси тяжкого перебігу респіраторних порушень із низьким РІ наступним чином: АР – 27,9%, ВР – 1,6 (95%ДІ:0,6-4,3) при СШ –3,4 (95%ДІ:1,1-9,9).

Таким чином, показниками, які незначно підвищують ризик тяжкого перебігу нРД були наступні особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу та екстрагенітальної патології їх матерів, а саме плацентарна дисфункція, загроза викидня, внутрішньоутробний дистрес плода та полідефіцитна анемія.

Аналіз особливостей перинатального анамнезу новонароджених клінічних груп порівняння, які входили до кластеру А, свідчив про те, що частота ознак асфіксії за шкалою Апгар, які реєструвалися у пологовій залі не мали достовірних відмінностей і становили відповідно: 97,1% випадків у Ia групі та 92,0%

спостережень у Па групі ($p > 0,05$) на першій хвилині життя, 60,0% та 68,0% відповідно ($p > 0,05$) – на п'ятій хвилині позаутробного життя.

Нами проведена оцінка первинної, реанімаційної та післяреанімаційної допомоги новонародженим в пологодопоміжному закладі. При цьому, первинна серцево-легенева реанімація в пологовій залі частіше здійснювалася у новонароджених Іа клінічної групи (29,4%) та тільки у 16,7% ($p < 0,05$) хворих Па групи.

Інотропна підтримка здійснювалася в 64,7% хворих Іа групи та 33,3% пацієнтам Па групи ($p < 0,05$), що асоціювало із помірним ризиком низького показника РІ при розвитку нРД: АР – 31,4%, ВР – 1,9 (95%ДІ:1,4-2,6) при СШ – 3,7 (95%ДІ:2,0-6,6). Тривалість інотропної підтримки в Іа групі становила $2,6 \pm 1,1$ дні, в немовлят Па групі – $1,8 \pm 0,8$ днів ($p > 0,05$). Розподіл тривалості інотропної підтримки також не виявив достовірної відмінності між групами. Так, в Іа групі інотропна підтримка тривалістю > 2 діб здійснювалася 16,7% пацієнтів, а в Па групі – 14,3% хворих ($p > 0,05$).

Так само збігалася частота потреби у респіраторній підтримці в умовах пологодопоміжного закладу, яку отримували 94,2% та 87,5% немовлят Іа та Па груп відповідно ($p > 0,05$).

Таким чином, окремі фактори перинатального анамнезу володіли незначним ризиком тяжкого перебігу респіраторного дистресу із низьким респіраторним індексом у новонароджених Іа групи.

Антибіотики в пологодопоміжному закладі отримували 58,8% дітей Іа групи та 58,3% хворих Па групи ($p > 0,05$) у зв'язку із наявною або підозрюваною інфекційною патологією.

Зокрема, ампіцилін отримували 58,8% дітей Іа групи та 62,5% хворих Па групи ($p > 0,05$), аміноглікозиди – 26,5% та 12,5% ($p < 0,05$), цефалоспорини – 11,7%, та 4,2% ($p < 0,05$), карбапенеми – 8,8% та 12,5% ($p > 0,05$), ванкомицин – 8,8% та 12,5% ($p > 0,05$).

Тривалість лікування в пологодопоміжному закладі в групах порівняння становила: $2,5 \pm 0,5$ днів в немовлят Іа групи та $4,6 \pm 0,8$ днів в пацієнтів Па групи

($p < 0,05$), що можливо відобразало необхідність швидшого переведення до спеціалізованого відділення інтенсивної терапії новонароджених в умовах ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» немовлят, які в умовах стаціонару демонстрували нижчий РІ під час нРД.

3.2 Клінічні маркери поліетіологічного респіраторного дистресу в обстежених новонароджених

Новонароджені обох клінічних груп у 100% випадків надходження до стаціонару мали тяжке порушення загального стану та потребували інтенсивної терапії і цілодобового моніторингу. Разом із тим, лихоманка траплялася лише у 5,6% новонароджених Іа групи та у 4,0% ($p > 0,05$) немовлят Іа групи і визначалася виключно у хворих на пневмонію.

Харчова депривація і утруднення ентєрального харчування компенсувалися введенням харчових сумішей за допомогою назогастрального зонда у 100,0% дітей Іа групи та у 84,0% ($p > 0,05$) випадків Іа клінічної групи. Разом із тим, можливість прикладання до грудей матері існувала виключно у 12,0% новонароджених Іа клінічної групи, що відображувало менш виразну харчову депривацію на фоні відносно кращих показників РІ.

У таблиці 3.2 наведена частота реєстрації окремих клінічних симптомів нРД в групах порівняння кластеру А.

Таблиця 3.2

Частота реєстрації клінічних ознак респіраторного дистресу у новонароджених груп порівняння при госпіталізації, %

Ознака	Іа група	Іа група	Р
Апноє	50,0	12,0	$<0,05$
Тахіпноє	22,2	16,0	$>0,05$
Втяжіння грудної клітки	30,6	12,0	$<0,05$
Напруження крил носа	30,6	12,0	$<0,05$
Ціаноз	33,3	16,0	$<0,05$

Таким чином, як видно з наведених показників, у новонароджених Іа клінічної групи закономірно переважали клінічні ознаки важкого нРД.

Показники клініко-епідеміологічного ризику більш важкого перебігу нРД, зокрема у вигляді зниження $PI \leq 150$ у.о., наведені в табл.3.3.

Таблиця 3.3.

**Показники клініко-епідеміологічного ризику важкого перебігу
респіраторного дистресу**

Ознаки	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	Атрибутивний ризик, %	Відносний ризик (95%ДІ)	Співвідношення шансів (95%ДІ)
Апноє	44,4	2,2 (1,3-3,9)	7,3 (3,6-15,1)
Втяжіння грудної клітки	27,8	1,6 (0,9-2,9)	3,2 (1,5-6,8)
Напруження крил носа	27,8	1,6 (0,9-2,9)	3,2 (1,5-6,8)
Ціаноз	23,3	1,5 (0,9-2,6)	2,6 (1,3-5,2)

Важливо відмітити, що наявність апноє у дітей із низьким PI підвищувало шанси запалення легеневої паренхіми, а саме: $AP - 36,3\%$, $BP - 1,8$ (95%ДІ: 0,9-3,8) при $CS - 5,1$ (95%ДІ:2,2-11,7). Апноє новонароджених із ознаками нРД і низьким PI володіло високою специфічністю як клінічний маркер наявності пневмонії (специфічність – 92,0% (95%ДІ: 84,8-96,5). При цьому недостатня чутливість клінічного тесту ($CT - 30,6$ (95%ДІ:21,7 – 40,6) заперечувала можливість використання апноє як самостійного маркера в діагностиці вродженої пневмонії, хоча її наявність за позитивного результату даного клінічного тесту зростала на 29,3%.

В умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених, здійснювався динамічний моніторинг життєвоважливих функцій у новонароджених клінічних груп порівняння. На рисунку 3.1 наведені динамічні показники частоти дихання у процесі 10 діб стаціонарного лікування, які демонструють переважання тахіпноє у новонароджених Іа групи.

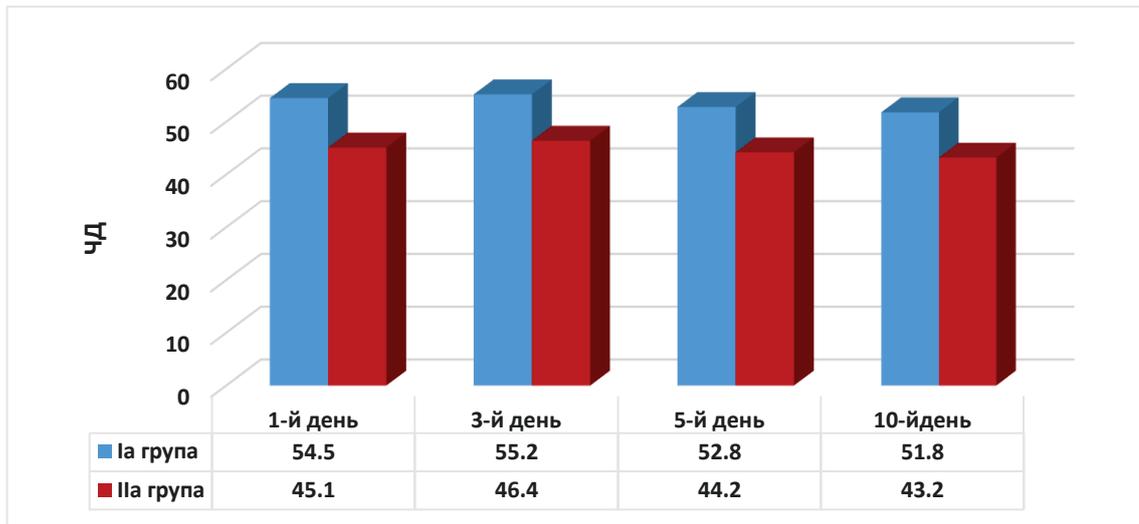


Рис. 3.1 Динамічні показники частоти дихання в новонароджених клінічних груп порівняння (абс.)

Достовірних міжгрупових відмінностей за середньою частотою дихальних рухів в групах порівняння не виявлено, проте при пневмонії у немовлят Ia групи частота реєстрації тахіпное становила 29,4%, а в групі порівняння – 12,0% ($p < 0,05$) відповідно. Наявність тахіпное у дітей Ia групи підвищувало шанси запалення паренхіми легень наступним чином: AP – 26,1%, BP – 1,6 (95%ДІ: 0,8-2,9) при СШ – 2,9 (95%ДІ: 1,4-6,3). Тахіпное новонароджених, які мали ознаки респіраторного дистресу та низький РІ володіли високою специфічністю як маркер наявності пневмонії (специфічність – 88% (95%ДІ: 79,9 – 93,6), при низьких показниках чутливості тесту – 29,0 (95%ДІ: 20,4 – 38,9). При позитивному результаті даного клінічного тесту ймовірність пневмонії зростає на 20,3%, а за негативного – знижується лише на 5,4%.

Отже, як і у випадку з апное, тахіпное асоціює із запальними змінами паренхіми легень, нижчим РІ новонароджених, але не може самостійно використовуватися з діагностичною метою.

У таблиці 3.4 наведено результати динамічного моніторингу з оцінкою ознак нРД у малюків груп порівняння кластеру А.

Таблиця 3.4

Частота симптомів респіраторного дистресу у новонароджених груп порівняння в динаміці стаціонарного лікування, %

Ознаки	Ia група	IIa група	Pф
Клінічні дані на 3 добу стаціонарного лікування			
Апноє	44,4	8,0	<0,05
Тахіпноє	19,4	12,0	>0,05
Втяжіння грудної клітки	25,0	8,0	<0,05
Напруження крил носа	25,0	8,0	<0,05
Ціаноз	22,2	4,0	<0,05
Клінічні дані на 5 добу стаціонарного лікування			
Апноє	33,3	4,0	<0,05
Тахіпноє	13,8	8,0	>0,05
Втяжіння грудної клітки	16,6	4,0	<0,05
Напруження крил носа	19,4	4,0	<0,05
Ціаноз	13,8	4,0	<0,05

Як видно з наведених у таблиці даних, при зменшенні $PI \leq 150$ у.о. у новонароджених трапляються достовірні ознаки погіршення клінічних маркерів нРД.

Встановлений статистично значущий кореляційний зв'язок при поступленні до ВІТН з наявністю апноє ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ціанозом шкіри ($r = -0,5$; $p < 0,05$) у Ia клінічній групі. Водночас у IIa групі відзначався лише кореляційний зв'язок показника PI з наявністю тахіпноє ($r = 0,4$, $p < 0,05$).

У таблиці 3.5 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику важкого перебігу нРД у групах порівняння в динаміці лікування у ВІТН.

Таблиця 3.5

Показники клініко-епідеміологічного ризику важкого перебігу нРД в динаміці лікування у ВІТН

Ознаки	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	Атрибутивний ризик, %	Відносний ризик (95%ДІ)	Співвідношення шансів (95%ДІ)
3-й день стаціонарного лікування			
Апноє	46,7	2,2 (1,1-4,5)	9,0 (3,9-20,6)
Втяжіння грудної клітки	30,8	1,7 (0,8-3,6)	3,8 (1,6-8,9)
Напруження крил носа	30,8	1,7 (0,8-3,6)	3,8 (1,6-8,9)
Ціаноз	39,7	1,9 (0,7-5,3)	6,8 (2,2-20,5)
5-й день стаціонарного лікування			
Апноє	48,2	2,2 (0,8-5,9)	11,9 (4,1-35,4)
Втяжіння грудної клітки	34,1	1,7 (0,6-4,9)	4,8 (1,5-14,8)
Напруження крил носа	37,3	1,8 (0,6-5,1)	5,8 (1,8-17,6)
Ціаноз	30,2	1,6 (0,6-4,8)	3,8 (1,2-12,1)

Виходячи з даних, наведених у таблиці 3.5, можна зробити висновок, що збереження клінічних ознак нРД на 5 добу лікування свідчило про підвищений ризик його тяжкого перебігу порівняно з результатами на 3-й день стаціонарного лікування. Генералізований ціаноз, напротивагу цьому, менше асоціював (на 9,5%) із тяжким перебігом нРД на 5 добу, ніж на 3-й день стаціонарного лікування. Разом із тим, слід зазначити, що за 5 днів інтенсивної терапії в умовах ВІТН редукція апноє мало місце у 16,7% дітей Іа групи проти 8,0% новонароджених Іаа групи. Редукція тахіпноє відповідно становила 8,4 % та 8,0%, втяжіння поступливих ділянок грудної клітки вже не реєструвались у 14,0% та 8,0% відповідно а напруження крил носа в 11,2% та 8,0%. При цьому майже у кожній п'ятої дитини (19,5%) Іа групи та у 12,0% немовлят Іаа групи на 5 добу не реєструвався ціаноз.

Виходячи з цього, представлялося доцільним оцінити ефективність проведених лікувальних заходів впродовж 5 днів стаціонарного лікування у дітей із низьким РІ порівняно до представників Іаа клінічної групи (таблиця 3.6)

Таблиця 3.6.

Показники ефективності інтенсивної терапії у дітей клінічних груп порівняння

Ознаки	Зниження ризику збереження симптомів на 5 добу стаціонарного лікування		
	ЗнАР	ЗнВР (95%ДІ)	МКХ (95%ДІ)
Апноє	8,7	52,1 (41,8-62,2)	1,9 (0,1-7,3)
Втяжіння грудної клітки	6,0	42,8 (32,9-53,2)	2,3 (0,3-7,8)
Напруження крил носа	3,2	28,6 (19,9-38,5)	3,5 (0,8-9,2)
Ціаноз	7,5	38,5 (28,8-48,7)	2,6 (0,4-8,0)

Групоформуючою ознакою у нашому дослідженні виступав респіраторний індекс (SpO_2/FiO_2), який в подальшому оцінювався з позицій маркера ефективності оксигенотерапії та зменшення гіпоксемії. На рис.3.2 показано порівняльний аналіз середньогрупових значень SpO_2/FiO_2 у дітей клінічних груп порівняння в процесу інтенсивної терапії.

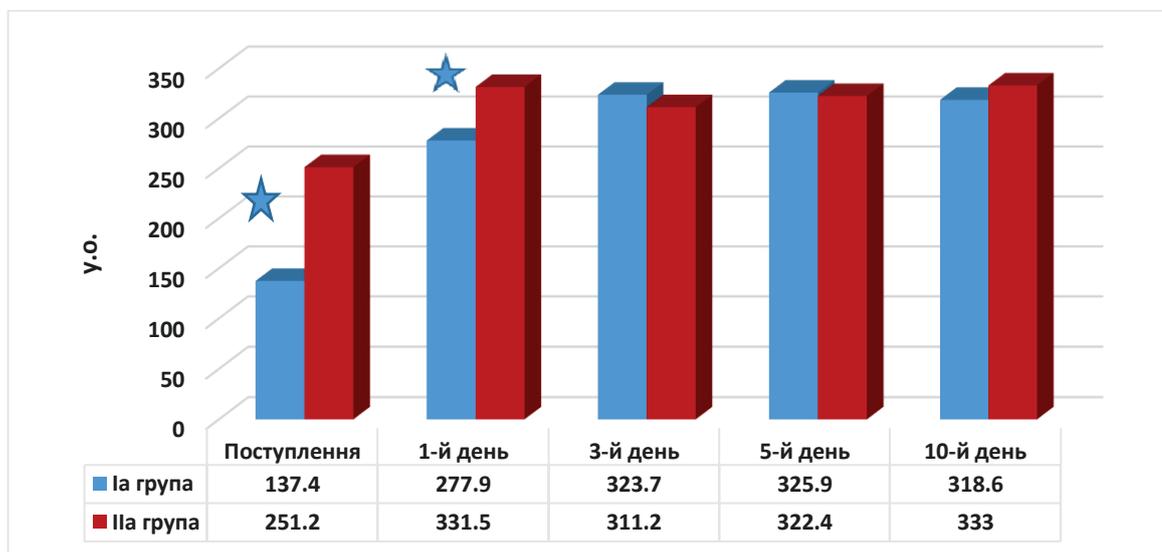


Рис. 3.2 Середньогрупові показники SpO_2/FiO_2 у новонароджених груп порівняння в динаміці лікування

Примітка: * $p < 0,05$

Проведений аналіз показав, що у Ia клінічній групі максимальний показник PI співпадав із мінімальним його значенням у новонароджених IIa клінічної групи

при поступленні до ВІТН, що свідчило про коректність формування клінічних груп порівняння і підтверджувалося достовірними відмінностями середньогрупових показників РІ при надходженні до стаціонару.

Це підтверджувало значно глибші порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень у новонароджених Іа клінічної групи, оскільки незважаючи на проведений обсяг інтенсивної терапії впродовж 1-ї доби госпіталізації РІ <300 у.о. зберігався у 55,5% новонароджених Іа групи і лише у кожного четвертого (25,0%) немовляти Іа клінічної групи ($p < 0,05$).

Разом із тим, на 10 добу стаціонарного лікування у новонароджених Іа клінічної групи мав місце виразніший регрес тяжкості вентиляційно-перфузійних порушень з огляду на частку малюків, в яких РІ не перевищував 300 у.о.

Так, даний маркер як критерій ефективності проведених заходів інтенсивної терапії на 10-у добу госпіталізації у хворих Іа групи порівняно до немовлят Іа групи свідчив про кращу динаміку усунування таким симптомів: ЗрАР – 23,1%, ЗрВР – 73,6% (95%ДІ:63,7-81,9) при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання 1 позитивного результату – 1,4 (95%ДІ:0,03-6,4).

У нашому дослідженні серцево-судинна системи реагувала на важку гіпоксемию розвитком тахікардії, гіпотензії та порушення периферичної гемодинаміки. Так, середня частота серцевих скорочень у новонароджених Іа групи – $136,2 \pm 3,3$ (95%ДІ: 129,5-142,8), а в Іа групі – $138,0 \pm 2,1$ (95%ДІ: 133,8-142,7) ($p > 0,05$).

Попри відсутність розбіжностей за середньогруповими показниками серед у одного (2,8%) новонародженого Іа клінічної групи при поступленні були виявлені брадикардія <100 уд/хв, а частка новонароджених із тахікардією >150 уд/хв вдвічі переважали над такою у групі немовляти з кращими показниками РІ (8,4% проти 4,0%) ($p > 0,05$).

Більш глибокі гемодинамічні порушення спричинені гіпоксемією у представників Іа клінічної групи підтверджував встановлений ризик реакції

серцево-судинної системи у вигляді ЧСС>145 уд/хв. Так, показники клініко-епідеміологічного ризику даної події у немовлят Іа клінічної групи порівняно до хворих Іаа клінічної групи становили: АР – 20,0%, ВР – 1,5 (95%ДІ: 1,0-2,3) при СШ – 2,3 (95%ДІ: 1,2 – 4,3).

Важливою ознакою гемодинамічних порушень у новонароджених виступає гіпотензія, тому визначали показники середнього артеріального тиску (САТ) у динаміці інтенсивної терапії. Так, при поступленні середньогрупові показники САТ у пацієнтів клінічних груп порівняння (рис. 3.3).

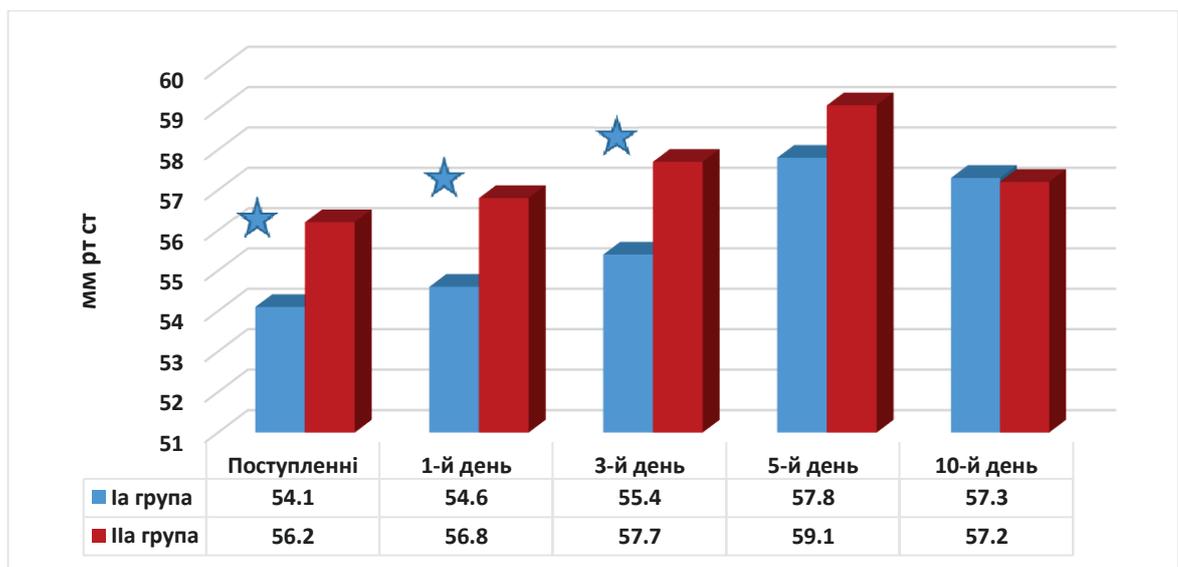


Рис. 3.3 Середньогрупові показники САТ у новонароджених груп порівняння

Примітка: * $p < 0,05$

Діти Іа клінічної групи із нижчим РІ демонстрували достовірно нижчий САТ порівняно до хворих Іаа групи впродовж перших 3-х діб стаціонарного лікування. Важливо відмітити, що при нормальних значення САТ для новонароджених 50-60 мм.рт.ст., у 13,9% дітей з РІ ≤ 150 у.о. САТ не перевищував 50 мм рт ст, а САТ ≤ 55 мм рт ст реєструвався у 44,4% хворих. Натомість, у Іаа клінічній групі САТ ≤ 55 мм рт ст мав місце у 28,0% випадків ($p > 0,05$), а показники < 50 мм рт ст були відсутні.

Глибину гемодинамічних порушень на периферії у новонароджених із низьким РІ порівняно до дітей Іаа клінічної групи демонструвала частота реєстрації так званого симптому «білої плями» тривалістю більше 4 сек. Так, при поступленні, дана клінічна ознака порушень периферичної гемодинаміки мала місце у кожної

четвертої дитини Іа групи (27,8%) і тільки у 4,0% немовлят групи порівняння ($p < 0,05$). Надання інтенсивної терапії хворим призвело до значного зменшення частоти реєстрації симптому «білої плями», який по завершенні 1-ї доби лікування реєструвався у 5,6%, а на 3 добу – у 2,8% немовлят Іа групи. При цьому у групі порівняння починаючи з 1-ї доби лікування даний симптом був відсутній.

Отже, показники клініко-епідеміологічного ризику більш важкого перебігу нРД за наявності позитивного симптому «білої плями» були наступними: АР – 44,4%, ВР – 2,0 (95%ДІ: 0,7-5,6) при СШ – 9,2 (95%ДІ: 3,1– 27,5).

Серед новонароджених Іа групи, в яких реєструвався симптом «білої плями» >4 сек., апное мали 80,0%, тобто немовлят із $PI \leq 150$ у.о. комбінація симптому «білої плями» >4 сек., із апное траплялася у кожного п'ятого хворого (22,2%). На противагу цьому, у Іа клінічній групі така комбінація мала місце лише у 4,0% випадків, а, отже, наявність такої клінічної симптоматики асоціювала із достовірним ризиком глибоких гіпоксичних порушень у вигляді $PI \leq 150$ у.о.: АР – 39,9%, ВР – 1,9 (95%ДІ: 0,7-5,3) при СШ – 6,8 (95%ДІ: 2,3– 20,7).

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити тісні взаємозв'язки між тяжкістю перебігу респіраторного дистресу та гемодинамічних порушень у новонароджених загальної когорти. Так, зі зростанням респіраторного індексу і зменшенням гіпоксемії асоціювали тахікардія ($r=0,5$, $p < 0,05$), зростання САТ ($r=0,5$, $p < 0,05$). По мірі поглиблення гіпоксемічних порушень відбувалося збільшення ознак порушення периферичної гемодинаміки ($r=-0,5$, $p < 0,05$) у вигляді симптому «білої плями» >4 сек.

Слід відмітити, що незважаючи на наявність інфекційно-запальних захворювань, як етіологічного чинника нРД, лихоманка траплялася зрідка у новонароджених в обох клінічних група спостереження, і не перевищувала 5,6% – у Іа групі та 4,0% – у Іа групі ($p > 0,05$). Це дало підстави вважати, що лихоманка не асоціює із тяжкістю нРД при поступленні дітей до ВІТН, проте у Іа групі вона тривала впродовж всього періоду інтенсивного спостереження і лікування, а у немовлят із кращими показниками PI реєструвалася впродовж 2-х діб.

Однією з важливих ознак порушень периферичної гемодинаміки внаслідок централізації кровообігу є добовий об'єм діурезу, який у ранній фазі шоку при нРД зменшується до 1,0 мл/кг/год. Нами показано, що середній добовий діурез у дітей Іа клінічної групи порівняно до новонароджених із низьким РІ незначно переважав і становив $3,4 \pm 0,3$ мл/кг/год, а у Іа групі – $2,8 \pm 0,3$ мл/кг/год. Проте, розподіл частоти реєстрації окремих показників добового діурезу в групах порівняння продемонстрував відмінності в діапазоні низьких об'ємів. Так, частота реєстрації добового об'єму діурезу $< 2,0$ мл/кг/год за добу в Іа групі становила – 33,3%, а в Іа групі – 12,5% ($p < 0,05$), а $< 1,0$ мл/кг/год дорівнювала: у Іа групі – 13,8%, а у Іа групі – 8,3% відповідно ($p > 0,05$). Таким чином, клініко-епідеміологічний аналіз дозволив встановити асоціацію між вкрай тяжкими проявами нРД зі зменшенням об'єму добового діурезу $< 2,0$ мл/кг/год: АР – 29,5%, ВР – 1,7 (95%ДІ: 1,0-7,2) при СШ – 3,5 (95%ДІ: 1,7– 7,2).

Тяжкість порушення загального стану, оцінена в динаміці лікування за відсотком новонароджених, стан яких оцінювався як тяжкий або вкрай тяжкий у групах порівняння, мав відмінності, які набули ознак достовірності на 5-ту добу лікування (рис. 3.4).

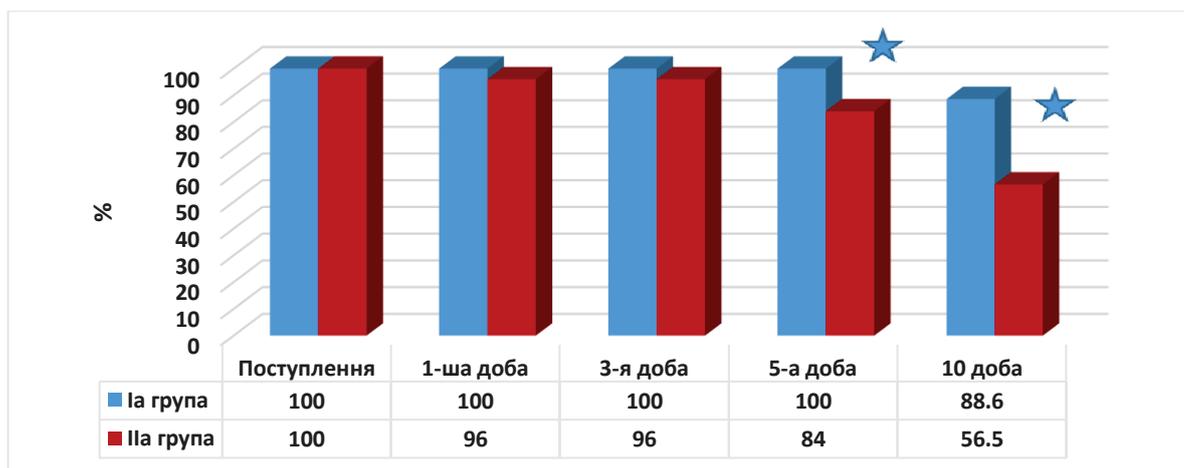


Рис. 3.4 Частка новонароджених в тяжкому стані в динаміці лікування, %

Примітка: * $p < 0,05$

Динаміка регресу клінічної тяжкості порушення загального стану новонароджених не співпадала з регресом тяжких вентиляційно-перфузійних

порушень, представлених у вигляді $PI < 300$ у.о. (рис. 3.2), що могло пояснюватися відносно агресивним методом респіраторної підтримки, як потребували новонароджені Ia клінічної групи (примусова ШВЛ, допоміжна ШВЛ). Новонароджені IIa клінічної групи, в яких оксигенотерапія проводилась більш ощадливо (вільним потоком з використанням назальних канюль або лицевої маски) демонстрували кращу клінічну динаміку з достовірним зменшенням частки тяжкохворих немовлят починаючи з 5-ї доби госпіталізації (рис. 3.4). Показники клініко-епідеміологічного ризику даної події на 5-ту добу становили: AP – 42,7%, BP – 4,8 (95%ДІ: 4,4-5,3) при СШ – 9,3 (95%ДІ: 2,1– 41,7), а на 10 добу дорівнювали: AP – 40,1%, BP – 2,9 (95%ДІ: 2,4-3,5) при СШ – 5,9 (95%ДІ: 2,8– 12,3).

На рис. 3.5 наведені порівняльні результати пульсоксиметрії впродовж 10-денного стаціонарного лікування в умовах ВІТН новонароджених груп порівняння.

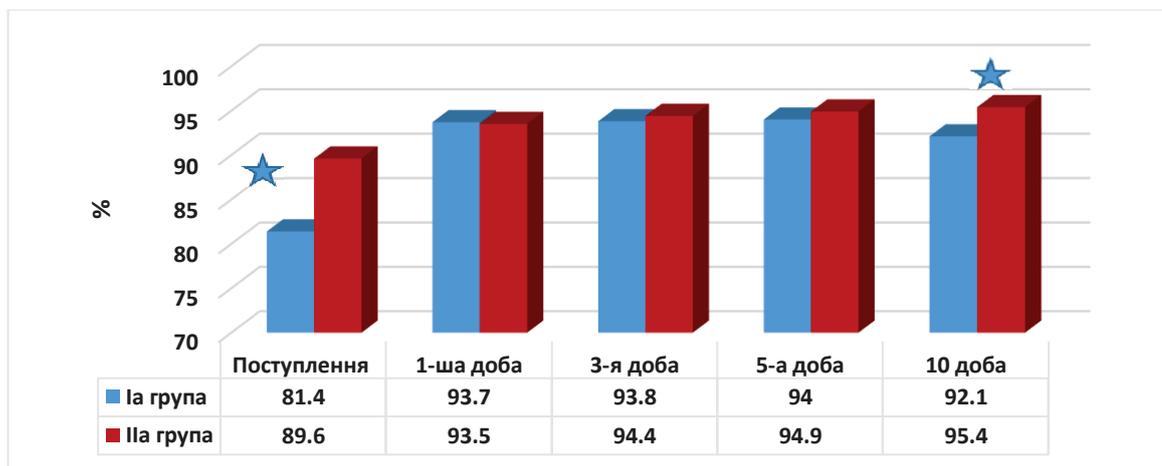


Рис. 3.5 Порівняльна оцінка результатів пульсоксиметрії (SaO_2) впродовж 10-денного стаціонарного лікування в умовах ВІТН новонароджених груп порівняння

Примітка: * $p < 0,05$

Інтенсивна терапія в умовах ВІТН супроводжувалася покращенням сатурації завдяки кисневій підтримці під час інтенсивного моніторингу, який показав, що на 5-у добу лікування у Ia клінічній групі частка хворих із $SaO_2 \leq 94\%$ становила 74,3%, а у IIa групі – 41,6% ($p < 0,05$), із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику даної події у Ia групі новонароджених: AP – 33,5%, BP – 2,1 (95%ДІ: 1,6-2,7) при СШ – 4,1 (95%ДІ: 2,2– 7,4).

Одержані дані підкреслюють коректність формування клінічних груп порівняння на підставі збереження достовірних розбіжностей у маркерах дихальної недостатності в динаміці лікування пацієнтів створених клінічних груп. Слід зауважити, що виявлені відмінності у клінічних маркерах перебігу нРД у новонароджених за альтернативних показників РІ при поступленні до стаціонару, підтверджували висунуту робочу гіпотезу, стосовно не лише етіологічних, але і фенотипових відмінностей у перебігу даного жттенебезпечного стану. Дані відмінності визначалися упродовж 10 діб інтенсивного лікування у ВІТН, супроводжувалися показниками клініко-епідеміологічного ризику тяжкого або вкрай тяжкого перебігу нРД, а частина з них може бути використана з діагностичною метою.

Виходячи з цього, представлялося доцільним провести порівняльний аналіз лабораторних досліджень новонароджених груп порівняння.

3.3 Результати лабораторно-інструментальних досліджень новонароджених груп порівняння

В процесі динамічного спостереження за новонародженими з нРД (кластер А), які отримували лікування в умовах ВІТН, здійснювався моніторинг лабораторних та інструментальних результатів, що відображують функції життєвоважливих органів та виразність запального процесу.

У таблиці 3.7 наведені середньогрупові показники гемограми периферичної крові в динаміці лікування немовля груп порівняння.

Таблиця 3.7

Середньогрупові показники гемограми периферичної крові в динаміці лікування немовля груп порівняння

Показники	Ia група	IIa група	P
1-й день			
Еритроцити	8,1±2,6	5,3±0,2	>0,05
Гемоглобін	176,8±6,3	176,0±6,7	>0,05

Продовж. табл. 3.7

Кольоровий показник	0,94±0,02	0,97±0,01	>0,05
Лейкоцити	11,6±0,9	18,4±3,8	>0,05
Еозинофіли	1,6±0,1	2,4±0,5	>0,05
Метамієлоцити	0,2±0,1	4,8±1,1	<0,05
Паличкаядерні	16,3±1,3	17,1±2,5	>0,05
Сегментоядерні	42,6±2,7	46,2±3,3	>0,05
Лімфоцити	34,5±2,8	28,7±2,8	>0,05
Моноцити	5,1±0,5	6,0±1,2	>0,05
Тромбоцити	291,8±24,3	347,2±36,4	>0,05
Швидкість зсідання крові	5,3±0,5	3,4±0,5	>0,05
3-й день лікування			
Еритроцити	5,7±0,8	4,7±0,2	>0,05
Гемоглобін	159,4±4,6	156,4±6,6	>0,05
Кольоровий показник	0,99±0,01	0,96±0,01	>0,05
Лейкоцити	13,2±0,9	15,0±1,2	>0,05
Еозинофіли	3,7±0,6	4,1±1,7	>0,05
Метамієлоцити	2,8±0,4	10,0±2,1	<0,05
Паличкаядерні	11,3±1,3	11,1±1,6	>0,05
Сегментоядерні	37,5±1,9	40,0±2,8	>0,05
Лімфоцити	40,4±2,5	38,6±3,3	>0,05
Моноцити	6,4±0,4	5,5±0,6	>0,05
Тромбоцити	285,6±26,6	374,6±41,6	>0,05
Швидкість зсідання крові	4,5±0,5	3,7±0,2	>0,05
7-й день лікування			
Еритроцити	4,1±0,1	4,3±0,2	>0,05
Гемоглобін	130,3±3,1	138,2±6,7	>0,05
Кольоровий показник	0,97±0,01	0,94±0,01	>0,05
Лейкоцити	11,7±0,5	12,6±1,5	>0,05
Еозинофіли	5,9±0,9	5,3±0,8	>0,05
Метамієлоцити	4,0±0,1	4,0±0,8	>0,05
Паличкаядерні	5,1±0,5	7,9±1,8	>0,05
Сегментоядерні	30,6±2,2	30,3±3,2	>0,05
Лімфоцити	51,7±2,1	51,7±3,6	>0,05
Моноцити	6,4±0,6	5,7±0,8	>0,05
Тромбоцити	418±19,3	368±30,4	>0,05
Швидкість зсідання крові	5,4±0,7	4,8±0,6	>0,05

Порівняльні результати гемограми, наведені в таблиці 3.7 демонструють «помолодшання» виразніший зсув лейкоцитарної формули у новонароджених Іа групи впродовж перших 3 діб госпіталізації, що пояснюється достовірним переважанням серед цих хворих немовлят із неонатальним сепсисом. Виходячи з цього представлялося виправданим дослідити характеристики так званого лейкоцитарного індексу крові, який відображує співвідношення молодих до зрілих форм нейтрофілів (рис. 3.6).

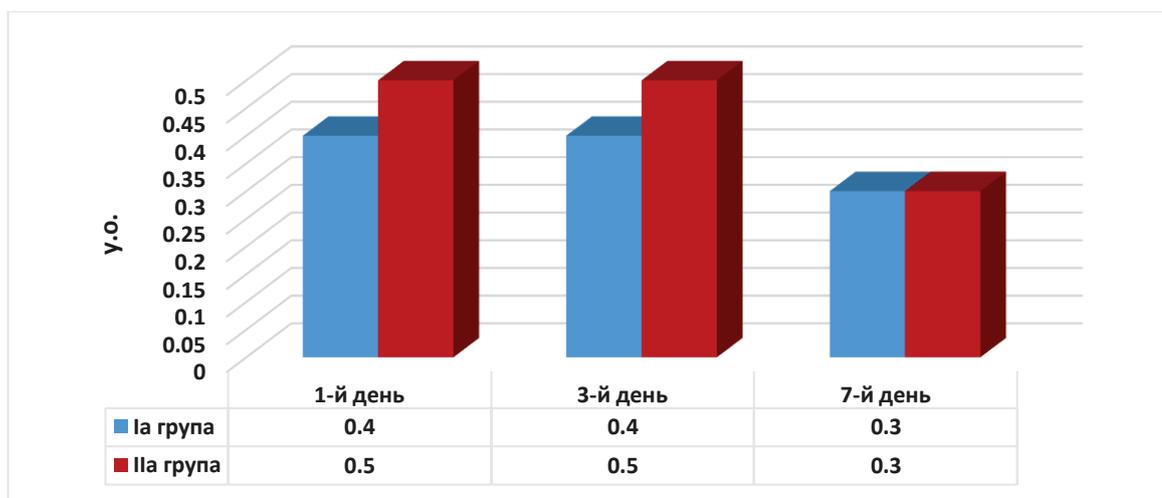


Рис. 3.6 Показники лейкоцитарного індексу крові у немовлят груп порівняння в динаміці лікування у ВІТН

Як видно з наведеного рисунку в групах порівняння не спостерігалось статистично достовірних розбіжностей за значеннями лейкоцитарного індексу впродовж 7 днів лікування у ВІТН. Проте проведене визначення клініко-епідеміологічного ризику більш тяжкого перебігу нРД за низьких значень даного інтегрального показника периферичної крові. З урахуванням того, що у новонароджених із $PI < 150$ середньо-групові показники лейкоцитарного індексу впродовж 3-х діб стаціонарного лікування були нижчими, ніж у новонароджених Іа групи, робочою гіпотезою було припущення, що низькі показники лейкоцитарного індексу асоціюватимуть із вкрай тяжким перебігом ГРД.

У таблиці 3.8 наводяться результати визначення клініко-епідеміологічного ризику приналежності до груп новонароджених із альтернативним значенням PI , залежно від результатів обчислення лейкоцитарного індексу їх периферичної крові.

Таблиця 3.8

Показники клініко-епідеміологічного ризику альтернативного перебігу гострого респіраторного дистресу з урахуванням значень лейкоцитарного індексу

Показники	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	AP,%	BP (95%ДІ)	СШ(95%ДІ)
Ia група по відношенню до IIa групи			
Лейкоцитарний індекс <0,3 у.о.	21,2	1,5 (1,1-2,1)	2,4 (1,3-4,2)
IIa група по відношенню до Ia групи			
Лейкоцитарний індекс >0,6 у.о.	23,8	1,5(0,7-3,2)	2,7 (1,1-6,4)

Показано, що низькі показники лейкоцитарного індексу (<0,3 у.о.) володіли недостатньою діагностичною цінністю, як тест по верифікації вкрай тяжкого перебігу нРД (PI <150 у.о.): чутливість – 60,0%, специфічність – 61,2%, посттестова вірогідність позитивного результату тесту – 60,7%. а негативного – 39,5%. Разом із тим, результати лейкоцитарного індексу >0,6 у.о. виявилися доволі специфічними для верифікації відносно легшого перебігу нРД (PI >150 у.о.): чутливість – 20,0%, специфічність – 91,6%, посттестова вірогідність позитивного результату тесту – 70,4%, а негативного – 46,6%.

Комплекс обстежень новонароджених груп порівняння передбачав проведення стандартного обсягу біохімічних досліджень, які проводилися двічі в процесі інтенсивної терапії дітей в умовах ВІТН. Динамічні результати біохімічних маркерів крові новонароджених клінічних груп порівняння наведено у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Результати біохімічного дослідження периферичної крові новонароджених гру порівняння

Показник	Ia група	IIa група	P
1-й день лікування			
Загальний білок, г/л	51,6±1,6	51,0±1,8	0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	61,4±6,1	73,2±9,9	0,05
Білірубін прямий. мкмоль/л	5,8±0,8	9,2±3,0	0,05

Білірубін мкмоль/л	непрямий,	55,5±5,7	67,1±9,1	0,05
Креатинін, мкмоль/л		56,1±2,6	48,1±3,0	0,05
Сечовина, ммоль/л		4,9±0,3	4,1±0,3	0,05
АлАТ, ОД/л		16,9±4,2	12,5±3,3	0,05
АсАТ, ОД/л		39,0±8,5	30,8±6,7	0,05
Глюкоза, ммоль/л		6,2±0,9	5,8±0,9	0,05
5-й день лікування				
Загальний білок, г/л		52,2±1,8	51,7±3,8	0,05
Загальний мкмоль/л	білірубін,	64,2±8,3	99,3±9,5	0,05
Білірубін прямий, мкмоль/л		5,1±0,7	10,5±3,8	0,05
Білірубін мкмоль/л	непрямий,	52,8±8,8	88,8±8,4	0,05
Креатинін, мкмоль/л		45,4±4,9	60,8±7,2	0,05
Сечовина, ммоль/л		5,5±0,7	8,0±2,3	0,05
АлАТ, ОД/л		25,5±5,3	22,1±5,9	0,05
АсАТ, ОД/л		39,2±6,2	42,3±7,2	0,05
Глюкоза, ммоль/л		10,9±3,1	7,8±3,3	0,05

Таким чином, основні біохімічні маркери нРД у клінічних групах порівняння достовірно не відрізнялися, а, отже, не залежали від значення РІ на 1-у і 5-у доби інтенсивної терапії в умовах ВІГН. Відхилення рівня глікемії від показників норми, мабуть, відображувало наслідки проведення інфузійної терапії, або стресову гіперглікемію.

З огляду на етіологічну структуру нРД, представлялося доцільним вивчити особливості розподілу гострофазових показників запальної відповіді організму на інфекційний процес. Так, низькі показники вмісту С-реактивного протеїну (<2,0 мг/л) реєструвалися у 45,0% хворих Іа групи та лише в кожній третій дитини (32,0%) Іа групи, що асоціювало із незначним ризиком більш тяжкого перебігу нРД на тлі низьких показників С-реактивного білка: АР – 13,7%, ВР – 1,3 (95%ДІ:0,9 – 1,9) при СШ – 1,7 (95%ДІ:0,9-3,1). Слід зауважити, що низькі (<2,0 мг/л) показники вмісту С-реактивного білку в периферичній крові новонароджених з нРД характеризувалися помірною діагностичною цінністю у прогнозуванні вкрай тяжкого перебігу дихальних розладів із РІ<150 у.о.: чутливість – 45,0%,

специфічність – 68,0%, посттестова вірогідність позитивного результату тесту – 58,4%, а негативного – 44,7%.

Це підтверджувалося вірогідно вищим вмістом прокальцитоніна в сироватці крові новонароджених Іа групи ($0,63 \pm 0,02$ нг/мл) відносно немовлят із низьким РІ ($0,13 \pm 0,02$ нг/мл, $p < 0,05$).

Концентрація прокальцитоніну, яка перевищувала 0,2 нг/мл в сироватці крові, траплялася у 37,5% випадків у Іа групі і лише у 7,7% спостережень у Іа групі ($p < 0,01$). Клініко-епідеміологічний ризик приналежності до групи пацієнтів із РІ > 150 у.о. за результатів визначення прокальцитоніну > 0,2 нг/мл у був наступним: АР – 42,7%, ВР – 2,1 (95%ДІ: 0,9 – 4,2) при СШ – 7,3 (95%ДІ: 3,1-16,7).

Разом із тим, результати визначення сироваткової концентрації прокальцитоніну > 0,2 нг/мл виявилися доволі специфічними для нРД, який перебігає із РІ > 150 у.о.: чутливість – 37,5%, специфічність – 92,3%, посттестова вірогідність позитивного результату тесту – 82,9%, а негативного – 40,4%.

Комплекс запальних маркерів, який охоплював: концентрація прокальцитоніну, яка перевищувала 0,2 нг/мл, показники вмісту С-реактивного протеїну (> 3,0 мг/л), лейкоцитарний індекс > 0,6 у.о. мав місце у 17,4% новонароджених Іа групи та вдвічі частіше (35,9%, $p < 0,05$) реєструвався у Іа клінічній групі. За даних результатів складових наведений комплекс асоціював із легшим перебігом нРД (РІ > 150 у.о.) наступним чином: АР – 23,6%, ВР – 1,5 (95%ДІ: 1,0 – 2,5) при СШ – 2,6 (95%ДІ: 1,4-5,1), а діагностична цінність становила: чутливість – 35,9%, специфічність – 82,6%. Разом із тим, маргінально низькі значення компонентів даного діагностичного комплексу не асоціювали із достатнім ризиком вкрай тяжкого перебігу нРД (РІ < 150).

На підставі результатів наведених у підрозділі 3.2, представлялося доцільним здійснити порівняльний аналіз результатів визначення газового складу венозної крові новонароджених клінічних груп порівняння для встановлення особливостей співвідношення механізмів, спрямованих на компенсацію гіпоксемічних порушень

У таблиці 3.10 наведені порівняльні показники газового складу венозної крові новонароджених груп порівняння при поступленні.

Таблиця 3.10

Показники газового складу та кислотно-лужної рівноваги венозної крові новонароджених груп порівняння при поступленні (M±m)

Показники	Ia група (95%ДІ)	IIa група (95%ДІ)	P
pH	7,40±0,01 (7,35-7,44)	7,37±0,01 (7,34-7,41)	>0,05
pCO ₂ , мм рт ст	37,1±3,6 (29,7-44,3)	37,4±2,1 (33,1-41,6)	>0,05
pO ₂ , мм рт ст	49,2 ±5,1 (38,5-59,7)	42,0 ±3,9 (33,6-50,4)	>0,05
Hct	44,7±1,6 (41,4-48,2)	47,6±2,7 (41,7-53,5)	>0,05
Na, ммоль/л	138,2±1,1 (136,1-140,3)	139,2±1,5 (136,6-141,8)	>0,05
K, ммоль/л	4,6±0,2 (4,3-5,0)	4,8±0,2 (4,4-5,2)	>0,05
Ca, ммоль/л	1,3±0,04 (1,2-1,4)	1,4±0,1 (1,2-1,5)	>0,05
BE _b , ммоль/л	-1,7±1,4 (-4,5+1,1)	-2,9±1,1 (-5,2-0,5)	>0,05
BE _{ecf} , ммоль/л	-1,8±1,5 (-5,1+1,4)	-3,5±1,3 (-6,4-0,7)	>0,05

Відсутність статистично достовірних відмінностей у середньогрупових показниках газового складу периферичної крові в групах порівняння можна пояснити протезуючою функцією кисневої терапії яка проводилась дітям, оскільки дослідження здійснювалося в динаміці лікування в середньому на 1,7±0,2 добу лікування. Разом із тим, розподіл цих показників відносно референтних значень мав відмінності, які свідчили про виразніші зсуви кислотно-лужного стану у дітей Ia клінічної групи.

Так, ознаки респіраторного ацидозу, що підтверджувала відносна кількість пацієнтів із рівнем pH<7,34 у Ia групі і становила – 33,3%, а у IIa групі – 28% пацієнтів (p>0,05). Водночас маркером респіраторного алкалозу виступало

значення даного показника $pH > 7,37$ що визначалося у пацієнтів Іа групи в 50,0%, а у Іа-ій групі – у 40,9% ($p > 0,05$).

Лабораторним критерієм метаболічного ацидозу виступало значення $Beb < 2,0$ ммоль/л, а метаболічного алкалозу його підвищення $Beb > +3,0$ ммоль/л. Орієнтуючись на такі референтні значення, встановлено, що в Іа клінічній групі частка пацієнтів з метаболічний ацидозом становила – 54,2%, а з метаболічним алкалозом – 20,8%, при цьому у Іа групі частка таких випадків складала 44,0% ($p > 0,05$) та 4,0% ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 3.11

Показники клініко-епідеміологічного ризику зсувів кислотно-лужної рівноваги у новонароджених Іа відносно Іа груп

Ознаки	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	АР	ВР (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
Метаболічний ацидоз	10,2	1,2(0,9-1,6)	1,5 (0,8-2,6)
Метаболічний алкалоз	38,6	1,8 (0,6-5,2)	6,3 (2,1-19,1)
Респіраторний ацидоз	6,2	1,1 (0,7-1,7)	1,3(0,7-2,3)
Респіраторний алкалоз	9,1	1,2 (0,9-1,6)	1,4(0,8-2,5)

Комбінація лабораторних ознак респіраторного та метаболічного ацидозу також не мала відмінностей за частотою реєстрації у групах порівняння, що становило 22,2% у Іа клінічній групі та 20,0% – у групі пацієнтів із вищим РІ ($p > 0,05$).

Девіація кислотно-лужної рівноваги у бік підвищення вмісту основ у вигляді комбінації лабораторних ознак метаболічного та респіраторного алкалозу траплялася в групах порівняння відповідно у 11,1% та 4,0% ($p = 0,05$). При цьому клініко-епідеміологічний ризик даної комбінації був наступний: АР – 25,4%, ВР – 1,5 (95%ДІ: 0,5-4,6) при СШ – 2,9 (95%ДІ: 0,9– 9,7).

Таким чином, маркери метаболічного алкалозу не дозволяють діагностувати, проте покращують верифікацію тяжкого перебігу нРД у новонароджених, а, отже, можуть використовуватися в процесі динамічного моніторингу.

Незважаючи на статистично значущі розбіжності за РІ в групах порівняння такі показники газів крові як pO_2 , pCO_2 , TCO_2 переважно збігалися у новонароджених груп порівняння. Окремі показники газового складу крові наведено в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Показники газового складу та кислотно-лужної рівноваги венозної крові новонароджених груп порівняння в динаміці інтенсивної терапії ($M \pm m$)

Показники	Ia група (95%ДІ)	IIa група (95%ДІ)	P
3-й день стаціонарного лікування			
pH	7,40±0,01 (7,36-7,44)	7,39±0,02 (7,34-7,43)	>0,05
pCO ₂ , мм рт ст	38,4±3,7 (30,7-46,1)	36,9±3,5 (29,5-44,3)	>0,05
pO ₂ , мм рт ст	42,1 ±3,7 (36,5-47,6)	53,5 ±7,1 (38,8-68,3)	>0,05
Hct	43,8±2,2 (39,4-48,3)	43,4±2,6 (37,8-48,9)	>0,05
Na, ммоль/л	140,2±1,2 (137,7-142,6)	141,7±1,3 (139,1-144,4)	>0,05
K, ммоль/л	4,5±0,1 (4,3-4,8)	4,2±0,2 (4,2-5,2)	>0,05
Ca, ммоль/л	1,2±0,02 (1,1-1,3)	1,2±0,02 (1,1-1,3)	>0,05
BE _b , ммоль/л	-1,9±1,0 (-3,8+0,3)	-3,5±0,7 (-4,9-2,1)	>0,05
BE _{ecf} , ммоль/л	-1,6±1,3 (-4,3+1,2)	-4,2±0,9 (-6,1-2,1)	>0,05
7-й день стаціонарного лікування			
pH	7,40±0,01 (7,38-7,43)	7,40±0,01 (7,36-7,44)	>0,05
pCO ₂ , мм рт ст	39,3±1,7 (35,8-42,7)	33,4±2,6 (27,5-39,3)	>0,05
pO ₂ , мм рт ст	42,3 ±2,2 (37,7-46,9)	51,3 ±4,2 (41,9-60,5)	<0,05

Продовж. табл. 3.12

Нст	42,7±1,6 (39,3-46,2)	40,3±2,4 (34,9-45,6)	>0,05
Na, ммоль/л	141,6±1,2 (138,7-144,4)	131,6±8,2 (113,5-149,7)	>0,05
K, ммоль/л	4,4±0,2 (3,9-4,8)	4,7±0,2 (4,3-5,2)	>0,05
Ca, ммоль/л	1,2±0,02 (1,1-1,3)	1,2±0,03 (1,1-1,3)	>0,05
BEб, ммоль/л	+0,4±0,9 (-1,5+2,4)	-2,9±1,9 (-7,4+1,5)	>0,05
BEсf, ммоль/л	-0,2±0,8 (-2,1+2,4)	-3,6±2,2 (-8,8-1,5)	>0,05

Як видно з даних, наведених в таблиці 3.12, у новонароджених із альтернативним показником P_i лабораторні показники, які відображували газовий склад та кислотно-лужну рівновагу в динаміці лікування і оцінкою на 3-й та 7-й день терапії в цілому збігалися, і тільки парціальне напруження кисню в крові було достовірно меншим у немовлят Ia клінічної групи.

Виходячи з цього, нами було зроблено припущення про значно серйозніші порушення альвеолярно-перфузійних співвідношень у пацієнтів Ia клінічної групи, що підтверджували результати оцінки альвеолярно-артеріального градієнту O₂ (AAG) – A-aDO₂.

Оскільки даний показник демонструє порушення дифузії кисню, він впливає на показник P_i і відображає потребу у більшій концентрації кисню у газовій суміші. Разом із тим, високі його показники асоціюють з порушенням перфузії кисню через альвеоло-капілярну мембрану на фоні інтенсивної кисневої підтримки. На рис. 3.7. наведені динамічні показник AAG в групах порівняння.

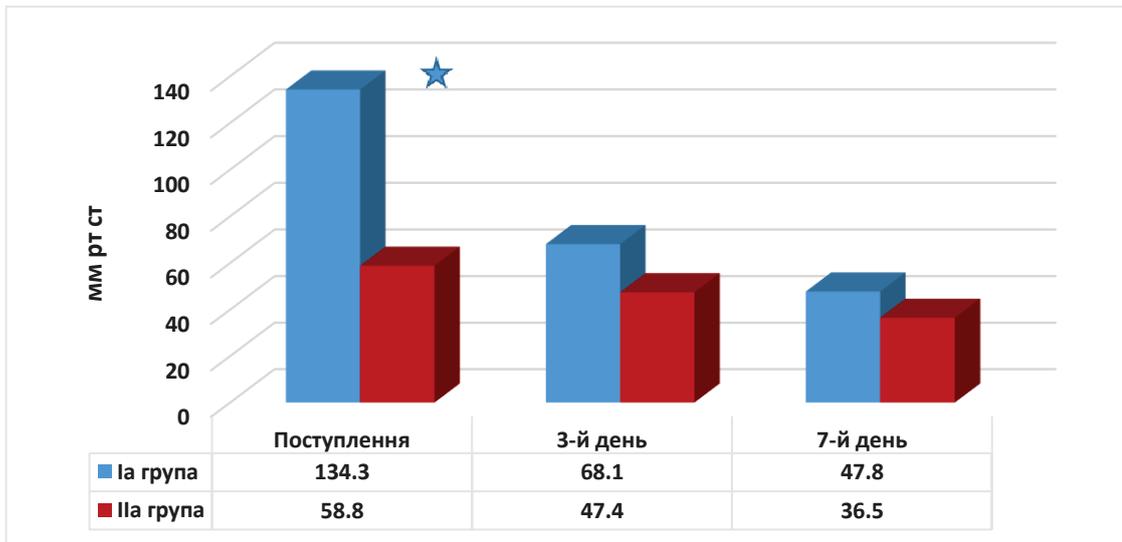


Рис. 3.7 Динамічні показники альвеолярно-артеріального градієнту O₂ в групах порівняння (мм.рт.ст.)

Примітка: * $p < 0,05$

Як видно з наведених даних, показник ААГ достовірно переважав у дітей Ia клінічної групи, та впродовж 7 діб стаціонарного лікування мав тенденцію до зменшення стосовно новонароджених із $PI > 150$ у.о. Разом із тим, навіть наприкінці першого тижня лікування цей показник в новонароджених кластеру А залишався значно вищим від вікової норми (15-20 мм.рт.ст.).

Підвищення ААГ > 58 мм рт ст реєструвалися у Ia групі у 75,9% випадків, а у IIa – в 36,4% ($p < 0,05$) спостережень, що асоціювало із ризиком вкрай тяжкого перебігу нРД новонароджених із показником $PI < 150$ у.о.: АР – 40,1%, ВР – 2,4 (95%ДІ: 1,8-3,3) при СШ – 5,5 (95%ДІ: 2,9– 10,2). Даний параклінічний тест за вказаної точки розподілу володів достатньою чутливістю у виявленні нРД – 75,9% (95%ДІ:66,3-83,9) при помірній специфічності – 63,6% (95%ДІ:53,5-73,0).

На рис. 3.8 наведені динамічні показники оцінки парціального тиску (pO_2) в периферичній крові у новонароджених клінічних груп порівняння.

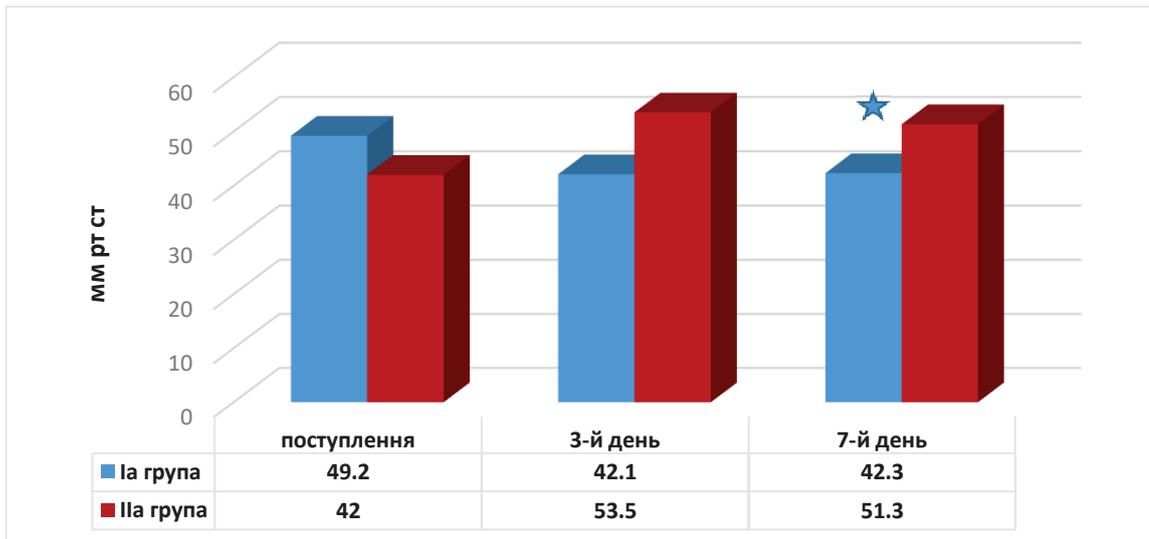


Рис. 3.8 Динамічні показники парціального тиску кисню в крові (pO₂) новонароджених груп порівняння (мм.рт.ст.)

Примітка: * p<0,05

Як видно з наведених даних, парціальний тиск кисню у периферичній крові новонароджених Ia групи знижувався на 7-у добу лікування. Натомість, в новонароджених IIa клінічної групи динаміка змін була позитивною з поступовим збільшенням парціального тиску кисню у крові. Можливо, це зумовлювалося темпами зменшення вмісту кисню у вдихуваній суміші задля уникнення небажаних ефектів висококонцентрованої кисневої суміші.

Показники FiO₂ в динаміці лікування новонароджених наведені на рис. 3.9.

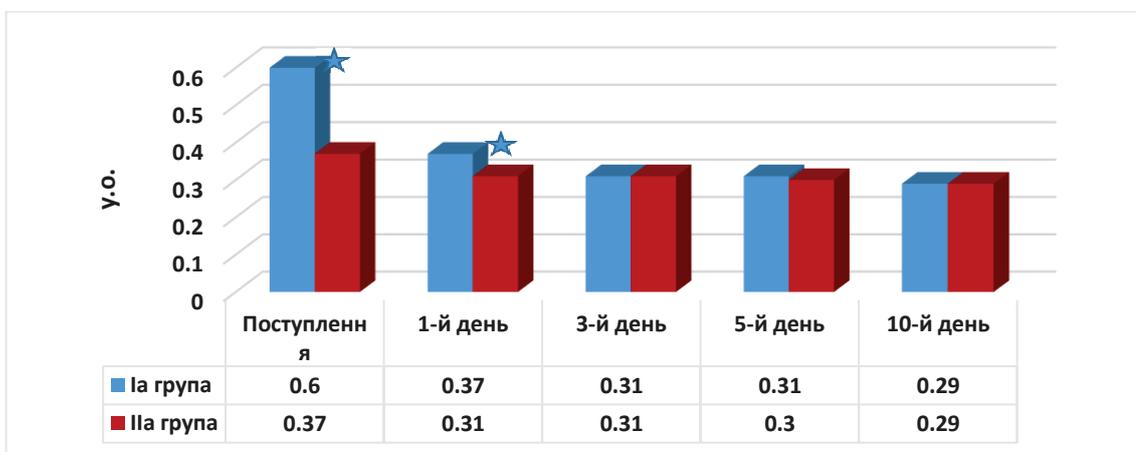


Рис. 3.9 Динамічний аналіз частки кисню (FiO₂) у вдихуваній суміші у дітей груп порівняння в процесі лікування

Примітка: * p<0,05

Таким чином, при надходженні до ВІТН новонароджені Іа групи отримували найвищу концентрацію кисню з метою респіраторної підтримки, що свідчило про коректність формування клінічних груп порівняння. Але починаючи з 3-го до 10-го дня концентрація кисню в суміші збігалася із такою у Іа групі порівняння.

З одного боку такі закономірності свідчили про коректно сформовані групи на етапі госпіталізації, а з іншого – про швидші темпи покращення стану і зменшення гіпоксемії в новонароджених Іа групи.

Представлялося важливим здійснити порівняльну оцінку медикаментозного лікування новонароджених з альтернативним показником РІ у дітей клінічних груп порівняння.

Тривалість і обсяг призначеного лікування новонародженим клінічних груп відповідали сучасним клінічним настановам щодо конкретного етіологічного діагнозу встановленого в умовах ВІТН. Виходячи із нозологічного розподілу новонароджених клінічних груп порівняння та загальноклінічної характеристики немовлят, нами закономірно не встановлено статистично достовірних розбіжностей в обсягах проведеного лікування, які збігалися для окремих нозологічних форм і не залежали від показника РІ.

У таблиці 3.13 наведені порівняльні показники обсягу призначеного лікування новонародженим кластеру А в умовах ВІТН.

Таблиця 3.13

Порівняльні показники обсягу призначеного лікування немовлят груп порівняння в умовах ВІТН, %

Лікування	Іа група	Іа група	Р
Антибіотики	97,2	92,0	>0,05
Фенобарбітал	72,2	60,0	>0,05
Тіопентал	5,5	0	
Свіжозаморожена плазма	27,8	16,0	>0,05
Еритроцитарна маса	16,7	12,0	>0,05
Тромбоконцентрант	2,8	4,0	>0,05
СМОФ-ліпід*	30,5	32,0	>0,05
Препарати заліза	41,7	40,0	>0,05

Продовж. табл. 3.13

Кофеїнотерапія	13,8	12,0	>0,05
Куросурф	9,4	8,0	>0,05
Добутамін	44,4	32,0	>0,05

*СМОФ-ліпід – ліпідна емульсія, що містить соєву олію, середньоланцюгові тригліцериди, оливкову олію та риб'ячий жир.

Як видно з наведених даних комплексне лікування новонароджених з нРД відповідало етіології дихальних порушень і відображувало тяжкість клінічного стану, проте не відрізнялася в клінічних групах порівняння. Оскільки в обох групах значну частку нРД спричиняла інфекційно-запальна патологія, представлялося доцільним порівняти тривалість призначення новонародженим антибіотиків окремих класів (рис.3.10).

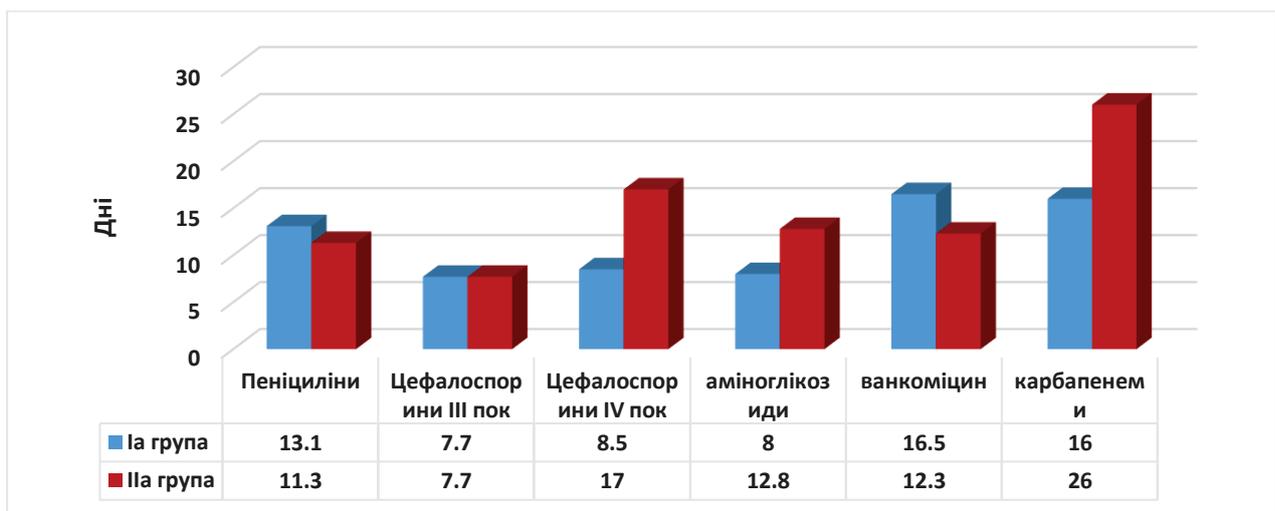


Рис. 3.10 Тривалість застосування антибіотиків окремих класів у дітей клінічних груп

Як видно з наведених даних, по таких групам антибактеріальних препаратів як цефалоспорины IV покоління, аміноглікозиди та карбопенеми, існувала тенденція до більш тривалого застосування у новонароджених IIa клінічної групи, що додатково підтверджувало фенотипову неоднорідність кластеру А і підкреслювало роль інфекційного запалення у розвитку нРД із PI>150 мм.рт.ст. Найявна тенденція до дещо тривалішого використання ванкоміцину у хворих Ia

групи, мабуть, свідчила про триваліше перебування на ШВЛ та реалізацію ризику вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої внутрішньо-лікарняної флори.

Резюме. Загалом виявлені закономірності у своїй сукупності дають підстави припустити існування окремих фенотипів нРД, який проявляється відмінностями етіологічного спектру, кислотно-лужної рівноваги, газового складу крові, інфламометричних маркерів, сталістю порушення альвеолярно-перфузійних співвідношень, відповіддю на проведення кисневого протезування, а також тривалістю застосування етіотропних засобів в умовах ВІТН.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних друкованих працях:

1. **Teslitskyi O, Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Khodorovsky V, Shchudrova T.** Analysis of clinical and paraclinical findings in children with community-acquired pneumonia and comorbid chronic tonsillitis. *Здоров'я дитини.* 2023;18(2):88-93. doi: [10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567](https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567)

2. **Тесліцький ОК.** Респіраторні розлади у немовлят із раннім неонатальним сепсисом. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2024;23(4):93-8. doi: [10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.13](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.13)

3. **Тесліцький ОК.** Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому дистресі новонароджених. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2025;4:42-6. doi: [10.15574/SP.2025.4\(148\).4246](https://doi.org/10.15574/SP.2025.4(148).4246)

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ОСНОВНИХ МАРКЕРІВ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕСУ У ДІТЕЙ ПОЗА ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖУВАНOSTІ

4.1 Анамнестичні особливості респіраторного дистресу різної етіології у дітей в постнеонатальному віці

Виходячи з дизайну роботи, даний розділ присвячено клініко-епідеміологічному аналізу клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних маркерів поліетіологічного ПРД у дітей, вік яких перевищував 1 міс. життя.

Групоформувальною ознакою виступав показник РІ, який для 27 пацієнтів Ів групи становив ≤ 250 у.о., а для ІІв групи (39 пацієнтів) – >250 у.о. Групу контролю сформували 41 дитина аналогічного віку, які не потребували кисневої підтримки та мали відповідний етіологічний спектр захворювань.

На рис 4.1 наведені середні показники РІ залежно від етіологічного чинника у дітей кластеру В, розподілених на клінічні групи порівняння.

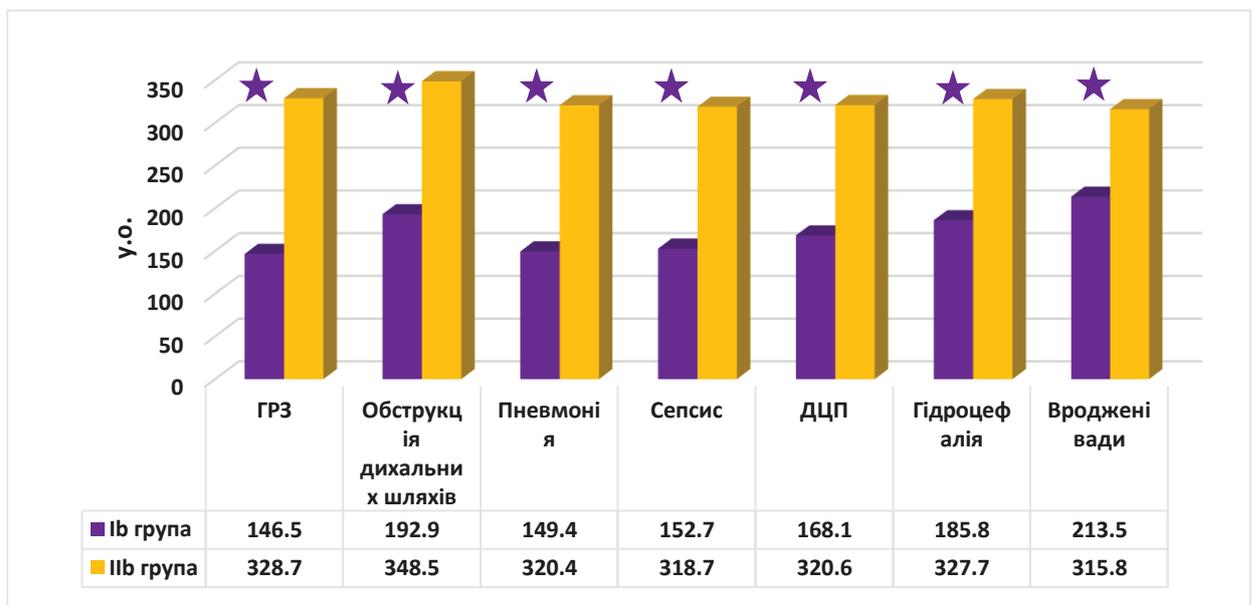


Рис. 4.1 Показники респіраторного індексу у хворих старше 1 міс. життя на окремі нозологічні форми

Примітка: * $p < 0,05$

Як видно на наведеному рисунку, у дітей постнеонатального віку, які відносилися до клінічних груп з альтернативним показником РІ, мали місце значні відмінності у виразності пРД при аналогічних нозологічних формах захворювань. Найбільш виразно ці розбіжності мали місце при ГРЗ, пневмонії ($p < 0,01$), обструкції дихальних шляхів ($p < 0,01$), педіатричного сепсису ($p < 0,05$) та органічній нервово-м'язевій патології ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлені статистично достовірні відмінності свідчили про коректно сформовані групи порівняння.

Особливо виразними були розбіжності за показником РІ у дітей з коморбідним перебігом органічної нервово-м'язевої патології із ГРЗ. На рис. 4.2 наведені середні показники РІ у дітей поза періоду новонародженості з коморбідним перебігом гострих захворювань верхніх/нижніх дихальних шляхів та нервово-м'язевій патології.

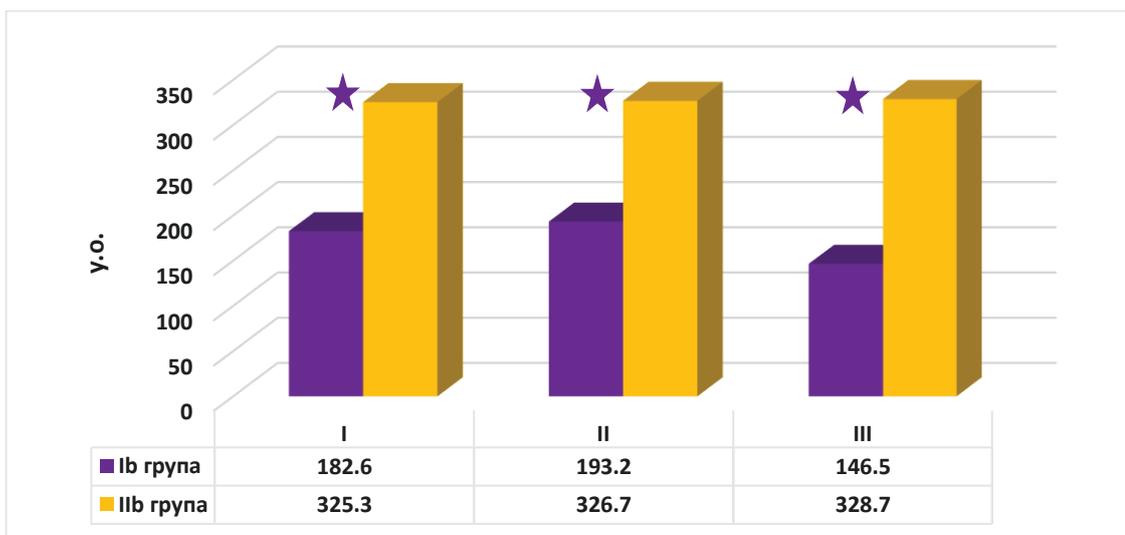


Рис. 4.2 Середні показники респіраторного індексу у дітей при коморбідному перебігу гострих захворювань верхніх/нижніх дихальних шляхів та нервово-м'язевій патології

Примітка * I – коморбідний перебіг з бронхітом, II – коморбідний перебіг з тонзилітом, III – коморбідний перебіг з гострим риносинуситом.

Примітка ** $p < 0,05$

Таким чином, за умов коморбідності посилюється ознаки тяжкості пРД у дітей поза періоду новонародженості. Важливо відмітити, що навіть гостра

патологія верхніх дихальних шляхів у вигляді гострого тонзиліту та/або гострого риносинуситу посилювала виразність гіпоксії не менше, ніж гострий запальний процес у бронхах. Так, РІ при коморбідності з гострим риносинуситом був вірогідно меншим ніж при поєднаному перебігу з гострим бронхітом, основної нозологічної форми у дітей Ів групи.

В таблиці 4.1 наведений нозологічний спектр захворювань і патологічних станів у дітей клінічних кластеру В, розподілених на клінічні групи порівняння з урахуванням показника РІ.

Таблиця 4.1

Нозологічний спектр захворювань і патологічних станів у дітей клінічних груп порівняння, %

Патологічні стани	Ів група	Івб група	Р
Нервово-м'язеві порушення			
Гіпоксично-ішемічні порушення	23,5	5,1	<0,05
Судомний синдром	73,1	33,3	<0,01
Епілепсія	50,0	30,8	>0,05
Гідроцефалія	30,7	15,4	<0,05
Затримка статокінетичного розвитку	57,7	30,8	<0,05
ДЦП	57,6	28,2	<0,05
Серцево-судинні порушення			
Серцево-судинна недостатність	26,9	15,4	>0,05
Вроджені вади серця	23,1	12,8	>0,05
Відкрите овальне вікно	11,5	15,4	>0,05
Легенева гіпертензія	11,5	5,1	>0,05
Аритмії	0	5,1	-
Генетичні захворювання та вроджені вади			
Генетичні захворювання	26,9	20,5	>0,05

Продовж. табл. 4.1

Синдром Едварда	3,8	0	-
Вроджені вади розвитку	61,5	25,6	<0,05
Муковісцидоз	3,8	0	-
Гематологічні порушення			
Гематологічні порушення	15,4	10,3	>0,05
ДВЗ	19,2	15,4	>0,05
Стани, пов'язані із системною запальною відповіддю			
Сепсис	3,8	12,8	<0,05
Мультисистемний запальний синдром	23,1	10,3	<0,05
Поліорганна недостатність	42,3	7,7	<0,05

Як видно з наведених даних, майже у половині випадків у групах, які увійшли до кластеру В, траплялася статистично достовірна відмінність за частотою реєстрації окремих нозологічних форм та патологічних станів.

У таблиці 4.2 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику формування пРД із низьким РІ ≤ 250 у.о. у дітей залежно від нозологічної форми захворювання.

Таблиця.4.2

Клініко-епідеміологічний ризик респіраторного дистресу у дітей з фоновою патологією

Патологія	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	АР, %	ВР (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
Нервово-м'язеві порушення			
Гіпоксично-ішемічні порушення	37,5	1,8 (0,7-4,6)	5,7 (2,1-15,6)
Судомний синдром	15,3	1,3 (1,0-1,8)	1,9 (1,1-3,2)
Гідроцефалія	19,1	1,4 (0,8-2,4)	2,2 (1,1- 4,4)
Затримка стато-кінетичного розвитку	12,7	1,2 (0,8-1,8)	1,7 (0,9-2,9)

Продовж. табл. 4.2

ДЦП	15,5	1,3 (0,9-1,9)	1,9 (1,1-3,3)
Вроджені вади розвитку			
Вроджені вади розвитку	19,9	1,4 (1,0-2,0)	2,3 (1,3-4,1)
Стани, пов'язані із системною запальною відповіддю			
Мультисистемний запальний синдром	23,1	1,5 (0,8-2,9)	2,6 (1,2-5,8)
Поліорганна недостатність	39,3	1,8 (1,0-3,8)	6,6 (2,9-15,1)

Таким чином, найбільш вагомими показниками клініко-епідеміологічного даної події характеризувалися гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гідроцефалія та інші вроджені вади розвитку, а також мультисистемний запальний синдром і поліорганна недостатність. Отже, можна було припустити, що як і у дітей кластеру А, хворі кластеру В також мали фенотипову неоднорідність пРД з переважанням неінфекційної патології у дітей Ів, так інфекційно-запального процесу – у Івб групі.

У таблиці 4.3 наведена частота реєстрації перинатальних чинників ризику ускладненої вагітності та пологів у клінічних груп порівняння.

Таблиця 4.3.

Частота реєстрації перинатальних чинників вагітності та пологів високого ризику у групах порівняння, %

Перинатальні чинники	Ів група	Івб група	Р
Гестаційний вік:			
≥37 тижнів	4,3	16,0	>0,05
<37 тижнів	95,7	84,0	>0,05
Вік батька	38,8±1,7	38,2±1,3	>0,05
Вік матері	31,5±0,9	34,9±1,1	<0,05
Прееклампсія	18,2	9,1	<0,05
Гестаційні набряки	26,9	11,8	<0,05
Передчасні пологи	19,2	5,9	<0,05
Токсикоз	3,8	2,9	>0,05
Дистрес плода	3,8	5,9	>0,05
Загроза викидня	19,2	11,7	>0,05
Багатоводдя	23,1	8,8	<0,05

Продовж. табл. 4.3

Соматичні захворювання матері	30,7	8,8	<0,05
Викидні	15,4	5,8	<0,05
Кесарів розтин	61,5	29,4	<0,05
Вакуум-екстракція	11,5	5,9	>0,05

Як видно з наведених даних, по ряду перинатальних чинників спостерігалися статистично достовірні відмінності у когорті дітей старше 1 міс. життя з альтернативними показниками РІ. Так, частина специфічних і неспецифічних чинників вагітності високого ризику переважала у дітей із $PI \leq 250$ у.о. А такі захворювання як анемія (15,4%), зоб (15,4%), міома матки (15,5%), та чинники патологічного перебігу вагітності, а саме: хоріоамніоніт (15,4%), плацентарна дисфункція (19,2%) реєструвалися виключно в Ів групі.

Виходячи із встановлених статистично значущих відмінностей можна було припустити існування певного «материнського» патерну чинників патологічної вагітності та пологів, який підвищує шанси формування у дітей тяжкого перебігу пРД, що в подальшому потребуватимуть агресивнішої кисневої підтримки.

У таблиці 4.4 наведені ризики тяжкого перебігу пРД ($PI \leq 250$ у.о.) порівняно до дітей Ів групи на тлі окремих патологічних перинатальних чинників.

Таблиця 4.4

Показники клініко-епідеміологічного ризику низького показника РІ за умови окремих перинатальних чинників ризику

Патологія	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	АР, %	ВР (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
Вік матері <34,9 років	12,2	1,3 (1,1 – 1,6)	1,6 (0,9-2,9)
Прееклампсія	20,9	1,5 (0,7-3,1)	2,4 (1,0-5,6)
Гестаційні набряки	23,1	1,5 (0,8-2,8)	2,6 (1,2-5,6)
Передчасні пологи	31,6	1,7 (0,7-4,1)	4,0 (1,5-10,5)
Багатоводдя	26,7	1,6 (0,8-3,3)	3,1 (1,4 – 7,2)

Продовж. табл. 4.4

Соматичні захворювання матері	32,1	1,7 (0,8-3,4)	4,1 (1,8-9,3)
Викидні	27,8	1,6 (0,6-4,0)	3,3 (1,2-8,9)
Кесарів розтин	15,6	1,3 (0,9-1,9)	1,9 (1,1-3,3)

Виходячи з наведених даних, передчасні пологи, соматична патологія матері, та невиношуваність в анамнезі є найбільш вагомими материнськими чинниками ризику розвитку тяжкого пРД у дітей старше 1 міс. життя.

З огляду на відсутність значного клініко-епідеміологічного ризику в клінічних групах порівняння, щодо формування тяжкого пРД, представлялась доцільним здійснити аналогічний аналіз і порівняти з даними контрольної групи (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Клініко-епідеміологічний аналіз впливу перинатальних чинників ризику на тяжкість перебігу респіраторного дистресу у дітей Ів та контрольної групи

Патологія	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	АР, %	ВР (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
Вік матері <34,9 років	35,2	2,4 (1,9-2,9)	4,5 (2,3-8,7)
Прееклампсія	43,6	2,0 (0,5-7,7)	9,8 (2,4-41,3)
Гестаційні набряки	49,6	2,1 (0,6-8,3)	16,4 (4,0-66,8)
Передчасні пологи	44,4	1,9(0,5-7,7)	10,5 (2,5-43,9)
Плацентарна дисфункція	44,4	1,9(0,5-7,7)	10,5 (2,5-43,9)
Багатоводдя	47,2	2,1 (0,5-8,0)	13,4 (3,2-54,9)
Соматичні захворювання матері	26,9	1,7 (0,9-3,1)	3,5 (1,7-7,5)
Анемія	41,1	1,9 (0,5-7,3)	8,1 (1,9-34,2)
Загроза викидня	44,4	1,9(0,5-7,7)	10,5 (2,5-43,9)
Кесарів розтин	49,7	2,6 (1,6-4,3)	9,3 (4,7-18,5)

Отримані дані підтверджують раніше висловлене припущення стосовно того, що існує умовний «материнський патерн» схильності до важкого перебігу пРД у дітей в постнеонатальному періоді життя.

4.2 Особливості клінічного перебігу респіраторного дистресу різної етіології у дітей в постнеонатальному періоді життя

При поступленні до ІВАІТ тяжке порушення загального стану реєструвалося у 100% дітей Ів групи та 82,1% пацієнтів ІІв групи, а також у 26,7% пацієнтів контрольної групи ($p_{I:II:K} < 0,05$).

На рис. 4.3 наведений порівняльний аналіз динаміки тяжкості порушення загального стану у дітей клінічних груп порівняння у процесі стаціонарного лікування.

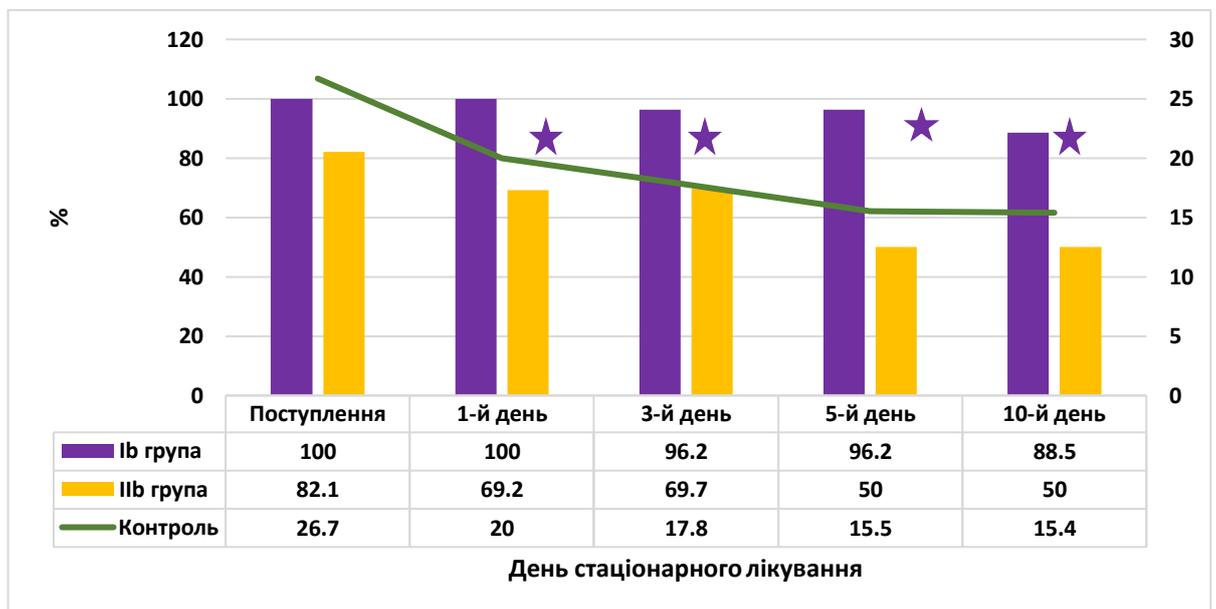


Рис. 4.3 Динамічний аналіз частоти важкого порушення загального стану у дітей клінічних груп порівняння, %

Примітка: * $p_{Ib, IIb : K} < 0,05$

Закономірне переважання важкого стану пацієнтів Ів групи щодо до ІІв та контрольної груп підкреслювало коректність її формування, а також відображувало

певну резистентність до призначеної респіраторної підтримки та заходів інтенсивної терапії дітей із показником $PI \leq 250$ у.о.

У таблиці 4.6. наведені динамічні показники клініко-епідеміологічного ризику тяжкого порушення загального стану у дітей із пРД та контрольної групи.

Таблиця 4.6.

Динамічні показники клініко-епідеміологічного ризику тяжкого порушення загального стану у дітей клінічних груп порівняння

Групи	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	AP, %	BP (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
3-й день стаціонарного лікування			
Ів:ІІв група: контролю	46,8	5,2 (4,5-5,9)	11,0 (3,6-33,4)
Ів група: контролю	79,9	19,1 (12,5 – 29,2)	116,9 (37,2-367,7)
5-й день стаціонарного лікування			
Ів:ІІв група: контролю	58,7	9,3 (7,6-11,4)	25,3 (8,4 – 75,8)
Ів група: контролю	81,8	20,0 (12,6-31,6)	138,0 (43,3-439,8)
10-й день стаціонарного лікування			
Ів:ІІв група: контролю	45,2	3,4 (2,8-4,2)	7,7 (3,7-15,9)
Ів група: контролю	73,2	7,1 (4,4-11,3)	42,3 (18,6 – 95,8)

Таким чином, пацієнти Ів групи вирізнялися стабільним ризиком більш значущого порушення загального стану, що було пов'язано із виразнішою гіпоксемією і залежністю від кисневої підтримки.

Гіперпірексія у дітей клінічних груп порівняння траплялася практично з однаковою частотою в групах порівняння, що становило 46,2% хворих в яких $PI \leq 250$ у.о., 61,5% випадків – серед хворих із $PI > 250$ у.о., проте у контрольній групі частота лихоманки сягала 84,4% (рф Ів:К<0,05).

При поступленні до ВАІТ тяжкий перебіг пРД проявлявся ознаками тахіпноє у 96,1% хворих Ів та у 48,7% (р<0,05) дітей ІІв групи. Ознаками диспноє у вигляді втяжінь поступливих ділянок грудної клітки відповідно у 61,4% дітей Ів групи та у

20,5% ($p < 0,05$) випадків Ів групи, напруження крил носа при диханні: у 61,4% та у 17,9% ($p < 0,05$) спостережень відповідно, а наявністю апное – у 50,0% та у 23,1% ($p < 0,05$) пацієнтів Ів та Іб груп.

На відміну від динаміки респіраторних порушень у новонароджених дітей, наведених у розділі 3, відповідь пацієнтів постнеонатального віку на призначену кисневу підтримку виявилася кращою.

Так, клінічні ознаки тяжкого пРД у дітей Ів групи вже на 1-у добу лікування нівелювалися завдяки апаратній ШВЛ. Разом із тим, порівняно до контрольної групи, значно тяжчими видавалися дані симптоми у пацієнтів із $PI > 250$ у.о. на тлі подачі кисню вільним потоком. Зокрема, для таких клінічних ознак, як втягіння поступливих ділянок грудної клітки, напружень крил носа, ціаноз, абсолютний ризик відносно групи контролю відповідно становив 27,3%, 25,9%, 20,0%, відносний ризик відповідно становив – 1,8 (95%ДІ: 1,4-2,3), 1,5 (95%ДІ: 0,7-3,6), 1,4 (95%ДІ: 0,3-6,7) при відповідних показниках співвідношення шансів – 3,1 (95%ДІ: 1,7-5,5), 3,0 (95%ДІ: 1,2-7,7) та 2,4 (95%ДІ: 0,5-11,9). Незважаючи на дворазове переважання випадків пневмонії у хворих контрольної групи симптоми пРД були важчими у Іб групі.

Водночас, найгірші показники сатурації мали місце при пневмонії у хворих Ів групи і становили в середньому $78,4 \pm 5,3\%$ ($p_{ф\ Ів:Іб:К} < 0,05$).

Зокрема, ознаки ДН III ступеня мали місце у Ів групі – у 77,8% випадків, у Іб клінічній групі – у 42,8% дітей, та не траплялися у групі контролю ($p_{ф} < 0,05$). Разом із тим, ознаки ДН II ст. мали місце у кожної п'ятої дитини Ів групи (22,2%), втричі частіше (57,1%) реєструвалася при позалікарняній пневмонії у пацієнтів Іб клінічної групи порівняно до групи контролю (15,4% випадків, $p_{ф} < 0,05$).

Враховуючі статистично вірогідні шанси більш важких дихальних розладів на тлі пневмонії у пацієнтів кластеру В порівняно до групи контролю, представлялося доцільним оцінити показники перебігу пРД у динаміці стаціонарного лікування. На рис.4.4 наведений порівняльний динамічний аналіз показників сатурації киснем периферичної крові у хворих Ів, Іб груп кластру В та контрольної групи.

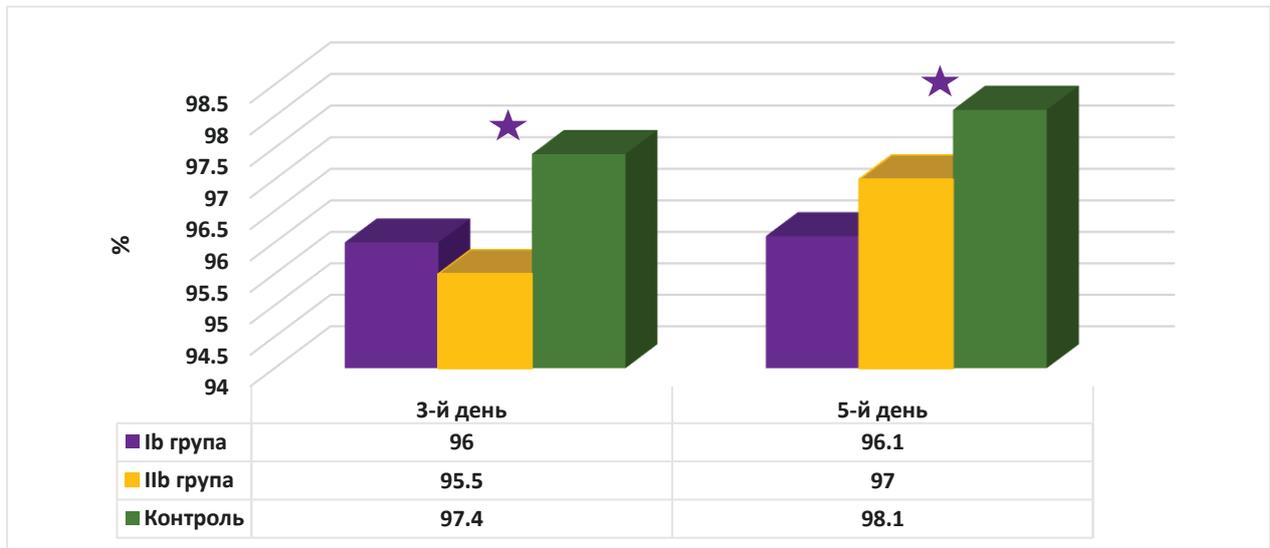


Рис. 4.4 Порівняльний динамічний аналіз показників сатурації киснем периферичної крові у хворих Ib, IIb та контрольної групи

Примітка: * p Ib, IIb :К <0,05

Як видно з наведених на рис. 4.4 даних мали місце задовільні темпи нормалізації респіраторних порушень у хворих із $PI \leq 250$ у.о., а збереження відмінностей даного маркера із контрольною групою на 5-у добу відображує торпідніший перебіг редукції пРД у дітей кластеру В із позалікарняною пневмонією. Так, показники клініко-епідеміологічного ризику зниження $SaO_2 < 96\%$ у дітей кластеру В порівняно до контрольної групи на тлі пневмонічного процесу на 3-й день лікування становили: АР – 53,3%, ВР – 2,5 (95%ДІ:1,2 – 5,4) при СШ – 13,9 (95%ДІ: 5,8 – 33,4), а на 5-у добу: АР – 70,6%, ВР – 4,3 (95%ДІ:2,1 – 9,1) при СШ – 41,7 (95%ДІ: 16,8 – 103,3).

Таким чином, нами отримано підтвердження більш важкого перебігу негоспітальної пневмонії, яка зумовила розвиток пРД у дітей кластеру В порівняно до контрольної групи. При цьому у дітей з альтернативним показником PI маркери тяжкості пневмонічного процесу не відрізнялися.

Киснева підтримка хворим груп порівняння здійснювалася шляхом індивідуалізованого підходу, що в цілому становило 96,2% апаратної ШВЛ та 3,8% nCPAP у Ib групі, а у IIb групі розподіл методів доставки кисню був наступним: вільним потоком – 89,7%, nCPAP та ШВЛ по 5,1% кожного ($p < 0,001$).

На рис. 4.5 наведений динамічний порівняльний аналіз показників респіраторного індексу в клінічних групах порівняння в процесі лікування у ВАІТ.

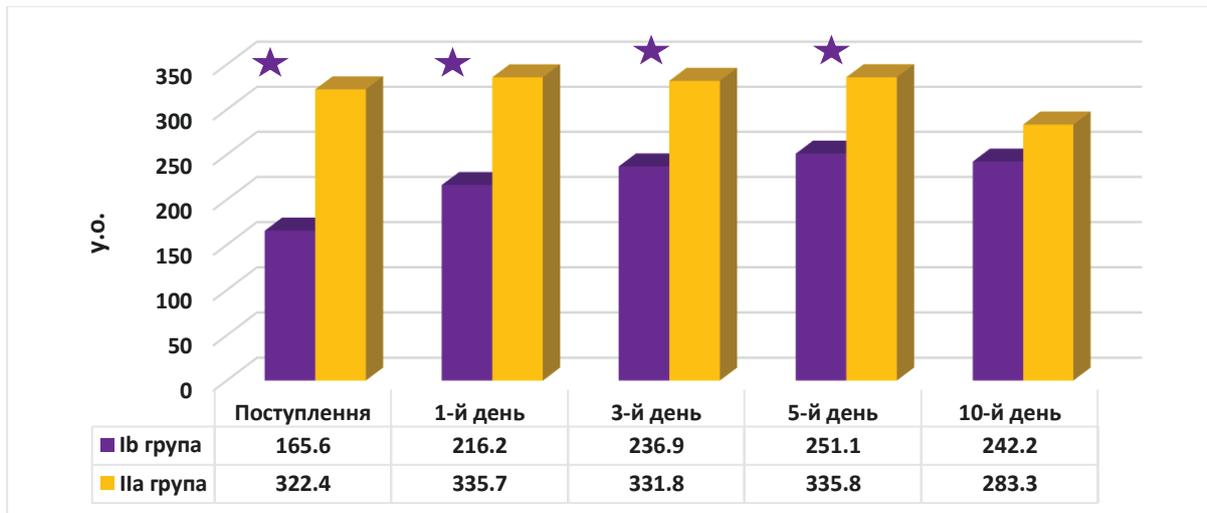


Рис. 4.5 Середньогрупові показники SpO_2/FiO_2 у дітей в постнеонатальному періоді груп порівняння в динаміці лікування

Примітка: * $p < 0,05$

Як видно з наведених даних, впродовж 5 днів стаціонарного лікування у дітей Ib клінічної групи середні показники РІ були статистично достовірно нижчими, ніж у IIb групі порівняння, попри призначену інтенсивну респіраторну підтримку. Якщо на 1-й день госпіталізації виявлені відмінності даного показника закономірно пояснювався тим, що він виступав групоформуючою ознакою, то лише на 10-у добу госпіталізації середні значення РІ в групах порівняння не відрізнялися між собою. З нашої точки зору, така торпідність до призначеної оксигенотерапії відображала фенотипову неоднорідність ПРД.

Представлялося доцільним здійснити динамічний аналіз реакції серцево-судинної системи на гіпоксемічні зміни, зумовлені ПРД у дітей клінічних груп порівняння з урахуванням віку (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Показники ЧСС у дітей груп порівняння в динаміці лікування

Групи	Вік пацієнтів				
	1 міс-1 рік	1-3 роки	3-6 років	6-11 років	>12 років
Поступлення					
Ів	142,8±5,4	126,8±3,6	118,0±3,4	114,0±3,1	93,5±3,2
Пв	141,5±4,7	121,2±3,2	116,0±3,2	126,0±3,2	103,1±2,8
Контроль	145,0±4,3	131,7±3,8	116,4±3,7	112,4±3,4	101,9±2,7
P	>0,05	>0,05	Пв:К<0,05	Пв:К<0,05	>0,05
1-й день					
Ів	141,6±4,3	127,3±3,9	112,0±3,2	112,0±3,6	86,7±2,2
Пв	137,7±3,2	120±3,2	115,0±3,1	129,3±2,2	99,3±2,1
Контроль	151,0±4,3	128,8±3,1	114,1±3,3	110,0±2,3	101,4±2,0
P	>0,05	>0,05	Пв:К<0,05	Пв:К<0,05	Ів:К<0,05
3-й день					
Ів	141,7±4,4	124,3±3,4	112,0±3,1	108,0±2,8	84,3±2,1
Пв	137,7±4,5	122,8±3,3	114,0±3,2	112,9±2,7	100,8±3,2
Контроль	147,0±4,6	123,3±3,5	101,4±3,0	100,5±2,6	96,3±2,2
P	>0,05	>0,05	Пв:К<0,05	Пв:К<0,05	Ів:К<0,05
5-й день					
Ів	142,3±4,1	128,6±3,8	115,0±3,2	121,0±2,4	88,3±2,1
Пв	130,6±4,2	121,2±3,7	114,0±3,1	109,6±2,6	89,7±2,0
Контроль	153,5±4,0	121,8±3,6	95,4±3,0	98,5±2,5	89,3±2,3
P	Пв:К<0,05	>0,05	Пв:К<0,05	>0,05	>0,05
10-й день					
Ів	142,4±3,8	121,2±3,3	112,0±3,0	101,0±2,3	81,0±2,1
Пв	126,4±3,9	109,6±3,2	114,0±2,8	115,4±2,2	89,7±2,0
Контроль	142,0±3,6	126,7±3,1	89,0±3,1	97,1±2,1	83,4±2,2
P	>0,05	>0,05	>0,05	Пв:К<0,05	>0,05

Динамічний аналіз середньогрупової частоти серцевих скорочень у хворих різного віку, які сформували групи порівняння, свідчив про відносну стабільність даних показників у хворих Ів групи, мабуть, за рахунок агресивних методів респіраторної підтримки. Разом із тим, хворі Пв клінічної групи, особливо у вікових періодах дошкільного та молодшого шкільного віку, демонстрували статистично достовірно виразнішу відповідь серцево-судинної системи на гіпоксемію, спричинену пРД. Хворі із показником $PI \leq 250$ у.о., особливо у старшому шкільному віці, демонстрували статистично достовірно виразніший

кардіореспіраторний синдром на 1-у та 3-ю доби лікування, що додатково підтверджувало певну торпідність до призначеної респіраторної підтримки.

У таблиці 4.8 наведені динамічні показники середньогрупових значень САТ у дітей різного віку в групах порівняння.

Таблиця 4.8

Показники САТ (мм.рт.ст.) у дітей груп порівняння в динаміці лікування

Групи	Вік пацієнтів				
	1 міс-1 рік	1-3 роки	3-6 років	6-11 років	>12 років
Поступлення					
Ів	53,1±1,6	59,5±1,1	51,0±2,1	55,0±1,6	56,5±2,2
Ів	55,0±1,2	52,3±1,2	55,0±1,1	59,8±1,2	63,8±1,0
Контроль	58,1±1,4	60,0±1,7	64,0±2,1	64,6±1,5	110,3±1,2
Р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	Ів,Ів:К<0,05
1-й день					
Ів	52,6±1,2	57,6±1,3	53,0±1,2	54,0±2,1	59,7±1,0
Ів	53,4±1,5	56,0±1,1	58,0±1,4	61,8±1,2	60,7±1,7
Контроль	58,0±1,1	61,0±2,0	57,0±1,1	58,0±1,2	108,2±1,3
Р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	Ів,Ів:К<0,05
3-й день					
Ів	50,3±1,2	53,6±1,4	52,0±1,0	54,0±1,1	58,2±1,4
Ів	59,3±1,3	61,5±2,2	54,0±3,4	61,2±1,2	64,2±1,2
Контроль	48,4±2,0	56,0±1,2	55,0±2,2	51,0±1,2	102,0±2,8
Р	Ів:Ів, К<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	Ів,Ів:К<0,05
5-й день					
Ів	52,4±1,2	58,2±1,3	53,0±1,4	54,0±1,2	53,7±1,1
Ів	56,7±1,3	51,0±1,2	55,0±1,5	60,7±2,5	63,7±1,2
Контроль	48,2±1,2	51,0±3,2	54,0±1,1	53,0±1,1	89,2±2,3
Р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
10-й день					
Ів	55,5±2,4	56,0±1,1	52,0±1,2	51,0±1,4	62,2±1,4
Ів	54,6±1,1	57,5±1,2	55,0±2,2	59,6±1,2	67,2±1,3
Контроль	46,0±1,5	55,0±1,3	54,0±1,6	52,0±3,1	72,0±2,2
Р	Ів:К<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Виявлені значущі відмінності у результатах обчислення показників САТ у немовлят, які отримували кисневу підтримку порівняно до хворих грудного віку контрольної групи, напевно, відображають вплив медикаментозної та інфузійної терапії, пов'язаної із більшою тяжкістю ПРД. Але на противагу цьому,

спостерігалось стабільне статистично значуще переважання середніх показників САТ у дітей старшого віку контрольної групи порівняно до однолітків групи Ів.

Водночас, у грудному віці незалежно від показника РІ реєструвалось статистично достовірне переважання підвищеного САТ, а у старшому шкільному віці – гіпотензія всупереч призначеному підтримуючому лікуванню.

У таблиці 4.9 наведений клініко-епідеміологічний ризик реакції серцево-судинної системи на перебіг пРД у вигляді гіпотензії у немовлят 1-го року життя, які увійшли до складу основних груп кластеру В та контрольної групи.

Таблиця 4.9

Показники клініко-епідеміологічного ознак гіпотензії у дітей грудного віку клінічних груп порівняння в динаміці лікування

Групи	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	АР, %	ВР (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
3-й день стаціонарного лікування			
Ів група:Ів групи (САТ<50 мм рт ст)	61,1	3,4 (1,9-6,0)	18,7 (8,7-39,8)
Ів група: контролю (САТ<50 мм рт ст)	36,7	2,2 (1,6-2,9)	4,7 (2,6-8,5)
10-й день стаціонарного лікування			
Ів група: контролю (САТ<50 мм рт ст)	34,9	1,8 (1,0-3,4)	4,6 (2,2-9,6)

Виявлені показники клініко-епідеміологічного ризику, з одного боку, це відображують коректність формування груп порівняння, а з іншого – демонструють глибину залучення серцево-судинної системи у дітей грудного віку із пРД, що в свою чергу визначає відповідну потребу у тривалій інотропній підтримці до 10-го дня стаціонарного лікування включно.

У таблиці 4.10 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику гіпотензії у дітей старшого шкільного віку із ознаками пРД, які увійшли до складу Ів та Ів груп кластеру В та контрольної групи в динаміці лікування.

Таблиця 4.10

Показники клініко-епідеміологічного ризику ознак гіпотензії у дітей старшого шкільного віку клінічних груп порівняння в динаміці лікування

Групи	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	АР, %	ВР (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
1-й день стаціонарного лікування			
Ів група: контролю (САТ<60 мм рт ст)	58,6	5,1 (3,8-6,8)	16,2 (7,6-34,4)
ІІв група: контролю (САТ<60 мм рт ст)	17,2	1,4 (1,0-1,9)	2,0 (1,1-3,5)
3-й день стаціонарного лікування			
Ів група: контролю (САТ<60 мм рт ст)	33,9	2,7 (1,0-4,4)	4,5 (2,1-9,7)
ІІв група: контролю (САТ<60 мм рт ст)	32,1	1,7 (1,0-3,2)	3,9 (1,9-8,4)

Як видно із наведених даних, статистично значущий ризик реєстрації САТ<60 мм рт. ст. у хворих віком >12 років, які увійшли до Ів групи, був достовірним лише на 1-й день стаціонарного лікування порівняно до однолітків групи контролю. Впродовж 3-денного терміну стаціонарного лікування ризику даної події були менш значущими, порівняно до дітей грудного віку, та після 3-ї доби інтенсивної терапії значущих відмінностей між групами не встановлено. На нашу думку, більш швидкі темпи нормалізації САТ у дітей старшого шкільного віку із ознаками пРД із пацієнтами грудного віку відображували кращу чутливість до призначеного лікування.

У роботі показано, що частота випадків реєстрації симптому «білої плями» ≥ 4 сек. у Ів групі становила 19,2% дітей, у ІІв групі сягала – у 33,3% спостережень, а у групі контролю дорівнювала 11,1% випадків (рфІІв:К<0,05). На початок 2-ї доби

госпіталізації частота даного симптому порушення периферичної перфузії зменшилась відповідно до: 7,7%, 5,1% та 2,2% випадків ($p > 0,05$).

Закономірним проявом порушення перфузії органів і тканин, як прояву поліорганної недостатності, зумовленої пРД, є зменшення обсягу добового діурезу, критичними ознаками якого є виділення сечі зі швидкістю < 2 мл/кг/год.

На рис. 4.6 наведена частота реєстрації випадків олігоурії у дітей груп порівняння в процесі лікування.

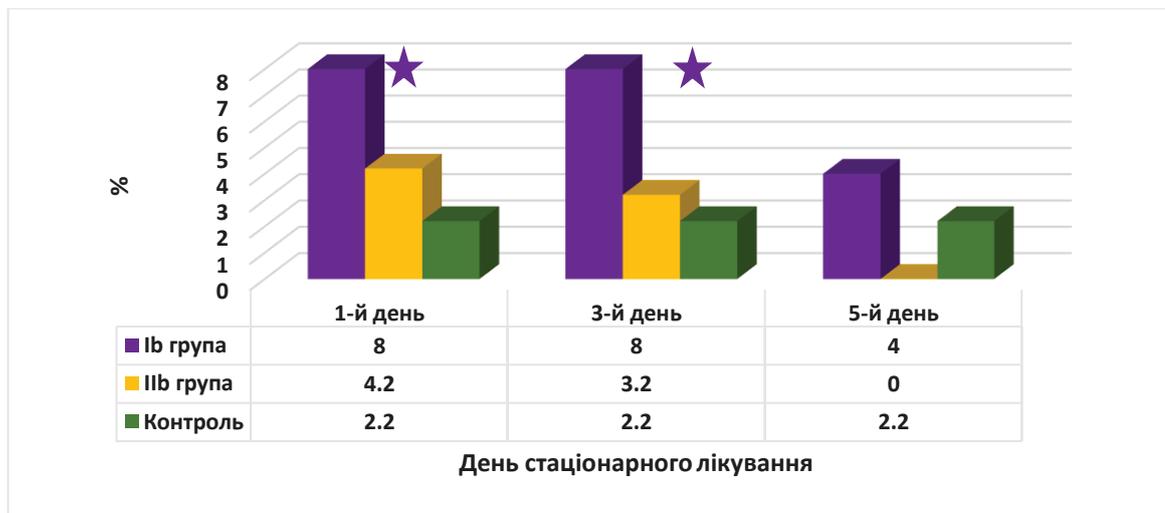


Рис. 4.6 Частота випадків олігурії (< 2 мл/кг/год) у дітей клінічних груп порівняння в динаміці лікування

Примітка: * $p < 0,05$

Як видно з наведених даних, пацієнти з пРД і значеннями $PI \leq 250$ у.о. демонстрували не лише сталу тенденцію до гіпотензії, але і вирізнялися стійким зменшенням темпів виділення сечі впродовж 5-ти днів стаціонарного лікування, що, мабуть, пояснювалося більш глибокими гіпоксемічними порушеннями та спазмом судин на периферії.

Попри те, що у 1-й день стаціонарного лікування у Ib групі порівняно до контрольної груп частота олігурії була більшою у 4 рази, клініко-епідеміологічний ризик даної події не був достовірним, що, мабуть, пояснювалося нечисельністю даної групи.

Проведений кореляційний аналіз клініко-параклінічних особливостей перебігу пРД у хворих з альтернативними показниками РІ дозволив встановити окремі взаємозв'язки інтегральної оцінки тяжкості порушень загального стану із маркерами перебігу основних захворювань. Так, у Ів групі тяжкість порушення загального стану пацієнтів визначалася клінічними симптомами дихальної недостатності ($r=0,6$, $p=0,001$), залученням серцево-судинної системи у вигляді порушення перфузії на периферії ($r=0,4$, $p<0,05$), асоціювалася із агресивнішим методом респіраторної підтримки ($r=0,8$, $p<0,001$), зокрема тривалістю подачі кисню під позитивним тиском на видиху ($r=0,9$, $p<0,001$), а також асоціювалася із тривалістю лікування у ВАІТ ($r=0,5$, $p<0,01$), і мала позитивний зв'язок із абсолютною кількістю лейкоцитів периферичної крові ($r=0,4$, $p<0,05$) та лихоманкою ($r=-0,4$, $p<0,05$).

У хворих ІІв групи оцінка тяжкості порушення загального стану мала взаємозв'язок з клінічними проявами дихальної недостатності ($r=0,6$, $p<0,001$), зниженням середнього артеріального тиску ($r=-0,7$, $p<0,001$), зниженням SaO₂ ($r=-0,6$, $p<0,001$) та лихоманкою ($r=-0,3$, $p<0,05$).

Виявлені кореляції дозволяли припустити наявність певної фенотипової неоднорідності, зокрема, пов'язаної з віком та етіологічною структурою даного життєнебезпечного стану.

4.3 Результати лабораторно-інструментальних досліджень у дітей в постнеонатальному періоді груп порівняння

Виходячи із даних клінічного обстеження хворих кластеру В та контрольної групи, представлених у підрозділі 4.2, доцільним представлялося провести порівняльний аналіз результатів параклінічних обстежень.

Встановлено, що у дітей з $PI \leq 250$ у.о. достовірно вищим був абсолютний вміст лейкоцитів ($17,3 \pm 1,7$ Г/л проти $11,1 \pm 1,2$ Г/л ($p<0,05$)) а також середньогруповий показник лейкоцитарного індексу $0,93 \pm 0,02$ проти $0,36 \pm 0,03$ ($p<0,05$) порівняно із представниками групи ІІв.

Окрім того, лейкоцитарний індекс в динаміці лікування в дітей з альтернативним показником PI мав статистично вірогідні розбіжності (рис. 4.7).

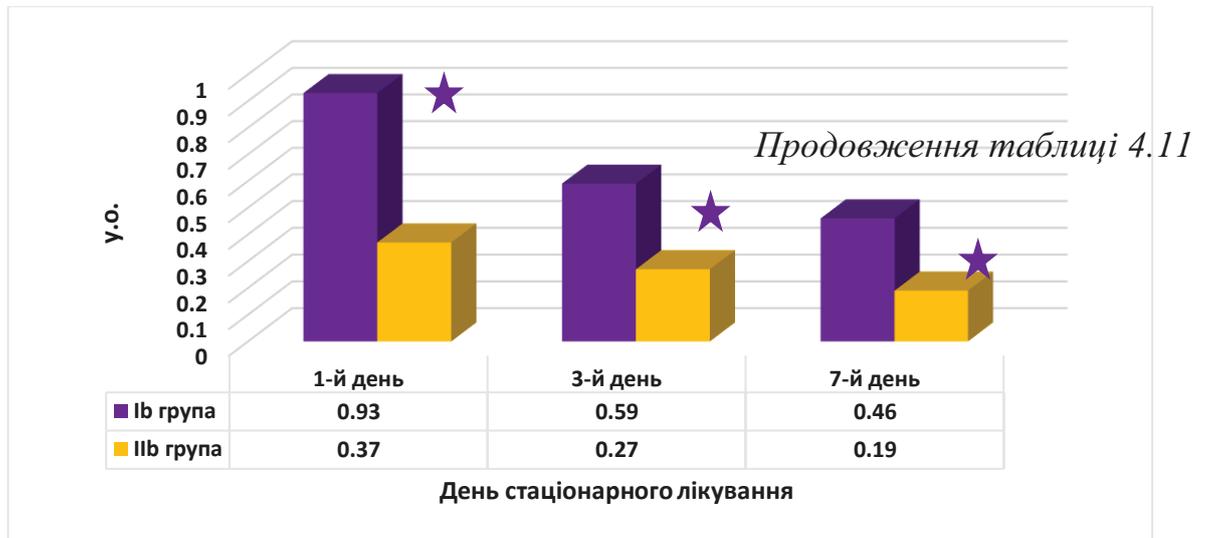


Рис. 4.7 Динамічні показники лейкоцитарного індексу у дітей груп порівняння

Примітка: * $p < 0,05$

Таким чином, як видно з наведених даних, у пацієнтів із $PI \leq 250$ у.о. в основі етіології пРД переважає інфекційно-запальний синдром, який супроводжується «помолодшанням» нейтрофілів.

Так, у хворих молодшого і старшого шкільного віку (табл. 4.11), які входили до складу Ib групи, абсолютний вміст лейкоцитів периферичної крові в середньому становив $21,1 \pm 1,6$ Г/л, а їх однолітків із $PI > 250$ у.о. – $11,5 \pm 1,4$ Г/л ($p < 0,05$). Разом із тим, відмічене статистичне переважання абсолютного вмісту лімфоцитів ($46,7 \pm 7,5\%$ проти $24,3 \pm 4,9\%$, $p < 0,05$) та абсолютного вмісту еритроцитів ($4,6 \pm 0,2$ Т/л проти $3,8 \pm 0,2$ Т/л, $p < 0,05$) у хворих IIb порівняно до Ib групи.

Таблиця 4.11

Середньогрупові показники гемограми периферичної крові в динаміці лікування дітей шкільного віку груп порівняння

Показники	I група	II група	P
1-й день			
Еритроцити	$4,1 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2$	$> 0,05$
Гемоглобін	$128,8 \pm 8,7$	$130,5 \pm 3,9$	$> 0,05$
КП	$0,92 \pm 0,01$	$0,90 \pm 0,01$	$> 0,05$
Лейкоцити	$14,8 \pm 2,3$	$7,8 \pm 1,2$	$< 0,05$

Продовж. табл. 4.11

Еозинофіли	1,4±0,5	1,8±0,4	>0,05
Мета-+мієлоцити	0	0	>0,05
Паличкоядерні	23,5±9,8	17,6±2,6	>0,05
Сегментоядерні	59,6±8,9	47,0±3,5	>0,05
Лімфоцити	13,0±3,4	29,7±3,3	<0,05
Моноцити	2,4±0,5	3,7±0,6	>0,05
Тромбоцити	289,5±22,9	252,0±44,2	>0,05
ШОЕ	9,5±1,8	7,6±2,5	>0,05
3-й день лікування			
Еритроцити	4,4±0,1	4,8±0,2	>0,05
Гемоглобін	133,4±4,5	135,8±5,6	>0,05
КП	0,89±0,01	0,83±0,01	<0,05
Лейкоцити	20,1±1,6	11,5±1,4	<0,05
Еозинофіли	2,5±0,4	1,9±0,6	>0,05
Мета-+мієлоцити	0	0	>0,05
Паличкоядерні	19,1±5,1	18,7±3,7	>0,05
Сегментоядерні	51,7±8,7	52,2±6,0	>0,05
Лімфоцити	24,0±8,8	22,7±3,5	>0,05
Моноцити	5,0±1,4	4,2±0,6	>0,05
Тромбоцити	304,1±67,4	300,4±37,1	>0,05
ШОЕ	7,0±1,3	12,4±3,0	>0,05
7-й день лікування			
Еритроцити	3,8±0,2	4,6±0,2	<0,05
Гемоглобін	119,2±7,8	134,4±6,7	>0,05
КП	0,92±0,01	0,87±0,01	>0,05
Лейкоцити	14,1±1,8	16,7±5,8	>0,05
Еозинофіли	3,0±0,8	2,4±0,7	>0,05
Мета-+мієлоцити	0	0	>0,05
Паличкоядерні	16,3±4,3	10,4±2,0	>0,05
Сегментоядерні	51,0±4,9	36,3±8,8	>0,05
Лімфоцити	24,3±4,9	46,7±7,5	<0,05
Моноцити	2,8±1,2	4,0±1,1	>0,05
Тромбоцити	400,2±74,5	394,0±66,7	>0,05
ШОЕ	13,3±5,5	6,6±1,7	>0,05

Наявність фенотипової неоднорідності перебігу пРД у дітей з альтернативними показниками РІ збігалися з виявленими статистично достовірними відмінностями складу гемограми периферичної крові в дітей Ів групи порівняно до представників контрольної групи. Так, встановлено статистично

достовірні розбіжності за вмістом лейкоцитів ($14,8 \pm 2,3$ проти $7,3 \pm 1,8$ $p < 0,05$), відносним вмістом паличкоядерних нейтрофілів ($23,5 \pm 9,8\%$ проти $12,3 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$), прискоренням ШОЕ ($9,5 \pm 0,8$ мм/год проти $5,4 \pm 0,9$ мм/год $p < 0,05$), а також інтегральним лейкоцитарним індексом ($1,9 \pm 0,4$ у.о. проти $0,3 \pm 0,1$ у.о. $p < 0,05$).

Зростання показника інтегрального лейкоцитарного індексу можна розглядати як біомаркер важкого перебігу поліетиологічного пРД, що вирізняється певною сталістю впродовж стаціонарного лікування хворих (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Показники клініко-епідеміологічного ризику альтернативного перебігу гострого респіраторного дистресу з урахуванням лейкоцитарного індексу

Показники	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	АР, %	ВР (95%ДІ)	СШ(95%ДІ)
1-й день стаціонарного лікування			
Лейкоцитарний індекс $>0,6$ у.о.	41,9	2,4 (1,6-3,4)	6,0 (3,2-11,1)
3-й день стаціонарного лікування			
Лейкоцитарний індекс $>0,5$ у.о.	32,9	1,8(1,2-2,9)	4,0 (2,1-7,5)
7-й день стаціонарного лікування			
Лейкоцитарний індекс $>0,4$ у.о.	20,8	1,5 (1,0-2,1)	2,3 (1,3-4,2)

Таким чином, наведені показники клініко-епідеміологічного ризику демонстрували асоціацію підвищених показників лейкоцитарного індексу із тяжчим перебігом пРД в постнеонатальному віці із показником $PI \leq 250$ у.о.

Комплекс обстежень дітей груп порівняння передбачав проведення стандартного обсягу біохімічних досліджень, які проводилися двічі в процесі інтенсивної терапії дітей в умовах ІВАІТ. Динамічні результати біохімічних маркерів крові дітей кластеру В наведено у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

**Результати біохімічного дослідження периферичної крові дітей в
постнеонатальному періоді груп порівняння**

Показник	Ів група	Ів група	P
1-й день лікування			
Загальний білок, г/л	61,1±1,5	62,1±1,6	p>0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	8,8±0,8	10,6±0,8	p>0,05
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,8±0,6	2,9±0,4	p>0,05
Білірубін непряний, мкмоль/л	6,6±0,8	7,9±0,6	p>0,05
Креатинін, мкмоль/л	41,5±2,9	46,2±2,4	p>0,05
Сечовина, ммоль/л	3,8±0,3	6,0±1,7	p>0,05
АлАТ, ОД/л	22,5±4,2	22,6±3,6	p>0,05
АсАТ, ОД/л	30,6±3,2	25,8±3,8	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,3±0,5	6,6±0,4	p>0,05
5-й день лікування			
Загальний білок, г/л	61,1±1,5	61,4±3,5	p>0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,1±4,4	12,9±3,6	p>0,05
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,8±0,5	4,8±1,6	p>0,05
Білірубін непряний, мкмоль/л	6,9±0,8	9,8±4,1	p>0,05
Креатинін, мкмоль/л	40,2±3,5	50,6±4,2	p>0,05
Сечовина, ммоль/л	3,6±0,5	6,1±1,8	p>0,05
АлАТ, ОД/л	42,3±18,3	70,8±12,9	p<0,05
АсАТ, ОД/л	45,2±14,3	42,7±7,6	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,4	8,1±2,5	p>0,05

Як видно з наведених даних у дітей клінічних груп порівняння ПРД не супроводжувався статистично достовірними відмінностями у показниках біохімічного скринінгу периферичної крові. Біохімічні маркери, в цілому, знаходилися у межах фізіологічних значень, але в динаміці спостереження відбувалися певні девіації, які в групах порівняння не збігалися.

Так, порівняно з 1-ю добою лікування на 5-й день у хворих обох клінічних груп відзначено зростання концентрації загального білірубіну, яке переважало у хворих із $PI \leq 250$ у.о. Разом із тим, значення прямого білірубіну зазнали виразніших змін у дітей Ів групи. Звертала на себе увагу зростання активності в сироватці

крові АЛАТ, що вдвічі збільшилася на 5-у добу лікування у дітей Ів групи та більше ніж утричі в ІІв групі. Так само в ІІв групі переважали темпи зростання активності АсАТ, що можливо відображувало залучення печінки до перебігу основного патологічного процесу, який спричинив пРД. У дітей із РІ>250 у.о. відбулося значуще зростання рівня глікемії, що додатково підтвердило висловлене раніше припущення.

Проведений порівняльний аналіз біохімічних маркерів, що асоціюють із запальним процесом, у дітей кластеру В та представників контрольної групи (рис. 4.8).

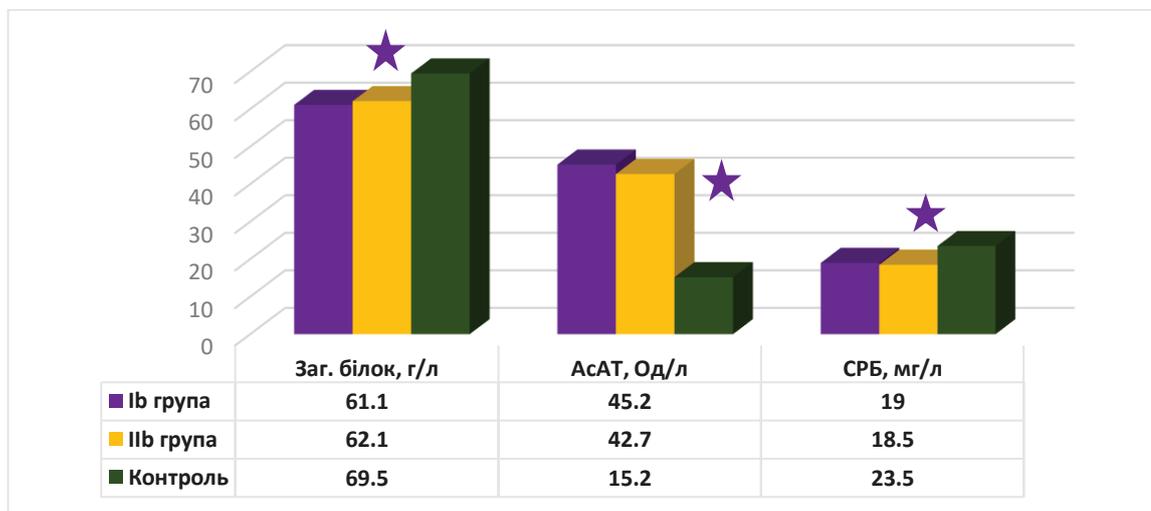


Рис. 4.8 Показники окремих маркерів інфекційно-запального процесу у дітей груп порівняння

Примітка: * $p < 0,05$

Таким чином, відзначені статистично достовірні зміни у вмісті загального біку, С-реактивного білку та активності АсАТ, клініко-епідеміологічний ризик яких наведений у дітей клінічних груп порівнянь наведено у тій таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

**Показники клініко-епідеміологічного ризику реєстрації окремих маркерів
інфекційно-запального процесу у дітей груп порівняння**

Групи/маркери	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	АР, %	ВР (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
Ів, Ів: Контроль (Заг. білок <61,1 г/л)	52,8	2,6 (1,4-4,9)	12,3 (5,6-27,0)
Ів група: контролю (АсАТ >42,7 ОД/л)	43,6	2,2 (1,3-3,8)	7,0 (3,4-14,2)
Ів, Ів: Контроль (СРБ <18,5 мг/л)	48,2	2,2 (0,8-5,9)	11,9 (4,1-35,4)

Продовження таблиці 4.14

Як видно із наведених даних, пРД, незалежно від тяжкості перебігу, характеризуються достовірним ризиком зниження вмісту загального білка, концентрації С-реактивного білка та підвищення активності АсАТ порівняно до контрольної групи.

На підставі результатів, наведених у підрозділі 4.2, представлялося доцільним здійснити порівняльний аналіз результатів визначення газового складу периферичної крові у дітей кластеру В (таб. 4.15).

Таблиця 4.15

**Показники газового складу та кислотно-лужної рівноваги крові дітей
груп порівняння при поступленні (М±m)**

Показники	Ів група (95%ДІ)	Ів група (95%ДІ)	Р
рН	7,40±0,02 (7,35-7,44)	7,39±0,01 (7,36-7,42)	>0,05
рСО ₂ , мм рт ст	55,0±6,5 (41,5-68,4)	41,3±1,9 (37,4-45,2)	<0,05
рО ₂ , мм рт ст	53,9 ±6,9 (39,7-68,2)	59,8 ±8,6 (41,9-77,6)	>0,05
Нсг	33,4±2,2 (28,6-38,1)	33,9±2,5 (28,6-39,3)	>0,05
Na, ммоль/л	139,2±2,2 (134,5-143,8)	140,5±0,9 (138,4-142,5)	>0,05

К, ммоль/л	3,6±0,2 (3,1-4,0)	3,6±0,2 (3,2-4,0)	>0,05
Са, ммоль/л	1,1±0,05 (1,2-1,4)	0,9±0,06 (0,8-1,1)	>0,05
ВЕb, ммоль/л	0,9±0,06 (-0,4-2,2)	-0,7±0,04 (-1,9-0,7)	>0,05
ВЕсf, ммоль/л	2,2±1,1 (-0,9-4,5)	-0,7±0,1 (-2,3-0,9)	<0,05
Лактат, ммоль/л	3,81±0,21 (3,31-4,5)	2,42±0,11 (2,92-3,9)	<0,05

Отже, киснева дотація, призначена хворим груп порівняння, певною мірою сприяла збігу середньогрупових показників газового складу, зокрема, значень рО₂.

Орієнтуючись на мінімальний показник норми рН крові 7,34, встановлено, що у Іb клінічній групі значення рН ≤ 7,34 і нижче реєструвалися у кожній четвертій дитини (25,0%), а у Іb групі – в 13,8% випадків (рф < 0,05). Парціальний вміст вуглекислого газу у крові дітей, що перевищував референтне значення (≥ 45 мм.рт.ст.), траплялося більш ніж у половини дітей Іb групі (58,4%) та лише у 24,2% дітей Іb групі (рф < 0,05). Аналогічний розподіл стосувався показників гематокриту (≥ 35 у.о.), які реєструвалися у 70,5% дітей Іb групі та удвічі менше (42,1%, рф < 0,05) у Іb групі.

Слід зауважити, що попри відсутність статистично достовірних розбіжностей за середньогруповими показниками іонограми крові, у групах порівняння відмічені розбіжності за маргінально низькими результатами визначення концентрації Na⁺ та K⁺ в сироватці крові. Так, у Іb клінічній групі сироваткова концентрація Na⁺ < 135 ммоль/л траплялася у 30,1% дітей, а концентрація K⁺ < 3,5 ммоль/л – у 25,0% пацієнтів. Аналогічні результати у Іb клінічній групі реєструвалися у 11,1% (рф < 0,05) та у 9,0% (рф < 0,05) відповідно.

Звертали на себе увагу значні відмінності між групами порівняння за показниками кислотно-лужної рівноваги у вигляді надлишку/або дефіциту основ в крові (ВЕb) та позаклітинній рідині (Весf). Встановлено переважання ацидотичних змін у хворих із ПРД, які знаходились на допоміжній оксигенотерапії вільним

поток порівняно до дітей на примусовій штучній вентиляції дітей. Так, дефіцит основ в крові на рівні <-2 ммоль/л траплялися у 18,7% випадків Іb групі та у 45,4% пацієнтів у ІІb групі ($p < 0,05$), а у позаклітинній рідині – у 12,5% та 42,8% ($p < 0,05$) дітей відповідно.

У таблиці 4.16 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику змін у газовому складі крові та кислотно-лужній рівновазі залежно від тяжкості пРД та показника РІ у хворих кластеру В.

Таблиця 4.16

Показники клініко-епідеміологічного ризику змін у газовому складі крові та кислотно-лужній рівновазі залежно від тяжкості респіраторного дистресу

Біомаркер/Групи	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	АР, %	ВР (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
pH $<7,34$ (Ib:IIb)	17,9	1,4 (0,8 – 2,5)	2,1 (1,0 – 4,3)
pCO $2 > 45$ мм рт ст (Ib:IIb)	35,3	1,9 (1,4 – 2,9)	4,4 (2,4 – 8,1)
Hct $\geq 35,0$ у.о. (Ib:IIb)	28,8	1,8 (1,4 – 2,4)	3,3 (1,8 – 5,9).
Na $^+ < 135$ ммоль/л (Ib:IIb)	29,0	1,7 (0,9-3,1)	3,4 (1,6-7,3)
K $^+ < 3,5$ ммоль/л (Ib:IIb)	27,1	1,8 (0,8-3,2)	3,2 (1,4-7,1)
BEb < -2 ммоль/л (IIb:Ib)	30,6	1,8 (1,1-2,8)	3,6 (1,9-6,8)
BEecf < -2 ммоль/л (IIb:Ib)	37,8	1,9 (1,1-3,4)	5,2 (2,5-10,7)

Таким чином, встановлені показники помірного клініко-епідеміологічного ризику відображували фенотипову неоднорідність перебігу пРД у хворих постнеонатального віку.

На 3-ю добу респіраторної підтримки відбулися лише незначні позитивні зміни у газовому складі крові, зокрема, частота реєстрації pCO $2 > 45$ мм рт ст у Іb групі зменшались до 54,4% випадків, натомість у ІІb групі цей показник навіть зріс

до кожного четвертого хворого (25,0%, $p < 0,05$). Середній показник pO_2 відчутно збільшився у Ів групі та становив в середньому $64,5 \pm 8,2$ мм рт ст, а у Іб групі – навіть зменшився до $52,1 \pm 8,4$ мм рт ст.

В обох клінічних групах порівняння відбулося зменшення загального показника гематокриту, що відображало наслідки інфузійної терапії, оскільки на 3-й день респіраторної підтримки у Ів та Іб групах рівень гематокриту становив в середньому відповідно $32,0 \pm 2,2$ та $31,1 \pm 2,1$ відповідно ($p > 0,05$). На 3-й день респіраторної підтримки спостерігалася чітка тенденція до відновлення порушень кислотно-лужної рівноваги дітей обох клінічних груп проте темпи такого відновлення дещо відрізнялися. Так, частота встановлення pH крові $< 7,34$ у Ів групі знизилась на 16,0%, а у Іб групі - на 10,1%.

У роботі показано, що при поступленні до стаціонару розподіл методів доставки кисню в групах порівняння відрізнявся, що відображувало більшу тяжкість порушень загального стану дітей Ів клінічної групи, які у 96,2% випадків знаходились на апаратній ШВЛ, та лише 3,8% - на nCPAP. У Іб клінічній групі розподіл способів доставки був наступний: ШВЛ – 5,1% пацієнтів ($p < 0,001$), nCPAP – 5,1% дітей, киснева дотація вільним потоком – 89,7% випадків.

Динамічний порівняльний аналіз середньогрупових показників FiO_2 у клінічних групах дітей із альтернативними результатами РІ наведено на рис. 4.9.

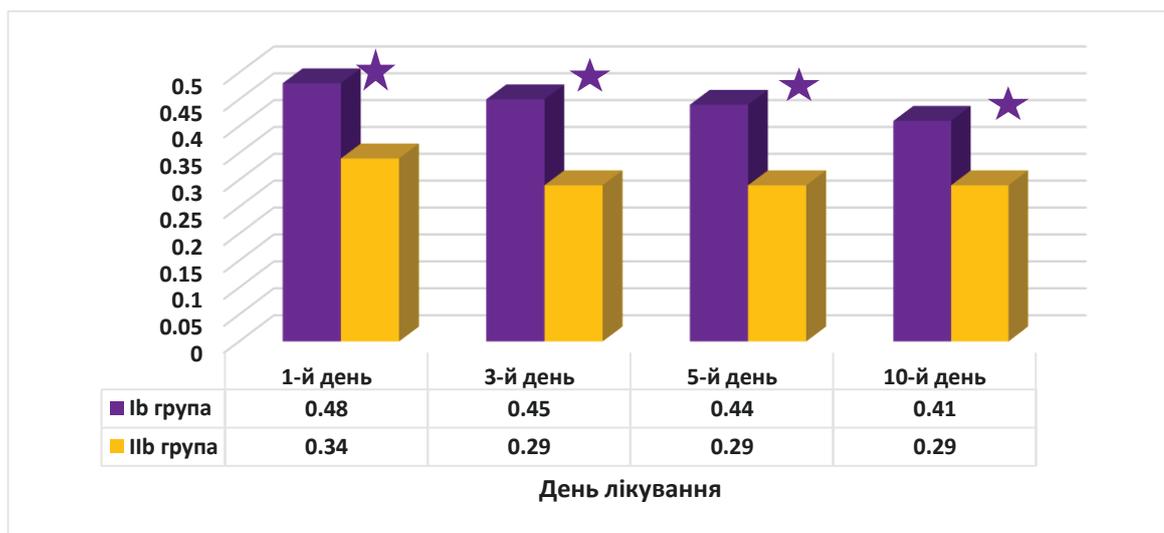


Рис. 4.9 Динамічний порівняльний аналіз середньогрупових показників FiO_2 у клінічних групах порівняння

Примітка: * $p < 0,05$

Як видно з наведеного рисунку, незважаючи на поступово зменшення концентрації кисню у вдихуваній суміші, у хворих обох клінічних груп порівняння в процесі лікування, статистично значуще переважання показника FiO_2 у хворих Ів групи стабільно зберігалось впродовж 10 діб респіраторної підтримки.

Разом із тим, нами відмічено статистично достовірні відмінності у тривалості подачі позитивного тиску (на вдиху – T_{ins} , сек), а саме $0,39 \pm 0,02$ сек у Ів групі проти $0,50 \pm 0,04$ сек у ІІв групі ($p < 0,05$). Виявлені відмінності по тривалості позитивного тиску на вдосі, мабуть, відображували тактику менш агресивної респіраторної підтримки задля досягнення кращих показників сатурації. Аналогічна закономірність зберігалась впродовж 10 днів стаціонарного лікування у ВАІТ, що відображено на рис. 4.10.

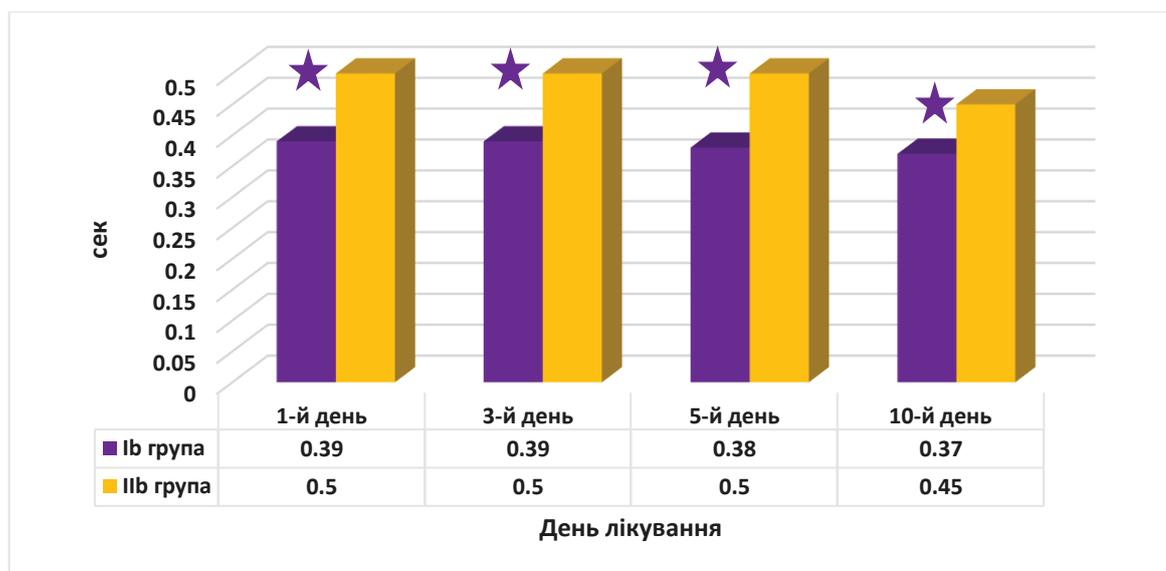


Рис. 4.10 Середньогрупові показники T_{ins} в групах порівняння в динаміці респіраторної підтримки

Примітка: * $p < 0,05$

Виходячи з того, що показник $A-aDO_2$ відображає градієнт між концентрацією кисню в альвеолах та капілярному руслі та стан вентиляційно-перфузійних співвідношень, які лежать в основі ПРД, нами проведено дискретний аналіз змін даного показника в процесі лікування у дітей різних вікових періодів

відносно референтних значень. Показано, що у хворих із пРД, які увійшли до складу кластеру В та незалежно від значень PI, середній показник A-aDO₂ в даному кластері становив 106±13,2 мм.рт.ст. Причому, слід відмітити, що у дітей різних вікових груп, які мали ознаки пРД, мали місце почасти статистично достовірне переважання даного показника порівняно до референсних значень (новонароджені (до 1 міс): 15-30 мм.рт.ст.; діти 1 міс-1 рік: 10-20 мм.рт.ст.; діти старшого віку: 5-15 мм.рт.ст.), що відображало глибину порушення вентеляційно-перфузійних співвідношень (рис. 4.11).

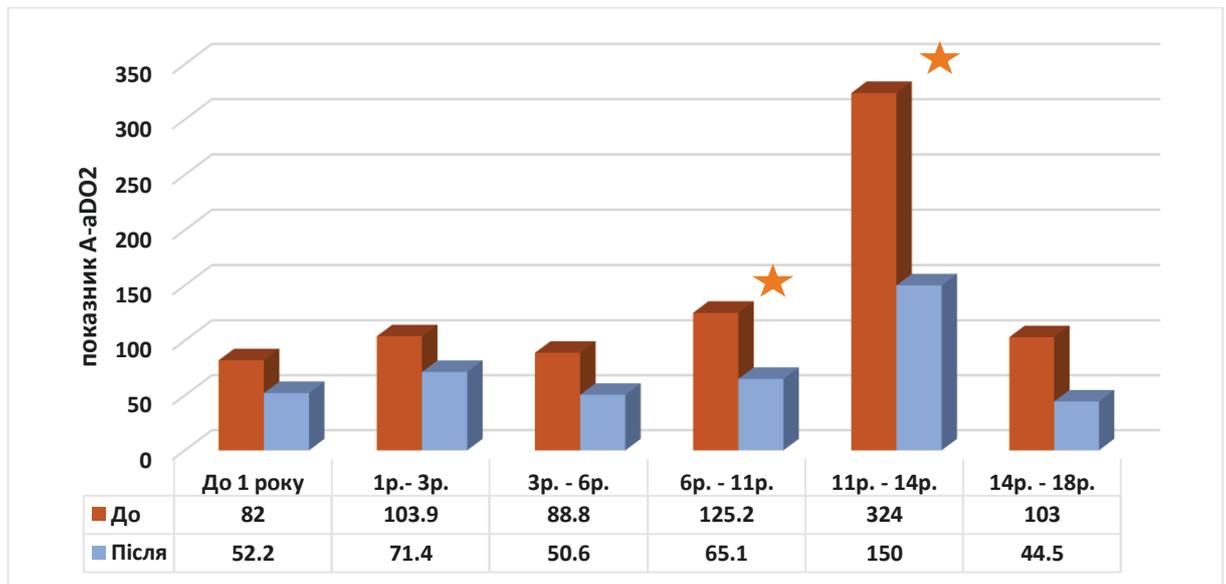


Рис. 4.11 Динамічні зміни показника альвеолярно-перфузійних співвідношень в процесі лікування

Примітка: * $p < 0,05$

В роботі показано, що A-aDO₂ за середньогрупового значення 106±13,2 і вище, а в групі контролю – 54,5±2,9, статистичнозначуще підвищував ризик наявності пРД: AP – 57,9%, ВР – 6,79 (95%ДІ: 5,4-8,5), СШ – 19,1 (95%ДІ: 9,2-39,8). Чутливість даного біомаркера пРД за нашими даними становить 91,4%, а специфічність – 64,3%, що свідчить про високу діагностичну цінність заного показника. За наявності A-aDO₂ ≥106±13,2 посттестова ймовірність наявності пРД зростає на 21,9%, а за негативних результатів даного тесту – зменшується на 38,2%.

Як і при поступленні до ВАІТ, так і упродовж 10 діб оксигенотерапії, при поступовому зниженні FiO_2 показники T_{ins} у хворих Ів групи мали стабільне переважання над такими у дітей на ШВЛ. Виявлені девіації показників респіраторної підтримки асоціювалися зі зміною способів доставки кисню і полягали у зменшенні відносно агресивніших на більш фізіологічні методики подачі кисневої суміші.

На рис.4.12 та 4.13 наведені динамічні показники способів доставки кисню у дітей клінічних груп в процесі лікування.

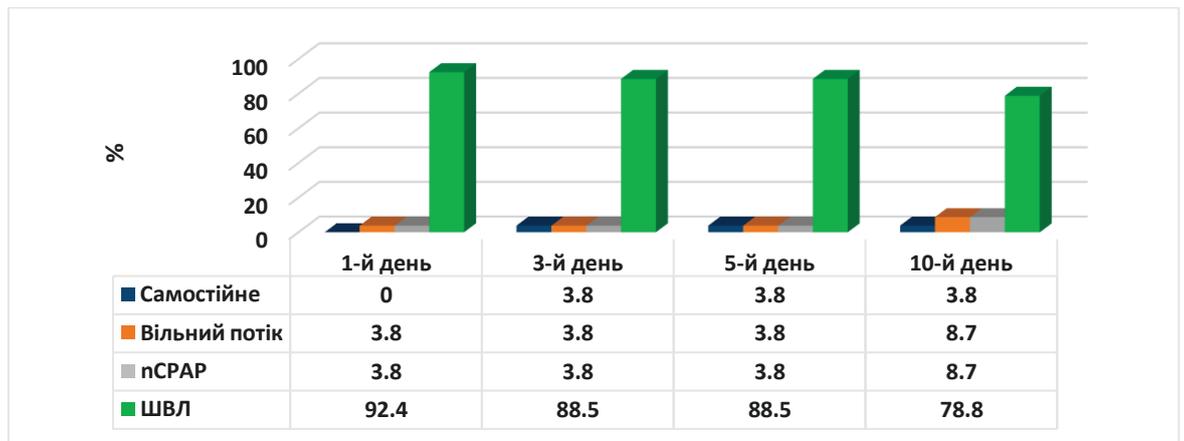


Рис. 4.12 Методи подачі кисневої підтримки дітям Ів групи в динаміці лікування

Таким чином, у дітей Ів клінічної групи спостерігалися дуже повільні темпи переведу з агресивнішого апаратного методу ШВЛ на nCPAP або доставку кисню вільним потоком.

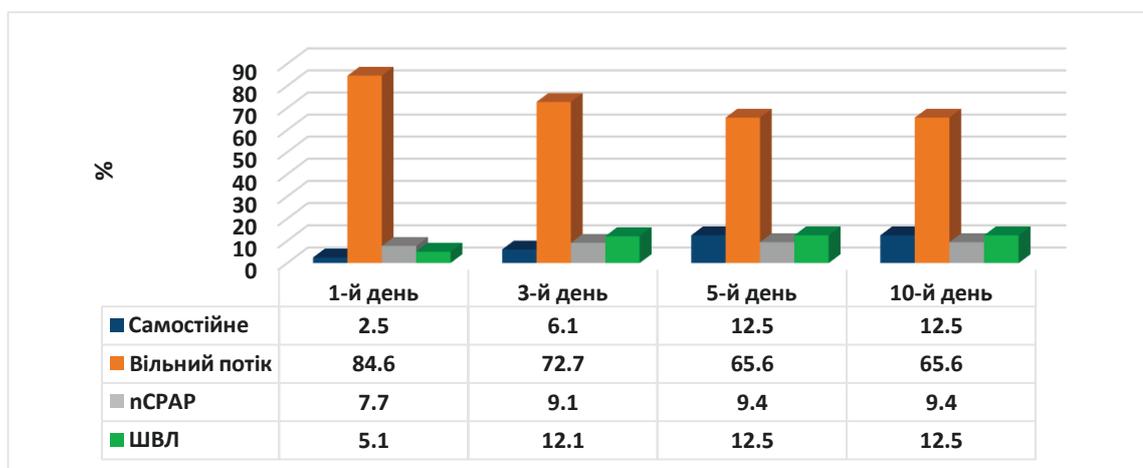


Рис. 4.13 Методи подачі кисневої підтримки дітям Ів групи в динаміці лікування

Отже, у клінічних групах хворих на пРД із альтернативними показниками РІ закономірно трплялися статистично достовірні відмінності щодо способу подачі кисневої суміші із переважанням «агресивніших» методів в Ів групі.

Як видно із наведених даних, при поступово більш фізіологічному способу подачі кисню по мірі проведення лікувальних заходів, все ж відбулося певне гальмування цих темпів на 10 добу, що можна було пояснити наведеними вище змінами у кислотно-лужній рівновазі (табл. 4.15).

У таблиці 4.17 наведено показники тривалості застосування окремих способів доставки кисню в групах порівняння.

Таблиця 4.17

Тривалість застосування окремих способів доставки кисню в групах порівняння (M±m)

Групи	Способи доставки кисню		
	ШВЛ	nCPAP	Киснева дотація вільним потоком
Ів група	19,6±2,1	12,1±2,6	8,0±2,8
Івб група	21,8±5,2	11,7±5,4	5,4±0,8
P	>0,05	>0,05	>0,05

Всупереч тому, що розподіл способів подачі кисню у клінічних групах відрізнявся, а тривалість застосування кожного окремо у пацієнтів із альтернативним РІ збігалася. При цьому, діти із РІ<250 у.о. мали статистично достовірно вищі шанси перебувати на ШВЛ ніж хворі Ів групи (табл.4.18).

Таблиця 4.18.

Клініко-епідеміологічний ризик потреби у ШВЛ в дітей Ів групи в динаміці лікування

Доба лікування	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	AP, %	ВР (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
3-я доба	76,4	7,6 (4,4-12,9)	55,9 (23,6-132,0)
5-а доба	76,0	7,5 (4,4-12,7)	53,8 (22,9-126,5)
10-а доба	66,8	4,4 (2,6-7,5)	26,0 (12,1-55,7)

Разом із тим, пацієнти Ів групи вирізнялися тим, що переважним методом оксигенотерапії у них був метод подачі кисню вільним потоком із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику стосовно хворих Ів групи упродовж 10-денного терміну лікування (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Клініко-епідеміологічний ризик потреби у дотації кисню вільним потоком в дітей Ів групи в динаміці лікування

Доба лікування	Показники клініко-епідеміологічного ризику		
	AP, %	BP (95%ДІ)	СШ (95%ДІ)
3-я доба	72,9	4,3 (1,6-11,6)	67,4 (22,1-105,7)
5-а доба	68,2	3,6 (1,3-9,7)	48,3 (15,9-145,7)
10-а доба	60,9	3,2 (1,7-6,2)	20,0 (8,9-44,9)

Особливості медикаментозної терапії, застосованої дітям клінічних груп порівняння, свідчили про зіставлюваність частоти призначень окремих груп лікарських засобів за винятком протисудомних препаратів, препаратів парентерального харчування (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Порівняльні показники обсягу призначеного лікування дітям груп порівняння в умовах ВАІТ, %

Лікування	Ів група, %	Ів група, %	Pф
Антибіотики	88,5	89,7	>0,05
Фенобарбітал	73,1	33,3	<0,05
Тіопентал	7,7	5,1	>0,05
Свіжозаморожена плазма	3,8	5,1	>0,05
Ер.маса	4,2	5,1	>0,05
Аміновен	19,2	7,7	<0,05
Препарати заліза	23,1	15,4	>0,05
Добутамін	7,7	7,7	>0,05

З огляду на етіологічний спектр пРД у дітей груп порівняння, вважали доцільним провести порівняльний аналіз не лише частоти використання антибактеріальних препаратів, але й тривалості їх застосування (рис. 4.14).

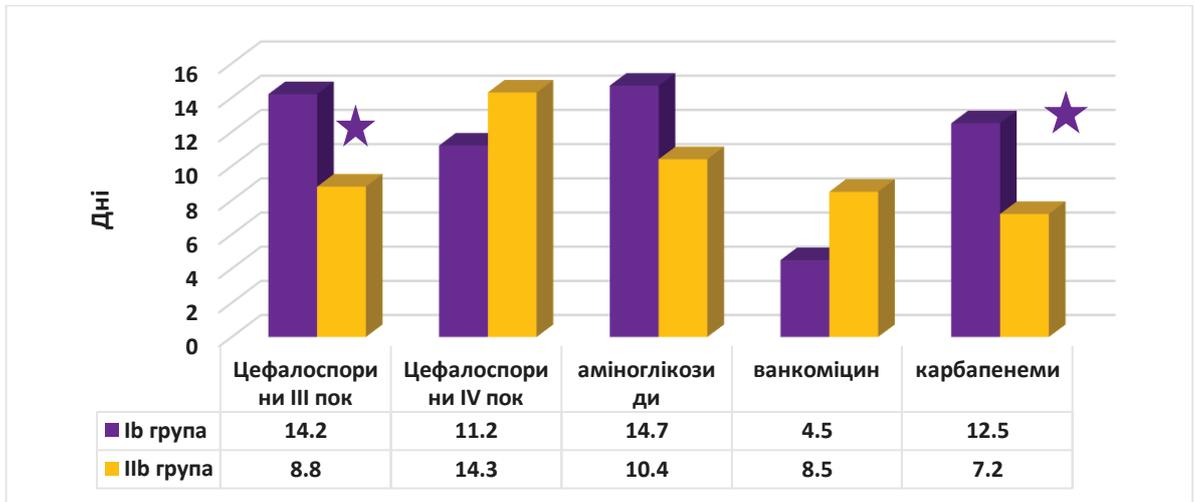


Рис. 4.14 Тривалість застосування антибіотиків окремих класів у дітей клінічних груп порівняння

Примітка: * $p < 0,05$

Таким чином, антибактеріальна терапія хворих Ib групи вирізнялася статистично достовірно тривалішим призначенням β -лактамів (цефалоспорино III покоління, карбапенеми) порівняно до показників у IIb клінічній групі.

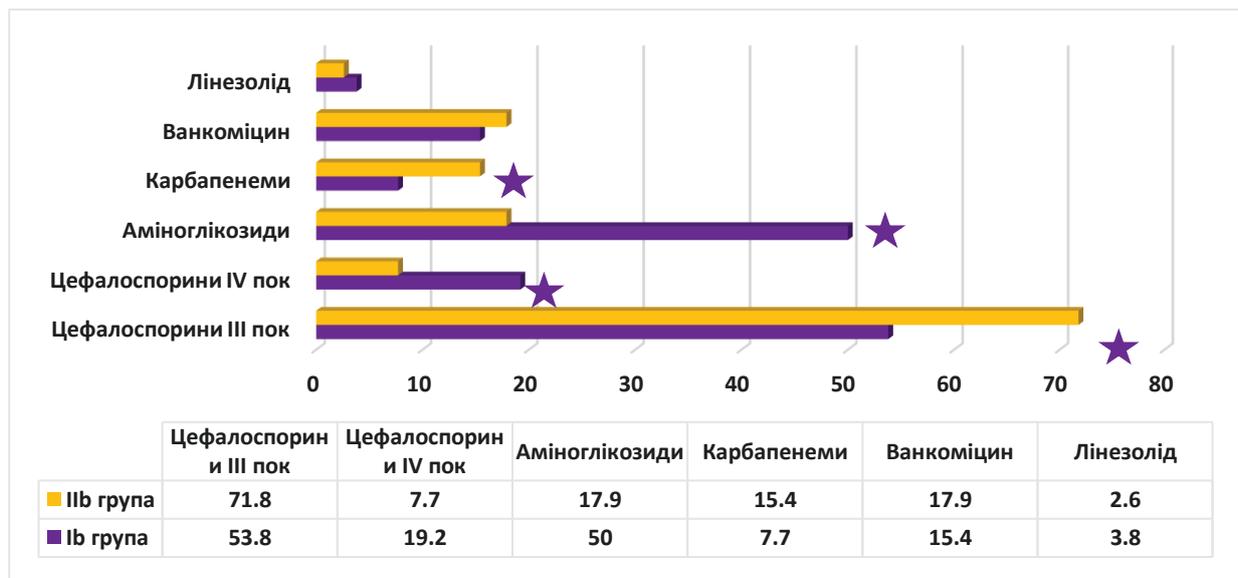


Рис. 4.15 Частота застосування антибіотиків окремих класів у дітей клінічних груп порівняння

Примітка: * $p < 0,05$

Як видно із наведених даних, не лише за тривалістю використання антибіотиків окремих класів, але і за частотою їх застосування в групах порівняння мали місце певні відмінності. Зокрема, тривале застосування аміноглікозидів достовірно переважало у Ів групі, в цефалоспоринів III покоління – у ІІв.

Висновок. Таким чином, як і у дітей 1 місяця життя (кластер А), так і хворі на пРД у постнеонатальному віці (кластер В), показано фенотипову неоднорідність перебігу гострого респіраторного дистресу, що полягало у клініко-параклінічних розбіжностях в групах дітей із альтернативним РІ. Зокрема, визначені статистичнодостовірні розбіжності за окремими клінічними показниками, результатами лабораторного дослідження та методами респіраторної підтримки і етіотропного лікування. Частина із встановлених біомаркерів не лише асоціювала із підвищеним ризиком тяжкого перебігом пРД (PI<250 мм.рт.ст.), але і вирізнялася високими діагностичними можливостями у верифікації як самого пРД, так і прогнозування тяжкого його перебігу. Це стало підставою для визначення прогностичної цінності окремих клініко-лабораторних маркерів при респіраторному дистресі у дітей різного віку.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних друкованих працях:

1. **Тесліцький ОК**, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Тарнавська СІ, Крецу НМ, Козьма ОМ. Особливості дихальної недостатності у передчасно народжених немовлят, хворих на неонатальний сепсис. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024;12(1):30-40. doi: [10.21272/eumj.2024;12\(1\):30-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):30-40)

2. **Тесліцький ОК**, Колоскова ОК. Клінічна симптоматика гострих респіраторних захворювань у дітей різного віку, госпіталізованих у період пандемії COVID-19. Проблеми клінічної педіатрії. 2025;2:12-21. doi: [10.24144/1998-6475.2025.68.12-21](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.68.12-21)

3. **Тесліцький ОК**. Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому дистресі новонароджених. Сучасна педіатрія. Україна. 2025;4:42-6. doi: [10.15574/SP.2025.4\(148\).4246](https://doi.org/10.15574/SP.2025.4(148).4246)

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕСУ У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ

На підставі отриманих результатів обстеження хворих на РД у дітей різного віку, наведених у розділах 3 та 4, нами встановлено чинники ризику більш тяжкого перебігу дихальних порушень у неонатальному та постнеонатальному вікових періодах. Ряд маркерів було оцінено з позицій їх чутливості та специфічності щодо встановлення ймовірності тяжкого перебігу ГРД.

У даному розділі наводимо результати прогнозування даної події у новонароджених та дітей в постнеонатальному періодах на підставі комплексного аналізу результатів всебічного обстеження хворих зі шляхом побудови ROC-кривої із наступним визначенням точки відсічки та площі кривої (AUC – Area Under Curve) із довірчим інтервалом при достовірності 95%.

5.1 Прогностична модель та фенотипова кластеризація респіраторного дистресу у новонароджених

Згідно даних, наведених в підрозділі 3.1 найбільш вагомими материнськими чинниками, що підвищували ризик тяжкого перебігу нРД ($PI \leq 150$ у.о.), були наступні: соматичні захворювання матері (СШ – 2,8), гінекологічні захворювання матері – (СШ – 3,9), внутрішньоутробний дистрес плода (СШ – 2,7), загроза викидня (СШ – 6,1), плацентарна дисфункція (СШ – 4,0), анемія матері (СШ – 3,4).

На рис.5.1 наведено криву ROC для прогностичної моделі тяжкого перебігу нРД у новонароджених, побудованої з огляду на материнські чинники ризику.

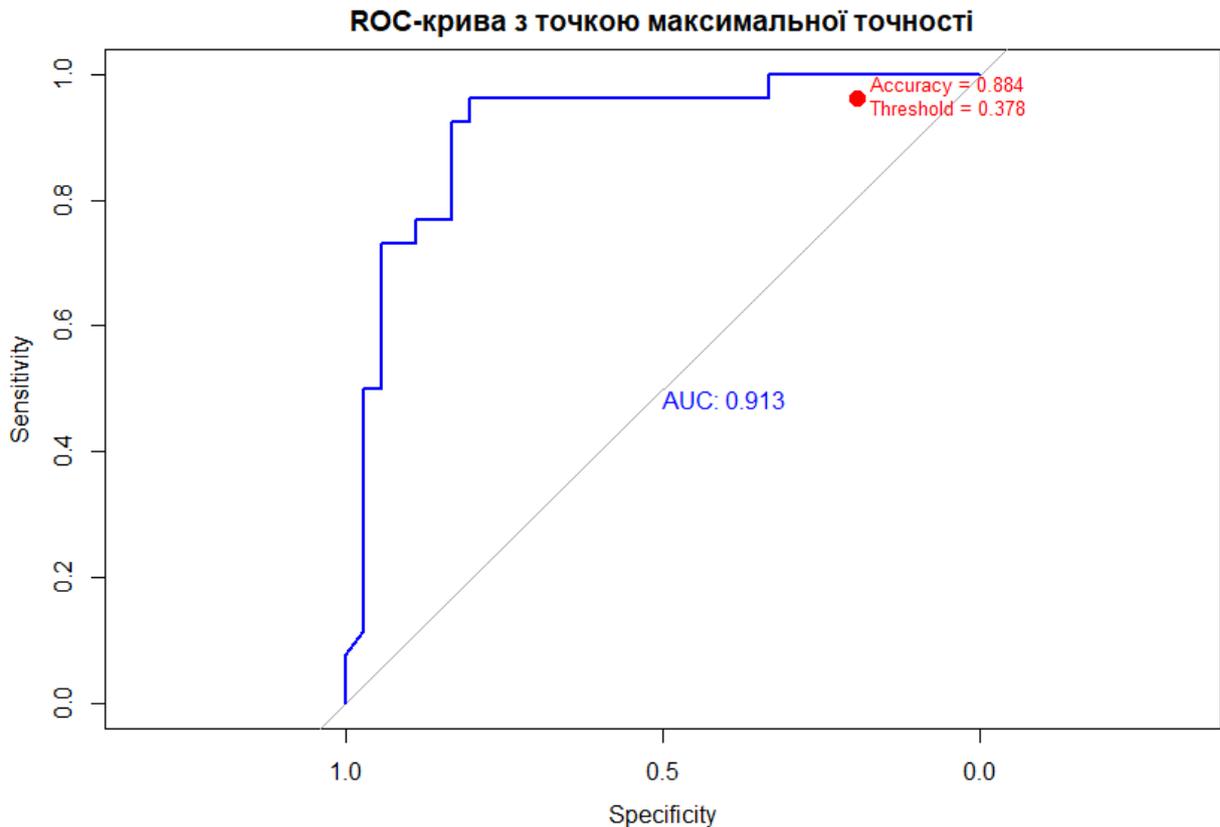


Рис. 5.1 Прогностична роль материнських чинників ризику тяжкого респіраторного дистресу у новонароджених

Чутливість даної моделі у прогнозуванні тяжкого нРД – 80%, при низькому значенні специфічності - 20% та високій максимальній точності – 88,4%. Дана модель ефективно ідентифікує прогноз тяжкого перебігу нРД, а отже таким новонародженим потрібна «агресивна» респіраторна підтримка внаслідок тяжкого нРД ($PI \leq 150$ у.о.) з мінімальними хибнопозитивними результатами.

Аналіз ROC-кривої свідчить, що $AUC=0,913$: площа під кривою дорівнює 0,913, що характеризується високою дискримінаційною здатністю. Дана модель із ймовірністю 91,3% дозволяє вирізняти групу новонароджених з високим ризиком нРД ($PI \leq 150$ у.о.). Достовірність даної моделі підтверджено за допомогою калібрувального графіку (додаток В, рис.1) із використанням тесту Хосмера-Лемешоу ($\chi^2=11,18$; $df=8$; $p=0,19$).

Виходячи з наведених у підрозділі 3.2 даних, у новонароджених із тяжким перебігом нРД та низькими показниками РІ апное траплялося у кожної другої дитини (50,0%) групи Ia та лише у 12% немовлят Па групи. Окрім того, наявність апное підвищувала ризик тяжкого перебігу нРД у новонароджених на 3-ю добу – в 9 разів, а на 5-й добу – в 11,9 разу.

Таким чином, апное є важливим клінічним маркером тяжкого перебігу нРД, виходячи з цього нами був проведений ROC-аналіз моделі, яка прогнозує ймовірність виникнення апное у новонароджених на основі змінних таких як, сатурація, втягіння грудної клітки, РІ, напруження крил носа, стать, гестаційний вік, ціаноз, САТ, позитивний симптом «білої плями» (рис. 5.2).

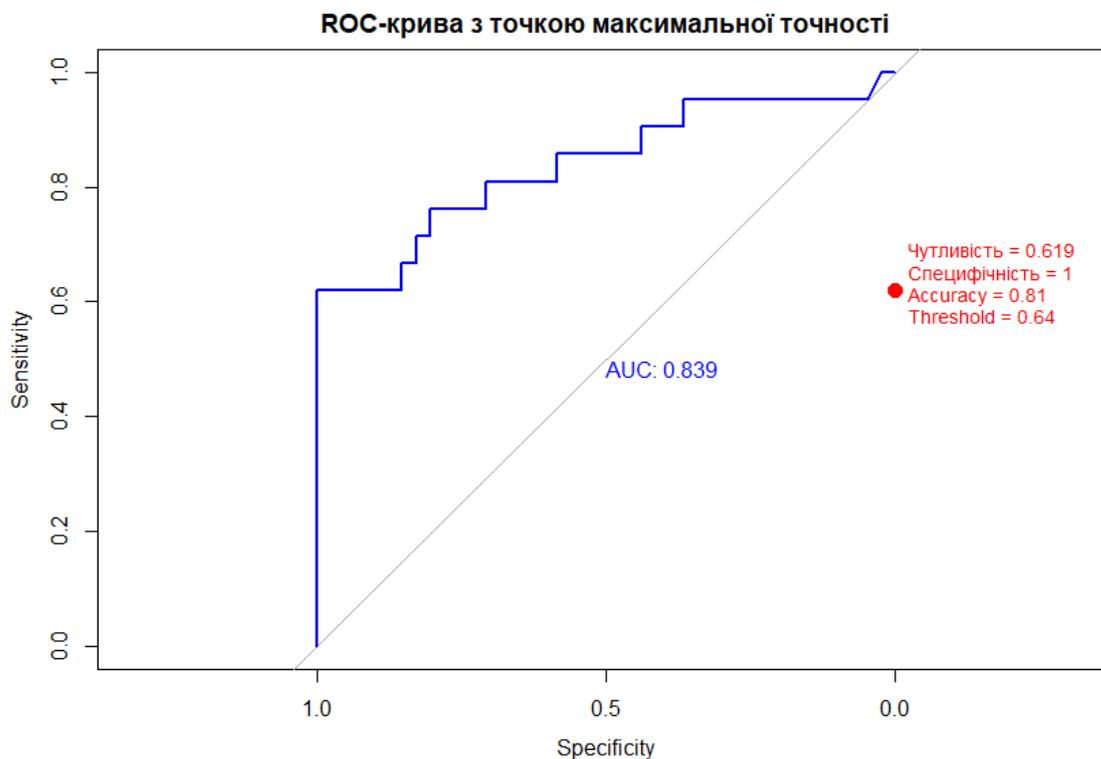


Рис. 5.2. Прогностична модель формування апное у новонароджених із гострим респіраторним дистресом

AUC=0,839, площа під кривою, дорівнює 0,839, що є високим показником прогностичної цінності – модель із ймовірністю 83,9% правильно розрізняє новонароджених із ризиком формування апное від тих, у кого апное немає. В свою чергу, аналіз ROC-кривої показує, що чутливість даної моделі становить 0,62 при

високому значенні специфічності (100%), що свідчить про те, що модель ефективно ідентифікує більшість випадків апное з мінімальними хибнонегативними результатами, а максимальне значення точності моделі (81,0%) спостерігається, коли оптимальне значення порогу класифікації дорівнює 0,64.

Достовірність даної моделі підтверджено за допомогою калібрувального графіку (додаток В, рис. 2) з використанням тесту Хосмера-Лемешоу ($\chi^2=12,51$; $df=8$; $p=0,13$). У 90% випадків відхилення прогнозу не перевищувало 0,182 (18,2%).

Оскільки на попередніх етапах дослідження нами встановлено клініко-епідеміологічні ризики формування у новонароджених тяжкого нРД, за якого показники РІ не перевищували 150 у.о. представлялося доцільним провести ROC-аналіз найбільш вагомих змінних, що впливали на ймовірність застосування інвазивної штучної вентиляції легень у новонароджених.

На рис. 5.3 наведена ROC крива для моделі прогнозу необхідності в інвазивній вентиляції легень у новонароджених із нРД.

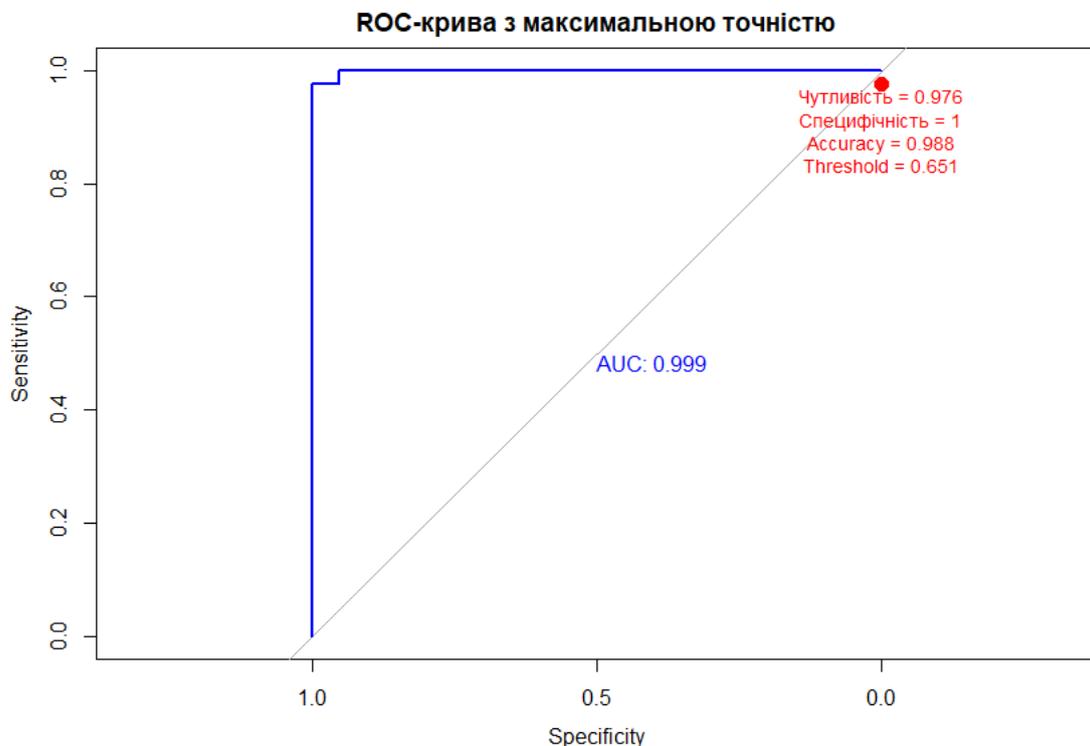


Рис. 5.3 ROC- крива моделі прогнозу необхідності в інвазивній вентиляції легень у новонароджених із гострим респіраторним дистресом

Аналіз наведеної вище ROC кривої показав, що чутливість даної моделі щодо прогнозування потреби в інвазивній вентиляції легень новонароджених – 0,98 (98,0%), специфічність – 1 (100,0%). Точність дорівнює 0,99 (98,8%) при оптимальному порозі класифікації (0,65), що підтверджує високу здатність моделі обирати правильні передбачення серед усіх спостережень. При цьому AUC=0,999, що свідчить про максимальну прогностичну цінність даної моделі, яка із ймовірністю 99,9% правильно розрізняє новонароджених, яким потрібна ШВЛ, від тих, кому вона не потрібна, що свідчить про виняткову якість моделі для прогнозування потреби в ШВЛ.

Отож, достовірність даної моделі підтверджено за допомогою калібрувального графіку (додаток В, рис. 3) з використанням тесту Хосмера-Лемешоу ($\chi^2=0,000$; $df=2$; $p=1,0$). У 90% випадків різниця між прогнозом та реальною частотою не перевищувала 0,089.

Переважає більшість захворювань і нозологічних станів, яка призвела до розвитку нРД в дітей клінічних груп порівняння в неонатальному періоді життя супроводжуються високими показниками летальності. Виходячи з цього, представлялося доцільним створити прогностичну модель ризику летального наслідку для новонароджених із гострим респіраторним дистресом на підставі вивчених змінних за результатами комплексного клініко-параклінічного обстеження (рис. 5.4).

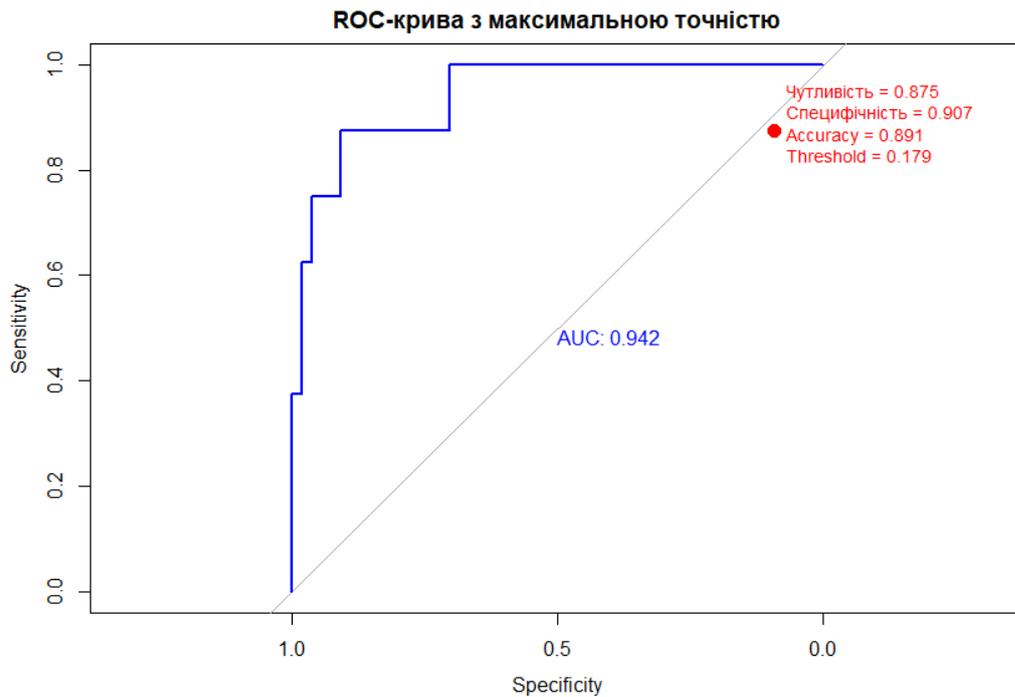


Рис. 5.4 ROC крива моделі летальності для дітей клінічних груп порівняння

Чутливість даної моделі стосовно ймовірності летального наслідку становить 0,88, при високому значенні специфічності – 0,91 та високому значенні точності – 0,89 (оптимальний поріг для максимальної точності – 0,17), а отже дана модель ефективно ідентифікує більшість випадків летальності при низькій кількості хибнонегативних результатів.

Площа під AUC-кривою становить 0,94, що свідчить про ефективну стратифікацію ризику летального наслідку при нРД. Крива ROC ефективно розрізняє випадки з високим ризиком летальності, що може бути корисним для клінічного прийняття рішень, наприклад, для раннього втручання у дітей з такими факторами ризику.

Достовірність даної моделі підтверджено за допомогою калібрувального графіку (додаток В, рис. 4) з використанням тесту Хосмера-Лемешоу ($\chi^2=3,51$; $df=8$; $p=0,9$). Причому, серед 62 пацієнтів середня абсолютна похибка оцінки ймовірності летального результату становила 0,05.

Виходячи із високої частоти причинно значущої ролі інфекційного запалення у розвитку нРД у дітей в неонатальному віці, видавалося доцільним визначити

прогностичну роль інфекції у розвитку синдрому респіраторних порушень в обстежених дітей. На рис. 5.5. наведено ROC-крива для моделі розвитку нРД, спричиненого інфекційно-запальним процесом у дітей.

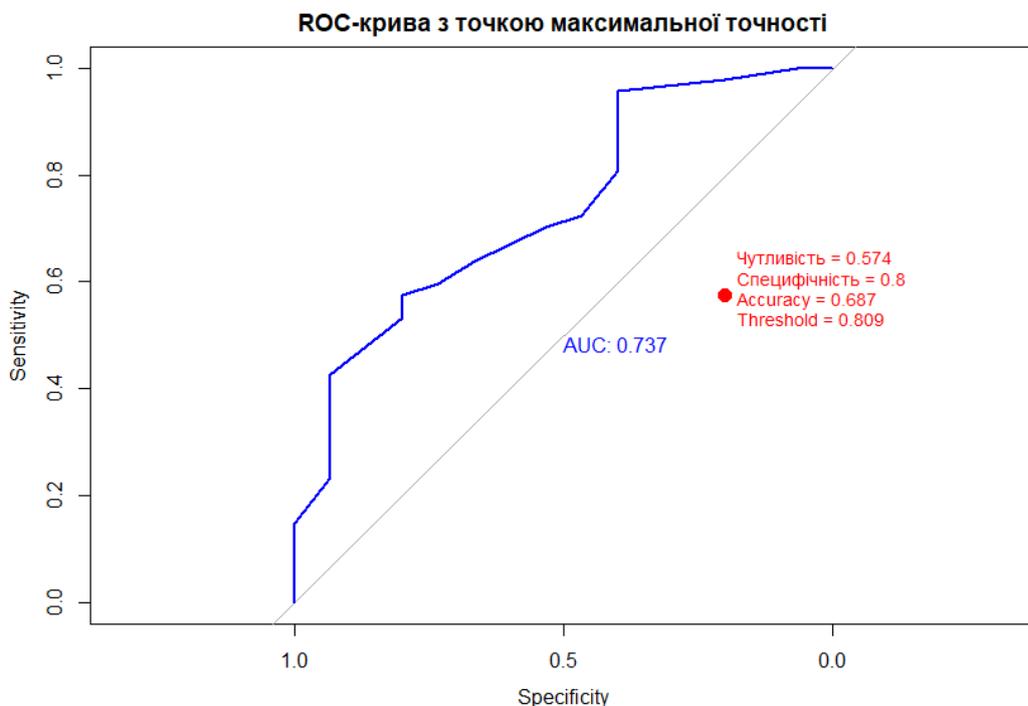


Рис. 5.5 ROC-крива моделі респіраторного дистресу спричиненого інфекційно-запальним процесом у дітей клінічних груп порівняння

Дана модель вірно розрізняє новонароджених із інфекційним запаленням і без нього приблизно у 73,7% випадків. Це підтверджується помірною чутливістю створеної моделі (57,0%) та специфічністю – 80,0%. Максимальна точність моделі становить 68,7% при оптимальному порозі класифікації 0,81.

Достовірність даної моделі підтверджено за допомогою калібрувального графіку (Додаток В, рис.5) з використанням тесту Хосмера-Лемешоу ($\chi^2=10,16$; $df=8$; $p=0,9$). В 90% випадків відхилення прогнозованих ймовірностей не перевищувало 0,132. Виходячи з отриманих даних, очевидним вважали прогностичні розбіжності у новонароджених із нРД, що, на нашу думку, підтверджувало наявність фенотипової неоднорідності у даній когорті хворих.

Для стратифікації окремих фенотипів респіраторного дистресу у 61 новонародженого проведено кластерний аналіз за методом К-середніх результатів

до якого включено 37 змінних, які включали епідеміологічні, клінічні та параклінічні характеристики. Проведений аналіз показав, що для групування цих хворих оптимальна кількість кластерів становить 4, які дозволять розробити персоналізовані стратегії лікування для груп новонароджених із різними профілями ризику летальності, тяжкого та/або ускладненого перебігу респіраторного дистресу.

У додатку Г наведені результати кластерного аналізу проведеного для стратифікації фенотипів респіраторного дистресу у новонароджених.

До складу I кластеру (n=5) увійшли 5 новонароджених хлопчиків із діагнозом вродженої пневмонії на тлі вроджених вад розвитку при поступленні до ВІТН. Всі діти народжувалися шляхом фізіологічних пологів. Ці пацієнти вирізнялися ознаками переносності, а їх матері мали соматичні захворювання при середньому віці – 28 років. Клінічний стан хворих I кластеру вирізнявся наявністю судом, втяжінь поступливих ділянок грудної клітки та тахіпное, проте показники сатурації були найвищими серед усіх кластерних груп. Стан серцево-судинної системи у цих дітей характеризувався відносною стабільністю із незначним зниженням середнього артеріального тиску, відсутністю симптому «білої плями» із збереженим діурезом. Параклінічними ознаками I кластеру були: лейкоцитоз з помірним підвищенням лейкоцитарного індексу, помірно знижена абсолютна кількість тромбоцитів, низький гематокрит, схильність до гіпернатріємії, а газовий склад крові та показники кислотно-лужної рівноваги свідчили про переважання алкалозу, мінімальну гіперкарбію. Ці пацієнти отримували найбільшу частку кисню у вдихуваній суміші при помірному збільшенні тривалості позитивного тиску на вдиху. Важливо, що летальних наслідків у дітей даного кластеру не траплялося.

На відміну від I кластеру до складу представників II кластерної групи (n=21) увійшли новонароджені із меншим гестаційним віком, третина з яких була представлена дівчатками, діагноз вродженої пневмонії мали 66,6% хворих, хоча про наявність неонатального сепсису свідчив ряд ознак, пов'язаних та не пов'язаних з респіраторними порушеннями, зокрема у цих дітей не мали місце

вроджені вади розвитку, материнські чинники характеризувалися меншим віком породіль та наявністю кесарського розвитку в третині випадків, та в третині матерів визначались соматичні захворювання. Первинна кардіопульмональна реанімаційна допомога надавалася при народженні кожній третій дитині даного кластеру. При надходженні до ВІТН вони вирізнялися нижчими, ніж у I кластері, показниками сатурації, проте без ознак тахіпноє та ціанозу, але за наявності ознак напружень дихальної мускулатури. Про залучення до патологічного процесу серцево-судинної системи у новонароджених даного кластеру свідчила наявність симптому «білої плями» у кожному третьому випадку та помірно знижені показники САТ із найнижчим показниками добового діурезу серед усіх кластерних груп. Лабораторні показники цих пацієнтів вирізнялися схильністю до панцитопенічної відповіді на інфекційно-запальний процес у вигляді відсутності лейкоцитозу проте із виразним зсувом формули ліворуч та наявністю тромбоцитопенії та поміним згущенням крові. При відносно низькому рівні pCO_2 у цих дітей зберігалась схильність до алкалозу, але порівняно до інших кластерів FiO_2 був найнижчим, як і тривалість подачі позитивного тиску на вдосі, при цьому РІ у кожної третьої дитини перевищував 150 у.о. Показники іонограми знаходились в межах референтних значень, летальності в даній групі не траплялося.

III кластер пацієнтів неонатального віку в кожному четвертому випадків був представлений дівчинкою, та з такою ж частотою ці немовлята страждали на вроджену пневмонію. У 50% хворих реєструвався судомний синдром, гестаційний вік досягав 36 тижнів гестації, а середній вік матерів становив 32,25 року. Летальність в цій групі становила 25%, а на загал - 4 дитини (6,5%). Кожна друга жінка мала соматичні та інфекційні захворювання в анамнезі. Народжувалися ці діти шляхом кесарського розтину та кожне друге немовля отримувало реанімаційну підтримку при народженні. При поступленні до стаціонару рівень SaO_2 був найнижчим, а відсотковий вміст кисню у вдихуваній суміші (FiO_2) – найвищим із максимальною тривалістю подачі позитивного тиску на вдиху. Нестабільність гемодинаміки у цих хворих проявлялося збереження задовільного САТ при наявності позитивного симптому «білої плями» у кожного другого

хворого. Окрім судомного синдрому у двох третинах випадків у представників III кластеру реєструвались епізоди патологічного апное та втяжіння поступливих ділянок грудної клітки, а у кожного другого – тахіпное та ціаноз. Всі діти вирізнялись низьким показником респіраторного індексу та тяжкою дихальною недостатністю. В лабораторних маркерах визначався помірний лейкоцитоз без виразного зсуву формули ліворуч, найнижчий показник гематокриту серед усіх кластерів, тенденція до ацидозу та гіперкаліємії, найвищі показники $p\text{CO}_2$ у периферичній крові (58,6%). Насамкінець слід зауважити, що всі летальні випадки траплялися лише у даному кластері хворих.

Третина пацієнтів IV кластеру була представлена дівчатками, у всіх хворих визначався судомний синдром, спричинений наявністю вродженої пневмонії та вроджених вад розвитку у кожному третьому випадку. Середній гестаційний вік становив – 33 тижні, а вік матерів був найменшим – 26,3 роки, при чому всі матері мали соматичні та/або інфекційні захворювання в анамнезі. Третина дітей народжувалися шляхом кесарського розтину і така ж кількість потребувала первинної кардіореспіраторної підтримки. При поступленні до стаціонару всі немовлята мали помірне зниження сатурації, отримували найменший відсоток кисню у вдихуваній суміші порівняно до представників інших кластерних груп. У 67% представників траплялися втяжіння поступливих ділянок грудної клітки, а у кожного третього – апное та/або ціаноз. Немовлята дано кластеру демонстрували збереження здатності підтримувати АТ при позитивному симптомі «білої плями» у кожного третього хворого та збереженні діурезу. Інфекційно-запальний процес, який спричинив розвиток гострого респіраторної дистресу у представників IV кластеру характеризувався найбільш виразною тромбоцитопенією, та гемоконцентрацією. Летальності в даному кластері не було.

Таким чином, найбільш вагомими кластерними ознаками, які стратифікують ризик летального наслідку респіраторного дистресу є низький гестаційний вік, народження шляхом кесарського розтину, вища потреба в первинній кардіопульмональній допомозі, старший вік матері, які мали соматичні та/або інфекційні захворювання, виразними ознаками гіпоксії, порушенням гемодинаміки

та респіраторними розладами, що супроводжувалися ознаками тяжкої дихальної недостатності та низькими показниками респіраторного індексу. Параклінічні маркери асоціювали з низькими показниками гематокриту, тенденцією до ацидозу, гіперкаліємії та гіперкарбією.

5.2 Прогностичні моделі перебігу респіраторного дистресу у дітей в постнеонатальному періоді

Як було показано вище, пРД у хворих постнеонатального віку був неоднорідним, а тяжкість визначалася показниками РІ із розподільчою точкою на рівні 250 у.о. Дані пацієнти вирізнялися вторинним характером респіраторних порушень на тлі супутньої інфекційної та неінфекційної патології. Виходячи з цього, створено прогностичні моделі тяжкого перебігу пРД, який потребував застосування штучної вентиляції легень та модель перебігу респіраторних порушень на тлі супутньої патології (рис. 5.6).

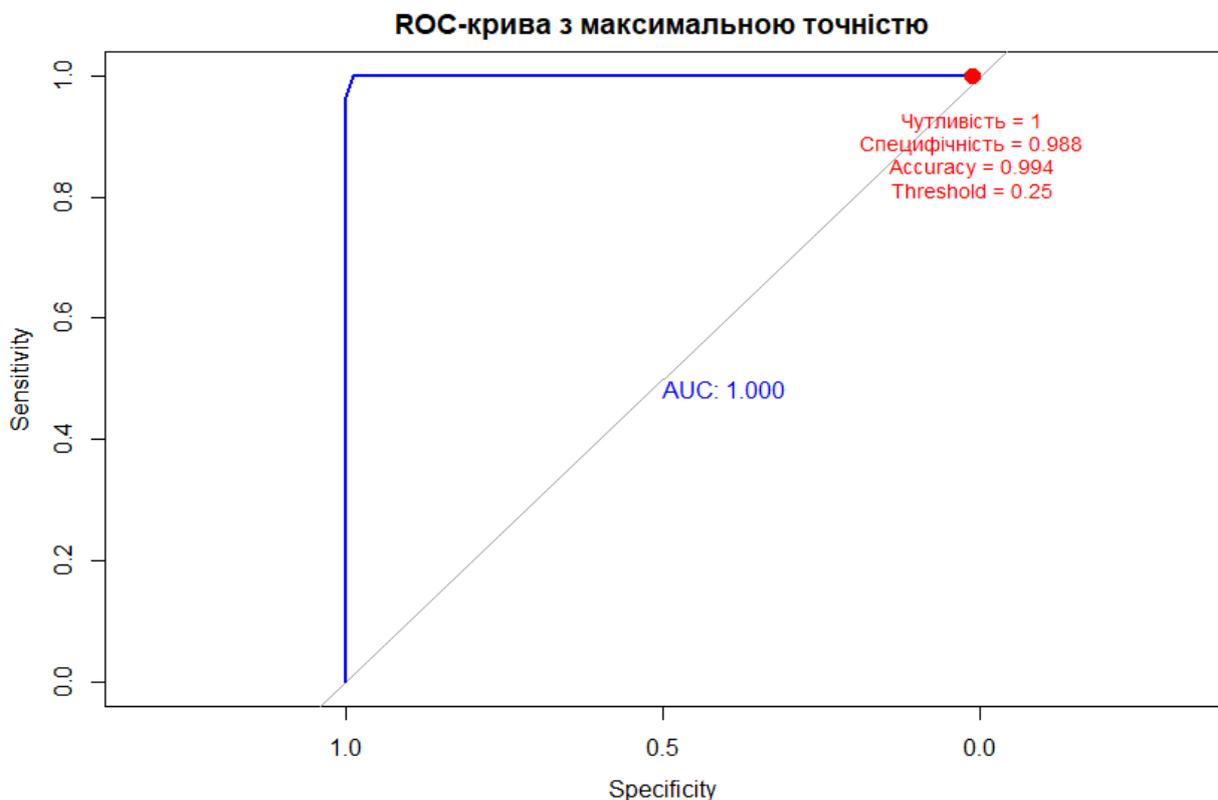


Рис. 5.6. Прогностична ROC-крива моделі тяжкого респіраторного дистресу із потребою ШВЛ у дітей постнеонатального віку

Як видно з наведеного рисунка, модель тяжкого перебігу пРД із потребою в інвазивній ШВЛ вирізняється винятковою точністю ($AUC = 0,9998$) та дозволяє розрізнити дітей, які потребують ШВЛ, від тих, хто не потребує. Особливо клінічну значущість такої моделі підкреслюють її винятково висока чутливість (100%) та специфічність (98,0%). Низький оптимальний поріг класифікації (0,25), що забезпечує високу точність (0,99), свідчить про ефективність її дискримінуючої здатності.

Достовірність моделі підтверджено за допомогою калібрувального графіку (додаток Г, рис.1) з використанням тесту Хосмера-Лемешоу ($\chi^2 \approx 0,00$; $df=1$; $p=1,00$). Точність моделі підтверджується низьким рівнем похибок: середня абсолютна становила 0,019, середня квадратична – 0,00082, а у 90% випадків відхилення не перевищувало 0,056.

З огляду на вторинний характер гострого пРД у дітей в постнеонатальному періоду, що виникав на тлі інфекційної та соматичної патології, а саме у 23,5% дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, у 30,7% хворих на гідроцефалію, у 73,1% дітей із судомним синдромом та у 61,5% дітей з іншими вродженими вадами розвитку 61,5%, у 23,1% дітей з мультисистемним запальним синдромом та у 42,3% хворих із поліорганною недостатністю, нами було створено прогностичну модель тяжких респіраторних порушень у дітей постнеонатального віку із супутніми захворюваннями (рис. 5.7).

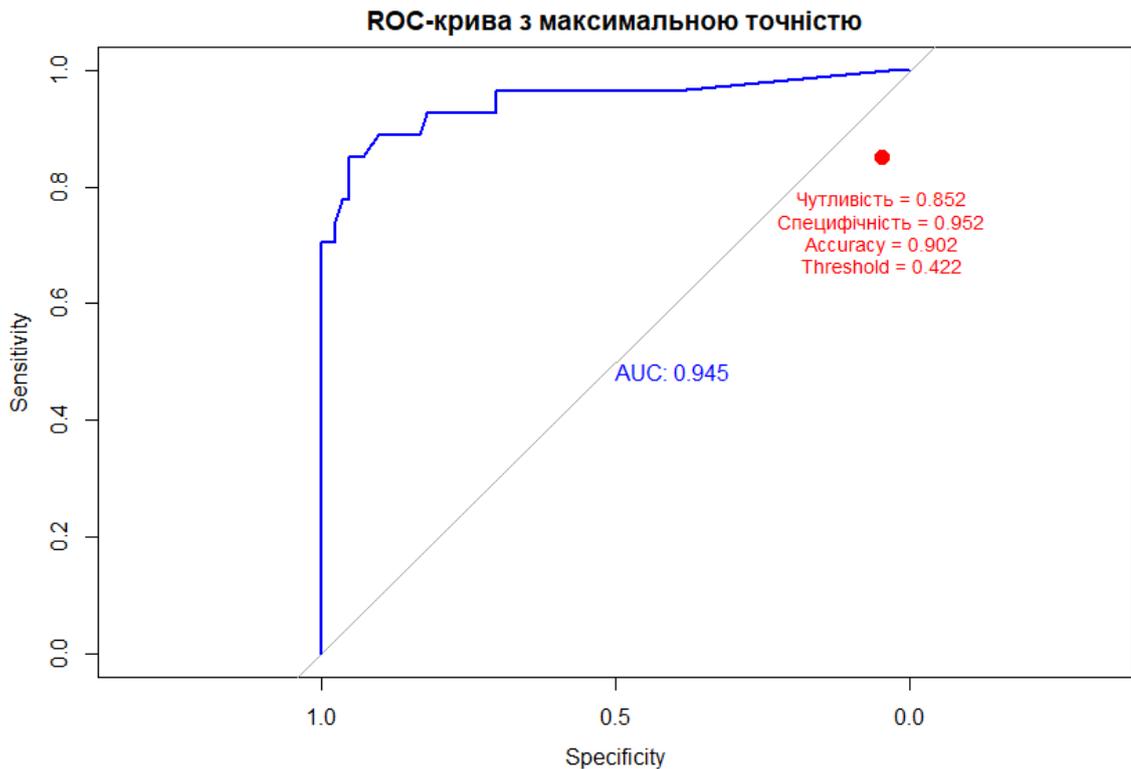


Рис. 5.7 Прогностична ROC-крива тяжких респіраторних порушень у дітей постнеонатального віку із супутніми захворюваннями

Площа під ROC-кривою моделі 0,9451, чутливість – 0,85, специфічність – 0,95 що свідчить про високу точність моделі при низькому оптимальному порозі (0,42), яка ефективно розрізняє дітей із респіраторними порушеннями від тих, у кого їх немає. Для моделі змінними виступали: ГПЕ, судоми, гідроцефалія, затримка статичного розвитку, стать дітей, ДЦП, ВВР (вроджені вади розвитку), ПОН (перинатальне ураження нервової системи), запальний синдром (лейкоцитарний індекс), ДН III ступеня.

Достовірність даної моделі підтверджено за допомогою калібрувального графіку (додаток Г, рис. 2) із використанням тесту Хосмера-Лемешоу ($\chi^2=2,93$; $df=5$; $p=0,71$). У більшості випадків (90%) відхилення прогнозу не перевищувало 0,076, що підтверджує стабільність і достатню точність моделі.

Враховуючи те, що в когорті хворих постнеонатального віку летальність становила 4,5% випадків, представлялося доцільним було створити прогностичну модель у вигляді ROC-кривої ризику летальності при ПРД (рис. 5.8).

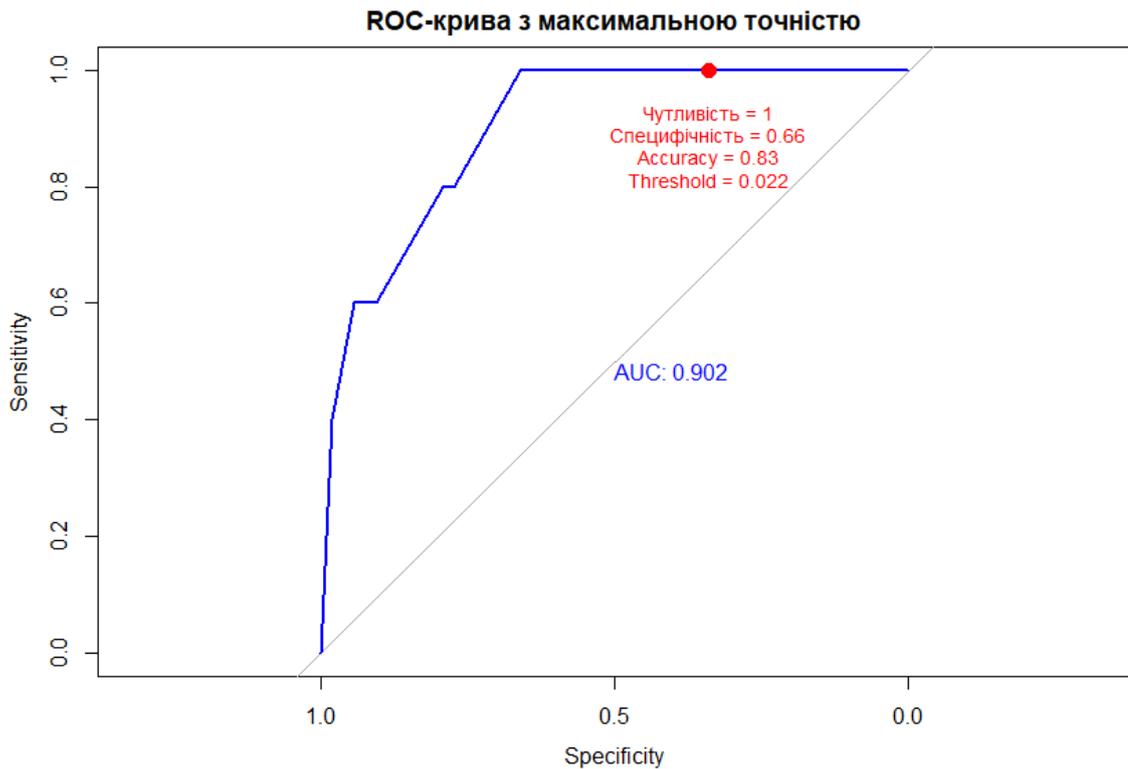


Рис. 5.8 ROC-крива моделі прогнозу летальності у хворих на респіраторний дистрес у віці старше 1 міс

Як видно з наведеного рисунку, площа під кривою становить 0,9019, що вказує на відмінну дискримінаційну здатність моделі, яка у 90,2% випадків правильно розрізняє дітей, які мають ризик летального наслідку ПРД, від тих дітей, в котрих його немає. Чутливість моделі дорівнює 1,0 при специфічності – 0,66. Низький поріг класифікації (0,02) при високій точності (0,83) вказує на оптимальну здатність моделі вірно прогнозувати можливість летального наслідку.

Змінними в даній моделі виступали: значення сатурації, $PI \leq 250$, $SAT < 50$, чоловіча стать, тяжкість стану при поступленні та застосування ШВЛ.

Достовірність даної моделі підтверджено за допомогою калібрувального графіку (додаток Г, рис. 3) із використанням тесту Хосмера-Лемешоу (χ^2 1,21; $df=5$; $p=0,94$). У 90% випадків прогнозовані ймовірності відхилялися від фактичних значень не більше ніж на 0,05.

З урахуванням того, що кожна п'ята дитина (19,8%) когорти хворих постнеонатального віку відносилась до грудного періоду дитячого віку, можна

було припустити вагомий внесок материнських чинників у розвиток ПРД немовлят (рис. 5.9.).

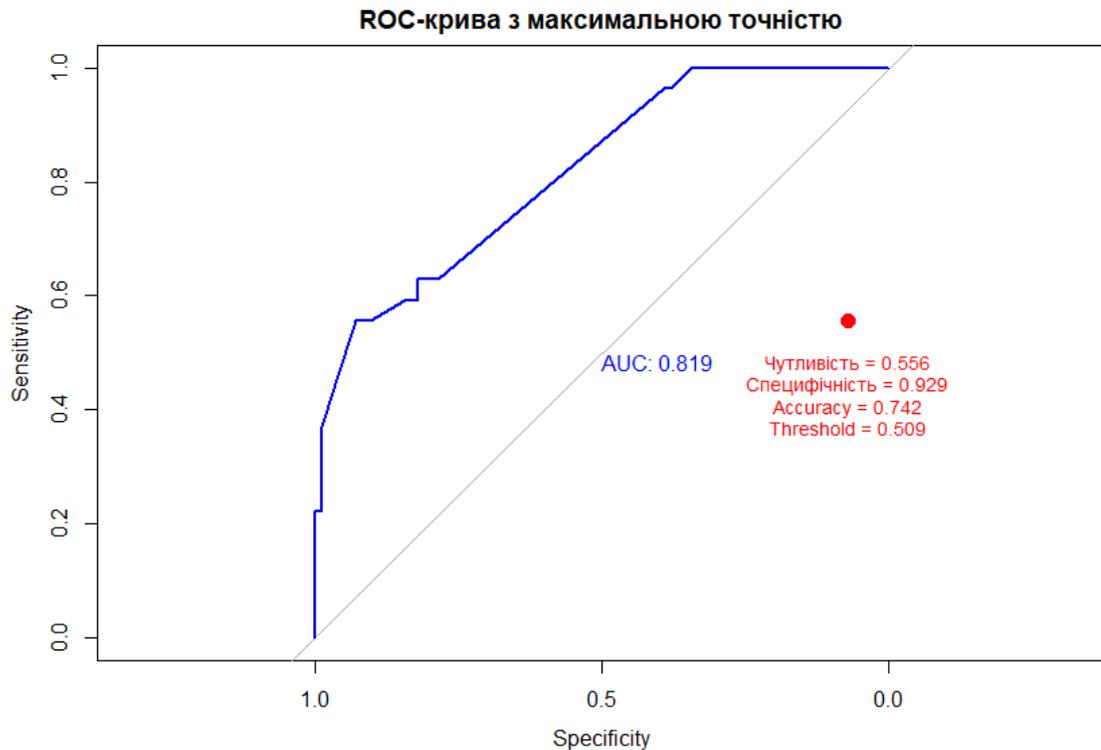


Рис. 5.9 ROC-крива прогнозування впливу материнських чинників на тяжкий перебіг респіраторного дистресу у дітей постнеонатального віку

Характеристиками даної прогностичної моделі є помірна її чутливість (56,0%). Висока специфічність (93,0%), а $AUC=0,82$ свідчить, що модель у 82% випадків правильно розрізняє дітей із $PI \leq 250$ у.о. від тих, у кого $PI > 250$. Максимальна точність моделі – 74,2% досягалась оптимальним порогом класифікації 0,5.

Достовірність даної моделі підтверджено за допомогою калібрувального графіку (додаток Г, рис. 4) та використанням тесту Хосмера-Лемешоу ($\chi^2=4,96$; $df=4$; $p=0,29$). Середня абсолютна похибка моделі становила 0,044, середньоквадратична – 0,00276, причому у 90% випадків відхилення прогнозу від факту не перевищувало 0,06.

Як і в когорті новонароджених із нРД, так і в пацієнтів постнеонатального віку, інфекційні чинники почасти були підґрунтям розвитку тяжких респіраторних

порушень. Виходячи з цього, представлялося доцільним створити ROC-аналіз для моделі розвитку пРД дітей постнеонатального віку, спричиненого інфекційно-запальним процесом (рис. 5.10)

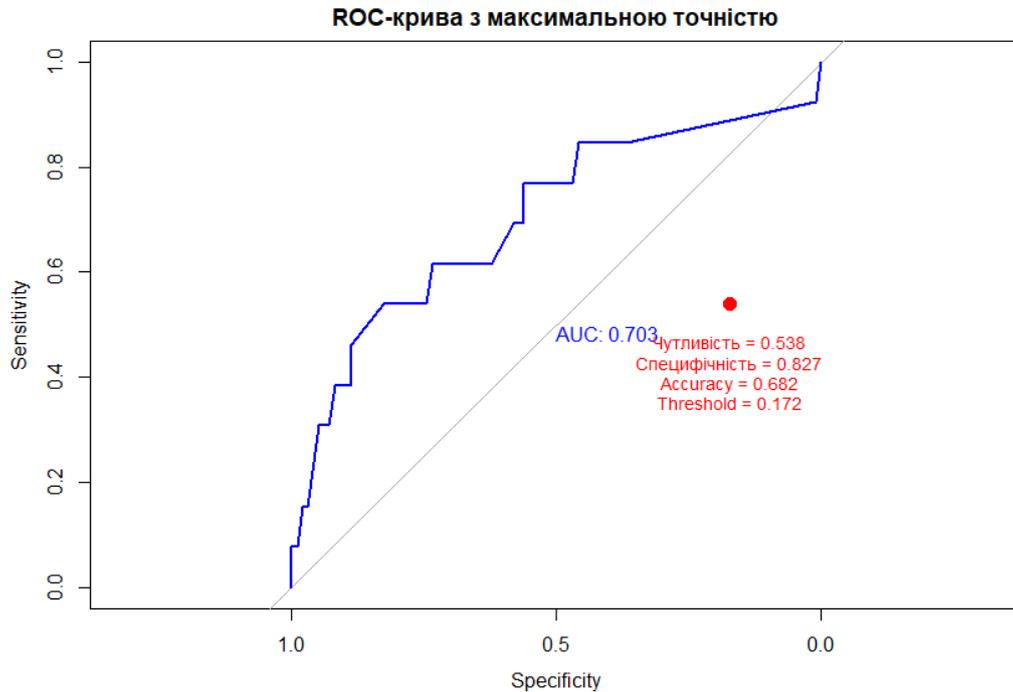


Рис. 5.10 ROC-крива для моделі розвитку респіраторного дистресу дітей постнеонатального віку, спричиненого інфекційно-запальним процесом

AUC дорівнювала 0,7025, що відображає задовільну прогностичну здатність моделі для визначення ймовірності виникнення пРД у дітей із інфекційною патологією. У прогнозуванні тяжкого пРД, який спричинений інфекційним запаленням, дана модель не вирізняється високою чутливістю (54,0%), проте володіє помірною специфічністю (83,0%), що свідчить про значну кількість хибнонегативних результатів. При цьому максимальна точність моделі становила 68,2% при значно низькому оптимальному значенні порогу – 0,17. Змінними виступали: $PI > 250$ у.о., лихоманка, сепсис, позитивний симптом «білої плями» > 4 сек, наявні соматичні захворювання матері та $AcAT > 42,7$ ОД/л.

Достовірність моделі підтверджено за допомогою калібрувального графіку (додаток Г, рис. 5) із використанням тесту Хосмера-Лемешоу ($\chi^2=3,44$; $df=6$; $p=0,75$). У 90% випадків відхилення прогнозу від фактичних даних не

перевищувало 0,047 з середньою абсолютною похибкою моделі – 0,035, а середньоквадратичною – 0,00142.

Проведений кластерний аналіз результатів комплексного клініко-параклінічного обстеження хворих постнеонатального віку із ПРД продемонстрував наявність певних розбіжностей в окремих субгрупах дітей, які сформували 4 основні кластера та відображали фенотипову неоднорідність створеної когорти хворих. Результати кластеризації наведені у додатку Д.

До складу I кластеру увійшли хлопчики, які страждали на дитячий церебральний параліч та/або вроджені вади розвитку, що супроводжувалися судомами. Генералізований інфекційно-запальний процес відмічався у кожній другій дитині. Всі пацієнти народилися доношеними шляхом кесарського розтину у відносно задовільному стані від матерів з відносно меншим віком без інфекційно-запальних захворювань органів малого тазу, проте, із соматичною патологією у всіх породіль. При поступленні до ВАІТ пацієнти даного кластеру вирізнялися доволі низькими показниками сатурації кисню, відсутністю лихоманки та тенденцією до підвищеного FiO_2 , що сприяло низьким показникам PI . У половини пацієнтів встановлено позагоспітальну пневмонію при залученні до патологічного процесу серцево-судинної системи, низьким середнім артеріальним тиском та виразним симптомом «білої плями». У половини хворих визначався ціаноз при поступленні, виразні ознаки дихальної недостатності при збереженому діурезі. Із результатів додаткових методів обстеження звертали увагу відносно помірний лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули ліворуч і підвищенням лейкоцитарного індексу, низький гематокрит, гіпокаліємія, а в газовому складі крові тенденція до гіперкарбії. Всі діти вижили.

II кластер сформували виключно дівчата, які мали найнижчий гестаційний вік при народженні, мали вроджені вади розвитку та органічні нервово-м'язові порушення, проте без судомного синдрому. Діти народилися від матерів відносно старшого віку із соматичними захворюваннями, пологорозрішення в яких проводили шляхом кесарського розтину. Ці хворі не мали ознак генералізованого інфекційно-запального процесу, але при поступленні в них відзначалися найнижчі

показники сатурації і найвищі показники FiO_2 серед усіх кластерів. Гіпоксемічні процеси переважали над гіперкарбією та рівень pCO_2 при поступленні був найнижчим. При задовільному тиску та відсутності симптому «білої плями» ці діти мали найнижчий об'єм погодинного діурезу. Тяжка дихальна недостатність не асоціювала із інфекційною патологією та ураженням легеневої паренхіми. Лейкоцитоз в крові був помірним із найнижчими показниками зсуву лейкоцитарної формули ліворуч (лейкоцитарний індекс). Відмічалися значне зниження гематокриту, гіпонатріємія і виразний метаболічний ацидоз при тромбоцитопенії і нормокаліємії, констеляція зазначених клінічних та параклінічних ознак асоціювала із летальністю, оскільки ці пацієнти попри призначене лікування померли внаслідок розвитку незворотних змін.

Пацієнти III кластеру по багатьох клінічних ознаках співпадали з дітьми, які увійшли до складу I кластеру, але принципові відмінності торкалися ролі інфекційного запалення у розвитку ПРД. Зокрема, це були хлопчики із органічними ураженнями центральної нервової системи та судомами, наявністю вроджених вад розвитку, які народилися доношеними, шляхом кесарського розтину, від відносно молодших за віком матерів із соматичними захворюваннями. На відміну від попередніх кластерів, ці діти лихоманили при поступленні, однак мали найкращі показники сатурації периферичної крові киснем, добре тримали тиск, не мали ознак централізації і симптому «білої плями», зберігали оптимальний погодинний діурез. ПРД контролювався доволі високим відсотковим вмістом кисню у вдихуваній суміші та відносно задовільними показниками pCO_2 . Ці діти вирізнялися гіперлейкоцитозом зі зсувом лейкоцитарної формули ліворуч, тромбоцитозом та високим гематокритом. Всі пацієнти вижили.

IV кластер сформували хлопчики, які мали вроджені вади розвитку та/або ДЦП лише в половині випадків, проте кожна друга дитина хворіла на позагоспітальну пневмонію. Ці пацієнти мали судоми при поступленні, кожний другий хворий лихоманив. Діти народилися доношеними у матерів відносно старшого віку, кожна друга дитина отримувала кардіореспіраторну допомогу при народженні. Народилися діти шляхом кесарського розтину від матерів із

соматичною патологією. При поступленні сатурація даних пацієнтів була задовільною, а відсоткова частка кисню у вдихуваній суміші – найменшою. Серцево-судинна система до патологічного процесу залучалася таким чином, що середній артеріальний тиск був найнижчим за відсутності централізації при збереженому діурезі. Із лабораторних маркерів звертали на себе увагу виразний тромбоцитоз, низький гематокрит, ознаки метаболічного ацидозу та гіпокаліємія.

Таким чином, когорта пацієнтів постнеонатального віку об'єднувалась в окремі фенотипи, серед яких найтяжчим був II фенотип із 100% летальністю, а найлегший – III. I і IV нагадували один одного, але скоріше за все ПРД в першому випадку був зумовлений органічною патологією ЦНС, а в другому – позагоспітальною (COVID?) пневмонією.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних друкованих працях:

1. **Teslitskyi O, Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Khodorovsky V, Shchudrova T.** Analysis of clinical and paraclinical findings in children with community-acquired pneumonia and comorbid chronic tonsillitis. *Здоров'я дитини.* 2023;18(2):88-93. doi: [10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567](https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567)

2. **Теслицький ОК,** Колоскова ОК, Білоус ТМ, Тарнавська СІ, Крецу НМ, Козьма ОМ. Особливості дихальної недостатності у передчасно народжених немовлят, хворих на неонатальний сепсис. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2024;12(1):30-40. doi: [10.21272/eumj.2024;12\(1\):30-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):30-40)

3. Колоскова ОК, **Теслицькій ОК,** Крецу НМ, Тарнавська СІ, Власова ОВ, Колюбакіна ЛВ. Неонатальний сепсис крізь призму кесарського розтину. *Здоров'я дитини.* 2025;20(3):197-203. doi: [10.22141/2224-0551.20.3.2025.1829](https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.3.2025.1829)

4. **Теслицький ОК.** Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому дистресі новонароджених. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2025;4:42-6. doi: [10.15574/SP.2025.4\(148\).4246](https://doi.org/10.15574/SP.2025.4(148).4246)

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційне дослідження присвячене особливостям перебігу респіраторного дистресу у дітей різного віку, що спричинений різноманітними респіраторними та нереспіраторними захворюваннями і супроводжується клініко-лабораторними ознаками дихальної недостатності різного ступеня тяжкості.

Респіраторний дистрес – симптомокомплекс, що описує прояви дихальної недостатності зумовленої різними причинами, серед яких інфекційно-запальні і неінфекційні захворювання, такі як сепсис, пневмонія, бронхіоліт, перинатальні ушкодження бронхолегеневої системи, вроджені вади розвитку тощо.

Актуальність дослідження пов'язана з широким етіологічним спектром респіраторного дистресу, фенотиповою неоднорідністю варіантів його перебігу та високим ризиком несприятливих наслідків. Виходячи з удосконаленого та адаптованого визначення пРД [103, 126] та рекомендації Другої Консенсусної конференції дитячих гострих травм легень (PALICC-II), а також на підставі того, що останніми роками значно розширено обсяг знань стосовно пРД, запропоновано нові концепції патофізіології [73, 79, 161], нами сформовано робочу гіпотезу дослідження. Робоча гіпотеза полягала в уявленні про те, що на підставі клініко-лабораторних результатів обстеження хворих різного віку із ознаками нРД та пРД можа вирізнити окремі фенотипи перебігу даного життєнебезпечного симптомокомплексу в різних вікових групах дітей, створивши окремі кластери захворювання, що дозволить оптимізувати прогноз на підставі формування груп підвищеного ризику.

Метою дослідження було удосконалити діагностику та прогнозування респіраторного дистресу у дітей різного віку на підставі всебічного аналізу результатів комплексного клініко-параклінічного моніторингу, шляхом визначення фенотипової неоднорідності та груп підвищеного ризику несприятливого прогнозу.

Для досягнення мети роботи були сформовані завдання, а саме:

1. Дослідити клінічні, лабораторні та інструментальні особливості перебігу неонатального гострого дистресу.
2. Визначити групи ризику серед новонароджених щодо несприятливого прогнозу перебігу гострого дистресу.
3. Здійснити комплексне клініко-лабораторне обстеження хворих у постнеонатальному періоді життя із гострим респіраторним дистресом різної етіології.
4. Встановити критерії несприятливого прогнозу перебігу педіатричного респіраторного дистресу з урахуванням результатів кластеризації хворих.
5. На підставі результатів клініко-епідеміологічного аналізу отриманих результатів створити прогностичні моделі педіатричного респіраторного дистресу у дітей різних вікових періодів життя.

Для досягнення мети було обстежено 174 дитини різного віку, які отримували стаціонарну допомогу в умовах відділень інтенсивної терапії. Загальну когорту розподіляли залежно від особливостей підтримувальної терапії на основну групу (128 дітей, 73,56%), які отримували кисневу терапію, а до групи контролю увійшла решта, 46 дітей (26,44%), без ознак ПРД, без кисневої підтримки, але з відповідними загально-клінічними показниками. Середній вік хворих основної групи становив $2,7 \pm 0,4$; $\text{min-max} = 0,01 - 16,0$ року, а представників контрольної групи – $9,5 \pm 0,8$ року ($\text{min-max} = 0,01 - 17,0$ року). Виходячи з етіологічної неоднорідності РД у дітей різного віку, на що вказують проаналізована нами література, обстежену когорту розподілили на 2 кластери, з яких кластер А сформували 62 доношених новонароджених (середній вік – $7,4 \pm 1,6$ доби; $\text{min-max} = 1 - 32$) із ознаками нРД, а кластер В – 66 хворих постнеонатального віку (середній вік – $7,1 \pm 0,5$ років; $\text{min-max} = 0,1 - 17$) [97, 113]. Залежно від середньогрупових показників респіраторного індексу (PI; $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$), кожний віковий кластер розподілявся на дві групи порівняння. Так, неонатальний кластер А складався з групи Ia – немовлята, які мали значення PI менше 150 у.о., та групи IIa – це новонароджені із $\text{PI} > 150$ у.о. Постнеонатальний кластер В розподілявся на групу Ib – хворі зі значеннями $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ менше 250 у.о., та групу IIb – хворі зі значеннями $\text{PI} > 250$ ум.од.

Для верифікації діагнозу використовували дані рентгенографії та ультразвукового дослідження легень, які в нашому дослідженні володіли чутливістю 94,74% та специфічністю 59,35%. Передбачувана цінність негативного результату становила 98,92%, що дозволяло з найвищим рівнем точності встановлювати діагноз, а передбачувана цінність позитивного результату досягала лише 22,22%. За основними клінічними показниками в групах порівняння статистично значущих відмінностей не встановлено, проте порівняно до контрольної групи спостерігалось переважання новонароджених серед представників основної групи. Виходячи з цього, з урахуванням вікових характеристик порівняльний аналіз з групою контролю здійснювали для хворих кластеру В.

Респіраторна підтримка хворим основної групи в третині випадків (33,3%) була зумовлена розвитком пневмонії, що збігалось з даними групи контролю (34,8%). Як і в опрацьованих даних, в нашому дослідженні генералізований інфекційно-запальний процес вдвічі частіше викликав розвиток респіраторного дистресу, як у загальній когорті хворих (13,22%), у новонароджених кластеру А (12,7%), хворих кластеру В (13,3%) порівняно до представників контрольної групи (6,6%) [12, 33, 51, 113]. Звертала на себе увагу етіологічна роль гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у розвитку нРД, оскільки у новонароджених кластеру А ця патологія реєструвалася у 27,0%, а кластеру В – лише у 1,8% спостережень ($p < 0,05$). Таким чином, нозологічна структура ГРД у дітей різного віку підтверджувала етіологічне різноманіття захворювань і станів, які здатні супроводжуватися розвитком тяжкої дихальної недостатності, що неодноразово підкреслюють науковці в інших роботах [68, 90, 98, 141].

За основними клінічними характеристиками групи всередині вікових кластерів в цілому збігалися, так само як і етіологія нРД та пРД [44, 54, 84]. Разом із тим, серед представників кластеру А найнижчі показники респіраторного індексу асоціювали із пневмонією, гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, що відображала поліетіологічність нРД. Аналогічна тенденція спостерігалася і стосовно нозологічних форм, які спричинили розвиток пРД у дітей

постнеонатального віку, які сформували кластер В. Так, серед основних нозологічних форм у цих хворих переважала пневмонія (38,4%), гострий вірусний бронхіоліт (19,2%) та органічна неврологічна патологія (19,2%).

Комплексне обстеження пацієнтів в умовах відділення інтенсивної терапії здійснювалося відповідно до нозологічних форм, які спричинили розвиток РД і передбачало лабораторне (загальноклінічне, біохімічне, визначення показників газового складу та кислотно-лужної рівноваги периферичної крові, в тому числі – розрахунок показників значень середнього артеріального тиску, розрахунок респіраторного індексу) та інструментальне дослідження (пульсоксиметрія, рентгенографія органів грудної клітки, ультрозвукове дослідження легень).

В роботі показано, що акушерсько-гінекологічний анамнез матерів новонароджених, які мали критично тяжкий перебіг нРД, вирізнявся наявністю гінекологічних захворювань у 22,4% жінок та соматичною патологією у 48,9% матерів, що достовірно переважало над аналогічними показниками в Па групі. Отже, соматичні захворювання матері підвищували ризик тяжкого перебігу нРД їх новонароджених дітей: АР – 24,9%, ВР – 1,6 (95%ДІ:1,1-2,4) при СШ – 2,8 (95%ДІ:1,5-5,0), а гінекологічні захворювання вагітності: АР – 30,9%, ВР – 1,7 (95%ДІ:0,8-3,7) при СШ – 3,9 (95%ДІ:1,6-9,6). Серед вагомих материнських чинників ризику тяжкого нРД у дітей Іа групи визначалися наступні: невиношування попередньої вагітності (32,6%), загроза передчасних пологів (44,9%), пологи шляхом кесарського розтину (48,9%), дистрес плода (30,6%). На противагу цьому, такі акушерські фактори ризику, як дистрес плода (13,9%) та загроза викидня (11,6%) достовірно рідше визначалися у матерів новонароджених Па клінічної групи. Таким чином, внутрішньоутробний дистрес плода асоціював із ризиком тяжкого нРД у новонароджених: АР – 24,1%, ВР – 1,5 (95%ДІ:0,9-2,7) при СШ – 2,7 (95%ДІ:1,3-5,5), а вказівки на загрозу викидня: АР – 40,9%, ВР – 2,1 (95%ДІ:1,2-3,7) при СШ – 6,1 (95%ДІ:2,9-12,7). Серед соматичної патології у матерів новонароджених Іа групи звертало на себе увагу триразове переважання частоти виявлення полідефіцитної анемії, порівняно із аналогічними показниками у матерів дітей Па групи, що разом із тим, незначно підвищувало ризик тяжкого

перебігу нРД у новонароджених: АР – 27,9%, ВР – 1,6 (95%ДІ:0,6-4,3) при СШ –3,4 (95%ДІ:1,1-9,9).

Частота надання початкової реанімаційної та післяреанімаційної допомоги через необхідність стабілізації стану та протезування функції життєвоважливих органів у Іа групі сягала 29,4% та тільки у 16,7% у Іа групі порівняння ($p < 0,05$). Проте, необхідність в інотропній підтримці асоціювала із достовірним ризиком тяжкого перебігу нРД: АР – 31,4%, ВР – 1,9 (95%ДІ:1,4-2,6) при СШ – 3,7 (95%ДІ:2,0-6,6). Потреба у респіраторній підтримці у пологодопоміжних закладах збігалася, а її частота становила 94,2% у Іа групі та 87,5% у Іа групах ($p > 0,05$).

З однаковою частотою представники груп порівняння отримували антибактеріальну терапію, при дворазовому переважанні застосування аміноглікозидів та цефалоспоринов у новонароджених Іа групи. Характер антибактеріальної терапії, яка призначалась новонародженим в умовах пологодопоміжного закладу відображав більшу ймовірність інфекційно-запального процесу в новонароджених Іа групи із переважанням стартового призначення бета-лактамів із аміноглікозидами. Показники клініко-епідеміологічного ризику низького РІ на тлі нРД у новонароджених Іа групи відносно Іа групи для даного фактору були наступними: АР – 17,2%, ВР – 1,4 (95%ДІ:0,9-2,1) при СШ – 2,0 (95%ДІ:1,1-3,7). Це давало підставу припустити можливість інфекційного фенотипу нРД у 38,8% новонароджених Іа групи та у 24,0% немовлят Іа клінічної групи.

В умовах ВАІТ усі пацієнти Іа групи розцінювалися, як критично важкі хворі, знаходилися на зондовому харчуванні, та попри респіраторну підтримку, в кожному другому випадку демонстрували патологічні апное (50,0%), у кожному п'ятому – тахіпное (22,2%), а в кожному третьому – ретракції грудної клітки (30,6%), напруження крил носа (30,6%) та ціаноз (33,3%) [45, 61, 121]. Наведені клінічні ознаки нРД, за винятком тахіпное, статистично достовірно рідше реєструвалися у Іа групі. За наявності наведених клінічних маркерів нРД, зростав для патологічного апное: АР – 44,4%, ВР – 2,2 (95%ДІ: 1,3-3,9) при СШ – 7,3 (95%ДІ: 3,6-15,1). При цьому, патологічне апное у новонароджених Іа групи

порівняно до немовлят Па групи асоціювало із ризиком пневмонії: АР – 36,3%, ВР – 1,8 (95%ДІ: 0,9-3,8) при СШ – 5,1 (95%ДІ:2,2-11,7), володіла, як тест, високою специфічністю – 92,0% (95%ДІ: 84,8-96,5), як клінічний маркер верифікації запалення легеневої паренхіми. При цьому недостатня чутливість клінічного тесту (ЧТ – 30,6 (95%ДІ:21,7 – 40,6) обмежувала можливість використання апное як самостійного маркера в діагностиці пневмонії, хоча її наявність за позитивного результату даного клінічного тесту зростала на 29,3%.

Разом із тим, наявність пневмонії у дітей із $PI < 150$ у.о. асоціювала із збереженням тахіпное, як і в роботах авторів Summers С. та de Benedictis FM: АР – 26,1%, ВР – 1,6 (95%ДІ: 0,8-2,9) при СШ – 2,9 (95%ДІ:1,4-6,3), при специфічності даного клінічного маркера – 88% (95%ДІ:79,9 – 93,6) та чутливості тесту – 29,0 (95%ДІ: 20,4 – 38,9) [21, 40, 49, 56, 71]. Таким чином, порушення ритму дихання у хворих неонатального віку з ознаками нРД, які полягають в апное та тривалому тахіпное, самостійно недоцільно використовувати для діагностики пневмонічного процесу, хоча специфічність цих біомаркерів дозволяє використовувати їх для верифікації запалення легеневої паренхіми. Це дозволяє своєчасно призначити етіотропну терапію та вирізнити інфекційно-запальний фенотип нРД.

У роботі встановлено найбільш вагомими симптоми, які достовірно корелювали із тяжким перебігом нРД: наявність апное ($r = -0,6$; $p < 0,05$), та ціанозу шкіри ($r = -0,5$; $p < 0,05$). При цьому тахіпное корелювало із дещо менш тяжким перебігом нРД ($r = 0,4$, $p < 0,05$).

На нашу думку це свідчить про те, що саме апное та ціаноз відображують більш глибокі гіпоксемічні порушення на противагу тахіпное. Встановлено клініко-епідеміологічний ризик вкрай тяжкого перебігу нРД за наявності апное у новонароджених: АР – 46,7%, ВР – 2,2 (95%ДІ:1,1-4,5) при СШ – 9,0 (95%ДІ: 3,9-20,6), ціанозу: АР – 39,7%, ВР – 1,9 (95%ДІ: 0,7-5,3) при СШ – 6,8 (95%ДІ: 2,2-20,5) на 3-й день лікування з наступним зменшення даного ризику у процесі надання стаціонарної допомоги.

У дослідженні показано швидшу динаміку покращення стану у вигляді редукції симптомів нРД у дітей із $PI < 150$ порівняно до хворих Па групи. Так, на 5-

ту добу стаціонарного лікування ціаноз був відсутній у 19,5% хворих Іа групи та у 12% немовлят Іа групи, редукція апное становила 16,7% та 8,0% випадків відповідно, а тахіпное не відмічалось у 8,4% у Іа та 8,0% у Іа групах порівняння. Наведені результати певною мірою відображували незначно кращу відповідь дітей із низьким РІ на призначену кисневу підтримку та іншу підтримуючу терапію нРД впродовж перших 5 діб інтенсивної терапії. У новонароджених Іа групи порівняно до немовлят Іа клінічної групи спостерігалось зниження відносного ризику збереження клінічних симптомів нРД в межах 28,6-52,1%, а мінімальна кількість хворих, яких слід пролікувати для отримання 1 позитивного результату коливалася від 1,9 до 3,5.

Це частково підтверджувалось динамікою показників РІ у новонароджених Іа групи, які на 3-ю добу інтенсивної терапії збігалися з відповідним середньогруповим показником Іа групи і достовірно не відрізнялися до 10-ї доби стаціонарного лікування. Відновлення показника РІ, як маркера ефективності інтенсивної терапії, в Іа клінічній групі на 10-у добу стаціонарного лікування показував кращу динаміку відновлення дихальної функції із показниками зростання клініко-епідеміологічного ризику даної події: ЗрАР – 23,1%, ЗрВР – 73,6% (95%ДІ:63,7-81,9), при мінімальній кількості хворих – 1,4 (95%ДІ:0,03-6,4).

Залучення серцево-судинної системи до патологічного процесу при нРД характеризувалось більш глибокими змінами у новонароджених Іа групи, що проявлялось порушенням серцевого ритму у вигляді тахікардії (ЧСС>150 уд/хв) або брадикардією (ЧСС<100 уд/хв) у 11,2% випадків порівняно до 4,0% у Іа клінічній групі ($p>0,05$) із показниками клініко-епідеміологічного ризику тахікардії у немовлят із РІ<150: АР – 20,0%, ВР – 1,5 (95%ДІ: 1,0-2,3) при СШ – 2,3 (95%ДІ: 1,2 – 4,3). Здатність підтримувати нормальний артеріальний тиск виявилось більш чутливою до гіпоксемії у дітей з більш тяжким перебігом нРД, оскільки достовірно нижчі середньогрупові показники САТ у цих немовлят зберігалися впродовж 3-х діб проведення інтенсивної терапії, а на 5-у добу – були незначно нижчими, що збігається з результатами досліджень 2024 року [119, 121, 187]. При цьому у 13,9% дітей із РІ<150 показники САТ не досягали норм (50 мм.рт.ст.), а Іа клінічній групі

таких випадків не зареєстровано. Клініко-епідеміологічний ризик реєстрації САТ ≤ 55 мм рт ст у немовлят Іа групи по відношенню до Іа групи був наступний: АР – 17,7%, ВР – 1,4 (95%ДІ: 1,0-2,1) при СШ – 2,1 (95%ДІ: 1,1– 3,7). У новонароджених із нРД з альтернативним показниками РІ встановлені статистично достовірні розбіжності у показниках ступеню порушення периферичної гемодинаміка із явищами гіперперфузії тканин у 27,8% немовлят Іа групи та 4,0% представників Іа групи ($p < 0,05$). Це підтверджувалося наявністю зв'язку середньої сили глибоких гіпоксемічних порушень з ознаками гіперперфузій тканин у вигляді симптому «білої плями» ($r = -0,5$, $p < 0,05$). Позитивний симптом «білої плями» асоціював із підвищеним ризиком тяжкого перебігу нРД із РІ < 150 : АР – 44,4%, ВР – 2,0 (95%ДІ: 0,7-5,6) при СШ – 9,2 (95%ДІ: 3,1– 27,5).

У роботі показано ефективність проведених заходів інтенсивної терапії на прикладі редукції даного симптому, частота якого наприкінці 1-ї доби лікування зменшилась до 5,6% в Іа групі, та він не реєструвався у Іа групі. Слід зауважити, що на тлі низьких значень РІ, відмічена асоціація наявності апное із позитивним симптомом «білої плями», при чому дана комбінація клінічних симптомів підвищувала ризик глибоких гіпоксемічних порушень (РІ < 150): АР – 39,9%, ВР – 1,9 (95%ДІ: 0,7-5,3) при СШ – 6,8 (95%ДІ: 2,3– 20,7). Наведена вище клінічні діади володіли низькою чутливістю (22,2%) як тест по верифікації тяжкого перебігу нРД, проте специфічність даного клінічного підходу була високою (96,0%), при позитивному результаті посттестова ймовірність зростала на 34,7%. Отже, даний клінічний підхід, мабуть, доцільно використовувати не для діагностики, а для динамічного моніторингу за станом пацієнтів із нРД.

Непрямым підтвердженням ефективності дещо більш агресивної тактики інтенсивної терапії у новонароджених Іа групи порівняно до дітей Іа групи була відсутність відмінностей за частотою виявлення лихоманки, обсягу і швидкості добового діурезу, оскільки ознаки олігурії (< 1 мл/кг/год) в Іа групі реєструвалися у 13,8%, а у Іа – у 8,3% випадків. Проте, на тлі вкрай тяжкого перебігу нРД зниження об'єму добового діурезу < 2 мл/кг/год асоціювало із відповідними показниками

клініко-епідеміологічного ризику: АР – 29,5%, ВР – 1,7 (95%ДІ: 1,0-7,2) при СШ – 3,5 (95%ДІ: 1,7– 7,2).

Важливо відмітити, що достовірне переважання випадків вкрай тяжкого перебігу нРД у Іа та Іаа клінічних групах порівнянь реєструвалася лише починаючи з 5-ї доби інтенсивної терапії, що з одного боку могло відображувати важкість клінічного стану у новонароджених Іаа групи, або певну резистентність до проведеного лікування немовлят з $PI < 150$. Зокрема, краща клінічна динаміка у вигляді зменшення частки вкрай тяжкого перебігу нРД у групі новонароджених із $PI > 150$ характеризувалася наступним клініко-епідеміологічним ризиком на 5-ту добу: АР – 42,7%, ВР – 4,8 (95%ДІ: 4,4-5,3) при СШ – 9,3 (95%ДІ: 2,1– 41,7), а на 10 добу дорівнювали: АР – 40,1%, ВР – 2,9 (95%ДІ: 2,4-3,5) при СШ – 5,9 (95%ДІ: 2,8– 12,3).

Цікаво відмітити, що статистично достовірні відмінності у результатах пульсоксиметрії, які визначалися при поступленні хворих в ВАІТ, та виступали однією із групоформувальних ознак, знову реєструвалися на 10-у добу інтенсивної терапії, а отже, на наш погляд, підтверджували меншу чутливість до проведеного лікування новонароджених Іа групи. Так, зниження $SpO_2 < 94\%$ на 5-у добу лікування у хворих Іа групи порівняно до немовлят Іаа групи вирізнялося наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: АР – 33,5%, ВР – 2,1 (95%ДІ: 1,6-2,7) при СШ – 4,1 (95%ДІ: 2,2– 7,4) [119, 249].

В роботі показано, що у новонароджених із $PI > 150$ у.о., постерігалися ознаки достовірно виразнішого «помолодження» лейкоцитарної формули, хоча за середніми показниками лейкоцитарного індексу, впродовж 7 діб лікування у ВІТН у групах порівняння статистично значущих розбіжностей не було. Разом із тим, значення лейкоцитарного індексу $< 0,3$ у.о. асоціювали із статистично вірогідним ризиком більш тяжкого перебігу нРД: АР – 21,2%, ВР – 1,5% (95%ДІ: 1,1-2,1), СШ – 2,4 (95%ДІ: 1,3-4,2). Незважаючи на це, діагностична цінність вказаного значення лейкоцитарного індексу ($< 0,3$ у.о.) не володіла достатньою діагностичною цінністю у верифікації вкрай тяжкого перебігу нРД. Хоча, результати лейкоцитарного

індексу $>0,6$ у.о. володіли специфічністю 91,6% у верифікації відносно легшого перебігу нРД із $PI > 150$ у.о.

На ризик інфекційного запалення значно впливають інфекційно-запальні процеси: пієлонефрит у матері – СШ=3,1 (95%ДІ: 1,7-5,4), соматичні (СШ=0,4 (95%ДІ: 0,1-1,6) та гінекологічні (СШ=0,6 (95%ДІ: 0,1-2,5) захворювання матері, які підвищували ймовірність розвитку даних процесів у новонароджених (сепсис новонароджених – СШ=4,3 (95%ДІ: 1,2-12,1). Ризик інфекційного процесу зростав у випадках, коли надавалася первинна реанімаційна допомога (СШ=0,7 (95%ДІ: 0,1-3,4), та/або здійснювалася інотропна підтримка (СШ=0,5 (95%ДІ: 0,1-1,7).

Таким чином, лейкоцитарний індекс міг відображати не тільки переважання етіологічної ролі генералізованого інфекційно-запального процесу у немовлят з нРД, але і фенотипову характеристику особливостей перебігу даного клінічного синдрому.

За результатами стандартного біохімічного обстеження в групах порівняння достовірних відмінностей не визначалось. Проте, низькі показники сироваткового вмісту С-реактивного протеїну (<2 мл/л) частіше траплялися у новонароджених Іа групи, що супроводжувалося показниками клініко-епідеміологічного ризику більш тяжкого перебігу нРД: АР – 13,7%, ВР – 1,3 (95%ДІ:0,9 – 1,9) при СШ – 1,7 (95%ДІ:0,9-3,1). У цьому відношенні, даний показник вмісту С-реактивного білку характеризувався помірною діагностичною цінністю у прогнозуванні вкрай тяжкого перебігу дихальних розладів із $PI < 150$ у.о.: чутливість – 45,0%, специфічність – 68,0%, посттестова вірогідність позитивного результату тесту – 58,4%, а негативного – 44,7%. Отримані результати визначення сироваткової концентрації прокальцитоніну свідчили про достовірне переважання підвищених його значень у Іа групі, що асоціювало із клініко-епідеміологічним ризиком відносно легшого перебігу нРД із $PI > 150$ у.о.: АР – 42,7%, ВР – 2,1 (95%ДІ:0,9 – 4,2) при СШ – 7,3 (95%ДІ:3,1-16,7). Специфічність даного тесту становила 92,3%, а посттестова вірогідність позитивного результату – 82,9%, що дозволяло використовувати даний прозапальний показник для верифікації сприятливішого перебігу нРД. У цьому відношенні, комплексне використання інфламометричних

біомаркерів (концентрація прокальцитоніну $>0,2$ нг/мл, показники вмісту С-реактивного протеїну $>3,0$ мг/л, лейкоцитарний індекс $>0,6$ у.о.) підвищувало шанси відносно легшого перебігу нРД наступним чином: АР – 23,6%, ВР – 1,5 (95%ДІ:1,0 – 2,5) при СШ – 2,6 (95%ДІ:1,4-5,1), а діагностична цінність становила: чутливість – 35,9%, специфічність – 82,6%.

Отже, за наявності наведених вище результатів інфламометричних маркерів крові вірогідність легшого перебігу нРД новонароджених зростала на 17,3%, а при негативному результаті тестів знижувалася лише на 6,4%. Таким чином, з урахуванням ресурсного забезпечення, компоненти даного діагностичного комплексу можуть бути використані з такою ж ефективністю, як і повний комплекс задля прогнозування особливостей перебігу нРД новонароджених.

В роботі показано, що у клінічних групах порівняння не спостерігалось статистично достовірних відмінностей за показниками газового складу крові, хоча відносно референсних значень виявлено відхилення, які свідчили про виразність порушень кислотно-лужної рівноваги у дітей Іа групи відносно немовлят Іаа групи, причому найвищим був клініко-епідеміологічний ризик розвитку метаболічного алкалозу: АР – 38,6%, ВР – 1,8 (95%ДІ: 1,6 – 5,2), СШ – 6,3 (95%ДІ: 2,1-19,1). Разом із тим, маркери метаболічного алкалозу вирізнялися високою специфічністю та зростанням посттестової ймовірності при позитивному результаті у верифікації тяжкого перебігу нРД у немовлят із показником $PI < 150$ у.о. Так, в даному відношенні низька чутливість тесту (20,8%) компенсувалася специфічністю 96,0%, що дозволяло отримати мінімальну кількість хибнопозитивних результатів. За позитивного результату тесту ймовірність тяжкого нРД збільшувалась на 33,8%, проте посттестова ймовірність за негативного результату тесту була мінімальною – 4,8%. Інші девіації у показниках кислотно-лужної рівноваги в групах порівняння достовірно не відрізнялися, що пояснювалося нечисельністю груп новонароджених. Крім того, відсутність достовірних розбіжностей у середньо групових показниках кислотно-лужної рівноваги, а також доволі помірний ризик формування метаболічного алкалозу у дітей Іа групи порівняно до немовлят із

$PI > 150$ у.о., свідчив про ефективність проведення оксигенотерапії. Додатково це підтверджувало відсутність статистично достовірних розбіжностей між групами порівняння за показниками газового складу крові в динаміці лікування. За винятком, парціального напруження кисню в крові, що свідчило про значно серйозніші порушення альвеолярно-перфузійних співвідношень у пацієнтів Іа клінічної групи, що підтверджували результати оцінки альвеолярно-артеріального градієнту O_2 (ААГ)- $A-aDO_2$.

Так, ААГ – показник, що демонструє порушення дифузії кисню, впливає на показник PI і відображає потребу у більшій концентрації кисню у газовій суміші, був достовірно вищим при поступленні у Іа групи, та в динаміці 7-денної кисневої підтримки переважав над таким у Іаа групі. Значення ААГ > 58 мм.рт.ст. підвищували ризик вкрай тяжкого перебігу нРД наступним чином: AP – 40,1%, BP – 2,4 (95%ДІ: 1,8-3,3) при CSH – 5,5 (95%ДІ: 2,9– 10,2) та володів наступними показниками діагностичної цінності: чутливість – 75,9% (95%ДІ:66,3-83,9), специфічність – 63,6% (95%ДІ:53,5-73,0). За позитивного результату тесту вірогідність значень $PI < 150$ у.о. збільшувалась на 17,6% та знижувалась при негативних результатах – на 22,5%. Таким чином, ААГ є найбільш чутливим маркером в діагностиці нРД новонароджених.

Нормалізація даного важливого показника (ААГ) оцінювалася як маркер ефективності проведеної інтенсивної терапії. Зокрема, у новонароджених із низьким PI порівняно до немовлят Іаа клінічної групи були вищими шанси відновлення ААГ в процесі лікування: $ZrAP$ – 54,8%, $ZrBP$ – 82,7% (95%ДІ: 73,8-89,6) при MKX – 1,2 (95%ДІ: 0,03-5,9).

Наведені зміни вентиляційно-перфузійних співвідношень відображувалися у достовірно вищому показнику FiO_2 у Іа групі при поступленні та впродовж 1-ї доби проведення інтенсивної респіраторної підтримки, проте із доволі швидкими темпами зниження концентрації кисню у вдихуваній суміші [88, 185, 250]. Якщо оцінювати останнє положення як критерій ефективності лікування, то дана клінічна подія свідчила про кращу ефективність інтенсивного лікування новонароджених Іа

групи відносно немовлят Па групи: ЗрАР – 23,0%, ЗрВР – 74,2% (95%: 64,4-82,5) при МКХ – 1,3 (95%ДІ: 0,03-6,3).

В роботі показано, що медикаментозна терапія у клінічних групах порівняння збігалася за основними групами препаратів, проте за складом класів антибактеріальних засобів траплялися відмінності, що характеризувалися частішим призначенням цефалоспоринів IV, аміноглікозидів та карбапенемів у пацієнтів Па групи. На наш погляд, це відображало етіологічну неоднорідність фенотипів нРД у новонароджених кластеру А.

Згідно мети роботи, було вивчено клініко-лабораторні особливості перебігу респіраторних порушень у дітей в постнеонатальному періоді життя (кластер В) з альтернативними показниками РІ, який виступав групоформувальною ознакою із розподільчою точкою 250 у.о.. З огляду на це, до складу Ів групи увійшли 27 пацієнтів з РІ, що становив ≤ 250 у.о., а для Іб групи – 39 пацієнтів з РІ > 250 у.о. Групу контролю сформували 41 дитина аналогічного віку, які не потребували кисневої підтримки за відповідного етіологічного спектру захворювань.

В роботі показано, що найбільш виразні розбіжності між групами за показником РІ відмічались при ГРЗ, пневмонії ($p < 0,01$), обструкції дихальних шляхів ($p < 0,01$), педіатричного сепсису ($p < 0,05$) та органічній нервово-м'язевій патології ($p < 0,05$). Наявність коморбідної патології у дітей постнеонатального віку за умов поєданого ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів, демонстрували ще більш виразні статистично достовірні відмінності у показниках РІ у групах порівняння. Отже, за умов коморбідності, посилюються ознаки тяжкості нРД у дітей поза періоду новонародженості.

Слід зазначити, що в постнеонатальному віці спостерігалися значні достовірні відмінності за етіологічним спектром нозологій, які супроводжувалися тяжкими дихальними порушеннями. В першу чергу це торкалося системних запальних процесів та вроджених вад розвитку, в тому числі, нервово-м'язевих порушень. Гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку підвищували ризик тяжкого перебігу нРД в постнеонатальному віці на 37,5%, вроджені вади розвитку

– на 19,9%, мультисистемний запальний синдром – 23,1%, а поліорганна недостатність – 39,3%.

Як і представників кластеру А, у клінічних групах кластеру В спостерігалися статистично достовірні відмінності у частоті реєстрації перенатальних чинників ризику розвитку ПРД, до яких відносилася: прееклампсія (СШ – 2,4), гестаційні набряки у вагітної (СШ – 2,6), передчасні пологи (СШ – 4,0), багатоводдя (СШ – 3,1), кесарський розтин (СШ – 1,9) та соматичні захворювання матері (СШ – 4,1) (у всіх випадках $p < 0,05$). Відносно контрольної групи, ці ризики були наступними: 9,8; 16,4; 10,5; 9,3; 3,5. Виключно у Ів групі із $PI \leq 250$ в соматичному анамнезі матерів реєструвалися анемія (СШ – 1,9), ЗОБ та міома матки, а такі перинатальні чинники, як хоріоамнеоніт (СШ – 2,4) та плацентарна дисфункція (СШ – 10,5) – відмічалися лише у матерів пацієнтів Ів клінічної групи.

На відміну від кластеру А новонароджених з ПРД показано статистично достовірні відмінності за частотою реєстрації гіперпірексії в групах порівняння кластеру В, що додатково підкреслювала фенотипову неоднорідність та поліетиологічність ПРД. Це збігалось із статистично достовірними відмінностями клінічних ознак респіраторних порушень у дітей Ів і Ів груп, особливо на перший день лікування.

Слід зауважити, що при швидкому покращенні загального стану і редукції ознак респіраторних порушень в обох клінічних групах, діти із $PI \geq 250$ у.о. вирізнялися підвищеним ризиком тяжчого перебігу ПРД порівняно до представників контрольної групи, навіть попри дворазове переважання позалікарняної пневмонії у пацієнтів групи контролю. Ознаки тяжкості пневмонічного процесу у дітей Ів групи проявлялися достовірно меншим показником сатурації в крові киснем ($87,3 \pm 0,3\%$ проти $95,6 \pm 0,6\%$ у контрольній групі $p < 0,05$, рівнем тахікардії $119 \pm 2,3$ уд./хв., проти $113 \pm 3,4$ уд./хв., $p < 0,05$), відсутністю бронхіальної обструкції, ДН III ст. у дітей контрольної групи. Водночас, найгірші показники сатурації мали місце при пневмонії у хворих Ів групи та становили в середньому $78,4 \pm 5,3\%$ ($p \text{ Ів:Ів:К} < 0,05$) із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику розвитку ДН III у Ів клінічній групі:

AP – 45,1%, BP – 2,3 (95%ДІ:1,4-3,8) при СШ – 7,3 (95%ДІ: 3,7-14,3). Разом із тим, отримано підтвердження важчого перебігу негоспітальної пневмонії, яка зумовила розвиток пРД у дітей кластеру В порівняно до контрольної групи, який зберігався ще на 3-й день інтенсивної терапії: AP – 53,3%, BP – 2,5 (95%ДІ:1,2 – 5,4) при СШ – 13,9 (95%ДІ: 5,8 – 33,4), а на 5-у добу: AP – 70,6%, BP – 4,3 (95%ДІ:2,1 – 9,1) при СШ – 41,7 (95%ДІ: 16,8 – 103,3).

З отриманих даних випливає, що попри дворазове переважання частоти пневмонії в контрольній групі, представники кластеру В мали обтяжений фонний стан через наявність перинатальних чинників ризику, в наслідок чого перебіг пневмонії супроводжувався появою ознак пРД. В результаті цього, апаратне ШВЛ проводилося у 96,2% випадків, nCPAP – у 3,8% випадків, у Ів – ШВЛ та nCPAP по 5,1% випадків, а подача вільним потоком – у 89,7% випадків. Пацієнти групи контролю не потребували кисневої підтримки. Незважаючи на це, впродовж 10-ти днів стаціонарного лікування, показник PI у Ів групі був достовірно меншим ніж у Ів групі, а отже – така торпідність до призначеного лікування відображала фенотипову неоднорідність клінічних груп дітей із ознаками дихальної недостатності.

У роботі показано, що діти Ів групі дошкільного та молодшого шкільного віку, демонстрували статистично достовірно виразнішу реакцію з боку серцево-судинної системи на гіпоксемію, спричинену пРД. При цьому, примітно, що у дітей Ів групі реакція серцево-судинної системи на гіпоксемію проявлялася схильністю до брадикардії, а у хворих Ів групі – до тахікардії при порівнянні із пацієнтами контрольної групи. Так, на 1-у добу госпіталізації у дітей старшого шкільного віку із $PI \leq 250$ у.о. порівняно до хворих аналогічного віку контрольної групи клініко-епідеміологічний ризик ЧСС<60 уд/хв становив: AP – 45,2%, BP – 2,1 (95%ДІ:0,9-5,1) при СШ – 9,1 (95%ДІ: 3,4-24,1), а на 3-й день ризик ЧСС<60 уд/хв сягав: AP – 29,4%, BP – 1,6 (95%ДІ:0,6-4,2) при СШ – 3,6 (95%ДІ: 1,3-10,2). У подальшому під впливом нормалізації ОЦК та проведеної інотропної підтримки достовірних відмінностей за ЧСС у дітей Ів групі стосовно групи контролю не відмічалось.

У роботі показані достовірні відмінності у показниках САТ у вікових групах грудного віку порівняно до контрольної групи, а також стабільне у динаміці статистично достовірне переважання даного показника у школярів старшого віку контрольної групи порівняно до однолітків групи Ів. Разом із тим, у дітей Ів групи відносно Ів групи клініко-епідеміологічний ризик гіпотензії (САТ<50 мм.рт.ст.) характеризувався АР – 61,1%, відносно контрольної групи – АР – 36,7% на 3-тю добу стаціонарного лікування, а на 10-ту добу відносно контрольної групи АР гіпотензії у Ів групі становив 34,9%. Таким чином, хворі Ів групи, незважаючи на доволі активну респіраторну підтримку та інтенсивну терапію, демонстрували статистично вірогідний сталий ризик схильності до гіпотензії порівняно до немовлят із $PI>250$ у.о. та малюків контрольної групи. Аналогічною була схильність до гіпотензії дітей старшого віку кластеру В відносно групи контролю, яка характеризувалася АР даної події від 32,1% до 58,6%.

Порушення перфузії на периферії у вигляді позитивного симптому «білої плями» (≥ 4 сек.) становила 19,2% у Ів групі, у Ів групі – 33,3%, а у групі контролю – 11,1% на момент поступлення дітей до стаціонару. Вже з 2-ї доби госпіталізації ефективність відновлення тканинної перфузії завдяки проведеному лікуванню відображалася у значному зменшенні реєстрації даних перфузійних порушень (5,1, 7,7, 2,2% випадків відповідно). Показники клініко-епідеміологічного ризику реєстрації симптому «білої плями» ≥ 4 сек. при поступленні у дітей Ів порівняно до групи контролю дорівнювали: АР – 32,1%, ВР – 1,7 (95%ДІ:1,0-3,3) при СШ – 3,9 (95%ДІ: 1,9-8,5), а порівняно до Ів групи становили: АР – 18,2%, ВР – 1,4 (95%ДІ:0,9-2,3) при СШ – 2,1 (95%ДІ: 1,1-4,0). Таким чином, порушення периферичної перфузії частіше визначалося у дітей із $PI>250$ у.о., проте у Ів групі ознаки дефіциту доставки кисню на периферії компенсувалися більшим відсотком кисню у вдихуваній суміші. Разом із тим, менша частота реєстрації симптому «білої плями» в групі контролю пояснювався легшим перебігом захворювань. Порушення перфузії периферичних тканин на фоні тяжкої гіпоксемії підтверджувалася частотою виявлення олігурії (< 2 мл/кг/год) у дітей груп порівняння кластеру В. Зменшення темпів виділення сечі до досягнення 5-го дня стаціонарного лікування

достовірно переважали у пацієнтів Ib групи відносно Ib (у 2 рази) та контрольної групи (у 4 рази) із показниками клініко-епідеміологічного ризику даної події: AP – 29,9%, BP – 1,6 (95%ДІ:0,4-7,0) при СШ – 3,8 (95%ДІ: 0,8-17,6).

Фенотипову неоднорідність пРД в клінічних групах порівняння підтверджували кореляційні зв'язки, які відображали внесок найбільш вагомих клінічних чинників у формування тяжкості порушення загального стану дітей. Якщо для дітей із PI<250 у.о. тяжкість визначалася явищами дихальної недостатності ($r=0,6$, $p=0,001$), порушеннями серцево-судинної системи у вигляді порушення перфузії на периферії ($r=0,4$, $p<0,05$), то для хворих Ib групи – оцінка тяжкості порушення загального стану мала взаємозв'язок з клінічними проявами дихальної недостатності ($r=0,6$, $p<0,001$), зниженням середнього артеріального тиску ($r=-0,7$, $p<0,001$), зниженням SaO₂ ($r=-0,6$, $p<0,001$) та лихоманкою ($r=-0,3$, $p<0,05$).

Серед лабораторних маркерів дітей клінічних груп порівняння, створених на основі кластеру B, звертало на себе увагу стійке статистично достовірне переважання середньогрупового показника лейкоцитарного індексу у хворих Ib групи впродовж 7-ми діб інтенсивної терапії. Натомість, у дітей Ib групи вірогідно вищим були показники відносного вмісту лімфоцитів та абсолютного вмісту еритроцитів на тлі дворазово меншого абсолютного вмісту лейкоцитів у периферичній крові (в усіх випадках $p<0,05$). У роботі показано, що лейкоцитарний індекс може використовуватися, як біомаркер ризику тяжкого перебігу пРД та підвищувати атрибутивний ризик даної події від 41,9% на 1-й день госпіталізації до 20,8% на 7-му добу інтенсивної терапії.

Як і у новонароджених дітей, які входили до складу кластеру A, так і у хворих постнеонатального віку, які входили до складу клінічних груп кластеру B, за середніми показниками біохімічного скринінгу крові при поступленні до стаціонару, принципових розбіжностей не визначалося. Винятком було дворазове перевищення активності АлАТ у пацієнтів Ib групи порівняно до Ib групи. Окрім того, хворі обох клінічних груп демонстрували достовірно менший вміст загального білку та С-реактивного протеїну, достовірно вищу активність АсАТ

порівняно з даними контрольної групи. Так, визначено статистично достовірний ризик даних біохімічних змін у хворих із $PI < 250$ у.о. порівняно до контрольної групи, що дозволяло стверджувати, що пРД супроводжується зниженням загального білку $< 61,1$ г/л (АР – 52,8%), активністю АсАТ $> 42,7$ Од/л (АР – 43,6%), вмістом С-реактивного протеїну $< 18,5$ мг/л (АР – 48,2%).

Попри відсутність достовірних розбіжностей між групами порівняння за основними показниками газового складу крові, за винятком переважання pCO_2 та BE_{esf} , відмічено, що, значення $pH < 7,34$ реєструвалися в 25,0% в Ib групі та 13,8% випадків у Ib групі ($p < 0,05$), а $pCO_2 > 45$ мм.рт.ст. – у 58,4% та 24,2% відповідно ($p < 0,05$). Виявлені розбіжності за розподілом показників газового складу крові, а також вмістом основних мікроелементів у сироватці підкреслювали фенотипову неоднорідність кластеру В. Зокрема, шанси тяжкого ($PI < 250$ у.о.) пРД збільшувалися наступним чином: $pH < 7,34$ (СШ – 2,1), $pCO_2 > 45$ мм.рт.ст. (СШ – 4,4), $Hct \geq 35,0$ у.о. (СШ – 3,3), $BE_b < -2$ ммоль/л (СШ – 3,6), $BE_{esf} < -2$ ммоль/л (СШ – 5,2), $Na^+ < 135$ ммоль/л (СШ – 3,4), $K^+ < 3,5$ ммоль/л (СШ – 3,2). Наведені зміни газового складу крові та іонограми підтверджували фенотипову неоднорідність кластеру В та демонстрували достовірний ризик вкрай тяжкого перебігу пРД з $PI < 250$ у.о.

Як і в дітей неонатального віку, так і в постнеонатальному періоді життя, в групах дітей із альтернативним показником PI відмічені статистично достовірні розбіжності у середніх показниках FiO_2 , що входив до складу групоформувальної ознаки, а саме у Ib групі середні значення FiO_2 становили $- 0,54 \pm 0,01$, а у Ib – $0,29 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Але, на противагу новонародженим з нРД, у дітей в постнеонатальному періоді життя зберігалось статистично достовірне переважання показника FiO_2 у Ib групі стосовно дітей із показником $PI > 250$ у.о. впродовж 10 днів проведення оксигенотерапії. Окрім того, у дітей Ib групи відмічено збереження впродовж 10-ти діб інтенсивної терапії статистично достовірних розбіжностей за показником тривалості подачі позитивного тиску на вдиху (T_{ins} , сек), що відображували менш агресивну респіраторну підтримку для отримання кращих показників сатурації.

Надзвичайно важливими виявилися результати аналізу показника A-aDO₂, який відображає стан вентиляційно-перфузійних співвідношень, що лежить в основі патогенезу пРД. Так, в цілому середній показник A-aDO₂ у дітей кластеру В становив $106 \pm 13,2$ мм.рт.ст. проти $54,5 \pm 2,6$ мм.рт.ст. в групі контролю, що значно перевищувало показники референсних значень. Крім того показано, що в процесі інтенсивної терапії відбулися значні позитивні зміни даного показника, які набули статистично достовірних відмінностей у дітей молодшого і старшого шкільного віку де ці зміни на початку були найбільшими. Орієнтуючись на групу контролю, можна стверджувати, що перевищення A-aDO₂ вище рівня 106 мм.рт.ст. підвищувало ризик розвитку пРД наступним чином: АР – 57,9%, ВР – 6,79 (95%ДІ: 5,4-8,5), СШ – 19,1 (95%ДІ: 9,2-39,8). Як тест по верифікації наявного синдрому респіраторних порушень у дітей постнеонатального віку, даний біомаркер володів чутливістю 91,4% та специфічністю 64,3%, що підкреслює високу діагностичну цінність даного показника. За наявності наведених значень A-aDO₂ ймовірність розвитку виникнення пРД зростає на 21,9%, а за негативних результатів даного тесту – зменшується на 38,2%. Таким чином, це оптимізує своєчасне виявлення пРД у госпіталізованих дітей незалежно від етіології захворювання.

Цікавим з, практичної точки зору, виявився той факт, що незважаючи на розбіжності у способах подачі кисневої суміші дітям клінічних груп порівняння тривалість застосування кожного окремо у пацієнтів збігалася, хоча шанси тривалішого перебування на ШВЛ у дітей Ів групи були статистично достовірно вищими, а у дітей Іб групи це стосувалося шансів тривалішої підтримки за рахунок подачі кисню вільним потоком. Склад медикаментозної терапії пацієнтів клінічних груп кластеру В відповідав етіологічному спектру захворювань, які спричинили розвиток пРД та, в цілому, збігався з групами окремих лікарських засобів. Разом із тим, частота призначення фенобарбіталу та окремих препаратів парентерального харчування достовірно переважала у Ів групі. Порівняльний аналіз складу медкаментозної терапії в цілому збігався із даними кластеру А і свідчив про переважне використання аміноглікозидів та цефалоспоринів IV покоління у хворих групи Ів, а у дітей групи Іб – карбопенемів та цефалоспоринів III покоління.

Аналогічно до результатів аналізу тривалості медикаментозної терапії новонароджених кластеру А, у групах хворих постнеонатального віку за вкрай тяжкого перебігу пРД встановлено статистично достовірне переважання тривалості застосування в днях карбапенемів, цефалоспоринів III покоління та аміноглікозидів.

Таким чином, як і у дітей 1 місяця життя (кластер А), так і хворі на пРД у постнеонатальному віці (кластер В), показано фенотипову неоднорідність перебігу гострого респіраторного дистресу, що полягало у клініко-параклінічних розбіжностях в групах дітей із альтернативним PI. Зокрема, визначені статистичнодостовірні розбіжності за окремими клінічними показниками, результатами лабораторного дослідження та методами респіраторної підтримки і етіотропного лікування. Частина із встановлених біомаркерів не лише асоціювала із підвищеним ризиком тяжкого перебігом пРД ($PI < 250$ мм.рт.ст.), але і вирізнялася високими діагностичними можливостями у верифікації як самого пРД, так і прогнозування тяжкого його перебігу. Це стало підставою для визначення прогностичної цінності окремих клініко-лабораторних маркерів при респіраторному дистресі у дітей різного віку.

Враховуючи високу ймовірність формування тяжкого пРД у новонароджених під впливом наведених вище материнських чинників, проведено ROC-аналіз ймовірності даної події на основі змінних, пов'язаних із станом матері та вагітністю: вік матері, захворювання перенесені матір'ю під час вагітності (ГРВІ, COVID-19, гіпертермія, вітрянка, прееклампсія, гестаційні набряки, ВІЛ (вірус імунодефіциту людини), анемія, хоріоамніоніт, плацентарна дисфункція, міома матки, ВСД (вегето-судинна дистонія), бактеріурія, дифузний зоб), вагітність більше 3 разів, передчасні пологи, токсикоз, дистрес плода, загроза викидня, багатоводдя, маловоддя, гінекологічні захворювання, соматичні захворювання, викидні, антенатальна загибель плода, спосіб пологів, більше 3 пологів, вакуум-екстракція, ПРПО (передчасний розрив плодових оболонок), стан навколоплідних вод. Чутливість створеної нами моделі у прогнозуванні тяжкого пРД дорівнює 80%, але при низькому значенні специфічності – 20% та високій максимальній

точності – 88,4%. Аналіз ROC-кривої показує, що дана модель із ймовірністю 91,3% дозволяє вирізняти групу новонароджених з високим ризиком нРД ($PI \leq 150$ у.о.).

Нами був проведений ROC-аналіз створеної прогностичної моделі, яка прогнозує ймовірність виникнення апное у новонароджених на основі декількох змінних таких як, сатурація, втягіння грудної клітки, PI, напруження крил носа, стать, гестаційний вік, ціаноз, САТ, позитивний симптом «білої плями». Площа під кривою даної моделі становить 0,839, що є високим показником прогностичної цінності: модель із ймовірністю 83,9% правильно розрізняє новонароджених із ризиком формування апное. В свою чергу, аналіз ROC-кривої показує, що чутливість даної моделі становить 62,0% при високому значенні специфічності (100%), що свідчить, що модель ефективно ідентифікує більшість випадків апное з мінімальними хибнонегативними результатами, а максимальне значення точності моделі (81,0%) спостерігається, коли оптимальне значення порогу класифікації сягає 0,64.

З огляду на те, що значна роль у розвитку нРД у дітей в кластері А відходить інфекційному запаленню, приставлялося доцільним визначити прогностичну роль інфекції у розвитку синдрому респіраторних порушень в обстежених дітей, шляхом створення прогностичної моделі. Дана модель вірно розрізняє новонароджених із ймовірністю інфекційного запалення приблизно у 73,7% випадків. Це підтверджується помірною чутливістю створеної моделі (57,0%) та специфічністю – 80,0%. Максимальна точність моделі становить 68,7% при оптимальному порозі класифікації 0,81. Ряд пацієнтів мали низьку ймовірності формування інфекційного запалення ($<0,1$) внаслідок відсутності ключових факторів ризику. Але переважна більшість новонароджених характеризувались високою або дуже високою ймовірністю розвитку інфекційного запалення ($>0,5$). Таким чином, дана модель вирізняється помірною дискримінаційною здатністю і дозволяє правильно вирізнити наявність або відсутність інфекційного запалення в основі нРД. Однак для середніх значень (0,1-0,5) можливі помилки класифікації. Пацієнти з дуже низькими предиктами ($<0,1$) мають профіль, наближений до здорових

новонароджених, тоді як високі значення ($>0,5$) чітко вказують на наявність серйозних факторів ризику (сепсис, пієлонефрит).

З урахуванням встановлених нами клініко-епідеміологічних ризиків, формування у новонароджених тяжкого нРД, за якого показники РІ не перевищували 150 у.о. представлялося доцільним провести ROC-аналіз найбільш вагомих змінних, що впливали на ймовірність застосування інвазивної штучної вентиляції легень у новонароджених. В основу даної моделі було покладено такі змінні як, зниження САТ \leq 55 мм.рт.ст. (СШ=2,1), ціаноз (СШ=6,3), апное (СШ=7,3), зсув кислотно-лужної рівноваги в бік ацидозу (СШ=1,5) або алкалозу (СШ=6,3), тощо. Слід зазначити, що хлопчики (СШ=0,28 (95%ДІ:0,1-2,8) можуть мати вищий ризик тяжких дихальних розладів, які потребуватимуть ШВЛ. Аналіз наведеної вище ROC кривої показав, що чутливість даної моделі щодо прогнозування потреби в інвазивній вентиляції легень новонароджених – 98%, специфічність – 100%. Точність дорівнює 98,8% при оптимальному порозі класифікації (0,65), що підтверджує високу здатність моделі обирати правильні передбачення серед усіх спостережень. При цього АUC=99,9%, що свідчить про максимальну прогностичну цінність даної моделі. Дана модель дозволила верифікувати високу ймовірність потреби у ШВЛ ($>0,5$) у 41 пацієнта, середній ризик (0,1-0,5) лише у 2-х хворих та низькій ($<0,1$) у 21 новонародженого: пацієнти із високим ризиком мають практично гарантовану потребу в ШВЛ, що може бути пов'язано з наявністю кількох факторів ризику (апное, низький САТ $<$ 55, FiO $_2$ $>$ 0,6 (СШ=1,5 (95%ДІ:1,0-3,2), ціаноз).

Зважаючи на тяжкість стану дітей при поступленні та динаміку їх стану під час надання інтенсивної терапії, представлялося доцільним створити прогностичну модель ризику летального наслідку для новонароджених із гострим респіраторним дистресом на підставі вивчених змінних: низька сатурація (СШ=0,9 (95%ДІ: 0,8-1,2), потреба в інотропній підтримці (СШ – 0,8 (95%ДІ: 0,1-9,1), низький РІ (СШ – 0,2 (95%ДІ: 0,01-6,5), САТ $<$ 55 мм рт ст (СШ=1,2 (95%ДІ: 0,5-6,5), гестаційний вік $<$ 37 тижнів (СШ – 17,1 (95%ДІ:1,3-64,5), аномальні значення Веv (СШ=1,4 (95%ДІ: 1,0-5,6), низький рO $_2$ (СШ –0,2 (95%ДІ: 0,01-2,9), високий FiO $_2$ (СШ – 12,5 (95%ДІ:

2,5-29,4), і використання ШВЛ (СШ – 0,3 (95%ДІ: 0,1-4,6), які були обрані нами як фактори ризику летальності новонароджених. Чутливість даної моделі становить 88,0%, при високому значенні специфічності – 91,0% та високому значенні точності – 89,0% (оптимальний поріг для максимальної точності – 0,17), що підтверджує те, що вищеописана модель ефективно ідентифікує більшість випадків ймовірної летальності при низькій кількості хибнонегативних результатів. Площа під АUC-кривою становить 0,94, що свідчить про ефективну стратифікацію ризику летального наслідку при нРД (у 94,0% випадків).

Для стратифікації окремих фенотипів нРД проведено кластерний аналіз за методом К-середніх результатів, до якого включено 37 змінних 61 новонародженого, згрупованих у 4 кластери, які дозволять розробити прецизійні діагностичні та лікувальні підходи на підставі профілів ризику летальності, тяжкого та/або ускладненого перебігу нРД.

Кластерний аналіз показав, що найбільш вагомими кластерними ознаками, які стратифікують ризик летального наслідку нРД, є низький гестаційний вік, родорозрішення шляхом кесарського розтину, вища потреба в первинній кардіопульмональній допомозі, старший вік матерів, які мали соматичні та/або інфекційні захворювання, виразні ознаками гіпоксії, порушення гемодинаміки та респіраторні розлади, що супроводжувалися ознаками тяжкої дихальної недостатності та низькими показниками респіраторного індексу. Параклінічні маркери асоціювали з низькими показниками гематокриту, тенденцією до ацидозу, гіперкаліємії та гіперкарбією.

Нами була створена прогностична модель, що у 94,5% випадків (AUC=0,9451, чутливість – 85,0%, специфічність – 95,0%, при низькому оптимальному порозі – 0,42) вірно верифікає можливість виникнення респіраторних порушень у дітей з коморбідним перебігом захворювань. Таким чином, найсильніші предиктори тяжкого нРД були: ДН ІІІ ст. (СШ – 50,2), ГІЕ (СШ – 14,5), ДЦП (СШ – 9,8). Помірний вплив мали наступні предиктори: ПОН (СШ – 4,5), гідроцефалія (СШ – 2,5), наявність судом (СШ – 1,8) та інші вроджені вади розвитку (СШ – 1,2).

Виходячи з проаналізованих даних, нами була створена прогностична модель ймовірності необхідності апаратного ШВЛ у дітей з ПРД. Модель тяжкого перебігу ПРД із потребою в інвазивній ШВЛ вирізняється винятковою точністю (AUC=99,9%). Особливо клінічну значущість такої моделі підкреслюють її винятково висока чутливість (100%) та специфічність (98,0%). Низький оптимальний поріг класифікації (0,25), що забезпечує високу точність (0,99) свідчить про ефективність її дискримінуючої здатності.

Створена нами модель прогнозування впливу материнських чинників на тяжкий перебіг респіраторного дистресу у дітей постнеонатального віку характеризувалися помірною її чутливістю (56,0%) та високою специфічністю (93,0%), а AUC=0,82 свідчила, що модель у 82% випадків правильно розрізняє дітей із $PI \leq 250$ у.о. від тих, у кого $PI > 250$. Максимальна точність моделі – 74,2% досягалася оптимальним порогом класифікації 0,5.

Враховуючи вищеописане, нами була створена прогностична модель, що базувалася на визначенні ймовірності виникнення тяжких респіраторних порушень у дітей, спричинених інфекційно-запальними агентами. У модель були включені наступні змінні: $PI > 250$ у.о., лихоманка, сепсис, позитивний симптом «білої плями» >4 сек, наявні соматичні захворювання матері та $AcAT > 42,7$ ОД/л. Площа під кривою створеної моделі дорівнювала 0,7025. У прогнозуванні тяжкого ПРД, який спричинений інфекційним запаленням, дана модель не вирізняється високою чутливістю (54,0%), проте володіє помірною специфічністю (83,0%), що свідчить про значну кількість хибнонегативних результатів. При цьому максимальна точність моделі становила 68,2% при значно низькому оптимальному значенні порогу – 0,17.

Звертаючи увагу на те, що серед дітей постнеонатального віку летальність становила 4,5% випадків, нами було створено прогностичну модель ризику летальності при тяжкому перебігу ПРД. Нами визначено показники клініко-епідеміологічного ризику настання летального наслідку для основних предикторів створеної моделі: зокрема, $SaO_2 < 96\%$ (СШ – 5,7 (95%ДІ: 5,2-21,7)), $PI \leq 250$ у.о. (СШ – 1,2 (95% ДІ: 0,1-10,8)), $SAT < 50$ мм.рт.ст (СШ – 3,7 (95%ДІ: 0,4-34,9)), тяжкість

стану при поступленні (СШ – 9,2 (95%ДІ: 8,0-18,4), проведення ШВЛ (СШ – 2,8 (95%ДІ: 0,2-5,3)). Модель вирізнялася відмінною дискримінаційною здатністю (AUC=0,9019), а низький поріг класифікації (0,02) при високій точності (0,83) вказував на оптимальну здатність вірно прогнозувати можливість летального наслідку.

Проведений кластерний аналіз результатів комплексного клініко-параклінічного обстеження хворих постнеонатального віку із пРД продемонстрував наявність певних розбіжностей в окремих субгрупах дітей, які сформували 4 основні кластера та відображали фенотипову неоднорідність створеної когорти хворих. Проведений кластерний аналіз дітей із пРД продемонстрував наявність окремих фенотипів із імовірністю летального наслідку 100% для хворих які відповідають критеріям II кластеру, що обумовлювалося наявністю органічної неврологічної патології. Інші три кластери багато в чому співпадали і асоціювали із перебігом позалікарняної пневмонії.

Таким чином, у даному дисертаційному дослідженні на підставі динамічного комплексного клініко-параклінічного спостереження за дітьми різного віку із ознаками дихальної недостатності внаслідок розвитку поліетіологічного респіраторного дистресу, отримано нові наукові дані, які дозволяють на підставі встановлених фенотипових відмінностей та виявлених факторів ризику удосконалити діагностично-лікувальні підходи до окремих субпопуляцій дітей.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведені нові науково обґрунтовані дані, які дозволяють оптимізувати діагностику та прогнозування респіраторного дистресу в дітей різного віку на підставі результатів комплексного динамічного клініко-лабораторного обстеження в умовах відділення інтенсивної терапії та вирізнення груп підвищеного ризику, шляхом клініко-епідеміологічного аналізу та створення прогностичних моделей.

1. У субпопуляції новонароджених дітей розвиток важкого респіраторного дистресу ($SpO_2/FiO_2 < 150$ у.о.) найчастіше асоціює із негоспітальною пневмонією (39,7% випадків), гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (27,0%), неонатальним сепсисом (12,7%), гострим вірусним бронхіолітом (2,8%) та бронхо-легеневою дисплазією (0,2%), а в постнеонатальному віці тяжкий пРД ($SpO_2/FiO_2 < 250$ у.о.) ускладнює перебіг негоспітальної пневмонії (28,8% спостережень), гострих респіраторних захворювань (18,0%), педіатричного сепсису (13,5%), органічної патології ЦНС (12,6%), гострого вірусного бронхіоліту (10,8%), бронхіальної астми (3,6%), гострого міокардиту (0,9%). Україй низькі показники SpO_2/FiO_2 є підставою для проведення інвазивної штучної вентиляції легень, прогностична модель якої характеризується: для новонароджених чутливістю – 98%, специфічністю – 100%, площею під ROC-кривою (AUC) – 0,999; а у постнеонатальному віці хворих – чутливістю – 98%, специфічністю – 100%, площею під ROC-кривою (AUC) – 0,9998.

2. Материнські та перинатальні чинники підвищують імовірність важкого перебігу нРД, а саме соматичні захворювання матері (СШ – 2,8), зокрема, полідефіцитна анемія вагітної (СШ – 3,4), гінекологічна патологія вагітної (СШ – 3,9), а також, внутрішньоутробний дистрес плода (СШ – 2,7), загроза викидня (СШ – 6,1). Материнські і перинатальні чинники ризику важкого перебігу пРД представлені прееклампсією (АР – 20,9%, ВР – 1,5, СШ – 2,4), передчасними пологами (СШ – 4,0), багатоводдям (СШ – 3,1), кесарським розтином (СШ – 1,9), та соматичною патологією матері (СШ – 4,1), зокрема анемією (СШ – 1,9).

Побудована прогностична модель розвитку тяжкого нРД за умови наявності материнських чинників ризику характеризувалася: чутливістю 80%, специфічністю 20%, площа під ROC-кривою (AUC) 0,913. У постнеонатальному віці прогностична модель для основних материнських і перинатальних предикторів характеризується: чутливістю 56,0%, специфічністю 93,0%, площею під ROC-кривою (AUC) – 0,82.

3. До фенотипових характеристик тяжкого перебігу нРД, спричиненого інфекційно-запальним процесом, належать патологічне апное (СШ – 7,3), його комбінація з позитивним симптомом «білої плями» (СШ – 9,3) та резистентне до кисневої підтримки тахіпное (СШ – 2,9) із показниками специфічності наведених клінічних маркерів у межах 88,0% – 96,0% та зростанням позитивної посттестової ймовірності до 34,7%. Прогностична ROC-модель у край тяжкого нРД на тлі пневмонії характеризується площею під ROC-кривою (AUC) 0,839, чутливістю 62,0% при специфічності 100%. Фенотиповою ознакою тяжкого нРД, спричиненого інфекційно-запальним процесом, є резистентність впродовж 5-ти діб до інтенсивної терапії та високі значення лейкоцитарного індексу периферичної крові, а створена прогностична модель характеризується: площею під ROC-кривою (AUC) – 0,7025, з чутливістю 54,0%, специфічністю 83,0%.

4. Глибокі порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень з достовірним зростанням показника A-aDO₂ асоціюють із ризиком в край тяжкого перебігу нРД (СШ – 5,5) та пРД (СШ – 19,1), із показниками діагностичної цінності для нРД: чутливість – 75,9%, специфічність – 63,6%, та для пРД: чутливість 91,4%, специфічність – 64,3%. Виходячи із показників летальності в когорті новонароджених (6,5%) та дітей постнеонатального віку (4,5%), створено прогностичні моделі летального наслідку з урахуванням показника A-aDO₂ при в край тяжкому нРД (AUC=0,942, чутливість 0,88, специфічність – 0,91, точність – 0,89) та пРД (AUC=0,9019, чутливість 1,0, специфічність – 0,66, точність – 0,83) дозволяють покращити прецизійний підхід до менеджменту хворих.

5. У край тяжкий перебіг нРД асоціюється з наявністю апное ($r=-0,6$; $p<0,05$), ціанозу ($r=-0,5$; $p<0,05$) і тахіпное ($r=-0,4$, $p<0,05$), а у постнеонатальному віці – з симптомами дихальної недостатності ($r=0,6$, $p=0,001$), порушенням перфузії на

периферії ($r=0,4$, $p<0,05$), агресивнішим методом респіраторної підтримки ($r=0,8$, $p<0,001$), тривалістю подачі кисню під позитивним тиском на видиху ($r=0,9$, $p<0,001$) та тривалістю лікування у ВАІТ ($r=0,5$, $p<0,01$).

6. Для стратифікації окремих фенотипів респіраторного дистресу у різних вікових періодів використаний кластерний аналіз за методом К-середніх, що базувався на 37 змінних (епідеміологічні, клінічні та параклінічні характеристики) у когорті новонароджених та хворих постнеонатального віку, який демонструє відмінності між кластерними групами, які сформували 4 основні кластери, та можуть бути підставою для оптимізації прецизійного діагностично-лікувального алгоритму у таких хворих, відображали фенотипову неоднорідність.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У неонатальній практиці при наданні допомоги новонародженим слід враховувати ймовірність летального наслідку неонатального респіраторного дистресу, за умови наявності материнських чинників ризику, низького гестаційного віку, народження шляхом кесарського розтину, низько показників респіраторного індексу, порушень периферичного кровообігу, а також переважання ацидозу, гіперкаліємії, гіперкарбії та зменшення гематокриту.

2. Найбільш вагомими предикторами тяжкого респіраторного дистресу в постнатальному віці є: ГІЕ (СШ – 14,5), ДЦП (СШ – 9,8), ПОН (СШ – 4,5), гідроцефалія (СШ – 2,5), наявність судом (СШ – 1,8) та інші вроджені вади розвитку (СШ – 1,2). При наданні допомоги дітям постнеонатального віку особливо потребують уваги діти з коморбідним перебігом захворювань, через ймовірність розвитку ознак респіраторного дистресу (чутливість – 85,0%, специфічність – 95,0%).

3. Інфекційно-запальний фенотип тяжкого респіраторного дистресу у хворих постнеонатального віку асоціюють із такими предикторами: лихоманкою, сепсисом, позитивним симптомом «білої плями» >4 сек, наявними соматичними захворюваннями матері та рівнем АсАТ>42,7 ОД/л (AUC=0,7025, чутливість – 54,0%, специфічність – 83,0%, точність – 68,2%).

4. В практичній діяльності при наданні допомоги дітям з РД необхідно враховувати ймовірність летальності, виходячи з наступних показників клініко-епідеміологічного ризику: $SaO_2 < 96\%$ (СШ – 5,7), $PI \leq 250$ у.о. (СШ – 1,2), $САТ < 50$ мм.рт.ст (СШ – 3,7), тяжкість стану при поступленні (СШ – 9,2), проведення ШВЛ (СШ – 2,8), із показниками точності даної моделі 0,83.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бекетова ГВ, Абатуров ОЄ, Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Бабко АМ. Стандарти медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей». Київ; 2022. 26 с.
2. Бондаренко АВ. COVID-19 у дітей: огляд літератури. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2022;1:13-9.
3. Буратинська АА, Дзісяк ВО, Гаращенко ТА. Бронхіальна астма у дітей через призму сучасності. Астма та Алергія. 2025;4:36-44. doi: [10.31655/2307-3373-2025-24-4-36-44](https://doi.org/10.31655/2307-3373-2025-24-4-36-44)
4. Буряк ОГ, Нечитайло ЮМ. Особливості киснево-транспортної функції у дітей з гострими респіраторними захворюваннями. Клінічна та профілактична медицина. 2025;3:70-5. doi: [10.31612/2616-4868.3.2025.09](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2025.09)
5. Велієва ЛП, Маліч ТС. Сучасні механізми розвитку дистрес синдрому новонароджених. In: Proceedings of the 2st International Scientific and Practical Conference Global Directions in Scientific Research and Technological Development; 2024 Nov 11-13; Valencia, Spain. Valencia; 2024, p. 188-90.
6. Власова ОВ. Каріологічні показники букального епітелію у новонароджених хворих на сепсис, батьки яких постійно проживали за умов різної екологічної обстановки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2020;19(1):13-9. doi: [10.24061/1727-0847.19.1.2020.2](https://doi.org/10.24061/1727-0847.19.1.2020.2)
7. Волосовець АП, Больбот ЮК, Абатуров АЕ, Кривоустов СП, Беш ЛВ, Стоєва ТВ, та ін. Динаміка змін показника захворюваності на пневмонію дітей України за останні 20 років. Медичні перспективи. 2020;25(4):174-81. doi: [10.26641/2307-0404.2020.4.221680](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221680)
8. Волосовець АП, Больбот ЮК, Кривоустов СП, Мозирська ОВ, Кривоустова МВ, Прохорова МП, та ін. Бронхіальна астма в дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. Медичні перспективи. 2020;25(3):184-91. doi: [10.26641/2307-0404.2020.3.214861](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214861)
9. Голуб М. Міжнародні консенсусні критерії діагностики сепсису та септичного шоку у дітей. Оновлення-2024. Здоров'я України. Педіатрія. 2025;5:17.

10. Гончарь МО, Маліч ТС, Бойченко АД, Кондратова ІЮ. Принципи надання невідкладної допомоги при дихальній недостатності у новонароджених. Харків; 2025. 16 с.

11. Гончарь МО, Поляков ВВ, Іщенко ТБ, Тельнова ЛГ, Онікієнко ОЛ. Сучасні методи діагностики та лікування педіатричних пацієнтів з позалікарняними пневмоніями. Харків; 2024. 45 с.

12. Горленко ОМ, Пікіна ІЮ. Роль респіраторного мікробіому при запальній патології верхніх дихальних шляхів. Проблеми клінічної педіатрії. 2023;2:87-92. doi: [10.24144/1998-6475.2023.60.87-92](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2023.60.87-92)

13. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.

14. Зайков СВ. Терапія пацієнтів із COVID-19: клінічні дослідження та рекомендації в різних країнах. Infusion & Chemotherapy. 2020;4:5-12. doi: [10.32902/2663-0338-2020-4-5-12](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-4-5-12)

15. Знаменська ТК, Добрянський ДО, Воробйова ОВ. Лікування респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених екзогенним сурфактантом (порактантом альфа): клінічні рекомендації. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(1):93-104. doi: [10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.14](https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.14)

16. Канівець Є. Новий коронавірус: структура геному, реплікація та патогенез. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020;1:19-21.

17. Кісельова ММ, Сакалош ЛП. Вроджена пневмонія в новонароджених: дії лікаря-неонатолога в перші шість годин життя дитини та міждисциплінарна наступність із лікарем первинної ланки. Практикуючий лікар. 2025;14(1):27-35.

18. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Теслицький ОК, Ткачук РВ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. Патент України № 151282. 2022 Чер 30.

19. Колоскова ОК, Крамарьов СО, Білоус ТМ, Іванова ЛА, Камінська ТМ, Незгода П, та ін. Особливості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей України. Актуальна Інфектологія. 2021;9(2):10-8. doi: [10.22141/2312-413X.9.2.2021.236219](https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.2.2021.236219)

20. Колоскова ОК, Крецу НМ, Буринюк-Глов'як ХП, Тіщенко ОС. nSOFA – предиктор виразності мультиорганної дисфункції при неонатальному сепсисі. Проблеми клінічної педіатрії. 2023;2:59-64. doi: [10.24144/1998-6475.2023.60.59-64](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2023.60.59-64)

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

22. Колоскова ОК, Теслицькій ОК, Крецу НМ, Тарнавська СІ, Власова ОВ, Колюбакіна ЛВ. Неонатальний сепсис крізь призму кесарського розтину. Здоров'я дитини. 2025;20(3):197-203. doi: [10.22141/2224-0551.20.3.2025.1829](https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.3.2025.1829)

23. Колоскова ОК, Ткачук РВ, Гарас МН, Білоус ТМ, Ткачук ВІ, Сорочан ДІ, Теслицький ОК. Ураження легень при токсичному шок-синдромі, спричиненому β -гемолітичним стрептококом групи А (клінічний випадок в педіатричній практиці). Медична наука України. 2025;21(2):106-12. doi: [10.32345/2664-4738.2.2025.11](https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2025.11)

24. Копча ВС. Особливості найгострішого сепсису та септичного шоку. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2022;4-5:7-13.

25. Косминіна НС, Авраменко ІЮ. Особливості перебігу коронавірусної хвороби в дітей раннього віку. Запорізький медичний журнал. 2021;23(5):691-5. doi: [10.14739/2310-1210.2021.5.227539](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.227539)

26. Кочерга ЗР, Дутчук ОВ, Жияк ОВ, Цицюра ОО, Шлімкевич ІВ. Сучасні погляди на поширеність пневмоній у дітей, роль лабораторної та інструментальної діагностики: огляд літератури. Art of Medicine. 2022;1:149-153. doi: [10.21802/artm.2022.1.21.149](https://doi.org/10.21802/artm.2022.1.21.149)

27. Крецу НМ. Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі [дисертація]. Чернівці; 2023. 185 с.

28. Курочкін МЮ, Давидова АГ, Денисенко ІГ, Макарова МО, Крупінова ОМ. Випадок успішної інтенсивної терапії тяжкого сепсису в новонародженій дитини. Сучасні медичні технології. 2025;17(2):152-8. doi: [10.14739/mmt.2025.2.323125](https://doi.org/10.14739/mmt.2025.2.323125)

29. Курочкін МЮ, Давидова АГ, Крупінова ОМ. Випадок неонатального сепсису, рання діагностика та запобігальна інтенсивна терапія. Запорізький медичний журнал. 2024;26(4):346-9. doi: [10.14739/2310-1210.2024.4.302924](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.4.302924)

30. Маменко МЄ. COVID-19 у дітей: що нам відомо сьогодні? Здоров'я України. Педіатрія. 2022;3-4:24.

31. Марушко ЮВ, редактор. Захворювання органів дихання у дітей: особливості перебігу та сучасні методи лікування. Київ; 2024. 296 с.

32. Матейко ГБ, Матвісів МВ, Пилюк ІІ, Нестерова ТВ, Глушко УА. Клінічний випадок тяжкого перебігу коронавірусної інфекції (COVID-19) у дитини. Медичні перспективи. 2023;28(1):202-7. doi: [10.26641/2307-0404.2023.1.276219](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276219)

33. Мельник ОО. Роль тромбоцитів у запаленні й інфекції. Здоров'я України 21 сторіччя. 2023;3:48-9.

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

35. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований Клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей. Київ: МОЗ України; 2020. 46 с.

36. Неміш І. Сучасні підходи до вибору антибактеріальної терапії при негоспітальній пневмонії у дітей різного віку. Здоров'я України. Педіатрія. 2021;4:35.

37. Нестеровська О. Рекомендації щодо діагностики та лікування пневмонії у дітей. Здоров'я України. Педіатрія. 2021;1:23.

38. Ніконов ВВ, Лизогуб КІ, Лизогуб МВ. Інфузійна терапія при пневмонії: що нового? Медицина невідкладних станів. 2020;16(2):31-6. doi: [10.22141/2224-0586.16.2.2020.203138](https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.2.2020.203138)

39. Павлишин ГА, Лабівка ОВ. Клінічні особливості COVID-19 у дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:25-31. doi: [10.11603/24116-4944.2021.2.12889](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12889)

40. Пасік ВЮ. Особливості клінічного перебігу позалікарняної пневмонії в дітей раннього віку. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2020;3:59-65. doi: [10.15574/PP.2020.83.59](https://doi.org/10.15574/PP.2020.83.59)

41. Пікуль КВ, Ільченко ВІ, Сизова ЛМ. Коронавірусна інфекція SARS-COV-2 у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(1):198-202. doi: [10.31718/2077-1096.21.1.198](https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.198)

42. Романчук ЛІ, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Ткачук РВ. Коронавірусна хвороба COVID-19: нові можливості діагностики. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):58-62. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11)

43. Савчук СО, Синицький ІМ. Епідеміологія та основні чинники гострого респіраторного дистрес-синдрому. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2019;2:69-76. doi: [10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10691](https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10691)

44. Садов'як ІД, Авраменко ТВ, Аряєв МЛ, Бакаєва ОМ, Батман ЮА, Воробйова ОВ, та ін. Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2021. 54 с.

45. Сидоренко МІ, Совгіря СМ, Бабенко ВІ, Проскурня СА, Винник НІ. Патоморфологічні особливості пневмопатій та їх ускладнень у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(2):134-7. doi: [10.31718/2077-1096.19.2.134](https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.2.134)

46. Сірчак ЄС, Томей АІ. COVID-19 у дітей: особливості перебігу та ризику для здоров'я. Проблеми клінічної педіатрії. 2024;2:110-8. doi: [10.24144/1998-6475.2024.64.110-118](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.64.110-118)

47. Сміян ОІ, Горбась ВА. Негоспітальна пневмонія у дітей шкільного віку: вплив на імунну систему організму: монографія. Суми; 2024. 113 с.

48. Тесліцький ОК. Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому дистресі новонароджених. Сучасна педіатрія. Україна. 2025;4:42-6. doi: [10.15574/SP.2025.4\(148\).4246](https://doi.org/10.15574/SP.2025.4(148).4246)

49. Тесліцький ОК. Лабораторно-інструментальні аспекти перебігу позалікарняної пневмонії у дітей, викликані SARS-COV-2 та ускладненої дихальною недостатністю. В: Матеріали 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 284-5.

50. Тесліцький ОК. Особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 274-5.

51. Тесліцький ОК. Показники активності запального процесу в дітей, хворих на пневмонію. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 292-3.

52. Тесліцький ОК. Респіраторні розлади у немовлят із раннім неонатальним сепсисом. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(4):93-8. doi: [10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.13](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.13)

53. Тесліцький ОК, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Тарнавська СІ, Крецу НМ, Козьма ОМ. Особливості дихальної недостатності у передчасно народжених немовлят, хворих на неонатальний сепсис. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024;12(1):30-40. doi: [10.21272/eumj.2024;12\(1\):30-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):30-40)

54. Тесліцький ОК, Колоскова ОК. Клінічна симптоматика гострих респіраторних захворювань у дітей різного віку, госпіталізованих у період пандемії

COVID-19. Проблеми клінічної педіатрії. 2025;2:12-21. doi: [10.24144/1998-6475.2025.68.12-21](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.68.12-21)

55. Ткачук РВ. Оптимізація прогнозування перебігу пневмонії у дітей різного віку [дисертація]. Чернівці; 2025. 282 с.

56. Ткачук РВ, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Антонійчук ВІ. Можливості верифікації позагоспітальної пневмонії в дітей за змінами багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії полікристалічних плівок легеневого експірату. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;5:24-30 doi: [10.15574/SP.2023.133.24](https://doi.org/10.15574/SP.2023.133.24)

57. Толох ОС, Рудницька НД, Вольницька ХІ, Семотюк ТД. Нові можливості лікування гострої бронхіальної обструкції. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2021;5:42-8.

58. Торяник С, Зварич О, Рибка О. Порівняльна оцінка різних типів сурфактантів у лікуванні респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених. In: Collection of Scientific Papers Scientia; 2025 Jun 06; Montreal, Canada. Montreal; 2025, p. 314-8.

59. Усенко ДВ, Аряєв МЛ, Шевченко ІМ. Особливості змін вітальних показників у дітей різних вікових груп з позалікарняною пневмонією під впливом високочастотної осциляції грудної клітки. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;3:17-22. doi: [10.15574/SP.2020.107.17](https://doi.org/10.15574/SP.2020.107.17)

60. Ходак ЛА, Огієвська ВІ, Білоконова ЛА, Дейнека НГ. Особливості нової коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей. Інфекційні хвороби. 2021;4:41-7. doi: [10.11603/1681-2727.2020.4.11895](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.4.11895)

61. Ходош ЕМ, Івахно ІВ. Клінічні та гістопатофізіологічні особливості дифузного альвеолярного ураження (пневмонії), обумовленого SARS-CoV-2, у хворих, які потребують респіраторної підтримки. Медицина невідкладних станів. 2022;18(3):14-21. doi: [10.22141/2224-0586.18.3.2022.1484](https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.3.2022.1484)

62. Ходош ЕМ, Щербань МГ, Безродна АІ. Роль клінічних моделей у розумінні етіології пневмонії. Медицина невідкладних станів. 2022;18(8):43-53. doi: [10.22141/2224-0586.18.8.2022.1543](https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1543)

63. Шаповал СД. Кампанія за виживаність при сепсисі: Міжнародні рекомендації щодо ведення сепсису і септичного шоку 2021 р. Український журнал клінічної хірургії. 2021;88(7-8):74-89. doi: [10.26779/2522-1396.2021.7-8.74](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.7-8.74)
64. Шаповал СД, Смирнова ДО, Белінська ВО. Проблемні питання діагностики сепсису (огляд літератури та дискусія). Сучасні медичні технології. 2020;2:60-3. doi: [10.34287/ММТ.3\(46\).2020.10](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(46).2020.10)
65. Шарікадзе ОВ. Бронхіальна астма та коморбідні стани у дітей: діагностика, лікування та профілактика [дисертація]. Київ; 2020. 346 с.
66. Amigoni A, Sperotto F, Daverio M, Mondardini MC. Analgesia and Sedation in Pediatric Patients With Sepsis: A Call for Research Efforts and Consensus. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(11):1028-9. doi: [10.1097/pcc.0000000000002537](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002537)
67. Arslan NG, Aksakal Ş, Yılmam İ, Görgün S. VEGF, IL-17 and IgG4 levels of patients with lung sequelae in post-COVID-19 period. *Tuberk Toraks*. 2022;70(2):179-86. doi: [10.5578/tt.20229808](https://doi.org/10.5578/tt.20229808)
68. Baiden F, Wilson PT. Continuous positive airway pressure in managing acute respiratory distress in children in district hospitals: evidence for scale-up. *Ghana Med J*. 2021;55(3):221-5. doi: [10.4314/gmj.v55i3.7](https://doi.org/10.4314/gmj.v55i3.7)
69. Balamuth F, Scott HF, Weiss SL, Webb M, Chamberlain JM, Bajaj L, et al. Validation of the Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock Definitions in the Pediatric Emergency Department. *JAMA Pediatr*. 2022;176(7):672-8. doi: [10.1001/jamapediatrics.2022.1301](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1301)
70. Barak-Corren Y, Horovits Y, Erlichman M, Picard E. The prognostic value of C-reactive protein for children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2021;110(3):970-6. doi: [10.1111/apa.15580](https://doi.org/10.1111/apa.15580)
71. Basile D, Sandelich S. Community-acquired Pneumonia in Children. *Emerg Med Clin North Am*. 2025;43(4):567-84. doi: [10.1016/j.emc.2025.06.008](https://doi.org/10.1016/j.emc.2025.06.008)
72. Beloncle F, Studer A, Seegers V, Richard JC, Desprez C, Fage N, et al. Longitudinal changes in compliance, oxygenation and ventilatory ratio in COVID-

19 versus non-COVID-19 pulmonary acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2021;25(1):248. doi: [10.1186/s13054-021-03665-8](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03665-8)

73. Bhalla A, Baudin F, Takeuchi M, Cruces P. Monitoring in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(12 Suppl 2):S112-23. doi: [10.1097/pcc.0000000000003163](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003163)

74. Bhalla AK, Klein MJ, Emeriaud G, Lopez-Fernandez YM, Napolitano N, Fernandez A, et al. Adherence to Lung-Protective Ventilation Principles in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence and Epidemiology Study. *Crit Care Med*. 2021;49(10):1779-89. doi: [10.1097/ccm.0000000000005060](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005060)

75. Bhalla AK, Khemani RG. Challenges Remain to Assess Post-ICU Morbidity and Identify Attributable Risk in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(7):571-3. doi: [10.1097/pcc.0000000000002980](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002980)

76. Bhandari AP, Nnate DA, Vasanthan L, Konstantinidis M, Thompson J. Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 22];6(6):CD003645. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9169533/pdf/CD003645.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd003645.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.cd003645.pub4)

77. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, Dunn D, Naufal N, Roland D, et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(17):1713-24. doi: [10.1001/jama.2021.17843](https://doi.org/10.1001/jama.2021.17843)

78. Blot M, Bour JB, Quenot JP, Bourredjem A, Nguyen M, Guy J, et al. The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome. *J Transl Med*. 2020;18(1):457. doi: [10.1186/s12967-020-02646-9](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02646-9)

79. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet*. 2022;400(10358):1145-56. doi: [10.1016/s0140-6736\(22\)01485-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01485-4)

80. Cave C, Samano D, Sharma AM, Dickinson J, Salomon J, Mahapatra S. Acute respiratory distress syndrome: A review of ARDS across the life course. *J Investig Med*. 2024;72(8):798-818. doi: [10.1177/10815589241270612](https://doi.org/10.1177/10815589241270612)
81. Carlton EF, Gebremariam A, Maddux AB, McNamara N, Barbaro RP, Cornell TT, et al. New and Progressive Medical Conditions After Pediatric Sepsis Hospitalization Requiring Critical Care. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 22];176(11):e223554. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9552050/> doi: [10.1001/jamapediatrics.2022.3554](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.3554)
82. Carlton EF, Perry-Eaddy MA, Prescott HC. Context and Implications of the New Pediatric Sepsis Criteria. *JAMA*. 2024;331(8):646-9. doi: [10.1001/jama.2023.27979](https://doi.org/10.1001/jama.2023.27979)
83. Carroll CL. Not Just Little ARDS?: Pediatric Critical Care and Biomarkers for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest*. 2020;158(3):850-1. doi: [10.1016/j.chest.2020.05.519](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.519)
84. Chacón MA, Calderon A, Fernández-Sarmiento J, Rios B. Clinical Course of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome at Moderate Altitude. *Cureus* [Internet]. 2020[cited 2025 Nov 12];12(9):e10651. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7586349/pdf/cureus-0012-00000010651.pdf> doi: [10.7759/cureus.10651](https://doi.org/10.7759/cureus.10651)
85. Chee E, Huang K, Haggie S, Britton PN. Systematic review of clinical practice guidelines on the management of community acquired pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2022;42:59-68. doi: [10.1016/j.prrv.2022.01.006](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2022.01.006)
86. Chan OW, Lee EP, Chou CC, Lai SH, Chung HT, Lee J, et al. In-hospital care of children with COVID-19. *Pediatr Neonatol*. 2024;65(1):2-10. doi: [10.1016/j.pedneo.2023.02.009](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2023.02.009)
87. Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R, et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Med*. 2024;52(5):219-33. doi: [10.1097/ccm.0000000000006172](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000006172)

88. Chen YH, Kao KC, Hsieh MJ, Leu SW, Huang CC. The Prognostic Value of the Muscle Regional Oxygen Saturation Index in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Clin Med* [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 03];13(24):7612. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11678462/pdf/jcm-13-07612.pdf>
doi: [10.3390/jcm13247612](https://doi.org/10.3390/jcm13247612)
89. Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, Lemanske RF Jr, Pace W, Schatz M. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA*. 2020;324(22):2301-17. doi: [10.1001/jama.2020.21974](https://doi.org/10.1001/jama.2020.21974)
90. Dahmer MK, Flori H, Sapru A, Kohne J, Weeks HM, Curley MAQ, et al. Surfactant Protein D Is Associated With Severe Pediatric ARDS, Prolonged Ventilation, and Death in Children With Acute Respiratory Failure. *Chest*. 2020;158(3):1027-35. doi: [10.1016/j.chest.2020.03.041](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.041)
91. Dahmer MK, Yang G, Zhang M, Quasney MW, Sapru A, Weeks HM, et al. Identification of phenotypes in paediatric patients with acute respiratory distress syndrome: a latent class analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):289-97. doi: [10.1016/s2213-2600\(21\)00382-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00382-9)
92. Dean P, Schumacher D, Florin TA. Defining Pneumonia Severity in Children: A Delphi Study. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(12):1482-90. doi: [10.1097/pec.0000000000002088](https://doi.org/10.1097/pec.0000000000002088)
93. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020;396(10253):786-98. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)31550-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31550-6)
94. De Luca D, Cogo P, Kneyber MC, Biban P, Semple MG, Perez-Gil J, et al. Surfactant therapies for pediatric and neonatal ARDS: ESPNIC expert consensus opinion for future research steps. *Crit Care*. 2021;25(1):75. doi: [10.1186/s13054-021-03489-6](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03489-6)
95. De Luca D, Tingay DG, van Kaam AH, Courtney SE, Kneyber MCJ, Tissieres P, et al. Epidemiology of Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome: Prospective, Multicenter, International Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(7):524-34. doi: [10.1097/pcc.0000000000002961](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002961)

96. Del Valle R, Ballesteros Á, Calvo C, Sainz T, Mendez A, Grasa C, et al. Comparison of pneumonia features in children caused by SARS-CoV-2 and other viral respiratory pathogens. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(10):2374-82. doi: [10.1002/ppul.26042](https://doi.org/10.1002/ppul.26042)
97. DeSanti RL, Al-Subu AM, Cowan EA, Kamps NN, Lasarev MR, Schmidt J, et al. Point-of-Care Lung Ultrasound to Diagnose the Etiology of Acute Respiratory Failure at Admission to the PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22(8):722-32. doi: [10.1097/pcc.0000000000002716](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002716)
98. DeSanti RL, Cowan EA, Kory PD, Lasarev MR, Schmidt J, Al-Subu AM. Lung Ultrasound Artifact Findings in Pediatric Patients Admitted to the Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *J Ultrasound.* 2022;25(4):929-37. doi: [10.1007/s40477-022-00675-2](https://doi.org/10.1007/s40477-022-00675-2)
99. Di Sarno L, Francavilla M, Orlandi A, Morello R, De Rose C, Tagliaferri L, et al. An international standardization to study the clinical use of lung ultrasound to discriminate viral, bacterial and atypical pneumonia in children with community acquired pneumonia. *Ital J Pediatr.* 2025;51(1):269. doi: [10.1186/s13052-025-02113-5](https://doi.org/10.1186/s13052-025-02113-5)
100. Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(2):143-68. doi: [10.1097/pcc.0000000000003147](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003147)
101. Esposito S, Mucci B, Alfieri E, Tinella A, Principi N. Advances and Challenges in Pediatric Sepsis Diagnosis: Integrating Early Warning Scores and Biomarkers for Improved Prognosis. *Biomolecules* [Internet]. 2025[cited 2025 Oct 18];15(1):123. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11764224/pdf/biomolecules-15-00123.pdf> doi: [10.3390/biom15010123](https://doi.org/10.3390/biom15010123)
102. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, Brodie D. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):816-21. doi: [10.1016/s2213-2600\(20\)30304-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30304-0)

103. Fang K, Yue S, Wang S, Wang M, Yu X, Ding Y, et al. The association between sex and neonatal respiratory distress syndrome. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):129. doi: [10.1186/s12887-024-04596-3](https://doi.org/10.1186/s12887-024-04596-3)
104. Fang BL, Xu F, Lu GP, Ren XX, Zhang YC, Jin YP, et al. Analysis of risk factors of mortality in infants and toddlers with moderate to severe pediatric acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2023;61(3):216-21. doi: [10.3760/cma.j.cn112140-20221108-00947](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20221108-00947)
105. Feng J, Pang J, He D, Wu Z, Li Q, Ji P, et al. Identification of Genes with Altered Methylation and Its Role in Early Diagnosis of Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Gen Med*. 2021;14:243-53. doi: [10.2147/ijgm.s287960](https://doi.org/10.2147/ijgm.s287960)
106. Fernández-Sarmiento J, Lamprea S, Barrera S, Acevedo L, Duque C, Trujillo M, et al. The association between prolonged capillary refill time and microcirculation changes in children with sepsis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 05];24(1):68. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10799439/pdf/12887_2024_Article_4524.pdf doi: [10.1186/s12887-024-04524-5](https://doi.org/10.1186/s12887-024-04524-5)
107. Fernando SM, Ferreyro BL, Urner M, Munshi L, Fan E. Diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. *CMAJ*. 2021;193(21):E761-8. doi: [10.1503/cmaj.202661](https://doi.org/10.1503/cmaj.202661)
108. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2200-11. doi: [10.1007/s00134-020-06192-2](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06192-2)
109. Flerlage T, Crawford JC, Allen EK, Severns D, Tan S, Surman S, et al. Single cell transcriptomics identifies distinct profiles in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Nat Commun* [Internet]. 2023[cited 2025 Oct 27];14(1):3870. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10313703/pdf/41467_2023_Article_39593.pdf doi: [10.1038/s41467-023-39593-0](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39593-0)
110. Florin TA, Tancredi DJ, Ambroggio L, Babl FE, Dalziel SR, Eckerle M, et al. Predicting paediatric pneumonia severity in the emergency department: a multinational

prospective cohort study of the Pediatric Emergency Research Network. *Lancet Child Adolesc Health*. 2025;9(6):383-92. doi: [10.1016/s2352-4642\(25\)00094-x](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(25)00094-x)

111. Frimer Z, Goldberg S, Joseph L, Picard E. Are there gender differences in blood oxygen saturation in prepubertal children? *Clin Respir J*. 2021;15(6):657-60. doi: [10.1111/crj.13340](https://doi.org/10.1111/crj.13340)

112. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-102. doi: [10.1007/s00134-020-06033-2](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2)

113. GBD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(9):974-1002. doi: [10.1016/s1473-3099\(24\)00176-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00176-2)

114. Geanacopoulos AT, Neuman MI, Lipsett SC, Monuteaux MC, Michelson KA. Association of Chest Radiography With Outcomes in Pediatric Pneumonia: A Population-Based Study. *Hosp Pediatr*. 2023;13(7):614-23. doi: [10.1542/hpeds.2023-007142](https://doi.org/10.1542/hpeds.2023-007142)

115. Ghazaly MMH, Abu Faddan NH, Raafat DM, Mohammed NA, Nadel S. Acute viral bronchiolitis as a cause of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1229-34. doi: [10.1007/s00431-020-03852-9](https://doi.org/10.1007/s00431-020-03852-9)

116. Giorno EPC, Foronda FK, De Paulis M, Bou Ghosn DSN, Couto TB, Sa FVM, et al. Point-of-care lung ultrasound score for predicting escalated care in children with respiratory distress. *Am J Emerg Med*. 2023;68:112-8. doi: [10.1016/j.ajem.2023.02.035](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.02.035)

117. Gong W, Gao K, Shan Z, Yang L, Fang P, Li C, et al. Research progress of biomarkers in evaluating the severity and prognostic value of severe pneumonia in children. *Front Pediatr* [Internet]. 2024[cited 2025 Oct 12];12:1417644. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11473329/pdf/fped-12-1417644.pdf> doi: [10.3389/fped.2024.1417644](https://doi.org/10.3389/fped.2024.1417644)

118. Gould AJ, Ding JJ, Recabo O, Has P, Savitz DA, Danilack VA, et al. Risk factors for respiratory distress syndrome among high-risk early-term and full-term

deliveries. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(26):10401-5. doi: [10.1080/14767058.2022.2128657](https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2128657)

119. Graham HR, King C, Duke T, Ahmed S, Baqui AH, Colbourn T, et al. Hypoxaemia and risk of death among children: rethinking oxygen saturation, risk-stratification, and the role of pulse oximetry in primary care. *Lancet Glob Health.* 2024;12(8):e1359-64. doi: [10.1016/s2214-109x\(24\)00209-2](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(24)00209-2)

120. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1201-8. doi: [10.1016/s2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30370-2)

121. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(17):1731-43. doi: [10.1001/jama.2021.4682](https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682)

122. Griffiths M, Meade S, Summers C, McAuley DF, Proudfoot A, Baladia MM, et al. RAND appropriateness panel to determine the applicability of UK guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and other strategies in the context of the COVID-19 pandemic. *Thorax.* 2022;77(2):129-35. doi: [10.1136/thoraxjnl-2021-216904](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-216904)

123. Gupta S, Angurana SK, Kumar V. Respiratory Care in Children with COVID-19. *J Pediatr Intensive Care.* 2021;12(2):87-93. doi: [10.1055/s-0041-1723036](https://doi.org/10.1055/s-0041-1723036)

124. Hamill GS, Remy KE, Slain KN, Sallee CJ, Khemani R, Smith L, et al. Association of Interventions With Outcomes in Children At-Risk for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence and Epidemiology Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(7):574-83. doi: [10.1097/pcc.0000000000003217](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003217)

125. Hodges M, Freigeh GE, Troost J, Baptist AP, Gupta M. Assessment of mask use on oxygen saturation in adults and children with asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2024;45(1):24-32. doi: [10.2500/aap.2024.45.230078](https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.230078)

126. Huang P, Chen D, Liu X, Zhang X, Song X. Diagnostic value of bedside lung ultrasound and 12-zone score in the 65 cases of neonatal respiratory distress syndrome and its severity. *Biomed Eng Online*. 2024;23(1):29. doi: [10.1186/s12938-024-01224-0](https://doi.org/10.1186/s12938-024-01224-0)
127. Hu Y, Chen X, Wang F, Li C, Yue W, Wei H. Risk Factors of Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome Based on the Montreux Definition in Neonates with Sepsis: A Retrospective Case-Control Study. *Am J Perinatol*. 2024;41(8):1019-26. doi: [10.1055/a-1788-5121](https://doi.org/10.1055/a-1788-5121)
128. İpek S, Güllü UU, Güngör Ş, Güllü ŞD. Prognostic value of cardiac biomarkers and Phoenix criteria in pediatric sepsis: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):995. doi: [10.1186/s12887-025-06374-1](https://doi.org/10.1186/s12887-025-06374-1)
129. Ito Y, Vedrenne-Cloquet M, Chang D, Hotz JC, Kyogoku M, Takeuchi M, et al. Differentiating Lung From Chest Wall Mechanics Is Difficult Without Esophageal Manometry in Children With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2025;53(11):2211-21. doi: [10.1097/ccm.00000000000006839](https://doi.org/10.1097/ccm.00000000000006839)
130. Jabornisky R, Kuppermann N, González-Dambrauskas S. Transitioning From SIRS to Phoenix With the Updated Pediatric Sepsis Criteria-The Difficult Task of Simplifying the Complex. *JAMA*. 2024;331(8):650-1. doi: [10.1001/jama.2023.27988](https://doi.org/10.1001/jama.2023.27988)
131. Ji M, Zhu L, Chen M, Wang Y, Qiu W, Zhang N. Predictive value of mNUTRIC score for chronic critical illness in patients of sepsis complicated with ARDS. *Technol Health Care*. 2025;33(2):831-7. doi: [10.1177/09287329241296430](https://doi.org/10.1177/09287329241296430)
132. Jia W, Sun R, Hou J, Ding Z, Li P, Song C. Assessment of Phoenix sepsis score: characterization of a cohort of children of different primary statuses and ages, 2020-2024. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2025;44(11):2829-35. doi: [10.1007/s10096-025-05255-w](https://doi.org/10.1007/s10096-025-05255-w)
133. Jiang L, Yu C, Xie C, Zheng Y, Xia Z. Enhancing early mortality prediction for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome patients via optimized machine learning algorithm: development and multiple databases' validation of the SAFE-Mo. *Int J Surg*. 2025;111(9):6008-22. doi: [10.1097/js9.00000000000002741](https://doi.org/10.1097/js9.00000000000002741)
134. Jiang QX, Shi LJ, Shen LY, Li XQ, Huang RS, Chen LJ, et al. Application Value of a New Lung Ultrasound Scoring Method in Neonatal Respiratory Distress

Syndrome Treatment. *Ultrasound Med Biol.* 2022;48(2):275-82. doi: [10.1016/j.ultrasmedbio.2021.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.10.009)

135. Jilani SM, Giroir BP. Septic Shock in Children: When Should Prevention Start and Treatment End? *Crit Care Med.* 2020;48(3):426-8. doi: [10.1097/ccm.0000000000004230](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004230)

136. Jin X, Shen H, Zhou P, Yang J, Yang S, Ni H, et al. Research Progress on Sepsis Diagnosis and Monitoring Based on Omics Technologies: A Review. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2025[cited 2025 Oct 27];15(22):2887. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12650969/pdf/diagnostics-15-02887.pdf> doi: [10.3390/diagnostics15222887](https://doi.org/10.3390/diagnostics15222887)

137. Jose D, Parameswaran N. Advances in Management of Respiratory Failure in Children. *Indian J Pediatr.* 2023;90(5):470-80. doi: [10.1007/s12098-023-04559-z](https://doi.org/10.1007/s12098-023-04559-z)

138. Kang M, Li J, Wan Q, Luo X, Jia W, Yang T, et al. Factors influencing the choice of endotracheal intubation and mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome caused by viral pneumonia. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2022;34(6):586-91. doi: [10.3760/cma.j.cn121430-20220607-00549](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20220607-00549)

139. Khosropanah S, Kermanshahi H, Ameri L, Seyedi SJ, Kheirkhah M, Rahmanian M, et al. Clinical decision-making in pediatric pneumonia: when to consider interventional: procedures? A retrospective cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2025;87(11):7080-7. doi: [10.1097/ms9.0000000000003926](https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000003926)

140. Keim G, Hsu JY, Pinto NP, McSherry ML, Gula AL, Christie JD, et al. Readmission Rates After Acute Respiratory Distress Syndrome in Children. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023[cited 2025 Nov 09];6(9):e2330774. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10492185/> doi: [10.1001/jamanetworkopen.2023.30774](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.30774)

141. Keim G, Yehya N, Spear D, Hall MW, Loftis LL, Alten JA, et al. Development of Persistent Respiratory Morbidity in Previously Healthy Children After Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med.* 2020;48(8):1120-28. doi: [10.1097/ccm.0000000000004380](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004380)

142. Kempker JA, Martin GS. A global accounting of sepsis. *Lancet*. 2020;395(10219):168-70. doi: [10.1016/s0140-6736\(19\)33065-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)33065-x)
143. Kevat PM, Morpeth M, Graham H, Gray AZ. A systematic review of the clinical features of pneumonia in children aged 5-9 years: Implications for guidelines and research. *J Glob Health*. 2022;12:10002. doi: [10.7189/jogh.12.10002](https://doi.org/10.7189/jogh.12.10002)
144. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):115-28. doi: [10.1016/s2213-2600\(18\)30344-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30344-8)
145. Korppi M. Serum C-reactive protein is a useful tool for prediction of complicated course in children's pneumonia. *Acta Paediatr*. 2021;110(4):1090-1. doi: [10.1111/apa.15638](https://doi.org/10.1111/apa.15638)
146. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*. 2020;324(15):1565-7. doi: [10.1001/jama.2020.17052](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17052)
147. Kox M, Frenzel T, Schouten J, van de Veerdonk FL, Koenen HJPM, Pickkers P. COVID-19 patients exhibit less pronounced immune suppression compared with bacterial septic shock patients. *Crit Care*. 2020;24(1):263. doi: [10.1186/s13054-020-02896-5](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02896-5)
148. Krings JG, Beasley R. The Role of ICS-Containing Rescue Therapy Versus SABA Alone in Asthma Management Today. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):870-9. doi: [10.1016/j.jaip.2024.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.01.011)
149. Lane RD, Richardson T, Scott HF, Paul RM, Balamuth F, Eisenberg MA, et al. Delays to Antibiotics in the Emergency Department and Risk of Mortality in Children With Sepsis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 09];7(6):e2413955. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11154154/> doi: [10.1001/jamanetworkopen.2024.13955](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.13955)
150. Lassi ZS, Padhani ZA, Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged 2 to 59 months with WHO-defined non-

severe pneumonia and wheeze. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):CD009576. doi: [10.1002/14651858.cd009576.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd009576.pub3)

151. Lee EY, Xu L, Liszewski MC, Foust AM, Williams-Weekes T, Winant AJ. Respiratory Distress in Children: Review and Update of Imaging Assessment. *Semin Roentgenol.* 2024;59(3):267-77. doi: [10.1053/j.ro.2024.03.001](https://doi.org/10.1053/j.ro.2024.03.001)

152. Leung KKY, Ku SW, Fung RCM, Hui WF, Au CC, Cheung WL, et al. Airway management in children with COVID-19. *Hong Kong Med J.* 2022;28(4):315-20. doi: [10.12809/hkmj208709](https://doi.org/10.12809/hkmj208709)

153. Li M, Sun W, Fu C, Xu S, Wang C, Chen H, et al. Predictive value of serum MED1 and PGC-1 α for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):363. doi: [10.1186/s12890-024-03145-z](https://doi.org/10.1186/s12890-024-03145-z)

154. Li N, Wang H, Zhu L. Impact of Pathogen Status on Sepsis-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome Outcomes. *Med Sci Monit [Internet].* 2025[cited 2025 Nov 09];31:e947681. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12150808/pdf/medscimonit-31-e947681.pdf> doi: [10.12659/msm.947681](https://doi.org/10.12659/msm.947681)

155. Li Q, Zhou Q, Florez ID, Mathew JL, Shang L, Zhang G, et al. Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022;176(12):1199-207. doi: [10.1001/jamapediatrics.2022.4123](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.4123)

156. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):54-66. doi: [10.1164/rccm.202006-2405oc](https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2405oc)

157. Lim MJ, Zinter MS, Chen L, Wong KMY, Bhalla A, Gala K, et al. Beyond the Alveolar Epithelium: Plasma Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Is Associated With Oxygenation Impairment, Mortality, and Extrapulmonary Organ Failure in Children With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2022;50(5):837-47. doi: [10.1097/ccm.0000000000005373](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005373)

158. Lin GQ, Ye ZQ, Song EL, Lin YN. Enhancing pediatric asthma management through multifaceted health education. *World J Clin Cases*. 2024;12(19):3708-16. doi: [10.12998/wjcc.v12.i19.3708](https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i19.3708)
159. Lindell RB, Nishisaki A, Weiss SL, Traynor DM, Fitzgerald JC. Risk of Mortality in Immunocompromised Children With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2020;48(7):1026-33. doi: [10.1097/ccm.0000000000004329](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004329)
160. Lipsett SC, Hirsch AW, Monuteaux MC, Bachur RG, Neuman MI. Development of the Novel Pneumonia Risk Score to Predict Radiographic Pneumonia in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(1):24-30. doi: [10.1097/inf.0000000000003361](https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003361)
161. Liu L, Zhang Y, Wang Y, He Y, Ding X, Chen L, et al. The perinatal period should be considered in neonatal acute respiratory distress syndrome: comparison of the Montreux definition vs. the second pediatric acute lung injury consensus conference definition. *Front Pediatr [Internet]*. 2023[cited 2025 Nov 22];11:1216073. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10568643/pdf/fped-11-1216073.pdf> doi: [10.3389/fped.2023.1216073](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1216073)
162. Liu X, Li W, Zhang B, Guo Y, Hu Z, Peng C, et al. Comparative study of hospitalized children with acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 and influenza virus. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):412. doi: [10.1186/s12879-021-06068-w](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06068-w)
163. Liufu R, Weng L, Wang CY, Du B. Pitfalls of Acute Respiratory Distress Syndrome Diagnosis Based on Interventions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(10):1278-9. doi: [10.1164/rccm.202308-1368le](https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1368le)
164. Lovrenski, J. Pediatric Lung Ultrasound - Pros and Potentials. *Pediatr. Radiol*. 2020;50(3):306–13. doi: [10.1007/s00247-019-04525-y](https://doi.org/10.1007/s00247-019-04525-y)
165. Lu DP, Yang LL, Huang YT, Chen X. The panorama of clinical trials for pediatric or adolescent sepsis: current status and future directions. *Int J Surg*. 2025;111(9):6491-3. doi: [10.1097/js9.0000000000002745](https://doi.org/10.1097/js9.0000000000002745)
166. Lyon E, Olarte L. Community-acquired bacterial pneumonia in children: an update on antibiotic duration and immunization strategies. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(2):144-9. doi: [10.1097/mop.0000000000001325](https://doi.org/10.1097/mop.0000000000001325)

167. Marques IR, Calvi IP, Cruz SA, Sanchez LMF, Baroni I F, Oommen C, et al. Shorter versus longer duration of Amoxicillin-based treatment for pediatric patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2022;181(11):3795-804. doi: [10.1007/s00431-022-04603-8](https://doi.org/10.1007/s00431-022-04603-8)
168. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329-30. doi: [10.1001/jama.2020.6825](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825)
169. Matera MG, Imperatore F, Annibale R, Cazzola M. Advances in the Pharmacological Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23(3):349-60. doi: [10.1080/14656566.2021.2006632](https://doi.org/10.1080/14656566.2021.2006632)
170. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(1):37-47. doi: [10.1164/rccm.202303-0558ws](https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0558ws)
171. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Biban P, Carrol ED, et al. Criteria for Pediatric Sepsis-A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Med.* 2022;50(1):21-36. doi: [10.1097/ccm.0000000000005294](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005294)
172. Mesquida J, Caballer A, Cortese L, Vila C, Karadeniz U, Pagliuzzi M, et al. Peripheral microcirculatory alterations are associated with the severity of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients admitted to intermediate respiratory and intensive care units. *Crit Care.* 2021;25(1):381. doi: [10.1186/s13054-021-03803-2](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03803-2)
173. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet.* 2021;398(10300):622-37. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00439-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00439-6)
174. Meyer Sauter PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr.* 2024;183(3):1129-36. doi: [10.1007/s00431-023-05366-6](https://doi.org/10.1007/s00431-023-05366-6)
175. Miura S, Michihata N, Hashimoto Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Descriptive statistics and risk factor analysis of children with community-acquired septic shock. *J Intensive Care.* 2023;11(1):6. doi: [10.1186/s40560-023-00652-9](https://doi.org/10.1186/s40560-023-00652-9)
176. Moazen J, Zaniani FR, Kassani A, Akhondshushtari P, Ahmadi Z. Prognostic and clinical indicators of sepsis outcomes in hospitalized patients: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):567. doi: [10.1186/s12879-025-10796-8](https://doi.org/10.1186/s12879-025-10796-8)

177. Mokr D. Acute lung injury - from pathophysiology to treatment. *Physiol Res.* 2020;69(Suppl 3):S353-66. doi: [10.33549/physiolres.934602](https://doi.org/10.33549/physiolres.934602)
178. Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res.* 2022;91(2):267-9. doi: [10.1038/s41390-021-01918-4](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01918-4)
179. Monteiro ACC, Flori H, Dahmer MK, Sim MS, Quasney MW, Curley MAQ, et al. Thrombomodulin is associated with increased mortality and organ failure in mechanically ventilated children with acute respiratory failure: biomarker analysis from a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care* [Internet]. 2021[cited 2025 Nov 22];25(1):271. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8330123/pdf/13054_2021_Article_3626.pdf doi: [10.1186/s13054-021-03626-1](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03626-1)
180. Montenegro F, Unigarro L, Paredes G, Moya T, Romero A, Torres L, et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by the novel coronavirus disease (COVID-19): a practical comprehensive literature review. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(2):183-95. doi: [10.1080/17476348.2020.1820329](https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1820329)
181. Moore AR, Zheng H, Ganesan A, Hasin-Brumshtein Y, Maddali MV, Levitt JE, et al. A consensus immune dysregulation framework for sepsis and critical illnesses. *Nat Med.* 2025;31(12):4084-96. doi: [10.1038/s41591-025-03956-5](https://doi.org/10.1038/s41591-025-03956-5)
182. Morrow BM, Agulnik A, Brunow de Carvalho W, Chisti MJ, Lee JH. Diagnostic, Management, and Research Considerations for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in Resource-Limited Settings: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(12 Suppl 2):S148-59. doi: [10.1097/pcc.0000000000003166](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003166)
183. Mu S, Zou Y, Guo Y, Yu M, Huang B, Gao W, et al. Early diagnostic and prognosis prediction of circ_0054633 for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in children with severe pneumonia. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2024;36(9):957-61. doi: [10.3760/cma.j.cn121430-20240506-00403](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20240506-00403)
184. Mustafa AK, Alexander PJ, Joshi DJ, Tabachnick DR, Cross CA, Pappas PS, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients With COVID-19 in Severe Respiratory Failure. *JAMA Surg.* 2020;155(10):990-2. doi: [10.1001/jamasurg.2020.3950](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.3950)

185. Nagakura A, Morikawa Y, Takasugi N, Funakoshi H, Miura Y, Ota T, et al. Oxygen saturation targets in pediatric respiratory disease. *Pediatr Int* [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 23];64(1):e15129. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.15129> doi: [10.1111/ped.15129](https://doi.org/10.1111/ped.15129)
186. Nguyen TC, Madappa R, Siefkes HM, Lim MJ, Siddegowda KM, Lakshminrusimha S. Oxygen saturation targets in neonatal care: A narrative review. *Early Hum Dev* [Internet]. 2024[cited 2025 Oct 11];199:106134. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12121305/pdf/nihms-2081265.pdf> doi: [10.1016/j.earlhumdev.2024.106134](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2024.106134)
187. Nolley EP, Sahetya SK, Hochberg CH, Hossen S, Hager DN, Brower RG, et al. Outcomes Among Mechanically Ventilated Patients With Severe Pneumonia and Acute Hypoxemic Respiratory Failure From SARS-CoV-2 and Other Etiologies. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023[cited 2025 Oct 24];6(1):e2250401. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9856712/> doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.50401](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.50401)
188. Ohman RT, Killien EY. Prevention of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: The Holy Grail Remains Elusive. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(7):622-4. doi: [10.1097/pcc.0000000000003231](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003231)
189. O'Sullivan R, Alder MN, Dixon CG, Zhang D, Srivastava N, Yehya N. Olfactomedin-4 elevation in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2025;329(1):L172-82. doi: [10.1152/ajplung.00040.2025](https://doi.org/10.1152/ajplung.00040.2025)
190. Palanidurai S, Chan YH, Mukhopadhyay A. "PEEP-adjusted P/F Ratio" in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Call for Further Enhancement of Global Definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(10):1279-80. doi: [10.1164/rccm.202308-1428le](https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1428le)
191. Pan J, Xu J, Fedele D, Wu Y, Brailsford J, Fishe J. Determination of pediatric asthma severity using retrospective electronic health record prescription data: an analysis before and after the 2020 national asthma education and prevention program guideline update. *J Asthma*. 2025;62(10):1729-39. doi: [10.1080/02770903.2025.2514265](https://doi.org/10.1080/02770903.2025.2514265)

192. Panetti B, Bucci I, Di Ludovico A, Pellegrino GM, Di Filippo P, Di Pillo S, et al. Acute Respiratory Failure in Children: A Clinical Update on Diagnosis. *Children (Basel)* [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 03];11(10):1232. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11506303/pdf/children-11-01232.pdf>

doi: [10.3390/children11101232](https://doi.org/10.3390/children11101232)

193. Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment - A narrative review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2021;35(3):351-68. doi: [10.1016/j.bpa.2020.12.011](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.12.011)

194. Póvoa P, Nseir S, Salluh J. Severe community-acquired pneumonia: in search of the guiding star. *Intensive Care Med.* 2023;49(6):656-8. doi: [10.1007/s00134-023-07063-2](https://doi.org/10.1007/s00134-023-07063-2)

195. Pujari CG, Lalitha AV, Raj JM, Kavilapurapu A. Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Intensive Care Unit: Single-center Experience. *Indian J Crit Care Med.* 2022;26(8):949-55. doi: [10.5005/jp-journals-10071-24285](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24285)

196. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Boyle E, Roehr CC. Surfactant therapy in late preterm and term neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107(4):393-7. doi: [10.1136/archdischild-2021-322890](https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322890)

197. Ramji HF, Hafiz M, Altaq HH, Hussain ST, Chaudry F. Acute Respiratory Distress Syndrome; A Review of Recent Updates and a Glance into the Future. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2025 Oct 23];13(9):1528. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10177247/pdf/diagnostics-13-01528.pdf> doi: [10.3390/diagnostics13091528](https://doi.org/10.3390/diagnostics13091528)

198. Rao M, McGonagill PW, Brackenridge S, Remy KE, Caldwell CC, Hotchkiss RS, et al. Functional immunophenotyping for precision therapies in sepsis. *Shock.* 2025;63(2):189-201. doi: [10.1097/shk.0000000000002511](https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002511)

199. Rayner DG, Ferri DM, Guyatt GH, O'Byrne PM, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, et al. Inhaled Reliever Therapies for Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2025;333(2):143-52. doi: [10.1001/jama.2024.22700](https://doi.org/10.1001/jama.2024.22700)
200. Rech L, Sousa ITE, Tonial CT, Piva JP. Epidemiology and outcomes of septic shock in children with complex chronic conditions in a developing country PICU. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(6):614-20. doi: [10.1016/j.jpmed.2022.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.03.005)
201. Redant S, De Bels D, Barbance O, Massaut J, Honoré PM, Taccone FS, et al. Creatinine correction to account for fluid overload in children with acute respiratory distress syndrome treated with extracorporeal membrane oxygenation: an initial exploratory report. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(4):891-8. doi: [10.1007/s00467-021-05257-8](https://doi.org/10.1007/s00467-021-05257-8)
202. Reddy AR, Stinson HR, Alcamo AM, Pinto NP, Fitzgerald JC. Pediatric Sepsis Requiring Intensive Care Admission: Potential Structured Follow-Up Protocols to Identify and Manage New or Exacerbated Medical Conditions. *Risk Manag Healthc Policy*. 2023;16:1881-91. doi: [10.2147/rmhp.s394458](https://doi.org/10.2147/rmhp.s394458)
203. Rees CA, Kuppermann N, Florin TA. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatr Emerg Care*. 2023;39(12):968-76. doi: [10.1097/pec.0000000000003070](https://doi.org/10.1097/pec.0000000000003070)
204. Ren X, Jiang Q, Wang L, Yuan X, Chen D, Xu G. Safety and efficacy of pulmonary surfactant therapy for acute respiratory distress syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2025;25(1):250. doi: [10.1186/s12890-025-03728-4](https://doi.org/10.1186/s12890-025-03728-4)
205. Rodriguez I, Deep A. Phoenix criteria for sepsis: are these enough to guide a clinician? *Eur J Pediatr*. 2024;183(11):5033-5. doi: [10.1007/s00431-024-05767-1](https://doi.org/10.1007/s00431-024-05767-1)
206. Rosenberg K. Consider Short Course of Antibiotics for Children with Nonsevere Community-Acquired Pneumonia. *Am J Nurs*. 2023;123(3):62. doi: [10.1097/01.naj.0000921832.48035.29](https://doi.org/10.1097/01.naj.0000921832.48035.29)
207. Rossin S, Barbieri E, Cantarutti A, Martinolli F, Giaquinto C, Da Dalt L, et al. Multistep antimicrobial stewardship intervention on antibiotic prescriptions and treatment duration in children with pneumonia. *PLoS One* [Internet]. 2021[cited 2025 Oct

- 29];16(10):e0257993. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8550372/pdf/pone.0257993.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0257993](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257993)
208. Rowan CM, Klein MJ, Hsing DD, Dahmer MK, Spinella PC, Emeriaud G, et al. Early Use of Adjunctive Therapies for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A PARDIE Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1389-97. doi: [10.1164/rccm.201909-1807oc](https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1807oc)
209. Rubulotta F, Bahrami S, Marshall DC, Komorowski M. Machine Learning Tools for Acute Respiratory Distress Syndrome Detection and Prediction. *Crit Care Med.* 2024;52(11):1768-80. doi: [10.1097/ccm.0000000000006390](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000006390)
210. Rudolph M, van Dijk J, de Jager P, Dijkstra SK, Burgerhof JGM, Blokpoel RGT, et al. Performance of acute respiratory distress syndrome definitions in a high acuity paediatric intensive care unit. *Respir Res.* 2021;22(1):256. doi: [10.1186/s12931-021-01848-z](https://doi.org/10.1186/s12931-021-01848-z)
211. Rudolph MW, Slager S, Burgerhof JGM, van Woensel JBM, Alffenaar JC, Wösten-van Asperen RM, et al. Paediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Neuromuscular Blockade study (PAN-study): a phase IV randomised controlled trial of early neuromuscular blockade in moderate-to-severe paediatric acute respiratory distress syndrome. *Trials.* 2022;23(1):96. doi: [10.1186/s13063-021-05927-w](https://doi.org/10.1186/s13063-021-05927-w)
212. Saguil A, Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2020;101(12):730-8.
213. Saito H. Sepsis in Global Health: Current global strategies to fight against sepsis. *Acute Med Surg [Internet].* 2025[cited 2025 Oct 11];12(1):e70045. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11836564/pdf/AMS2-12-e70045.pdf> doi: [10.1002/ams2.70045](https://doi.org/10.1002/ams2.70045)
214. San Sebastian Ruiz N, Rodríguez Albarrán I, Gorostiza I, Gallettebeitia Laka I, Delgado Lejonagoitia C, Samson F. Point-of-care lung ultrasound in children with bronchiolitis in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr.* 2021;28(1):64-8. doi: [10.1016/j.arcped.2020.10.003](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.10.003)

215. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, Russell S, Rebull MN, Martin B, et al. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2024;331(8):675-86. doi: [10.1001/jama.2024.0196](https://doi.org/10.1001/jama.2024.0196)
216. Sanchez-Pinto LN, Del Pilar Arias López M, Scott H, Gibbons K, Moor M, Watson RS, et al. Digital solutions in paediatric sepsis: current state, challenges, and opportunities to improve care around the world. *Lancet Digit Health*. 2024;6(9):651-61. doi: [10.1016/s2589-7500\(24\)00141-9](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(24)00141-9)
217. Saguil A, Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(12):730-8.
218. Sartori LF, Zhu Y, Grijalva CG, Ampofo K, Gesteland P, Johnson J, et al. Pneumonia Severity in Children: Utility of Procalcitonin in Risk Stratification. *Hosp Pediatr*. 2021;11(3):215-22. doi: [10.1542/hpeds.2020-001842](https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-001842)
219. Saugstad OD, Lakshminrusimha S, Vento M. Optimizing Oxygenation of the Extremely Premature Infant during the First Few Minutes of Life: Start Low or High? *J Pediatr*. 2020;227:295-9. doi: [10.1016/j.jpeds.2020.07.034](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.034)
220. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, Argent AC, Menon K, Hall MW, et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2024;331(8):665-74. doi: [10.1001/jama.2024.0179](https://doi.org/10.1001/jama.2024.0179)
221. Schneider J, Tilford B, Safa R, Dentel J, Veenstra M, Ang J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for multisystem inflammatory syndrome in children. *Perfusion*. 2022;37(6):639-42. doi: [10.1177/02676591211020904](https://doi.org/10.1177/02676591211020904)
222. Shabil M, Gaidhane S, Ballal S, Kumar S, Bhat M, Sharma S, et al. Maternal COVID-19 infection and risk of respiratory distress syndrome among newborns: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2024[cited 2025 Oct 11];24(1):1318. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11577808/pdf/12879_2024_Article_10161.pdf doi: [10.1186/s12879-024-10161-1](https://doi.org/10.1186/s12879-024-10161-1)
223. Shein SL, Maddux AB, Klein MJ, Bhalla A, Briassoulis G, Dahmer MK, et al. Epidemiology and Outcomes of Critically Ill Children at Risk for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome

Incidence and Epidemiology Study. *Crit Care Med.* 2022;50(3):363-74. doi: [10.1097/ccm.0000000000005287](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005287)

224. Shin JE, Jang H, Han JH, Park J, Kim SY, Kim YH, et al. Association between bronchopulmonary dysplasia and early respiratory morbidity in children with respiratory distress syndrome: a case-control study using nationwide data. *Sci Rep* [Internet]. 2022[cited 2025 Nov 07];12(1):7578. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9085740/pdf/41598_2022_Article_11657.pdf doi: [10.1038/s41598-022-11657-z](https://doi.org/10.1038/s41598-022-11657-z)

225. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1152-4. doi: [10.1001/jamainternmed.2020.3313](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313)

226. Sjoding MW, Admon AJ, Saha AK, Kay SG, Brown CA, Co I, et al. Comparing Clinical Features and Outcomes in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(11):1876-85. doi: [10.1513/annalsats.202008-1076oc](https://doi.org/10.1513/annalsats.202008-1076oc)

227. Smit MR, Brower RG, Parsons PE, Phua J, Bos LDJ. The Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome: Ready for Prime Time? *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(1):14-6. doi: [10.1164/rccm.202308-1369ed](https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1369ed)

228. Su Y, Lucas R, Fulton DJR, Verin AD. Mechanisms of pulmonary endothelial barrier dysfunction in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Chin Med J Pulm Crit Care Med.* 2024;2(2):80-7. doi: [10.1016/j.pccm.2024.04.002](https://doi.org/10.1016/j.pccm.2024.04.002)

229. Sun T, Yu HY, Yang M, Song YF, Fu JH. Risk of asthma in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2023;19(6):549-56. doi: [10.1007/s12519-023-00701-1](https://doi.org/10.1007/s12519-023-00701-1)

230. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology.* 2023;120(1):3-23. doi: [10.1159/000528914](https://doi.org/10.1159/000528914)

231. Tan R, Ge C, Li Z, Yan Y, Guo H, Song W, et al. Early Prediction of Mortality Risk in Acute Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *J*

Med Internet Res [Internet]. 2025[cited 2025 Oct 09];27:e70537. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12134695/> doi: [10.2196/70537](https://doi.org/10.2196/70537)

232. Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS clinical practice guideline 2021. *Respir Investig*. 2022;60(4):446-95. doi: [10.1016/j.resinv.2022.05.003](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2022.05.003)

233. Tesfaye SH, Loha E, Johansson KA, Lindtjørn B. Cost-effectiveness of pulse oximetry and integrated management of childhood illness for diagnosing severe pneumonia. *PLOS Glob Public Health* [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 23];2(7):e0000757. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10021260/pdf/pgph.0000757.pdf> doi: [10.1371/journal.pgph.0000757](https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000757)

234. **Teslitskyi O**, Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Khodorovsky V, Shchudrova T. Analysis of clinical and paraclinical findings in children with community-acquired pneumonia and comorbid chronic tonsillitis. *Здоров'я дитини*. 2023;18(2):88-93. doi: [10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567](https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567)

235. Teslitskyi OK, Koloskova OK, Tarnavska SI, Romanchuk LI. Features of blood gas composition and acid-base balance in children with acute respiratory failure caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. *Світ медицини та біології*. 2024;2:161-6. doi: [10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166)

236. Thadani S, Goldstein S, Conroy AL. Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2024;331(23):2049-50. doi: [10.1001/jama.2024.8199](https://doi.org/10.1001/jama.2024.8199)

237. Tsoumani E, Carter JA, Salomonsson S, Stephens JM, Bencina G. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2023;22(1):876-84. doi: [10.1080/14760584.2023.2261785](https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2261785)

238. van der Zee P, Rietdijk W, Somhorst P, Endeman H, Gommers D. A systematic review of biomarkers multivariately associated with acute respiratory distress syndrome development and mortality. *Crit Care* [Internet]. 2020[cited 2025 Oct 11];24(1):243. Available from:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7245629/pdf/13054_2020_Article_2913.pdf
doi: [10.1186/s13054-020-02913-7](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02913-7)

239. Yan Y, Xie Y, Wang Y, Chen X, Sun Y, Du Z, et al. Diagnostic value of mechanical power in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: an analysis using the data from MIMIC-III. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2022;34(1):35-40. doi: [10.3760/cma.j.cn121430-20210630-00978](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20210630-00978)

240. Vestager ML, Hansen ML, Rasmussen MI, Hahn GH, Hyttel-Sørensen S, Pellicer A, et al. The effects of cerebral oximetry in mechanically ventilated newborns: a protocol for the SafeBoosC-IIIv randomised clinical trial. *Trials* [Internet]. 2023[cited 2025 Nov 21];24(1):696. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10612349/pdf/13063_2023_Article_7699.pdf
doi: [10.1186/s13063-023-07699-x](https://doi.org/10.1186/s13063-023-07699-x)

241. Villar J, Herrán-Monge R, González-Higueras E, Prieto-González M, Ambrós A, Rodríguez-Pérez A, et al. Clinical and biological markers for predicting ARDS and outcome in septic patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021[cited 2025 Nov 05];11(1):22702. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8608812/pdf/41598_2021_Article_2100.pdf
doi: [10.1038/s41598-021-02100-w](https://doi.org/10.1038/s41598-021-02100-w)

242. Wang F, Wang C, Shi J, Shan Y, Miao H, Sun T, et al. Lung ultrasound score assessing the pulmonary edema in pediatric acute respiratory distress syndrome received continuous hemofiltration therapy: a prospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):40. doi: [10.1186/s12890-021-01394-w](https://doi.org/10.1186/s12890-021-01394-w)

243. Wang S, Wang XF, Li N, Zhang YX, Chen J, Wang GM. Distribution of non-bacterial pathogens in 1 788 children with community-acquired pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2023;25(6):633-8. doi: [10.7499/j.issn.1008-8830.2212079](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2212079)

244. Wang Q, Dang H, Fu Y, Liu C, Li J, Xu F. Risk factors for mortality in children with moderate-to-severe ARDS with concurrent hematological or immune-related diseases: a retrospective analysis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2025[cited 2025 Oct 23];25(1):396. Available from:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12087247/pdf/12887_2025_Article_5734.pdf
doi: [10.1186/s12887-025-05734-1](https://doi.org/10.1186/s12887-025-05734-1)

245. Wang Q, Zhang G. Platelet count as a prognostic marker for acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):396. doi: [10.1186/s12890-024-03204-5](https://doi.org/10.1186/s12890-024-03204-5)

246. White BR, Polikoff L, Alexander R, Baer BR, Rotta AT, González-Dambrauskas S, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in Children With Lower Respiratory Tract Infection Requiring Invasive Mechanical Ventilation: Post Hoc Analysis of the 2019-2020 Bronchiolitis and Codetection Cohort. *Pediatr Crit Care Med.* 2025;26(5):600-10. doi: [10.1097/pcc.00000000000003712](https://doi.org/10.1097/pcc.00000000000003712)

247. Weiss SL, Fitzgerald JC. Pediatric Sepsis Diagnosis, Management, and Subphenotypes. *Pediatrics* [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 14];153(1):e2023062967. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11058732/pdf/nihms-1988459.pdf> doi: [10.1542/peds.2023-062967](https://doi.org/10.1542/peds.2023-062967)

248. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020;46(Suppl 1):10-67. doi: [10.1007/s00134-019-05878-6](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6)

249. Wick KD, Matthay MA, Ware LB. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2022;10(11):1086-98. doi: [10.1016/s2213-2600\(22\)00058-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00058-3)

250. Wilkinson E. Lower oxygen saturation targets in ventilated children could save lives, trial concludes. *BMJ.* 2023;383:2867. doi: [10.1136/bmj.p2867](https://doi.org/10.1136/bmj.p2867)

251. Williams DJ, Creech CB, Walter EB, Martin JM, Gerber JS, Newland JG, et al. Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children: The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2022;176(3):253-61. doi: [10.1001/jamapediatrics.2021.5547](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5547)

252. Williams GW, Berg NK, Reskallah A, Yuan X, Eltzschig HK. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 2021;134(2):270-82. doi: [10.1097/aln.00000000000003571](https://doi.org/10.1097/aln.00000000000003571)

253. Williams JG, Jones RL, Yunger TL, Lahni PM, Yehya N, Varisco BM. Comparison of 16 Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome-Associated Plasma Biomarkers With Changing Lung Injury Severity. *Pediatr Crit Care Med*. 2024;25(1):e31-40. doi: [10.1097/pcc.00000000000003311](https://doi.org/10.1097/pcc.00000000000003311)

254. Wong JJM, Dang H, Gan CS, Phan PH, Kurosawa H, Aoki K, et al. Lung-Protective Ventilation for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Nonrandomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2024;52(10):1602-11. doi: [10.1097/ccm.00000000000006357](https://doi.org/10.1097/ccm.00000000000006357)

255. Wu J, Wang Y, Zhao A, Wang Z. Lung Ultrasound for the Diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis. *Ultrasound Q*. 2020;36(2):102-10. doi: [10.1097/ruq.00000000000000490](https://doi.org/10.1097/ruq.00000000000000490)

256. Wu HL, Zhou SJ, Chen XH, Cao H, Zheng YR, Chen Q. Lung ultrasound score for monitoring the withdrawal of extracorporeal membrane oxygenation on neonatal acute respiratory distress syndrome. *Heart Lung*. 2024;63:9-12. doi: [10.1016/j.hrtlng.2023.09.006](https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.09.006)

257. Xu F, Luo J, Li W. Comparison of the diagnostic accuracy of resistin and CRP levels for sepsis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* [Internet]. 2025[cited 2025 Nov 14];13:1555671. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12098288/pdf/fped-13-1555671.pdf> doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1555671>

258. Xu J, Talankar S, Pan J, Harmon I, Wu Y, Fedele DA, et al. Combining Federated Machine Learning and Qualitative Methods to Investigate Novel Pediatric Asthma Subtypes: Protocol for a Mixed Methods Study. *JMIR Res Protoc* [Internet]. 2024[cited 2025 Oct 23];13:e57981. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11263892/> doi: [10.2196/57981](https://doi.org/10.2196/57981)

259. Xu Z, Wang XM, Cao P, Zhang C, Feng CM, Zheng L, et al. Serum IL-27 predicts the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Int J Med Sci*. 2022;19(1):74-81. doi: [10.7150/ijms.67028](https://doi.org/10.7150/ijms.67028)

260. Yehya N, Harhay MO, Klein MJ, Shein SL, Piñeres-Olave BE, Izquierdo L, et al. Predicting Mortality in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress

Syndrome: A Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence and Epidemiology Study. *Crit Care Med.* 2020;48(6):514-22. doi: [10.1097/ccm.0000000000004345](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004345)

261. Yehya N, Smith L, Thomas NJ, Steffen KM, Zimmerman J, Lee JH, et al. Definition, Incidence, and Epidemiology of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(12 Suppl 2):S87-S98. doi: [10.1097/pcc.0000000000003161](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003161)

262. Yousif A, Dault R, Courteau M, Blais L, Cloutier AM, Lacasse A, et al. The validity of diagnostic algorithms to identify asthma patients in healthcare administrative databases: a systematic literature review. *J Asthma.* 2022;59(1):152-68. doi: [10.1080/02770903.2020.1827425](https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1827425)

263. Zhou L, Li S, Tang T, Yuan X, Tan L. A single-center PICU present status survey of pediatric sepsis-related acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(9):2003-11. doi: [10.1002/ppul.25943](https://doi.org/10.1002/ppul.25943)

264. Zimmerman JJ, Banks R, Berg RA, Zuppa A, Newth CJ, Wessel D, et al. Critical Illness Factors Associated With Long-Term Mortality and Health-Related Quality of Life Morbidity Following Community-Acquired Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med.* 2020;48(3):319-28. doi: [10.1097/ccm.0000000000004122](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004122)

265. Zimmerman JJ, Banks R, Berg RA, Zuppa A, Newth CJ, Wessel D, et al. Trajectory of Mortality and Health-Related Quality of Life Morbidity Following Community-Acquired Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med.* 2020;48(3):329-37. doi: [10.1097/ccm.0000000000004123](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004123)

266. Zhang D, Zheng J. The Burden of Childhood Asthma by Age Group, 1990-2019: A Systematic Analysis of Global Burden of Disease 2019 Data. *Front Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2025 Nov 09];10:823399. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8888872/pdf/fped-10-823399.pdf> doi: [10.3389/fped.2022.823399](https://doi.org/10.3389/fped.2022.823399)

ДОДАТОК А

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ**

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. **Teslitskyi OK, Koloskova OK, Tarnavska SI, Romanchuk LI.** Features of blood gas composition and acid-base balance in children with acute respiratory failure caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. Світ медицини та біології. 2024;2:161-6. doi: [10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166) (Українське видання, яке індексується БД **Web of Science Core Collection, Q4**) *(Здобувачу належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*
2. **Teslitskyi O, Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Khodorovsky V, Shchudrova T.** Analysis of clinical and paraclinical findings in children with community-acquired pneumonia and comorbid chronic tonsillitis. Здоров'я дитини. 2023;18(2):88-93. doi: [10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567](https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567) (Українське видання, яке індексується БД **Scopus, Q4**) *(Здобувачу належить провідна роль у наданні даних дослідження, статистичній обробці даних та підготовці матеріалів до публікації).*
3. **Тесліцький ОК, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Тарнавська СІ, Крецу НМ, Козьма ОМ.** Особливості дихальної недостатності у передчасно народжених немовлят, хворих на неонатальний сепсис. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024;12(1):30-40. doi: [10.21272/eumj.2024;12\(1\):30-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):30-40) (Українське видання, яке індексується БД **Scopus, Q4**) *(Здобувачу належить провідна роль в отриманні та опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*
4. **Тесліцький ОК.** Респіраторні розлади у немовлят із раннім неонатальним сепсисом. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(4):93-8. doi: [10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.13](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.13) (Фахове видання категорії **Б**). *(Здобувачу належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

5. **Теслицький ОК**, Колоскова ОК. Клінічна симптоматика гострих респіраторних захворювань у дітей різного віку, госпіталізованих у період пандемії COVID-19. Проблеми клінічної педіатрії. 2025;2:12-21. doi: [10.24144/1998-6475.2025.68.12-21](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.68.12-21) (**Фахове видання категорії Б**). *(Здобувачу належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

6. Колоскова ОК, **Теслицький ОК**, Крецу НМ, Тарнавська СІ, Власова ОВ, Колюбакіна ЛВ. Неонатальний сепсис крізь призму кесарського розтину. Здоров'я дитини. 2025;20(3):197-203. doi: [10.22141/2224-0551.20.3.2025.1829](https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.3.2025.1829) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувачу належить провідна роль у аналізі літературних джерел за темою дослідження, статистичній обробці даних та підготовці матеріалів до публікації).*

7. **Теслицький ОК**. Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому дистресі новонароджених. Сучасна педіатрія. Україна. 2025;4:42-6. doi: [10.15574/SP.2025.4\(148\).4246](https://doi.org/10.15574/SP.2025.4(148).4246) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувачу належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. **Теслицький ОК**. Лабораторно-інструментальні аспекти перебігу позалікарняної пневмонії у дітей, викликані SARS-COV-2 та ускладненої дихальною недостатністю. В: Матеріали 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 284-5. *(Здобувач самостійно провів всі етапи дослідження та підготував тези до друку).*

9. **Теслицький ОК**. Показники активності запального процесу в дітей, хворих на пневмонію. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного

університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 292-3. *(Здобувачу належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації).*

10. **Тесліцький ОК.** Особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 274-5. *(Здобувач виконав аналіз та статистичну обробку, публікацію тез).*

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Колоскова ОК, Ткачук РВ, Гарас МН, Білоус ТМ, Ткачук ВІ, Сорочан ДІ, **Тесліцький ОК.** Ураження легень при токсичному шок-синдромі, спричиненому β-гемолітичним стрептококом групи А (клінічний випадок в педіатричній практиці). Медична наука України. 2025;21(2):106-12. doi: [10.32345/2664-4738.2.2025.11](https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2025.11) (**Фахове видання категорії Б**). *(Здобувач проводив аналіз літературних джерел за темою дослідження).*

12. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, **Тесліцький ОК,** Ткачук РВ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. Патент України № 151282. 2022 Чер 30. *(Здобувач провів інформаційно-патентний пошук, експериментальне дослідження, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*

ДОДАТОК А1**Відомості про апробацію результатів дисертації**

1. Підсумкова 103-тя науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 року) (доповідь, публікація).
2. Підсумкова 104-та науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького колективу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року) (доповідь, публікація).
3. Підсумкова 105-та науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького колективу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ (м. Чернівці, 05, 07, 12 лютого 2024 року) (доповідь, публікація).
4. Всеукраїнська науково-практична конференція «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії», присвячена 30-річчю кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 21-22 березня 2025 року) (доповідь).
5. V міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині» (м. Київ, 25-26 вересня 2025 року) (доповідь).

ДОДАТОК Б1

О. В. Буковинський
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 «23» «12» 2024 р.
 Тернопільське обласне клінічне перинатальне центральне управління «МАТИ-ДИТИНА» Тернопільської обласної ради 3512401
 УКРАЇНА ТЕРНОПІЛЬ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб удосконалення діагностики тяжкості перебігу гострої дихальної недостатності у дітей, хворих на коронавірусну інфекцію, спричинену новим коронавірусом SARS-CoV2
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Тесліцький Олександр Корнилійович
(назва закладу, автор)
3. Джерело інформації: О.К. Тесліцький, О.К. Колоскова, С.І. Тарнавська, Л.І. Романчук Особливості газового складу крові та кислотно-лужної рівноваги у дітей із гострою дихальною недостатністю, спричиненою новим коронавірусом SARS-CoV2. Світ медицини та біології. 2024. № 2 (88): 161-166.
4. Дата, коли впроваджено 23.12.24
5. Загальна кількість спостережень: 37
6. Результати застосування методу за період з 20.10. по 23.12.
 позитивні (кількість спостережень) 37
 невизначені (кількість спостережень) —
 негативні (кількість спостережень) —
7. Ефективність впровадження: Покращення прогнозу та скорочення терміну перебування в стаціонарі дітей із гострою дихальною недостатністю, спричиненою новим коронавірусом SARS-CoV2.
8. Заключення, пропозиції: Впровадити в АПЗ

Підпис *Александр М. В.*
 (відповідальний за впровадження)

ДОДАТОК Б2

О. В. Буковинський
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

“23” “МАТРИЦІНА” 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб удосконалення діагностики тяжкості перебігу гострої дихальної недостатності у дітей, хворих на коронавірусну інфекцію, спричинену новим коронавірусом SARS-CoV2
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Тесліцький Олександр Корнилійович
(назва закладу, автор)
3. Джерело інформації: О.К. Тесліцький, О.К. Колоскова, С.І. Тарнавська, Л.І. Романчук Особливості газового складу крові та кислотно-лужної рівноваги у дітей із гострою дихальною недостатністю, спричиненою новим коронавірусом SARS-CoV2. Світ медицини та біології. 2024. № 2 (88): 161-166.
4. Дата, коли впроваджено 23.12.24
5. Загальна кількість спостережень: 37
6. Результати застосування методу за період з 20.10. по 23.12.
 позитивні (кількість спостережень) 37
 невизначені (кількість спостережень) —
 негативні (кількість спостережень) —
7. Ефективність впровадження: Покращення прогнозу та скорочення терміну перебування в стаціонарі дітей із гострою дихальною недостатністю, спричиненою новим коронавірусом SARS-CoV2.
8. Заключення, пропозиції: Впровадити в апз

Підпис Андрея М. А.
(відповідальний за впровадження)

ДОДАТОК БЗ


 Генеральний лікар
 КП «ЗОВКА» (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 «12» травня 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб оптимізації лікування респіраторних інфекційно-запальних захворювань у дітей.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Теслицький О.К.
(назва закладу, автор)
3. Джерело інформації: Стаття: Современные возможности в оптимизации медицинской помощи детям с рекуррентными респираторными инфекционно-воспалительными заболеваниями / Колоскова Е.К., Косаковский А.Л., Белоус Т.М., Косаковская И.А., Теслицкий А.К., Романчук Л.И., Ткачук Р.В., Шатец В.А., Бредун О.Ю., Шух Л.А.// «Педиатрия. Восточная Европа», 2021, том 9, № 4. – С. 673-685.
4. Дата, коли впроваджено 1-14 квітня
5. Загальна кількість спостережень: 26
6. Результати застосування методу за період з 03.04.24 по 10.04.24
 позитивні (кількість спостережень) 24
 невизначені (кількість спостережень) 2
 негативні (кількість спостережень) —
7. Ефективність впровадження: оптимізація лікування респіраторних інфекційно-запальних захворювань у дітей.
8. Заключення, пропозиції: впровадити в ЛПЗ

Підписав: в.м.урт. Соколов К.Ю.
 (відповідальний за впровадження)


«Затверджую»

директор

О.К. Колоскова

(керівник закладу, в якому проводиться впровадження)

підпис

11.06.2024

20/11р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб удосконалення діагностики порушень газового складу крові при гострої дихальної недостатності у дітей, хворих на коронавірусну хворобу.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Тесліцький О.К
(назва закладу, автор)
3. Джерело інформації: Teslitskyi O.K. Koloskova O.K. Tarnavska S.I. Romanchuk L.I. Features of blood gas composition and acid-base balance in children with acute respiratory failure caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. Світ медицини та біології. 2024. 2 (88): 161-166.
4. Дата, коли впроваджено з 01.06.2024 по 30.06.2024
5. Загальна кількість спостережень: 28
6. Результати застосування методу за період з 01.06.2024 по 30.06.2024
 позитивні (кількість спостережень) 28
 невизначені (кількість спостережень) 1
 негативні (кількість спостережень) —
7. Ефективність впровадження: Оптимізація діагностики порушень газового складу крові у дітей, хворих на коронавірусну хворобу
8. Заключення, пропозиції: Впровадити в ЛПЗ

Підпис *Сороган О.І.*
(відповідальний за впровадження)

ДОДАТОК Б5

«Затверджую»


 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 « 18 » грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб удосконалення діагностики респіраторних розладів у немовлят із раннім неонатальним сепсисом.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Тесліцький Олександр Корнилійович
(назва закладу, автор)
3. Джерело інформації: Тесліцький О.К. Респіраторні розлади у немовлят із раннім неонатальним сепсисом. Клінічна та експериментальна патологія 2024. Т.23, №4 (90). С. 93-98.
4. Дата, коли впроваджено 18.12.2024
5. Загальна кількість спостережень: 23
6. Результати застосування методу за період з 11.11 по 18.12.
 позитивні (кількість спостережень) 23
 невизначені (кількість спостережень) —
 негативні (кількість спостережень) —
7. Ефективність впровадження: Покращення прогнозу та скорочення терміну перебування в стаціонарі немовлят хворих на неонатальний сепсис
8. Заключення, пропозиції: впровадити в ЛДЗ

Підпис Авдеев М.А.
(відповідальний за впровадження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № _____

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб оцінки інтоксикації при сепсис-асоційованому респіраторному дистресі новонароджених
2. Ким і коли запропонований, його поштова адреса:
 Буковинський державний медичний університет (58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб).
3. Автори: **Тесліцький Олександр Корнилійович**
4. Джерело інформації: Стаття: Тесліцький О.К. Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому респіраторному дистресі новонароджених // Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 4(148). – С. 42-46.
5. Дата, коли впроваджено 16.09.25
6. Загальна кількість спостережень: 44
7. Результати застосування методу за період з 01.07 р. по 16.09 р.
 позитивні (кількість спостережень) 44
 невизначені (кількість спостережень) —
 негативні (кількість спостережень) —
8. Ефективність впровадження: Застосування методу дає можливість своєчасно визначати ступінь ендогенної інтоксикації, об'єктивізувати оцінку тяжкості стану та індивідуалізувати підхід до проведення інтенсивної терапії.
9. Зауваження: немає
10. Помітки, пропозиції: впровадити у ЛПЗ

Підпис _____

(відповідальний за впровадження)



ДОДАТОК Б7



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № _____

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб оцінки інтоксикації при сепсис-асоційованому респіраторному дистресі новонароджених
2. Ким і коли запропонований, його поштова адреса:
Буковинський державний медичний університет (58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб).
3. Автори: **Теслицький Олександр Корнилійович**
4. Джерело інформації: Стаття: Теслицький О.К. Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому респіраторному дистресі новонароджених // Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 4(148). – С. 42-46.
5. Дата, коли впроваджено 12.09.25
6. Загальна кількість спостережень: 31
7. Результати застосування методу за період з 01.08. р. по 12.09. р.
 позитивні (кількість спостережень) 31
 невизначені (кількість спостережень) —
 негативні (кількість спостережень) —
8. Ефективність впровадження: Застосування методу дає можливість своєчасно визначати ступінь ендогенної інтоксикації, об'єктивізувати оцінку тяжкості стану та індивідуалізувати підхід до проведення інтенсивної терапії.
9. Зауваження: немає
10. Помітки, пропозиції: впровадити у ЛПЗ

Підпис Макаруха К.О.
 (відповідальний за впровадження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику сепсис-асоційованого респіраторного дистресу новонароджених з врахуванням гематологічних індексів інтоксикації.

2. Автори: асп. Теслицький О.К.

3. Установа-розробник, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет (Театральна пл.2, м. Чернівці, Україна, 58002).

4. Джерела інформації:

1. Теслицький О.К. Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому респіраторному дистресі новонароджених. Сучасна педіатрія. 2025. 4(148): 42-46; doi 10.15574/SP.2025.4(148).4246

5. Базова установа, в якій здійснено впровадження:

Назва закладу/установи: Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

6. Термін впровадження: протягом 2025 р.

7. Форма впровадження пропозиції: у навчальний процес.

8. Результати впровадження: надані результати розширюють уявлення про дисфункції органів при сепсисі новонароджених, одним із основних проявів якого є гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Дослідження свідчать, що системна запальна відповідь, яка існує до виникнення ГРДС, відіграє ключову роль у патогенезі. Клітини запальної відповіді, прозапальні чинники, тощо, викликають каскадну запальну реакцію, що призводить до пошкодження альвеолярних епітеліальних клітин і ендотеліальних клітин судин, дисфункції легеневого капілярного бар'єра та підвищення його проникності. На сьогодні принцип лікування неонатального ГРДС все ще базується на комплексному лікуванні, такому як корегування гіпоксії, зниження легеневої гіпертензії і лікування первинного захворювання та потребують індивідуалізованого підходу. Результати впроваджено в навчальний процес з теми: Сепсис новонароджених (лекції, практичні заняття).

9. Зауваження, пропозиції: не вносились.

10. Обговорено та затверджено на засідання структурного підрозділу:

Назва кафедри: кафедра педіатрії

Протокол № *а* від « *4* » *вересня* 2025 р.

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доц. Летяго Г.В.

Завідувач кафедри: проф. Шевченко Н.С.

Шевченко

ДОДАТОК Б9



1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб прогнозування ризику сепсис-асоційованого респіраторного дистресу новонароджених з врахуванням гематологічних індексів інтоксикації.
2. **Автори:** асп. Теслицький О.К.
3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет (Театральна пл.2, м. Чернівці, Україна, 58002).
4. **Джерела інформації:**
 1. Теслицький О.К. Значення гематологічних індексів інтоксикації при сепсис-асоційованому респіраторному дистресі новонароджених. Сучасна педіатрія. 2025. 4(148): 42-46; doi 10.15574/SP.2025.4(148).4246
5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:**
Назва закладу/установи: Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
6. **Термін впровадження:** протягом 2025 р.
7. **Форма впровадження пропозиції:** у навчальний процес.
8. **Результати впровадження:** надані результати розширюють уявлення про дисфункції органів при сепсисі новонароджених, одним із основних проявів якого є гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Дослідження свідчать, що системна запальна відповідь, яка існує до виникнення ГРДС, відіграє ключову роль у патогенезі. Клітини запальної відповіді, прозапальні чинники, тощо, викликають каскадну запальну реакцію, що призводить до пошкодження альвеолярних епітеліальних клітин і ендотеліальних клітин судин, дисфункції легеневого капілярного бар'єра та підвищення його проникності. На сьогодні принцип лікування неонатального ГРДС все ще базується на комплексному лікуванні, такому як корегування гіпоксії, зниження легеневої гіпертензії і лікування первинного захворювання та потребують індивідуалізованого підходу. Результати впроваджено в навчальний процес з теми: Сепсис новонароджених (лекції, практичні заняття).
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
10. **Обговорено та затверджено на засідання структурного підрозділу:**
Назва кафедри: кафедра педіатрії

Протокол № 2 від « 4 » вересня 2025 р.

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доц. Летаго Г.В.

Завідувач кафедри: проф. Шевченко Н.С.

ДОДАТОК В

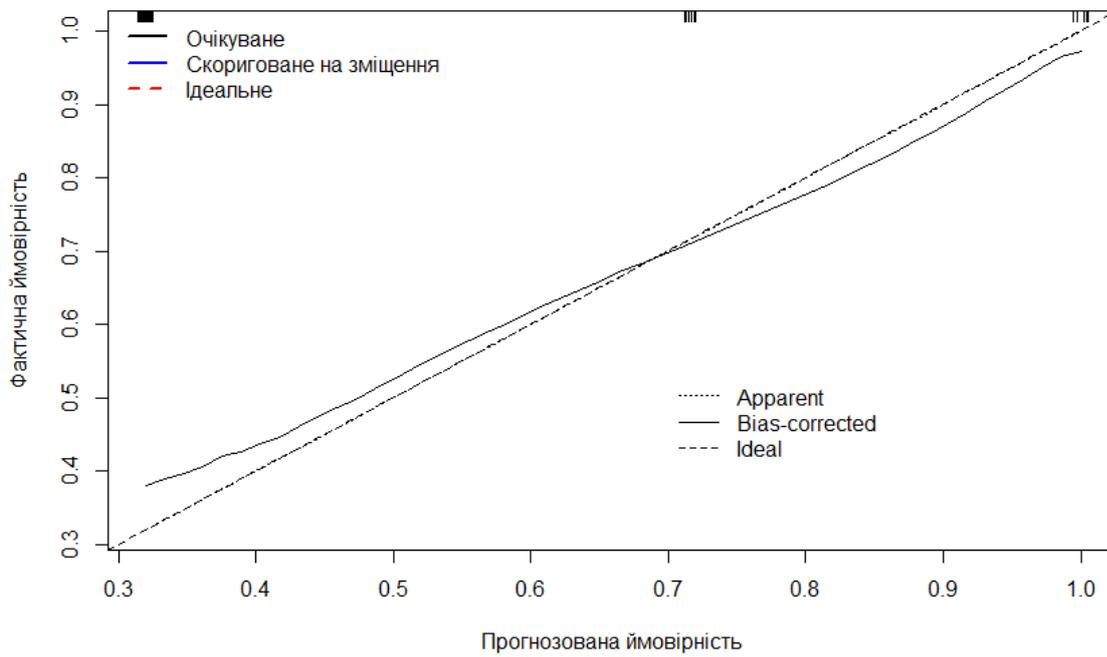


Рис. 1 Калібрувальний графік моделі впливу материнських чинників ризику на розвиток важкого гострого респіраторного дистресу у новонароджених

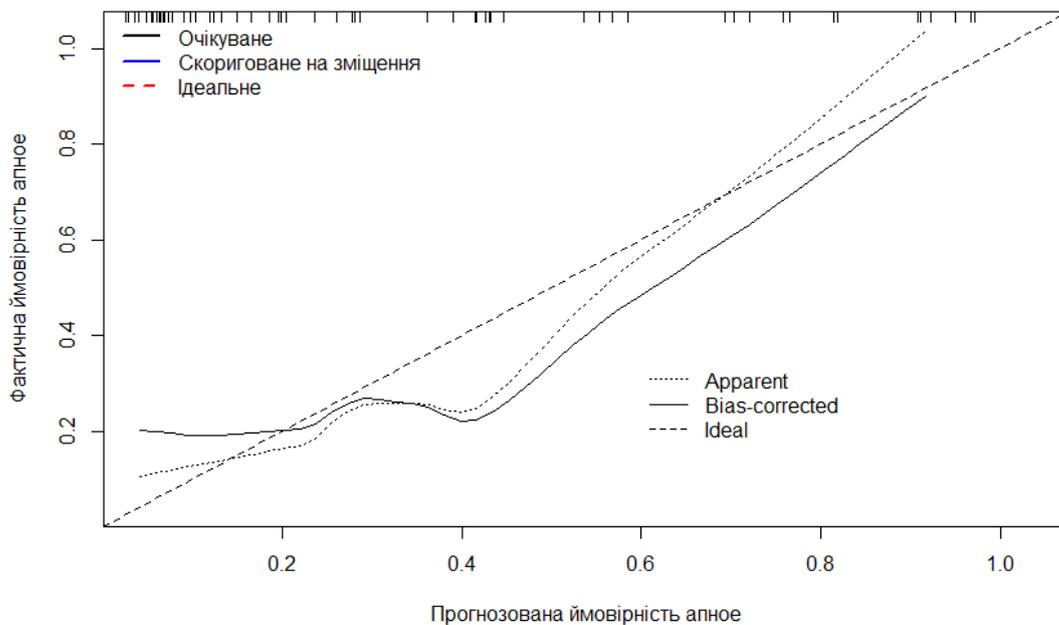


Рис. 2 Калібрувальний графік моделі формування апное у новонароджених із гострим респіраторним дистресом

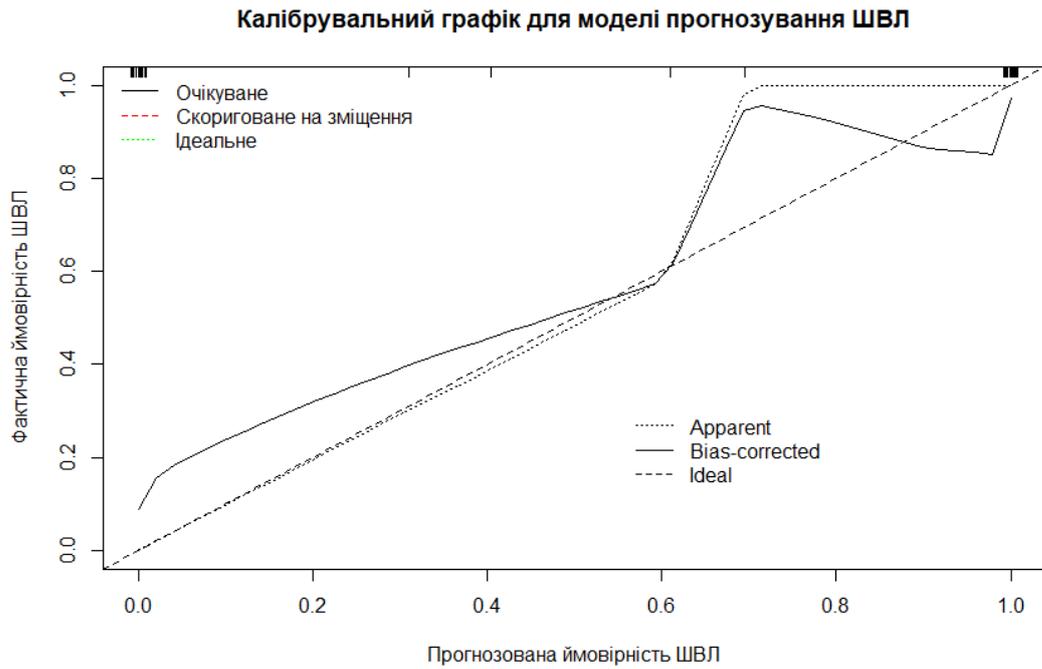


Рис. 3 Калібрувальний графік моделі прогнозу необхідності в інвазивній вентиляції легень у новонароджених із гострим респіраторним дистресом

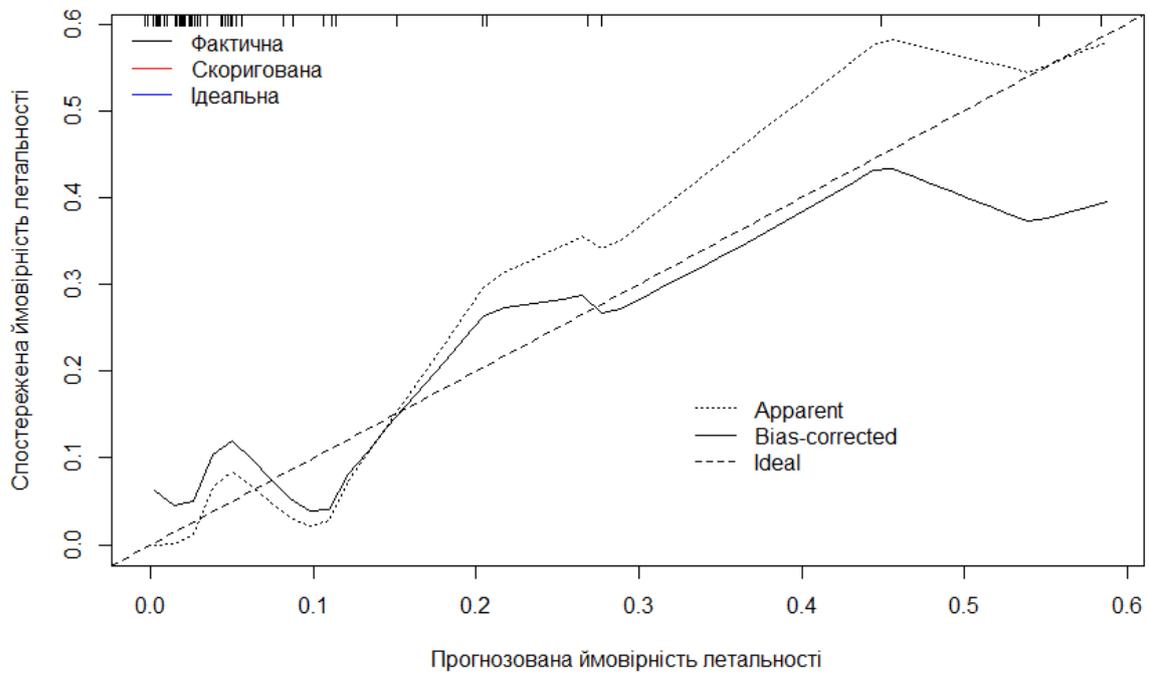


Рис. 4 Калібрувальний графік моделі летальності для дітей клінічних груп порівняння

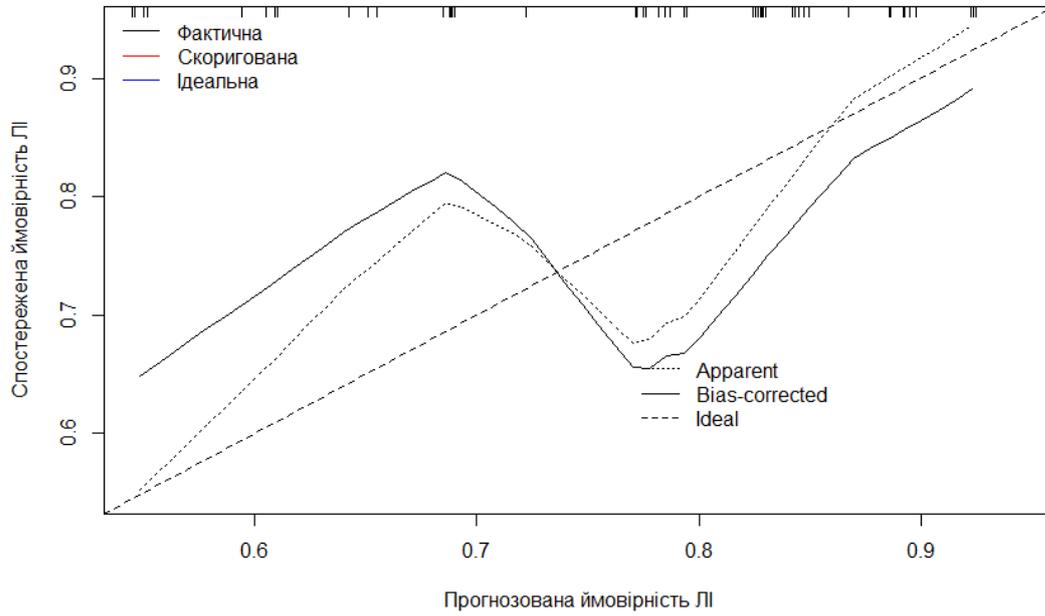


Рис. 5 Калібрувальний графік моделі гострого респіраторного дистресу спричиненого інфекційно-запальним процесом у дітей клінічних груп порівняння

ДОДАТОК Г

**Кластерний аналіз фенотипів гострого респіраторного дистресу у
новонароджених методом K- mean**

Показники	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
1. Стать: 1- хлопчик 2- дівчинка	1,0000	1,3333	1,2500	1,3333
2. Сепсис: 1- не зареєстрований 2- зареєстрований	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
3. Судомний синдром: 1- не зареєстрований 2- зареєстрований	2,0000	1,0000	1,5000	2,0000
4. Вроджені вади розвитку: 1- не зареєстровані 2- зареєстровані	2,0000	1,0000	1,2500	1,3333
5. Дитячий церебральний параліч: 1- не зареєстрований 2- зареєстрований	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
6. Епілепсія: 1- не зареєстрована 2- зареєстрована	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
7. Летальний випадок: 1- не зареєстрований 2 - зареєстрований	1,0000	1,0000	1,2500	1,0000
8. Гестаційний вік, в тижнях	41,0000	35,0000	35,7500	38,3333
9. Вік матері, в роках	28,0000	27,6667	32,2500	26,3333
10. Пієлонефрит: 1- не зареєстрований 2 - зареєстрований	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
11. Соматичні захворювання: 1- не зареєстровані 2 - зареєстровані	2,0000	1,3333	1,5000	2,0000
12. Шляхи розродження: 1 - фізіологічні 2 – кесарський розтин	1,0000	1,3333	2,0000	1,3333
13. Кардіопульмональна реанімація при поступленні: 1- не проведена 2- проведена	1,0000	1,3333	1,5000	1,3333
14. Лихоманка при поступленні: 1- не зареєстрована 2- зареєстрована	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
15. Дихання при поступленні: 1- самостійне 2- киснева дотація 3- nCPAP 4-ШВЛ	4,0000	4,0000	4,0000	4,0000

Продовж. таблиці

16. SpO ₂ при поступленні, %	85,0000	84,0000	82,7500	84,0000
17. FiO ₂ при поступленні	0,6000	0,5667	0,5900	0,5733
18. Tins при поступленні	0,3800	0,3600	0,3925	0,3867
19. Респіраторний Індекс: 1 - до 150 у.о., 2 - більше 150 у.о.	1,0000	1,3333	1,0000	1,0000
20. Середній артеріальний тиск при поступленні	54,0000	55,6667	59,7500	57,3333
21. Позитивний симптом «білої плями» при поступленні: 1 - норма 2- більше 4 сек	1,0000	1,3333	1,5000	1,3333
22. Апноє при поступленні: 1- не зареєстроване 2- зареєстроване	1,0000	1,0000	1,7500	1,3333
23. Тахіпноє при поступленні: 1- не зареєстроване 2- зареєстроване	2,0000	1,0000	1,5000	1,0000
24. Втяжіння при поступленні: 1- не зареєстроване 2- зареєстроване	2,0000	1,3333	1,7500	1,6667
25. Ціаноз при поступленні: 1- не зареєстрований 2- зареєстрований	1,0000	1,0000	1,5000	1,3333
26. Вроджена пневмонія при поступленні: 1- не зареєстрована 2- зареєстрована	2,0000	1,6667	1,2500	1,3333
27. Позагоспітальна пневмонія: 1- не зареєстрована 2- зареєстрована	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
28. Дихальна недостатність: 1 - не зареєстрована 2 - зареєстрована	2,0000	2,0000	2,0000	2,0000
29. Об'єм діурезу на 1 добу госпіталізації, мл/кг/год	3,0000	1,9667	3,6000	2,4333
30. Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	17,8000	11,6600	14,7750	17,7667
31. Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	300,0000	254,0000	382,0000	202,3333
32. Лейкоцитарний індекс	0,3235	0,4128	0,2257	0,2843
33. рН	7,5000	7,4450	7,3400	7,4267
34. рСО ₂ , мм.рт.ст.	21,0000	29,5667	58,5500	29,4333
35. Нст, %	36,0000	45,0000	37,2500	48,3333
36. Na ⁺ , ммоль/л	148,2000	136,2667	139,6250	136,2000
37. K ⁺ , ммоль/л	4,1000	4,7100	4,8650	4,4400

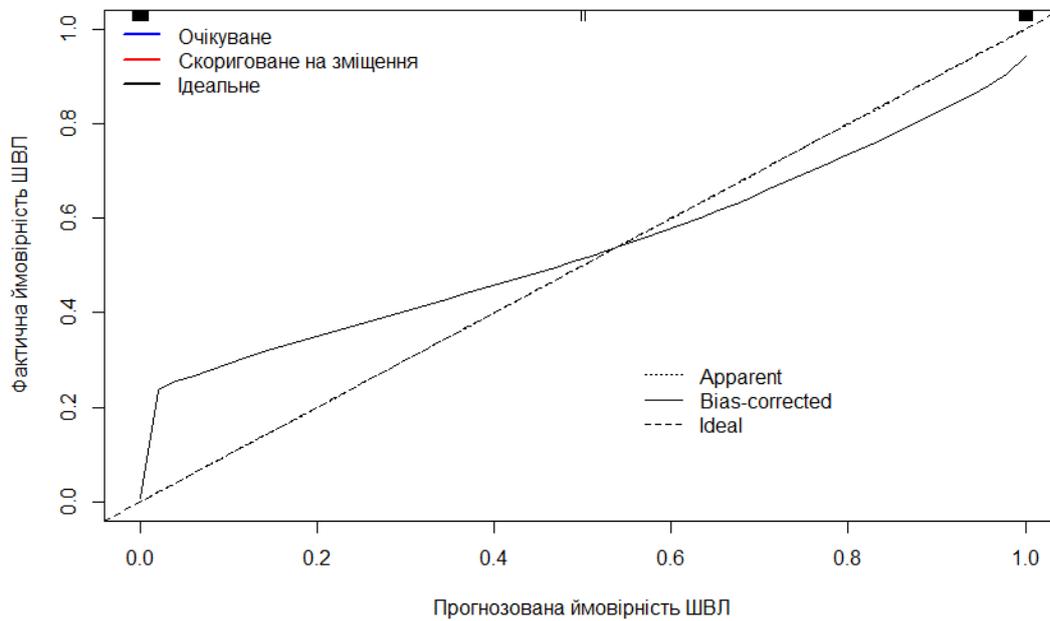


Рис. 1 Калібрувальний графік моделі тяжкого респіраторного дистресу із потребою ШВЛ у дітей постнеонатального віку

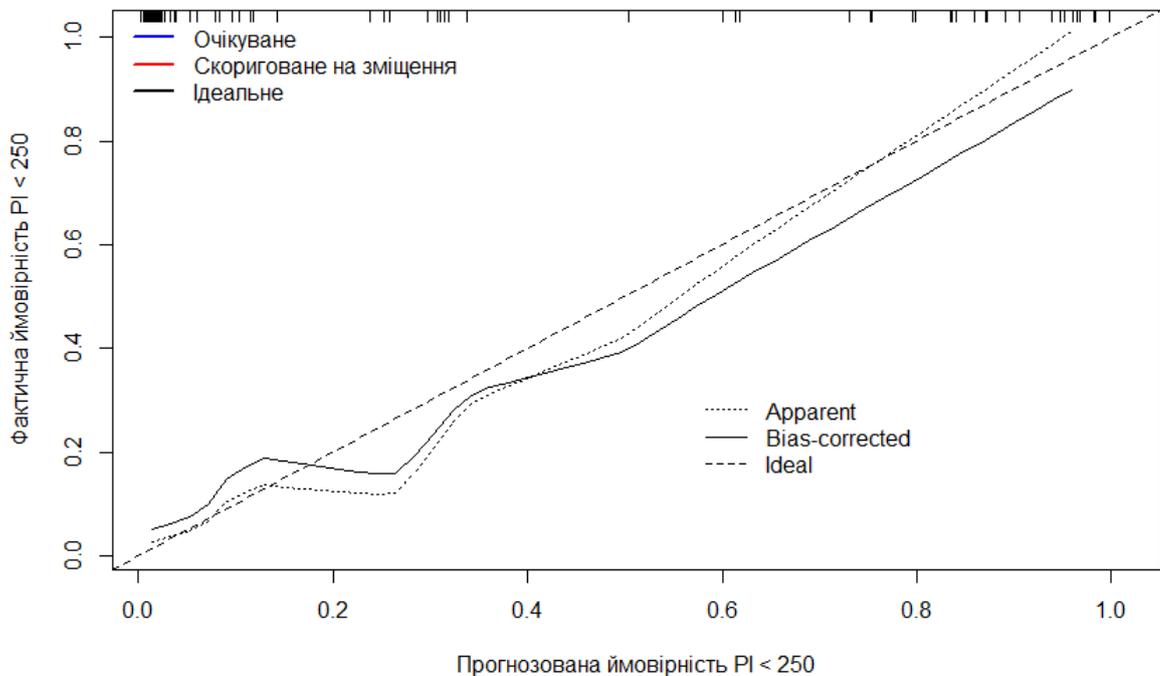


Рис. 2 Калібрувальний графік моделі тяжких респіраторних порушень у дітей постнеонатального віку із супутніми захворюваннями

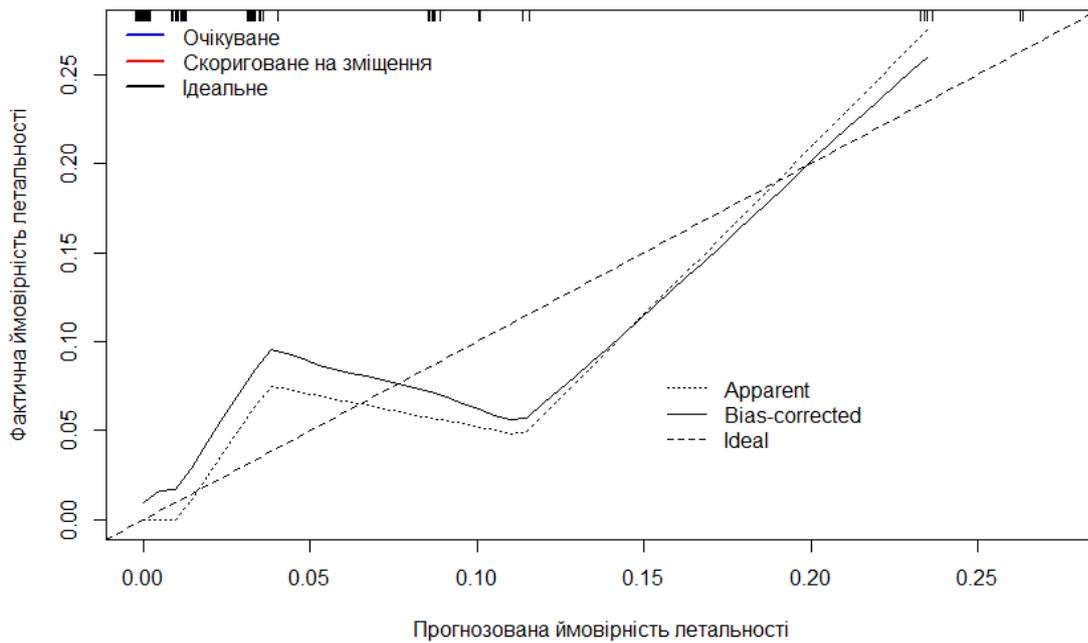


Рис. 3 Калібрувальний графік для моделі прогнозу летальності у хворих на гострий респіраторний дистрес у віці старше 1 міс

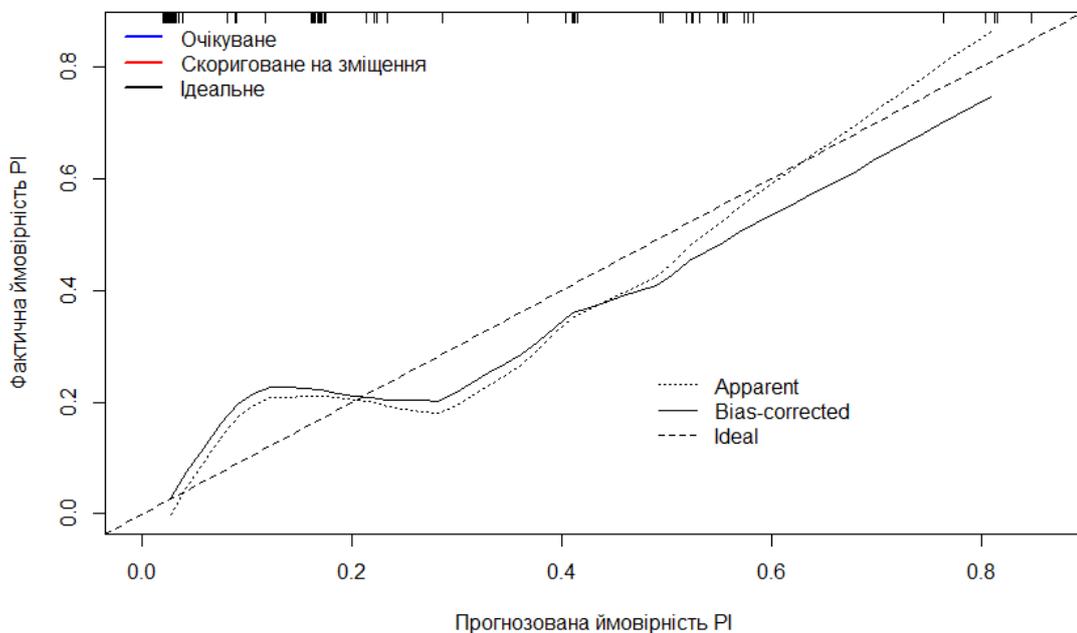


Рис. 4 Калібрувальний графік для моделі впливу материнських чинників на тяжкий перебіг гострого респіраторного дистресу у дітей постнеонатального віку

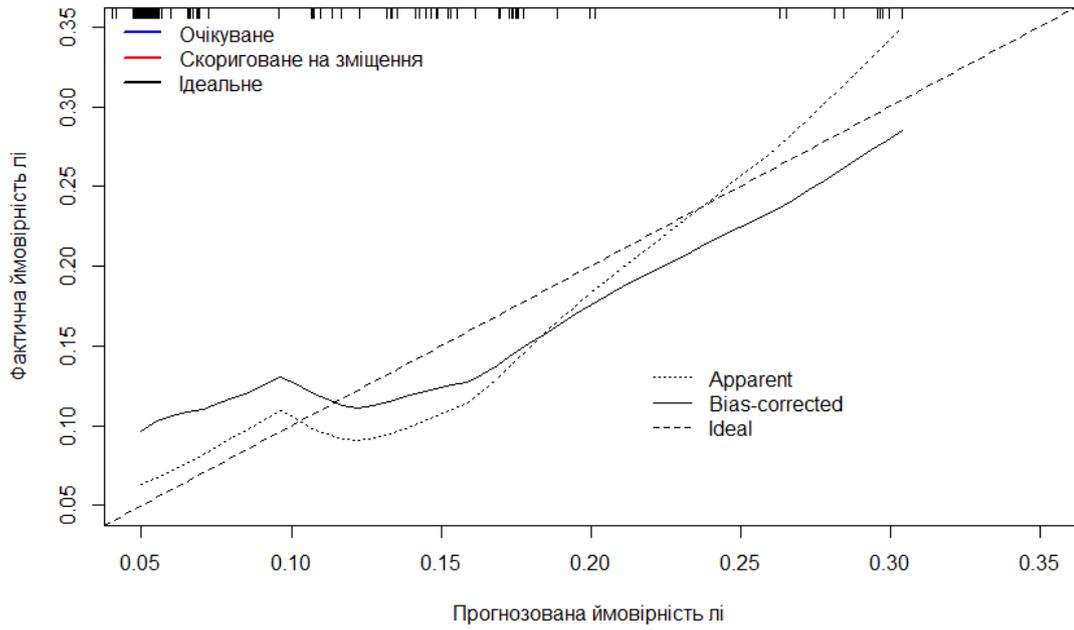


Рис. 5 Калібрувальний графік для моделі моделі розвитку респіраторного дистресу дітей постнеонатального віку, спричиненого інфекційно-запальним процесом

ДОДАТОК Д

**Кластерний аналіз фенотипів гострого респіраторного дистресу у дітей
постнеонатального віку методом K- mean**

Показники	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
1. Стать: 1- хлопчик 2- дівчинка	1,0000	2,0000	1,0000	1,0000
2. Сепсис: 1- не зареєстрований 2- зареєстрований	1,5000	1,0000	1,0000	1,0000
3. Судомний синдром: 1- не зареєстрований 2- зареєстрований	2,0000	1,0000	2,0000	2,0000
4. Вроджені вади розвитку: 1- не зареєстровані 2- зареєстровані	2,0000	2,0000	2,0000	1,5000
5. Дитячий церебральний параліч: 1- не зареєстрований 2- зареєстрований	2,0000	1,0000	2,0000	1,5000
6. Епілепсія: 1- не зареєстрована 2- зареєстрована	2,0000	1,0000	2,0000	2,0000
7. Летальний випадок: 1- не зареєстрований 2 – зареєстрований	1,0000	2,0000	1,0000	1,0000
8. Гестаційний вік, в тижнях	39,0000	36,0000	39,0000	38,5000
9. Вік матері, в роках	27,0000	34,0000	27,0000	31,5000
10. Пієлонефрит: 1- не зареєстрований 2 – зареєстрований	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
11. Соматичні захворювання: 1- не зареєстровані 2 – зареєстровані	2,0000	2,0000	2,0000	2,0000
12. Шляхи розродження: 1 - фізіологічні 2 – кесарський розтин	2,0000	2,0000	2,0000	2,0000
13. Кардіопульмональна реанімація при поступленні: 1- не проведена 2- проведена	1,0000	1,0000	1,0000	1,5000
14. Лихоманка при поступленні: 1- не зареєстрована 2- зареєстрована	1,0000	1,0000	2,0000	1,5000
15. Дихання при поступленні: 1- самостійне 2- киснева дотація 3- nCPAP 4-ШВЛ	4,0000	4,0000	4,0000	4,0000
16. SpO ₂ при поступленні, %	87,5000	83,0000	96,0000	94,0000
17. FiO ₂ при поступленні	0,4650	0,5500	0,5000	0,4000

Продовж. таблиці

18. Тіпс при поступленні	0,4000	0,4000	0,4000	0,4000
19. Респіраторний Індекс: 1 - до 250 у.о., 2 - більше 250 у.о.	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
20. Середній артеріальний тиск при поступленні	49,5000	60,0000	54,0000	48,5000
21. Позитивний симптом «білої плями» при поступленні: 1 - норма 2- більше 4 сек	2,0000	1,0000	1,0000	1,0000
22. Апноє при поступленні: 1- не зареєстроване 2- зареєстроване	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
23. Тахіпноє при поступленні: 1- не зареєстроване 2- зареєстроване	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
24. Втяжіння при поступленні: 1- не зареєстроване 2- зареєстроване	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
25. Ціаноз при поступленні: 1- не зареєстрований 2- зареєстрований	1,5000	1,0000	1,0000	1,0000
26. Позагоспітальна пневмонія: 1- не зареєстрована 2- зареєстрована	1,5000	1,0000	1,0000	1,5000
27. Дихальна недостатність: 1 - не зареєстрована 2 - зареєстрована	2,0000	2,0000	2,0000	2,0000
28. Об'єм діурезу на 1 добу госпіталізації, мл/кг/год	3,5500	2,1000	4,3000	3,5500
29. Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	14,7500	15,2000	22,2000	14,5000
30. Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	382,0000	237,0000	440,0000	500,5000
31. рН	7,4050	7,1800	7,6000	7,3100
32. рСО ₂ , мм.рт.ст.	54,6000	43,5000	49,1000	69,0500
33. Нст, %	29,0000	28,0000	48,0000	29,5000
34. Na ⁺ , ммоль/л	141,2500	124,4000	137,0000	137,9000
35. К ⁺ , ммоль/л	3,5200	4,6000	4,1500	3,9600
36. Лейкоцитарний індекс	0,3355	0,2000	0,3510	0,3510