

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ВОВЧУК ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.24-002-053.2:616-036.88-07:577.112.083

ДИСЕРТАЦІЯ
СЕПСИС У ДІТЕЙ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

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.О. Вовчук

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

Вінниця 2026

АНОТАЦІЯ

Вовчук О.О. Сепсис у дітей з негоспітальною пневмонією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

Метою роботи було визначення особливостей перебігу сепсису у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, з урахуванням тяжкості перебігу, наявності ускладнень, на підставі оцінки ролі секреторного інгібітора протеази лейкоцитів (SLPI) та маркерів активності запального процесу.

Септичні ускладнення при негоспітальній пневмонії у дітей становлять суттєвий клінічний виклик, оскільки саме у шкільному та підлітковому віці тяжкий перебіг інфекцій дихальних шляхів часто залишається недооціненим. Незважаючи на вдосконалення критеріїв діагностики, ідентифікація ранніх ознак органної дисфункції залишається проблематичною через гетерогенність клінічної картини та обмежену специфічність традиційних маркерів запалення. У цьому контексті зростає потреба у пошуку високоінформативних біомаркерів, що дозволяють покращити точність прогнозування та ранню стратифікацію ризику. Одним із таких потенційних індикаторів є SLPI, який відображає особливості нейтрофільної активації та протеолітичного стресу, що відіграють важливу роль у формуванні септичних станів.

У дослідження було включено 349 дітей віком 5–17 років, госпіталізованих із приводу негоспітальної пневмонії. З них 135 пацієнтів увійшли до проспективної групи, де здійснювалося послідовне спостереження та забір біологічного матеріалу за уніфікованим протоколом, а 214 – до ретроспективної групи, для якої проведено аналіз медичної документації за останні п'ять років. Контрольну групу становили 40 практично здорових дітей аналогічного віку, які не мали гострих або хронічних захворювань дихальної системи. Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження, що включало оцінку

загального стану, функції дихання та системної відповіді організму. Лабораторний блок передбачав визначення стандартних маркерів інфекційно-запального процесу – С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), лейкоцитів, інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та лактату. Окремо визначали концентрацію SLPI як маркера нейтрофільної активації та протеолітичного стресу. Тяжкість стану оцінювали за оновленою педіатричною шкалою Фенікс, де значення ≥ 2 балів відповідали наявності органної дисфункції та свідчили про сепсис.

У пацієнтів із тяжким перебігом негоспітальної пневмонії зафіксовано суттєво вираженіше підвищення класичних маркерів системного запалення. Рівні ІЛ-6 становили $18,92 \pm 1,53$ пг/мл, а ІЛ-1 – $6,38 \pm 0,42$ пг/мл (обидва $p < 0,001$), що вказувало на інтенсивну цитокінову активацію. Концентрація лактату у групі тяжкого перебігу досягала $2,84 \pm 0,21$ ммоль/л ($p = 0,008$), відображаючи зміни тканинної перфузії та зростання метаболічного стресу. Особливу увагу привертав профіль SLPI: його значення були на 51,18 % вищими у дітей із тяжкою пневмонією порівняно з пацієнтами з нетяжким перебігом ($p = 0,0003$). Аналіз за критеріями шкали Фенікс продемонстрував, що діти з ознаками сепсису (≥ 2 бали) мали рівень SLPI на 45 % вищий, ніж пацієнти без ознак органної дисфункції ($p = 0,0067$). Це підтримує гіпотезу про зв'язок між SLPI та прогресуванням локального запалення до системної відповіді.

Встановлено низку статистично значущих асоціацій SLPI із маркерами інфекційно-запального процесу. Прямі слабкі кореляції спостерігались із СРБ ($r_{xy} = +0,30$; $p < 0,001$), ШОЕ ($r_{xy} = +0,22$; $p = 0,011$), кількістю лейкоцитів ($r_{xy} = +0,18$; $p = 0,041$) та ІЛ-1 ($r_{xy} = +0,24$; $p = 0,004$), що підтверджує інтегративний характер SLPI як маркера, пов'язаного з нейтрофільною активацією. Виявлено також зворотні зв'язки із показниками, що відображають стан органної перфузії та неврологічного статусу: PaO_2/FiO_2 ($r_{xy} = -0,27$; $p = 0,002$) та рівнем свідомості за шкалою Глазго ($r_{xy} = -0,32$; $p < 0,001$). Такі асоціації узгоджуються з уявленнями про роль SLPI у розвитку органної дисфункції в умовах надмірного протеолітичного навантаження.

За результатами аналізу площі під ROC-кривими ізольований показник SLPI продемонстрував помірну, але статистично значущу діагностичну точність для виявлення дітей із ризиком сепсису ($AUC=0,626$; $p=0,021$). Оптимальний поріг SLPI за індексом Юдена (≈ 970 нг/мл) характеризувався чутливістю 72,5 % і специфічністю 43,2 %, що підтверджує його здатність фіксувати ранні зміни у стані пацієнтів із потенційним прогресуванням органної дисфункції. Базова маркерна модель, що включала традиційні індикатори (СРБ, ШОЕ, лейкоцити, ІЛ-1, ІЛ-6, лактат), демонструвала $AUC=0,684$. Додавання SLPI до цієї моделі призвело до підвищення AUC до 0,707 ($\Delta AUC=+0,025$; $p<0,001$), що свідчить про істотне покращення дискримінаційної здатності. Модель, побудована лише на комбінації СРБ та SLPI, забезпечила практично аналогічний рівень точності ($AUC=0,704$), підкреслюючи вагому роль SLPI у прогнозуванні розвитку сепсису.

Застосування індексів перерозподілу ризику (NRI) та приросту дискримінаційної здатності (IDI) показало позитивні зміни після включення SLPI до моделі, зокрема $IDI=+0,021$ ($p=0,04$). Це означає, що частка правильно перекласифікованих пацієнтів зросла, а загальна точність моделі покращилася. На основі отриманих даних розроблено прогностичну модель ризику розвитку сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією. Її застосування дозволяє проводити більш точну ранню стратифікацію стану пацієнтів, визначати групи високого ризику та оптимізувати клінічні рішення щодо подальшого моніторингу та лікування. Потенційним напрямом розвитку є інтеграція SLPI як предикторної змінної у моделі машинного навчання, що може забезпечити підвищення точності прогнозування при обробці великих масивів клінічних даних.

Ключові слова: сепсис у дітей, негоспітальна пневмонія, діти, підлітки, шкала Фенікс, рання діагностика, стратифікація ризику, секреторний інгібітор протеази лейкоцитів (SLPI), запальні біомаркери, системна запальна відповідь, органна дисфункція, клінічні наслідки, прогностичні маркери, інфекції нижніх дихальних шляхів.

SUMMARY

Vovchuk O.O. Sepsis in children with community-acquired pneumonia. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Healthcare," specialty 228 "Pediatrics." – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

The aim of the study was to determine the specific features of the course of sepsis in children with community-acquired pneumonia, taking into account disease severity and the presence of complications, based on the assessment of the role of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) and markers of infectious-inflammatory activity.

Septic complications in pediatric community-acquired pneumonia represent a significant clinical challenge, as severe forms of lower respiratory tract infections in school-aged children and adolescents often remain underestimated. Despite improvements in diagnostic criteria, the early identification of organ dysfunction remains problematic due to the heterogeneity of clinical presentation and the limited specificity of conventional inflammatory markers. In this context, the need for highly informative biomarkers that can enhance prognostic accuracy and early risk stratification continues to grow. One such potential indicator is SLPI, which reflects the activity of neutrophil-driven inflammation and proteolytic stress—key contributors to the development of septic conditions.

A total of 349 children aged 5–17 years hospitalized with community-acquired pneumonia were included in the study. Among them, 135 patients formed the prospective cohort, where sequential follow-up and biospecimen collection were performed according to a standardized protocol, while 214 children constituted the retrospective cohort, for whom medical records from the past five years were analyzed. The control group consisted of 40 practically healthy children of comparable age without acute or chronic respiratory diseases. All patients underwent comprehensive clinical and laboratory evaluation, which included an assessment of general condition, respiratory function, and systemic physiological response. The laboratory assessment

included measurement of standard infectious-inflammatory markers—C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, leukocyte count, interleukin-1, interleukin-6, and lactate. Additionally, the concentration of SLPI was determined as a marker of neutrophil activation and proteolytic imbalance. Disease severity was evaluated using the updated pediatric Phoenix Sepsis Score, with values ≥ 2 indicating organ dysfunction and fulfilling criteria for sepsis.

Children with severe community-acquired pneumonia demonstrated significantly higher levels of classical systemic inflammatory markers. IL-6 concentrations reached 18.92 ± 1.53 pg/mL, while IL-1 levels were 6.38 ± 0.42 pg/mL (both $p < 0.001$), indicating pronounced cytokine activation. Lactate levels in the severe group were 2.84 ± 0.21 mmol/L ($p = 0.008$), reflecting altered tissue perfusion and metabolic stress. Particular attention was drawn to the SLPI profile: its concentration was 51.18% higher in children with severe pneumonia compared to those with a non-severe course ($p = 0.0003$). Analysis according to the Phoenix criteria further demonstrated that children with sepsis (≥ 2 points) had SLPI concentrations 45% higher than those without signs of organ dysfunction ($p = 0.0067$), supporting the hypothesis of SLPI involvement in the progression from localized inflammation to systemic response.

A number of statistically significant associations between SLPI and infectious-inflammatory markers were established. Weak positive correlations were observed with CRP ($r_{xy} = +0.30$; $p < 0.001$), ESR ($r_{xy} = +0.22$; $p = 0.011$), leukocyte count ($r_{xy} = +0.18$; $p = 0.041$), and IL-1 ($r_{xy} = +0.24$; $p = 0.004$), confirming the integrative nature of SLPI as a marker linked to neutrophil-driven inflammation. In contrast, negative correlations were found with PaO₂/FiO₂ ratio ($r_{xy} = -0.27$; $p = 0.002$) and Glasgow Coma Scale score ($r_{xy} = -0.32$; $p < 0.001$), consistent with SLPI's involvement in the development of organ dysfunction in the setting of excessive proteolytic activity.

According to ROC curve analysis, isolated SLPI demonstrated moderate but statistically significant diagnostic accuracy for identifying children at risk of sepsis (AUC = 0.626; $p = 0.021$). The optimal SLPI cut-off determined by Youden's index (≈ 970 ng/mL) yielded a sensitivity of 72.5 % and a specificity of 43.2 %, confirming

its ability to detect early changes in patients with potential progression toward organ dysfunction. The baseline inflammatory marker model (CRP, ESR, leukocyte count, IL-1, IL-6, lactate) demonstrated an AUC of 0.684. The addition of SLPI increased AUC to 0.707 ($\Delta\text{AUC}=+0.025$; $p<0.001$), indicating a substantial improvement in discriminatory power. A simplified model incorporating only CRP and SLPI showed comparable accuracy ($\text{AUC}=0.704$), highlighting the significant value of SLPI in predicting sepsis development.

The evaluation of net reclassification improvement (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI) demonstrated favorable reclassification after incorporating SLPI into the predictive model, with $\text{IDI}=+0.021$ ($p=0.04$). This indicates a higher proportion of correctly reclassified patients and improved overall model accuracy. Based on the obtained results, a prognostic model for sepsis risk in children with community-acquired pneumonia was developed. Its application enables more precise early risk stratification, identification of high-risk groups, and optimization of clinical decision-making regarding monitoring and treatment. A promising direction for further development is the integration of SLPI as a predictive variable into machine-learning algorithms to enhance predictive accuracy in large-scale clinical datasets.

Keywords: pediatric sepsis, community-acquired pneumonia, children, adolescents, Phoenix scale, early diagnosis, risk stratification, secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), inflammatory biomarkers, systemic inflammatory response, organ dysfunction, clinical outcomes, prognostic markers, lower respiratory tract infections.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Вовчук, О.О. (2024). Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у дітей старше 5 років. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(3), 425-428. **(Фахове видання України)**
2. Дудник, В.М., Вовчук, О.О. (2025). Сепсис у дітей із негоспітальною пневмонією: особливості клініко-лабораторного перебігу. *Сучасна педіатрія. Україна*, 2(146), 26-31. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**
3. Дудник, В.М., Вовчук, О.О. (2025). Прогностична цінність високого рівня SLPI для раннього виявлення сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією. *Український журнал перинатології та педіатрії*, 2(102), 47-53. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**
4. Дудник, В.М., Вовчук, О.О. (2025). Маркери активності інфекційно-запального процесу залежно від тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії. *Проблеми клінічної педіатрії*, 3(69), 73-78. **(Фахове видання України)**

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації.

5. Стецун О.О. Синдром системної запальної відповіді у дітей з негоспітальною пневмонією. *Матеріали XIX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2022»*, Вінниця, 7-9 квітня 2022, С. 445. **(Тези)**
6. Стецун О.О. Роль секреторного інгібітора протеази лейкоцитів при запальних захворюваннях у дітей. *Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*, Вінниця, 21-22 квітня 2023, С. 628-629. **(Тези)**
7. Стецун О.О. Особливості системної запальної відповіді у дітей з пневмонією. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024»*, Вінниця, 17 травня 2024, С. 1. **(Тези)**

8. Вовчук О.О. Співставлення лабораторних маркерів запалення при негоспітальній пневмонії у дітей. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025»*, Вінниця, 19 травня 2025, С. 1-2. **(Тези)**

9. Вовчук О.О. Клініко-біохімічні фенотипи сепсису у дітей з негоспітальною пневмонією, ідентифікованого за шкалою Фенікс. *Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції - «Innovative approaches to solving scientific problems in education»*, Гамбург, Німеччина, 06-09 січня 2026, С. 140-142. **(Тези)**

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ВСТУП.....	12
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СЕПСИСУ У ДІТЕЙ. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ ТА ДІАГНОСТИКИ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	18
1.1. Сепсис у дітей: еволюція визначень, вікові особливості та органна дисфункція	18
1.2. Негоспітальна пневмонія у дітей як тригер розвитку сепсису: етіологія, патогенез і клінічний перебіг	24
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	35
2.1 Методи дослідження	36
2.2 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих	39
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ СТАНУ, МАРКЕРІВ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ СЕПСИСУ	55
РОЗДІЛ 4. РІВЕНЬ SLPI У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ, ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ПОКАЗНИКАМИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ НАЯВНОСТІ СЕПСИСУ	72
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ СЕПСИСУ У ДІТЕЙ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ.....	85
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	103
ВИСНОВКИ.....	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	117
ДОДАТОК А.....	152
ДОДАТОК Б	155
ДОДАТОК В	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

IDI	– Integrated Discrimination Improvement (інтегральне покращення дискримінації)
NRI	– Net Reclassification Improvement (покращення перекласифікації)
SLPI	– секреторний інгібітор лейкоцитарної протеази
SIRS	– синдром системної запальної відповіді
PRISM	– Pediatric Risk of Mortality (Шкала ризику педіатричної смертності)
PELOD	– Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score (педіатрична логістична шкала органної дисфункції)
pSOFA	– Pediatric Sequential Organ Failure Assessment (педіатрична шкала оцінки ризику органної недостатності)
qSOFA	– Quick Sequential Organ Failure Assessment (швидка шкала оцінки ризику органної недостатності)
СРБ	– С-реактивний білок
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ІЛ-1	– Інтерлейкін-1
ІЛ-6	– Інтерлейкін-6
НП	– негоспітальна пневмонія
ШІ	– штучний інтелект
ШВЛ	– штучна вентиляція легень

ВСТУП

Актуальність теми. Сепсис залишається однією з провідних причин смертності в дитячому віці та становить серйозну проблему сучасної педіатрії [103, 140]. За даними глобальних оцінок, щороку у світі реєструється понад 4,5 млн випадків дитячого сепсису, і майже 20 % усіх його епізодів пов'язані з інфекціями нижніх дихальних шляхів [12, 72, 139]. Попри прогрес у лікуванні, летальність при септичних станах у дітей залишається високою і у різних дослідженнях досягає 7–10 %, а при наявності органної дисфункції – 20–30 [10, 12, 72].

Негоспітальна пневмонія є одним з основних тригерів розвитку сепсису в дітей старше 5 років [81]. У світі щороку фіксується понад 138 млн випадків пневмонії в дитячому віці, а в Україні – понад 100 тис. випадків серед дітей щорічно. [129]. Хоча найвища смертність спостерігається серед дітей раннього віку [81, 166], у шкільній та підлітковій групах пневмонія характеризується частішим прихованим перебігом, пізнішим зверненням і більшою ймовірністю системних ускладнень, у тому числі сепсису [166, 17].

Сучасні критерії діагностики сепсису в дітей залишаються недостатньо чутливими, а традиційні маркери запалення не завжди дозволяють своєчасно ідентифікувати початок органної дисфункції. Проблема ускладнюється відсутністю уніфікованих підходів до ранньої стратифікації ризику сепсису саме у дітей шкільного віку з негоспітальною пневмонією.[71, 120]. Обмеженість даних щодо використання розширених лабораторних маркерів та шкал оцінки органної дисфункції підкреслює необхідність поглиблених досліджень у цій сфері.

З огляду на високу поширеність негоспітальної пневмонії, значний внесок у структуру дитячого сепсису та складність раннього розпізнавання тяжкого перебігу, питання вивчення клініко-лабораторних особливостей і факторів ризику розвитку сепсису в дітей віком 5–17 років є вкрай актуальним для сучасної педіатрії та інтенсивної терапії [68, 140, 196, 218].

Зв'язок роботи з науковими програмами Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова в межах виконання науково-дослідних тем: «Удосконалення діагностики, лікування та визначення прогнозу різних соматичних та орфанних захворювань у дітей», № державної реєстрації 0119U000327 (2020–2024), «Надання медичної допомоги дітям із загальними та рідкісними захворюваннями на засадах доказової медицини», № державної реєстрації 0124U001369 (2024–2028).

Мета роботи: визначення особливостей перебігу сепсису у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, з урахуванням тяжкості перебігу, наявності ускладнень, на підставі оцінки ролі SLPI та маркерів активності запального процесу.

Завдання дослідження:

1. Визначити клініко-параклінічні особливості перебігу негоспітальної пневмонії у дітей віком 5–17 років залежно від тяжкості стану та наявності сепсису.
2. Проаналізувати показники системної запальної відповіді та інші лабораторні параметри у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, з урахуванням клінічної форми, тяжкості перебігу та факту розвитку сепсису.
3. Оцінити рівень SLPI у сироватці крові дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, залежно від тяжкості захворювання, клініко-лабораторних особливостей та наявності сепсису.
4. Дослідити зв'язки рівня SLPI у сироватці крові дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, із сепсисом, клінічною тяжкістю, ускладненнями та основними маркерами системної запальної відповіді.
5. Здійснити прогнозування перебігу сепсису у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, на основі клінічних параметрів, маркерів запалення та рівня SLPI.

Об'єкт дослідження – сепсис у дітей з негоспітальною пневмонією.

Предмет дослідження – клінічні, лабораторні та інструментальні показники, що характеризують наявність сепсису та прогнозування його перебігу у дітей з негоспітальною пневмонією.

Методи дослідження: клінічне дослідження (збір скарг, анамнезу, фізикальне обстеження, оцінка життєвих показників та клінічних критеріїв тяжкості й органної дисфункції), загальноклінічні та біохімічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, С-реактивний білок, лактат, електроліти), імунологічні показники (ІЛ-1, ІЛ-6), визначення рівня SLPI, а також показники системи згортання крові. З інструментальних методів застосовували рентгенографію органів грудної клітки, ультразвукове дослідження легень, пульсоксиметрію та оцінку газообміну; ступінь органної дисфункції визначали за шкалою Фенікс. Статистичну обробку проводили з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, логістичної регресії та ROC-аналізу для оцінки прогностичних моделей.

Наукова новизна отриманих результатів. У дослідженні отримано нові дані щодо особливостей розвитку сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією з використанням оновлених критеріїв органної дисфункції за шкалою Фенікс, що дозволило сформулювати цілісну модель ранньої стратифікації ризику. Уточнено діагностичну інформативність традиційних маркерів запалення (СРБ, ШОЕ, лейкоцити, ІЛ-1, ІЛ-6, лактату) в контексті їх зв'язку з початковими проявами системної дисфункції.

Поглиблено знання про клінічну роль SLPI у перебігу негоспітальної пневмонії в дітей, зокрема показано, що його підвищення асоціюється з тяжчим перебігом та вищою імовірністю досягнення ≥ 2 балів за шкалою Фенікс. Визначено характерні кореляційні взаємозв'язки SLPI з маркерами запалення, газообміном та неврологічним статусом, що свідчить про його залучення в патогенетичні механізми системної дисрегуляції.

На основі ROC-аналізу уточнено прогностичні параметри SLPI та встановлено його клінічно значущий поріг, придатний для використання у стратифікації ризику. Показано, що включення SLPI до багатокomпонентної

моделі традиційних маркерів покращує її дискримінаційну здатність щодо виявлення дітей з високою імовірністю сепсису.

Отримані результати розширюють сучасні уявлення про лабораторні предиктори органної дисфункції у дітей із негоспітальною пневмонією та формують основу для подальшого інтегрування SLPI до комбінованих прогностичних алгоритмів, включно з методами машинного навчання.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати обґрунтовують доцільність визначення SLPI як додаткового маркера ризику розвитку сепсису та органної дисфункції у дітей із негоспітальною пневмонією. Порогове значення $SLPI \approx 970$ нг/мл (індекс Юдена $J=0,157$) забезпечує чутливість 72,5 % та специфічність 43,2 %, що дозволяє застосовувати цей показник для ранньої стратифікації ризику в клінічних умовах.

Кореляції SLPI з основними маркерами запалення (СРБ, ШОЕ, ІЛ-1) та параметрами органної дисфункції (PaO_2/FiO_2 , оцінка за шкалою Глазго) підтверджують його клінічну інформативність і значущість для моніторингу тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії. Додавання SLPI до базової моделі лабораторних показників підвищило AUC з 0,684 до 0,707, що свідчить про покращення точності прогнозування ризику розвитку сепсису.

Використання SLPI може бути інтегроване у локальні діагностичні алгоритми для підвищення точності виявлення дітей з ризиком септичних ускладнень та оптимізації тактики спостереження й лікування.

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати проведеного дослідження впроваджені в клінічну практику закладів охорони здоров'я, а саме: КНП «1 Територіальне медичне об'єднання м. Львова», ВП «Лікарня Святого Миколая», КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради, «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», а також в навчальний процес Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова та Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно здійснив аналіз сучасних вітчизняних та зарубіжних джерел, патентно-інформаційний пошук і сформулював мету, завдання та дизайн дослідження. Автором визначено науковий напрям роботи, розроблено методологію дослідження, структуру вибірки, обсяг проспективної та ретроспективної частин, а також перелік клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження дітей. Здобувачем особисто проведено набір пацієнтів, клінічне обстеження дітей із негоспітальною пневмонією, збір анамнестичних даних, заповнення первинної медичної документації, формування бази даних та верифікація результатів лабораторних досліджень, у тому числі визначення рівня SLPI. Автор самостійно виконав статистичну обробку матеріалу, включно з аналізом кореляцій, логістичною регресією, ROC-аналізом, оптимізацією порогових значень та побудовою математичних моделей ризику розвитку сепсису. Проведено інтерпретацію результатів, узагальнення отриманих даних та формування висновків і практичних рекомендацій. Здобувачем самостійно підготовлено рукопис дисертації, виконано оформлення таблиць, рисунків, підготовку наукових публікацій, тез та доповідей за матеріалами роботи.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на XIX Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2022» (Вінниця, 2022 р.); XX Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023» (Вінниця, 2023 р.); Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024» (Вінниця, 2024 р.), Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (Харків, 2024 р.); Науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті акад. Б.Я. Резніка «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2024 та 2025 рр.); Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025» (Вінниця, 2025 р.), а також на I Міжнародній науково-практичній

конференції «Innovative approaches to solving scientific problems in education» (Гамбург, Німеччина, 2026 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з яких 4 статті у фахових виданнях України (дві з них входять до наукометричної бази Scopus), а також 5 робіт – у матеріалах науково-практичних конференцій з міжнародною участю (Вінниця, Харків, Гамбург). Публікації повністю відображають основні результати дисертації та засвідчують їх апробацію на провідних наукових форумах України.

Об'єм та структура дисертації. Дисертація викладена на 166 сторінках машинописного тексту. Робота включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу та методів дослідження, 4 розділи власних спостережень, аналіз та узагальнення отриманих результатів дисертаційної роботи, висновки, практичні рекомендації. Робота ілюстрована 38 таблицями та 13 рисунками. Список використаної літератури містить 222 джерела, з яких 25 - авторів України та 197 – закордонних авторів.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СЕПСИСУ У ДІТЕЙ. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ ТА ДІАГНОСТИКИ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сепсис у дітей: еволюція визначень, вікові особливості та органна дисфункція

Підходи до визначення сепсису в дитячому віці істотно змінювалися протягом останніх трьох десятиліть. Первинною концептуальною основою була система критеріїв системної запальної відповіді (SIRS), яка у 2005 році була адаптована для педіатричної практики та використовувалася для діагностики педіатричного сепсису [72, 84, 195]. За цим підходом сепсис у дітей визначали як поєднання підтвердженої або ймовірної інфекції з наявністю щонайменше двох критеріїв SIRS, один з яких мав стосуватися змін у температурі тіла або лейкоцитарній формулі [84, 205]. Однак подальший аналіз клінічних даних продемонстрував низьку специфічність SIRS щодо виявлення саме сепсису [106]. У дітей SIRS нерідко спостерігався при легких інфекціях, травмі, стресових станах або навіть у межах фізіологічної реакції організму, тоді як значна частка пацієнтів із тяжким інфекційним процесом та ранньою органною дисфункцією не відповідала критеріям SIRS [205]. Це стало однією з причин перегляду підходів до визначення сепсису.

Сучасні міжнародні визначення, адаптовані для педіатрії, трактують сепсис як життєзагрозливу дисрегульовану відповідь організму на інфекцію, що супроводжується наявністю або високим ризиком розвитку органної дисфункції [34, 196]. Така концепція ґрунтується на трьох ключових компонентах: 1) інфекція як пусковий фактор; 2) порушення регуляції імунної відповіді; 3) ураження життєво важливих органів [102, 212].

Для педіатричної популяції характерні принципові відмінності у клінічному прояві та динаміці сепсису порівняно з дорослими. Зокрема: діти

здатні тривалий час підтримувати нормальний артеріальний тиск навіть на тлі тяжкої інфекції, що ускладнює раннє розпізнавання септичного шоку; у дитячому віці частіше домінує дихальна дисфункція, тоді як гіпотензія є пізнім і непоказовим маркером; вікова варіабельність імунної відповіді зумовлює іншу динаміку цитокінової активності та реакцію на інфекційний агент; клінічні симптоми органної дисфункції в дітей можуть мати менш специфічний характер [79, 139, 140, 141]. Унаслідок цих відмінностей дорослі рівні показників, що входять до критеріїв сепсису не можуть бути безпосередньо перенесені на педіатричну практику. Це стосується як фізіологічних норм (частота серцевих скорочень, частота дихання, показники артеріального тиску), так і прогностичних шкал, що створені на основі дорослих когорт.

Сучасний підхід до визначення сепсису в дітей передбачає пріоритетність оцінки органної дисфункції, а не лише запальної відповіді. Це принципово змінило вимоги до діагностичних алгоритмів: замість фіксації симптомів запалення необхідно використовувати інструменти, здатні кількісно оцінити порушення функції дихальної, серцево-судинної, неврологічної та інших систем [130]. Еволюція поглядів на сепсис у педіатрії підкреслює, що для раннього виявлення станів, небезпечних для життя, потрібні чутливіші й адаптовані до дитячого віку маркери та шкали, що будуть здатні виявити органну дисфункцію на ранніх етапах інфекційного процесу [156]. Саме тому, питання пошуку об'єктивних клініко-лабораторних індикаторів та валідованих інструментів оцінки тяжкості набуває особливої актуальності серед дітей шкільного та підліткового віку.

Розвиток сепсису в дитячому віці визначається поєднанням вікових анатомо-фізіологічних особливостей та специфічної реактивності імунної системи, яка змінюється впродовж дитинства. У перші роки життя вроджений та набутий імунітет функціонують неповноцінно: нейтрофіли характеризуються зниженою хемотаксисною та бактерицидною активністю, продукція цитокінів є менш ефективною, а Т- і В-клітинні відповіді дозрівають поступово [149, 159, 183]. Це створює сприятливі умови для генералізації інфекційного процесу та

швидкого переходу від локального запалення до системної відповіді. У дітей старшого віку та підлітків імунна система є більш зрілою, однак у цій групі частіше спостерігається надмірна прозапальна реакція з різким зростанням рівнів цитокінів, що може призводити до дисрегуляції імунної відповіді навіть за помірного інфекційного навантаження. Таким чином, характер імунної реактивності в різні вікові періоди визначає відмінності клінічного перебігу та швидкість розвитку органної дисфункції при сепсисі.

Фізіологічні реакції серцево-судинної, дихальної та нейроендокринної систем також суттєво варіюють залежно від віку [1]. Серцево-судинна система дітей має більш високі резерви щодо частоти серцевих скорочень, тому компенсаторна тахікардія може тривалий час підтримувати адекватний серцевий викид і приховувати ранні ознаки гемодинамічної нестабільності [44, 104]. Артеріальна гіпотензія, яка у дорослих вважається ключовим маркером септичного шоку, у дітей є пізнім і ненадійним симптомом, що істотно ускладнює раннє виявлення тяжкого стану [32, 64]. Дихальна система дитячого віку відзначається меншою функціональною ємністю легень та вищою метаболічною потребою в кисні, тому розвиток респіраторної дисфункції на тлі інфекції відбувається швидше й проявляється раніше, ніж гемодинамічні порушення. Це зумовлює провідну роль дихальних симптомів у клініці сепсису, особливо у дітей із захворюваннями нижніх дихальних шляхів.

Нейроендокринна відповідь у дітей також має вікову специфіку: у немовлят та дітей дошкільного віку адаптивні механізми стресової реакції є менш стабільними, що сприяє швидкому виснаженню резервів і появі порушень свідомості навіть на ранніх етапах інфекційного процесу [36, 96]. У школярів і підлітків нейрогормональна регуляція є більш зрілою, однак у цій віковій групі відзначається виражена метаболічна відповідь на запалення, що може супроводжуватися швидким розвитком тканинної гіпоксії, лактат-ацидозу та ознак дисфункції органів-мішеней.

Клінічні прояви сепсису в різних вікових групах також не є одноманітними. У немовлят переважають неспецифічні симптоми – млявість,

відмова від їжі, гіпотермія чи нестабільність температури, що ускладнює раннє розпізнавання септичного стану. У дітей дошкільного віку частіше спостерігаються виражені явища інтоксикації, тахікардія та прискорення дихання як провідні прояви системної відповіді. У дітей шкільного віку та підлітків клінічна картина набуває рис подібності такої, як у дорослих пацієнтів, проте дихальна дисфункція зберігає свою домінуючу роль як ранній індикатор тяжкості інфекційного процесу. Наявність таких вікових відмінностей означає, що універсальні діагностичні критерії сепсису не здатні забезпечити рівноцінну чутливість у різних групах дітей, а отже, потребують адаптації з урахуванням функціональної специфіки дитячого організму.

Патогенез сепсису в дітей ґрунтується на низці системних реакцій, що виникають у відповідь на інфекційний агент і відображають порушення регуляції імунної, судинної та метаболічної функцій. Ключовою ланкою розвитку сепсису є системна запальна відповідь, що запускається активацією клітин вродженого імунітету та вивільненням широкого спектра цитокінів [102, 141]. Вироблення факторів, таких як інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин та інші медіатори, спрямоване на локалізацію інфекції, проте надмірна або неконтрольована їх секреція швидко трансформує локальне запалення в генералізоване, що стає основою розвитку дисфункції життєво важливих органів [108, 192]. У дітей цей процес може розвиватися швидше через вікові особливості клітинної реактивності та відсутність сформованих механізмів компенсації [38, 61].

Системна дія цитокінів призводить до глибоких порушень мікроциркуляції. На рівні судин мікроциркуляторного русла відбувається дисфункція ендотелію, зміна проникності капілярів, порушення регуляції тонусу та розподілу кровотоку. Пошкодження ендотеліального бар'єра сприяє виходу рідини в інтерстицій, що погіршує перфузію тканин і формує умови для розвитку гіпоксії [76, 136]. У дитячому віці такі зміни особливо значущі через менший об'єм циркулюючої крові та вищу потребу в кисні, що створює передумови для швидшого переходу від компенсованих до декомпенсованих станів. Паралельно із судинними порушеннями активується система згортання крові. У відповідь на

інфекційний стимул зростає утворення тромбіну, підвищується рівень фібриногену та розвивається внутрішньосудинне депонування фібрину. У разі надмірної коагуляційної активності формується стан, патогенетично подібний до синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, що супроводжується мікротромбозами й додатковим погіршенням мікроперфузії [53,123]. Для дітей характерне швидке виснаження компенсаторних механізмів коагуляційної системи, що сприяє появі як тромботичних, так і геморагічних проявів на тлі сепсису [83, 139,140].

Важливе значення у розвитку сепсису має дисбаланс між прозапальними та протизапальними механізмами. Поряд із надмірною активацією цитокінового каскаду відбувається запуск протизапальних реакцій, спрямованих на обмеження ушкодження тканин [83, 102, 198]. У разі сепсису ці процеси часто стають неконтрольованими: відзначається або надмірний прозапальний ефект із високим ризиком органної дисфункції, або, навпаки, різке пригнічення імунітету, що збільшує ймовірність вторинних інфекцій [39]. Наявність такого двофазного або змішаного патерну є типовою особливістю дитячого сепсису й ускладнює прогнозування перебігу захворювання.

Органна дисфункція при сепсисі у дітей формується внаслідок поєднаного впливу системної запальної відповіді, циркуляторних порушень та метаболічних змін [141, 176, 190]. Легенева дисфункція зазвичай проявляється порушеннями газообміну та зростанням потреби в кисні, що особливо характерно для дітей із первинною локалізацією інфекції в дихальній системі [139, 140]. Серцево-судинна недостатність розвивається переважно через зменшення ефективної перфузії та зниження скоротливої функції міокарда. Неврологічні порушення пов'язані з гіперперфузією мозку та нейротоксичною дією медіаторів запалення і проявляються змінами свідомості [47]. Ниркова дисфункція у дітей часто носить характер олігурії та слугує ранньою ознакою погіршення тканинної перфузії [119, 152]. Комплекс цих механізмів визначає клінічну тяжкість сепсису та зумовлює потребу в пошуку чутливих індикаторів раннього ураження органів [64, 120].

Оцінювання тяжкості стану та виявлення органної дисфункції у дітей із тяжкими інфекційними процесами ґрунтується на використанні стандартизованих шкал, які дозволяють об'єктивізувати клінічні прояви та забезпечують уніфікований підхід до стратифікації пацієнтів [120, 179]. У педіатричній практиці найбільш поширеними є pSOFA, PELOD та PRISM, кожна з яких розроблена для різних клінічних ситуацій, але має спільну мету – кількісно відобразити ступінь порушення функціонування життєво важливих систем [89, 171]. Шкала PRISM базується на комплексній оцінці фізіологічних показників у перші години госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та широко застосовується для оцінки тяжкості стану та короткострокових ризиків [89, 160]. Усі ці шкали відповідають концепції багатокомпонентного підходу до оцінювання тяжкості, який передбачає аналіз сукупності порушень у різних системах організму [120, 140]. Такий підхід відображає сучасне розуміння сепсису як стану, що формується внаслідок комплексної дисфункції, а не лише посиленої запальної відповіді [139, 206]. Багатокомпонентні шкали базуються на принципах відбору параметрів, які є чутливими до ранніх проявів органної дисфункції, легко вимірюваними та відтворюваними в умовах різного рівня медичної допомоги [89, 171]. Їх застосування дозволяє стандартизувати клінічне рішення, оцінювати динаміку стану пацієнта та визначати необхідність інтенсифікації лікувальних заходів [171, 188].

Попередні критерії ідентифікації педіатричного сепсису були опубліковані в 2005 році на Міжнародній консенсусній конференції з педіатричного сепсису. Ці критерії були засновані на висновках експертів, що визначали сепсис як підозрювану або підтверджену інфекцію за наявності синдрому системної запальної відповіді. Третя міжнародна консенсусна конференція щодо сепсису та септичного шоку (Sepsis-3), що відбулася у 2016 році, переглянула критерії сепсису у дорослих на основі зіставлення широкого спектра даних пацієнтів із підозрою на інфекцію в Німеччині та Сполучених Штатах Америки [137]. Проте, рекомендації не містять інформації щодо перебігу та діагностики сепсису у дітей. Численні наукові дослідження після 2016 року базуються на спробах адаптувати

дорослі критерії до педіатричної популяції, проте результати залишаються неоднозначними [49, 139]. Товариство реаніматології зібрало робочу групу з 35 експертів-педіатрів із шести країн, щоб переглянути педіатричні критерії. Вчені проаналізували понад 3 мільйони клінічних звернень з лікарень у усьому світі [70, 178]. У результаті, 21 січня 2024 року, на Конгресі реанімаційного лікування Товариства реаніматології у Феніксі (США), було офіційно оголошено та опубліковано нові критерії визначення педіатричного сепсису та септичного шоку [178, 179, 196]. Згідно з новими критеріями, оцінка за шкалою «Фенікс» (Phoenix Sepsis Score) передбачає кількісне визначення ступеня гострої органної дисфункції за чотирма основними системами. Респіраторна система включає оцінку оксигенації та потреби в респіраторній підтримці (показники сатурації кисню, співвідношення SpO_2/FiO_2 або PaO_2/FiO_2 , необхідність неінвазивної чи інвазивної вентиляції). Серцево-судинна система базується на показниках системної гемодинаміки та тканинної перфузії, зокрема рівні артеріального тиску з урахуванням вікових норм, потребі у вазоактивній підтримці та ознаках циркуляторної недостатності. Неврологічна система оцінює стан центральної нервової системи за рівнем свідомості (шкала коми Глазго або її вікові модифікації). Коагуляційна система характеризує порушення системи гемостазу, зокрема за кількістю тромбоцитів як маркером коагуляційної дисфункції. Сумарний бал ≥ 2 за шкалою «Фенікс» у поєднанні з підозрюваною або підтвердженою інфекцією відповідає діагностичним критеріям педіатричного сепсису та асоціюється з підвищеним ризиком несприятливого перебігу захворювання [178, 179, 196].

1.2. Негоспітальна пневмонія у дітей як тригер розвитку сепсису: етіологія, патогенез і клінічний перебіг

Етіологічна структура негоспітальної пневмонії (НП) у дітей є різноманітною та включає бактеріальні, вірусні й атипові збудники, частка яких змінюється залежно від віку та епідеміологічних умов [191, 208]. Серед

бактеріальних агентів провідне місце традиційно посідають *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*, які залишаються основними причинами бактеріальних пневмоній у дітей шкільного віку [121, 208]. У підлітків зростає значення *Staphylococcus aureus*, зокрема метицилін-резистентних штамів, що асоціюються з тяжчим перебігом та ризиком ускладнень [41, 208]. Атипові збудники, такі як *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae*, частіше виявляються у дітей старше 5 років, що відображає вікові особливості сприйнятливості та шляхи передачі інфекції [57, 122]. Вірусні пневмонії найбільш поширені в ранньому віці, однак у дітей шкільного віку респіраторні віруси продовжують зберігати значну роль як самостійні патогени або ко-фактори змішаних інфекцій [19, 57, 131, 144]. Вікові відмінності етіології мають суттєве клінічне значення. У дітей до 5 років переважають вірусні та бактеріально-вірусні коінфекції, тоді як у школярів і підлітків зростає частота виявлення атипових збудників і бактеріальних форм, що супроводжуються більш вираженою системною запальною реакцією [5, 111]. Серед дітей шкільного віку нерідко спостерігаються пізні звернення за медичною допомогою, що сприяє поширенню інфекції на нижні дихальні шляхи та підвищує ризик розвитку ускладнень [116].

До факторів ризику тяжчого перебігу негоспітальної пневмонії (НП) у дітей належать вік молодше 5 років, наявність хронічних захворювань дихальної або серцево-судинної системи, порушення імунної відповіді, передчасне народження, а також несприятливі соціально-побутові умови [112, 154, 194, 207]. У дітей старшого віку окреме значення мають фактори, що пов'язані з характером інфекційного збудника: атипові агенти здатні спричиняти тривалий лихоманковий синдром та виражену інтоксикацію, а *Staphylococcus aureus* асоціюється з абсцедуванням та швидким прогресуванням деструктивних змін у легенях [126, 162]. Незалежно від віку, тяжкий перебіг НП частіше відзначається у пацієнтів із затримкою початку антибактеріальної терапії або наявністю супутніх респіраторних інфекцій [59, 199]. Підходи до класифікації НП у педіатричній практиці традиційно ґрунтуються на розмежуванні за умовами

інфікування, тяжкістю перебігу та наявністю ускладнень [62]. Найбільш поширеним є поділ на нетяжку та тяжку форми залежно від вираженості респіраторної недостатності, системної запальної відповіді та залучення життєво важливих органів. Окремо виокремлюють ускладнені форми – з плевритом, абсцедуванням, ателектазами чи деструкцією легеневої тканини. Для дітей старшого віку також застосовується класифікація за ймовірною етіологією з урахуванням віку, епідеміологічних передумов та клінічних особливостей, що дозволяє орієнтовно визначити характер збудника до отримання результатів лабораторної діагностики.

Патогенез негоспітальної пневмонії у дітей включає низку послідовних процесів, що починаються з проникнення збудника у нижні дихальні шляхи та його взаємодії з епітеліальними клітинами бронхіального та альвеолярного рівня. Первинним етапом є адгезія мікроорганізмів до поверхні епітелію, яка забезпечується специфічними рецепторними механізмами й полегшується при порушенні мукоциліарного кліренсу, що є типовим для вірусних інфекцій [94]. Після адгезії відбувається інвазія в епітеліальні структури або активна проліферація у просвіті дихальних шляхів, що запускає локальну запальну реакцію, спрямовану на обмеження поширення інфекції [94, 202]. Пошкодження епітелію та підепітеліальних тканин супроводжується розвитком інфільтративних змін, які формуються внаслідок міграції нейтрофілів, активації макрофагів і вивільнення запальних медіаторів. Ураження альвеолярної стінки приводить до накопичення ексудату, порушення сурфактантної системи та зниження еластичності легеневої тканини. Ці процеси порушують вентиляційно-перфузійні співвідношення, формуючи ділянки гіповентиляції та внутрішньолегеневого шунтування, що зумовлює погіршення оксигенації [50, 125].

У дітей, особливо дошкільного віку, обмежені компенсаторні можливості дихальної системи сприяють швидкому переходу від локальних змін до системних проявів дихальної недостатності [45, 153]. Імунна відповідь відіграє центральну роль у розвитку ушкодження легеневої тканини при негоспітальній пневмонії. Активація клітин вродженого імунітету супроводжується

виробленням цитокінів, зокрема інтерлейкінів та факторів некрозу пухлин, які підсилюють локальне запалення та залучення додаткових клітин до місця ураження [150, 185]. Хоча ці механізми мають захисний характер, надмірне вивільнення медіаторів сприяє ушкодженню альвеолярно-капілярного бар'єра, підвищенню судинної проникності та формуванню інтерстиціального або альвеолярного набряку. У дітей шкільного віку активність цитокінової відповіді може бути більш вираженою, що підвищує ризик розвитку важкого перебігу та системних ускладнень [66, 97].

Прогресування негоспітальної пневмонії до тяжких форм зумовлюється поєднанням інфекційних та імунозалежних механізмів. Надмірне запалення, порушення цілісності епітелію та мікроциркуляції створюють умови для проникнення збудників у системний кровотік і розвитку генералізованої реакції організму [63]. Дисфункція сурфактантної системи, наростаюча гіпоксія та порушення вентиляційно-перфузійних відносин спричиняють зростаюче навантаження на серцево-судинну систему, що, за відсутності адекватної компенсації, може переходити в органну недостатність [125, 221]. Важливим чинником важкого перебігу є також затримка початку антибактеріальної терапії, що дозволяє збуднику швидко поширюватися в легеневій тканині та сприяє більшій інтенсивності запальної реакції [60, 187].

Клінічний перебіг негоспітальної пневмонії у дітей старше 5 років характеризується певним спектром типових і атипових проявів, які відображають як етіологічні особливості збудника, так і реактивність організму цієї вікової групи. Найпоширеніші типові прояви включають лихоманку, кашель, виражені симптоми інтоксикації, біль у грудній клітці, тахіпное та ознаки дихальної недостатності [148]. У дітей шкільного віку ці симптоми зазвичай мають більш чітку послідовність розвитку порівняно з молодшими дітьми. Аускультативно частими проявами можуть бути локальні вологі хрипи, патологічне бронхіальне дихання та ослаблення везикулярного дихання над ураженою ділянкою легеневої тканини [31, 148]. Атипові клінічні прояви у цьому віці частіше пов'язані з інфекцією *Mycoplasma pneumoniae* або іншими

атиповими збудниками, для яких характерний підгострий початок із поступовим наростанням симптомів, тривала лихоманка, сухий виснажливий кашель та переважання позалегенових проявів, таких як головний біль, міалгії або висипання [93]. При атипових пневмоніях дихальна недостатність може бути вираженою не відразу, а рентгенологічні зміни часто мають інтерстиціальний або мультифокальний характер [18, 93].

Особливості перебігу негоспітальної пневмонії в дітей шкільного віку та підлітків визначаються більш вираженою імунною реактивністю та здатністю до тривалого підтримання компенсованої вентиляції [111, 208]. У цій віковій групі нерідко спостерігається відносна стабільність загального стану на тлі вже сформованих інфільтративних змін у легенях, що може призводити до пізнішого звернення за медичною допомогою. Підлітки частіше повідомляють про біль у грудній клітці, що пов'язано з розвитком плеврального залучення, а також можуть мати більш швидке прогресування симптомів за бактеріальної етіології, включно з появою ознак деструкції легеневої тканини [58, 110].

Оцінка тяжкості негоспітальної пневмонії у дітей шкільного віку ґрунтується на сукупності клінічних і рентгенологічних ознак, серед яких провідне значення має синдром дихальної недостатності [17, 107, 172]. Його оцінюють за частотою дихання, наявністю втягування піддатливих ділянок грудної клітки, використанням додаткової мускулатури та рівнем насичення крові киснем [69, 153]. Інтоксикаційний синдром, що включає слабкість, зниження апетиту, головний біль та лихоманку, дає додаткову інформацію про системний характер процесу [56]. Рентгенологічно тяжкий перебіг асоціюється з полісегментарними або деструктивними змінами, плевральним випотом чи ознаками ателектазу [26, 80].

Своєчасна ідентифікація цих проявів є ключовою для визначення ризику ускладнень та проведення ранньої стратифікації пацієнтів, особливо у дітей шкільного віку, де клінічні прояви можуть бути менш специфічними [56, 80].

Основними симптомами, що привертають увагу у дітей старше 5 років, є лихоманка, кашель, утруднене дихання, біль у грудній клітці та зниження

толерантності до фізичних навантажень [110, 148]. У більшості випадків ці симптоми доповнюються ознаками інтоксикації, такими як слабкість і головний біль, що відображає системну відповідь організму на інфекційний процес [56]. Фізикальне обстеження має ключове значення для підтвердження пневмонії [172]. Аускультативні зміни включають ослаблення везикулярного дихання, локальні вологі хрипи, бронхіальне дихання над ураженою ділянкою та подекуди наявність шуму тертя плеври [148]. Перкуторно може визначатися вкорочення перкуторного звуку над ділянкою, що відповідає зоні інфільтрації. У дітей шкільного віку чіткі локалізовані зміни трапляються частіше, ніж у молодших дітей, що спрощує клінічну діагностику, проте у підлітків з атиповою етіологією (переважно *Mycoplasma pneumoniae*) аускультативні симптоми іноді залишаються мінімальними [210, 217].

Попри відносну інформативність клінічного обстеження, характерними є й певні діагностичні пастки [109]. Респіраторні симптоми можуть бути неспецифічними або перекриватися проявами інших інфекційних чи неінфекційних станів, включно з бронхіальною астмою, обструктивним бронхітом, плевритом або респіраторними вірусними інфекціями [90, 182].

У низці випадків інтенсивність кашлю й лихоманки не корелює з тяжкістю рентгенологічних змін, а у дітей з високим больовим порогом або добре збереженою компенсаторною функцією скарги можуть бути мінімальними навіть за наявності значного ураження легеневої тканини [109]. У підлітків додаткову складність становлять ситуації, коли клінічна симптоматика маскується під «звичайну» вірусну інфекцію, що призводить до пізнього звернення за медичною допомогою [90]. Таким чином, клінічні методи є важливим першим етапом діагностики НП, проте їх чутливість та специфічність залежать від віку, етіології збудника й індивідуальних особливостей дитини, що зумовлює необхідність подальшої лабораторної та інструментальної верифікації [73, 191].

Лабораторні методи становлять важливу частину діагностики негоспітальної пневмонії у дітей, оскільки дозволяють об'єктивно оцінити

активність інфекційно-запального процесу та орієнтуватися щодо ймовірної етіології та ступеня системного залучення органів [35, 73]. Одним із найпоширеніших індикаторів запальної відповіді є С-реактивний білок, рівень якого зростає у відповідь на продукцію прозапальних цитокінів та відображає інтенсивність гострого запалення [168, 201]. Лейкоцитарна формула та загальна кількість лейкоцитів також мають діагностичне значення, оскільки зміни у співвідношенні клітинних популяцій можуть вказувати на характер інфекції, стадію запального процесу або етап формування імунної відповіді [35, 73].

Окрім маркерів запалення, у діагностиці негоспітальної пневмонії застосовують низку біохімічних показників, що відображають ступінь залучення органів-мішеней у патологічний процес [56, 80]. Оцінка ниркової функції має значення як для раннього виявлення порушень перфузії та дегідратації, так і для моніторингу можливих ускладнень, що пов'язані з системною запальною відповіддю [91, 132]. Метаболічні показники, зокрема рівні електролітів або маркери тканинної гіпоксії, дають додаткову інформацію про тяжкість перебігу та можуть сигналізувати про розвиток органної дисфункції [37, 124, 222]. Загалом лабораторні маркери не є специфічними для негоспітальної пневмонії, проте їх комплексна інтерпретація дає можливість оцінити вираженість запального процесу, своєчасно виявити системні прояви хвороби та визначити необхідність подальшого розширення діагностичного пошуку [73]. Їх роль особливо важлива в педіатричній практиці, де клінічні прояви інфекції можуть бути неспецифічними або маловираженими, а об'єктивні лабораторні дані забезпечують більш точну оцінку стану дитини [56, 209].

Інструментальні методи займають ключове місце у верифікації негоспітальної пневмонії в дітей, оскільки дозволяють об'єктивно підтвердити ураження легеневої тканини та диференціювати пневмонію від інших патологічних станів [78, 98, 131].

Рентгенографія органів грудної клітки є базовим методом, який широко використовується у педіатричній практиці для виявлення інфільтративних змін, плеврального випоту або ознак ателектазу [77, 78]. Її діагностична цінність

полягає у здатності визначати локалізацію та характер ураження, однак метод має низку обмежень. Зокрема, рентгенографія не завжди дозволяє чітко диференціювати бактеріальну та вірусну етіологію, а інтерстиціальні або ранні запальні зміни можуть залишатися непомітними [78, 191]. Крім того, використання іонізуючого випромінювання є фактором, що потребує обмеження частоти повторних досліджень у дітей [88, 156].

Ультразвукове дослідження легень розглядається як сучасний і перспективний інструмент діагностики негоспітальної пневмонії, особливо у педіатричній практиці [6, 33, 86]. Метод дозволяє виявляти субплевральні консолідації, потовщення плеври, В-лінії та інші сонографічні ознаки, характерні для запального процесу [33, 211]. УЗД є неінвазивним, не пов'язаним із променевим навантаженням і може застосовуватися повторно для моніторингу динаміки захворювання [82, 87]. Його діагностична ефективність особливо висока у випадках уражень, що контактують із плевральною поверхнею, проте глибокі або центральні інфільтрати можуть залишатися недоступними для візуалізації [48, 86]. Таким чином, УЗД не замінює рентгенографію повністю, але є вагомим доповненням, особливо в умовах потреби обмежити експозицію до іонізуючого опромінення [54, 145].

Комп'ютерна томографія грудної клітки застосовується у педіатрії вибірково й за наявності чітких клінічних показань [26, 98]. Вона забезпечує високий рівень деталізації структури легеневої тканини, дозволяє визначити дрібні консолідації, абсцеси, ураження міжчасточкових перегородок та інші зміни, які можуть бути недоступними для рентгенографії або ультразвуку [26, 47]. Основними показаннями до КТ є сумнівні або суперечливі дані інших методів, підозра на ускладнений перебіг, зокрема деструкцію легеневої тканини, або необхідність виключити альтернативну патологію [26, 47]. Обмеженням методу є високе променеве навантаження та потреба у ретельному обґрунтуванні його застосування в дітей [25, 42].

Перехід негоспітальної пневмонії у сепсис у дітей відбувається внаслідок поєднання локальних запальних процесів у легеневій тканині та системних

патофізіологічних реакцій, що активуються у відповідь на інфекцію [63, 115]. Ураження альвеолярно-капілярного бар'єра, порушення мукоциліарного кліренсу та інтенсивна локальна продукція цитокінів створюють умови для поширення збудника або його антигенів у системний кровотік [115, 140]. Розвивається генералізована запальна відповідь, яка у дітей часто має швидкі темпи прогресування через вікову особливість імунної реактивності та обмежені компенсаторні механізми [71, 139].

Ключову роль у розвитку сепсису відіграє дисфункція дихальної системи, що супроводжує негоспітальну пневмонію [139,140]. Запальні інфільтрати та порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень спричиняють зниження оксигенації, а гіпоксія, у свою чергу, запускає каскад системних реакцій [115, 140]. Зменшення доставки кисню до тканин активує анаеробний метаболізм і сприяє накопиченню продуктів неповного окиснення, що посилює тканинну дисфункцію [92, 143]. У дітей дихальна недостатність часто передуює гемодинамічним порушенням і є раннім маркером ризику тяжкого перебігу [139,140]. На тлі гіпоксії та системного запалення виникають значні зміни мікроциркуляції: порушується перфузія капілярів, зростає проникність судин, формується набряк інтерстицію, що додатково поглиблює гіпоксичні порушення [117, 136].

Органні системи, які найбільш чутливо реагують на септичні зміни в дітей, включають дихальну, серцево-судинну, нервову та сечовидільну системи [139, 140]. Легені зазнають ушкодження першими, оскільки первинним осередком запалення є саме респіраторний тракт [115, 139]. Ураження серцево-судинної системи проявляється порушенням перфузії та зниженням ефективності серцевого викиду, що може не супроводжуватися негайною артеріальною гіпотензією через вікові компенсаторні можливості міокарда [75, 118]. Нервова система є чутливою до гіпоперфузії та впливу цитокінів, що може проявлятися змінами поведінки, порушенням рівня свідомості або дезорієнтацією [67, 85]. Нирки реагують розвитком порушень концентраційної функції, зниженням

діурезу та ознаками преренальної дисфункції, що свідчить про системний характер процесу [30, 119].

Існує низка факторів, які підвищують ризик розвитку сепсису на тлі негоспітальної пневмонії у дітей. До них належать вікові характеристики, що визначають особливості імунної відповіді та компенсаторних механізмів; затримка звернення за медичною допомогою або несвоєчасне призначення антибактеріальної терапії; наявність атипового або високовірулентного збудника, наявність супутніх захворювань, що знижують резервні можливості організму, а також об'єм ураження легеневої тканини, що корелює з рівнем системної запальної активації [56, 100, 133]. Сукупність цих чинників сприяє більш швидкому поширенню інфекційного процесу, підвищенню вираженості цитокінової відповіді та ранньому формуванню органної дисфункції [139, 216].

Біомаркери відіграють важливу роль у розумінні патофізіології сепсису та негоспітальної пневмонії в дітей, оскільки дозволяють відображати активність запалення, ступінь системного залучення та характер органної відповіді [13, 120, 177]. Рутинні маркери системної запальної реакції, такі як рівень СРБ та кількість лейкоцитів, є першими індикаторами активації імунної системи у відповідь на інфекцію [35, 73]. Підвищення СРБ відображає стимуляцію печінкового синтезу під впливом прозапальних цитокінів і вказує на інтенсивність гострого запалення, тоді як зміни у лейкоцитарній формулі відображають мобілізацію клітин вродженого імунітету [40, 99]. Окрім рутинних показників, у розвитку сепсису та несприятливого перебігу негоспітальної пневмонії важливу роль відіграють перспективні біомаркери, що характеризують цитокінову активність та стан протеаз-інгібіторних систем [120, 201]. До них належать інтерлейкіни, які виступають ключовими медіаторами міжклітинної взаємодії та регулюють інтенсивність запальної реакції, визначаючи як локальне ураження, так і системні зміни [158, 201]. Надмірна продукція цитокінів спричиняє ушкодження ендотелію, порушення мікроциркуляції та збільшення проникності судин, що формує умови для розвитку органної дисфункції [164, 203]. Зростаючий інтерес привертають

маркери, пов'язані з дисбалансом між протеазами та їх інгібіторами, який є одним із ключових механізмів ушкодження тканин при тяжкому запаленні [135, 151]. У цій системі особливу увагу приділяють SLPI, який відіграє роль у нейтралізації протеолітичної активності та регуляції запальної відповіді [21, 22]. Патофізіологічне значення SLPI та інших інгібіторів протеаз полягає в їх здатності захищати легеневу тканину від надмірної деструкції, яка виникає внаслідок активності нейтрофільних та макрофагальних ферментів [21, 55].

Порушення рівноваги між протеазами та інгібіторами призводить до пошкодження альвеолярного епітелію, підвищення проникності судин і поглиблення процесів, що лежать в основі формування легеневої та системної дисфункції при тяжкій пневмонії [151, 181, 222]. При сепсисі та негоспітальній пневмонії в дітей ця система набуває особливого значення, оскільки дитячий організм характеризується високою реактивністю та швидким переходом від локального запалення до системних порушень [43, 134].

Таким чином, рутинні та перспективні біомаркери відображають ключові ланки патофізіологічного процесу — від ініціації запалення до розвитку органної дисфункції, а їх поєднане використання поглиблює розуміння механізмів тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії при формуванні сепсису. Водночас, попри значну кількість досліджень у педіатрії, комплексні роботи, що інтегрують механізми запалення, динаміку лабораторних маркерів і прояви органної дисфункції, а також уніфіковані підходи до ранньої стратифікації ризику сепсису у дітей старше 5 років, залишаються недостатніми. Обмеження існуючих шкал, адаптованих переважно з дорослої практики та не чутливих до вікових особливостей, ускладнює своєчасне виявлення дітей із високим ризиком прогресування органної дисфункції, що обґрунтовує необхідність дослідження негоспітальної пневмонії як тригера сепсису з акцентом на роль біомаркерів у ранній діагностиці.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оглядове когортне дослідження було виконано на кафедрі педіатрії № 2 Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова на базі педіатричного відділення №2 та відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради» (далі КНП «ВОДКЛ ВОР»).

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань проведено аналіз 214 карт стаціонарних хворих та обстежено 135 дітей віком від 5 до 17 років, хворих на негоспітальну пневмонію, та 40 практично здорових дітей, що складали групу контролю. Серед дітей з негоспітальною пневмонією проведено ретроспективний аналіз 214 історій хвороб за 2019-2021 роки та огляд 135 дітей, яким було проведене клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження протягом 2022-2023 років. Медичні записи пацієнтів були взяті з архіву історій хвороб КНП «ВОДКЛ ВОР», опрацьовані вручну та внесені в карти первинної документації.

Критерії включення: діти віком від 5 до 17 років, негоспітальна пневмонія, бактеріальної етіології. Критерії виключення: вік до 5 років та старше 17 років, госпітальна пневмонія, імунодефіцитні стани та діти, що отримували імуносупресивну терапію, діти з діагностованою інфекцією, що була викликана COVID-19, муковісцидоз та інші хронічні захворювання легень, супутні набуті або вроджені неврологічні, гематологічні, ниркові, метаболічні чи серцево-судинні захворювання.

Діагноз негоспітальної пневмонії було підтверджено згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, що збігаються з Клінічною настановою, заснованою на доказах Міністерства охорони здоров'я України 2022 року щодо пневмонії у дітей [12]. Оновлені рекомендації використовують нову матрицю оцінки, відому як шкала сепсису Фенікс [178, 179]. Оцінка проводилась шляхом поетапного аналізу чотирьох

функціональних компонентів: дихальної, серцево-судинної та нервової систем, а також показників системи гемостазу, з урахуванням вікових нормативів. Для кожного компонента визначали ступінь функціональних порушень, які оцінювалися у балах відповідно до встановлених порогових значень. Сумарний бал розраховували шляхом додавання балів за всіма компонентами. Діагноз педіатричного сепсису встановлювали у разі поєднання підозрюваної або підтвердженої інфекції з сумарною оцінкою ≥ 2 балів за шкалою «Фенікс», тоді як наявність ≥ 1 бала за серцево-судинним компонентом розцінювали як критерій септичного шоку.

Дослідницька робота, передбачена дизайном дослідження, здійснювалася за умови підписання пацієнтом та/або його законним представником інформованої згоди, що була розроблена з урахуванням етичних принципів наукових досліджень з включенням людей, які виступають суб'єктами дослідження, згідно з основними положеннями GCP ICH, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації біомедичних досліджень та рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

2.1 Методи дослідження

Нами були застосовані клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні, бактеріологічні та статистичні методи дослідження. Клініко-анамнестичне обстеження включало збір скарг, анамнезу життя, захворювання та спадкового анамнезу. При об'єктивному огляді визначали наявність або відсутність дихальної недостатності, задишки, кашлю, лихоманки, аускультативних змін у легенях, гіпоксемії, гіперкапнії, ацидозу, також була проведена оцінка середнього артеріального тиску та стану свідомості. Сатурацію кисню вимірювали пульсоксиметром у стані спокою, у положенні сидячи. Лабораторні методи дослідження включали загальноклінічні, біохімічні та імунологічні тести. Загальноклінічне дослідження крові проводили за

стандартною методикою на гематологічному аналізаторі, показники лейкоцитарної формули проводили з підрахунком 100 клітин у полі зору. ШОЕ вимірювали методом Панченкова при кімнатній температурі (20–22°C) упродовж 60 хв. Біохімічне дослідження включало визначення газового складу крові (pO_2 , pCO_2 , pH, HCO_3^- , BE). На підставі отриманих показників газового складу крові розраховували індекс оксигенації PaO_2/FiO_2 , який визначали як співвідношення парціального тиску кисню в артеріальній крові (PaO_2 , мм рт. ст.) до фракції вдихуваного кисню (FiO_2). Значення FiO_2 встановлювали залежно від виду респіраторної підтримки або умов оксигенації на момент забору крові. Рівні загального та прямого білірубіну, загального білка, креатиніну, сечовини, лактату, D-димеру, міжнародного нормалізованого відношення (MNV) та фібриногену визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі із використанням реактивів виробника. Вміст СРБ у сироватці крові визначали імуноферментним методом, межа чутливості методу – 0,1 мг/л; підвищення понад 5 мг/л вважали діагностично значущим.

Імунологічне дослідження передбачало кількісне визначення ІЛ-1, ІЛ-6 та рівня SLPI методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів IMMUNOTECH (Франція) для ІЛ-1 та ІЛ-6 і наборів ELISA (США) для визначення SLPI відповідно до інструкцій виробників. Венозну кров (5 мл) відбирали під час госпіталізації в приймальному відділенні в пробірки з активатором згортання (BD Vacutainer, США) з дотриманням правил асептики та антисептики. Після забору кров витримували 30 хв при 20–22°C для повного згортання, потім центрифугували 15 хв при 1500 g (приблизно 3000 об/хв) на лабораторній центрифугі Eppendorf 5702R (Німеччина). Отриману плазму/сироватку розливали у стерильні мікропробірки Eppendorf (1,5 мл) і заморожували при –20°C, у разі тривалого зберігання – при –80°C.

Метод ELISA для визначення рівня SLPI передбачав використання мікропланшетів із фіксованими антитілами до цільового білка, які інкубували з досліджуваними зразками або стандартами протягом 60 хв при 37°C, після чого

проводили триразове промивання фосфатно-сольовим буфером (PBS) з 0,05 % Tween-20. Додавали біотинізоване антитіло (1:100) на 30 хв при 37°C, промивали, додавали кон'югат авідину з пероксидазою хрину (HRP) і повторно інкубували 30 хв при 37°C. Після промивань у лунки вносили субстрат ТМБ, інкубували у темряві 15 хв, реакцію зупиняли 50 мкл 2N H₂SO₄. Оптичну щільність вимірювали спектрофотометром BioTek ELx800 (США) при 450±2 нм з корекцією на 620 нм. У зв'язку з відсутністю референтних значень SLPI отримані результати розподіляли на квартилі.

Інструментальні методи включали ультразвукове дослідження плевральних порожнин та легень, а також рентгенографію органів грудної клітки у прямій проекції з подальшою оцінкою конфігурації грудної клітки, легеневого малюнка, наявності тіней і рідини в синусах. Бактеріологічне дослідження включало посів мокротиння та/або мазка із задньої стінки глотки.

Для забезпечення цілісності даних із дослідження виключали пацієнтів, у яких було менш ніж 80 % заповнених показників, а також дані, що виходили за фізіологічно можливі межі. Пропущені числові значення заповнювали методом множинної імпутації за допомогою ланцюгових рівнянь (MICE) із використанням баєсівської моделі гребеневої регресії як предиктора; виконували єдину імпутацію для збереження випадковості процесу та обчислювальної ефективності моделі.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний №9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова). Нормальність розподілу вибірки перевіряли за критерієм Шапіро–Уїлка ($n < 50$) та Колмогорова–Смірнова ($n \geq 50$) при $p < 0,05$. Кількісні показники, розподіл значень яких відповідав нормальному, наводили у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартної помилки середнього (m), якісні показники — у вигляді абсолютних та відносних частот (%). Порівняння середніх значень здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента, за ненормального розподілу – U-критерію Манна–Уїтні, а для відносних величин застосовували метод кутового перетворення Фішера.

Кореляційний аналіз здійснювали з розрахунком коефіцієнта кореляції (r_{xy}) з оцінкою напрямку і сили зв'язку (слабкий – 0 – $\pm 0,299$; середній – $\pm 0,3$ – $\pm 0,699$; сильний – $\pm 0,7$ – ± 1), вважаючи значущим при $p < 0,05$. Для оцінки впливу факторних ознак використовували відношення шансів (OR) із 95 % довірчим інтервалом. Діагностичну цінність тестів оцінювали за показниками чутливості (Se) та специфічності (Sp), виконували ROC-аналіз із визначенням площі під кривою (AUC), 95 % довірчого інтервалу та р-значення. Для розробки прогностичної моделі тяжкості перебігу пневмонії застосовували множинну логістичну регресію з двома предикторами, оцінюючи її чутливість, специфічність, точність ($R^2 > 0,5$) та статистичну значущість (p).

2.2 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих

Серед обстежених дітей з негоспітальною пневмонією ($n=349$) за статтю переважали хлопчики – 183 (52,44 %), дівчаток було 166 (47,56 %). Середній вік основної групи становив $9,48 \pm 0,19$ року (табл. 2.1). Усі діти були розподілені на дві вікові категорії: 5–11 років ($n=239$) та 12–17 років ($n=110$).

Таблиця 2.1

Клініко-демографічна характеристика обстежених дітей

Показник	Основна група ($n=349$)	Ретроспективна підгрупа ($n=214$)	Проспективна підгрупа ($n=135$)	Група практично здорових дітей ($n=40$)
1	2	3	4	5
Вік, роки, $M \pm m$	$9,48 \pm 0,19$	$9,64 \pm 0,24$	$9,22 \pm 0,32$	$9,90 \pm 0,53$
Вікова група, n (%):				
5–11 років	239 (68,48)	145 (67,76)	94 (69,63)	24 (60,00)
12–17 років	110 (31,52)	69 (32,24)	41 (30,37)	16 (40,00)

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5
Стать, n (%):				
Хлопчики	183 (52,44)	115 (53,74)	68 (50,37)	21 (52,50)
Дівчатка	166 (47,56)	99 (46,26)	67 (49,63)	19 (47,50)
Тяжкість перебігу, n (%):				
Нетяжка	221 (63,32)	136 (63,55)	85 (62,96)	—
Тяжка	128 (36,68)	78 (36,45)	50 (37,04)	—
Поширення ураження легень, n (%):				
Сегментарна	131 (37,54)	68 (31,78)	63 (46,67)	—
Полісегментарна	182 (52,15)	132 (61,68)	50 (37,04)	—
Дольова	36 (10,32)	14 (6,54)	22 (16,30)	—
Середня тривалість госпіталізації, днів, $M \pm m$		7,06 $\pm$ 0,18	7,40 $\pm$ 0,49	—
Частота ускладнень, n (%):	66 (18,91)	40 (18,69)	26 (19,26)	—

У межах вікових категорій статистично значущих відмінностей у статевому складі не встановлено ($p > 0,05$), що свідчить про співставність вибірки та відсутність впливу статі на розподіл пацієнтів за віком. Переважання дітей віком 5–11 років (68,48 %) відображає характерну структуру госпіталізованих пацієнтів із негоспітальною пневмонією.

Вікові та статеві характеристики ретроспективної і проспективної підгруп були подібними, з незначними відмінностями у середньому віці (9,64 $\pm$ 0,24 та 9,22 $\pm$ 0,32 року відповідно), що вказує на однорідність вибірки та дозволяє коректно порівнювати клінічні показники між підгрупами.

Контрольна група практично здорових дітей мала зіставну вікову та статеву структуру (середній вік $9,90 \pm 0,53$ року), що забезпечує її валідність як референтної вибірки для порівняння лабораторних та інструментальних показників.

Загалом демографічний профіль дослідження характеризується збалансованістю за статтю, переважанням дітей віком 5-11 років та однорідністю між підгрупами, що підсилює надійність подальшого аналізу клінічних даних.

У структурі ураження легень переважали полісегментарні форми (52,15 %), які траплялися частіше, ніж сегментарні (37,54 %) та дольові (10,32 %). Такий розподіл є типовим для бактеріальної негоспітальної пневмонії та свідчить про значно ширший обсяг ураження легеневої тканини у більшості пацієнтів (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених дітей, хворих на пневмонію, за статтю та поширенням ураження легень

	Обстежені діти				Всього	
	Хлопчики		Дівчатка			
	n	%	n	%	n	%
Сегментарна (n=31)	69	19,77±2,95	62	17,77±2,78	131	34,39±2,60*
Полісегментарна (n=182)	91	26,07±3,02	91	26,07±3,02	182	52,15±2,68*
Дольова (n=36)	23	6,59±1,32	13	3,73±1,01	36	10,32±1,61

Примітка. *- статистично значуща різниця відносно дольової пневмонії ($p < 0,05$).

Статеві відмінності у частоті різних варіантів ураження були мінімальними: частки хлопчиків і дівчаток у кожній категорії були співставними, що узгоджується з відсутністю статистично значущого впливу статі на характер

рентгенологічних змін ($p>0,05$). Загальний порівняльний аналіз підтверджує, що полісегментарний варіант ураження формувався достовірно частіше, ніж дольовий ($p<0,05$), тоді як різниця між полісегментарним і сегментарним ураженням мала переважно кількісний, а не якісний характер. Нетяжкий перебіг реєструвався у 63,32 % дітей, що було приблизно у 1,7 раза частіше, ніж тяжкий варіант (36,68 %) (табл 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл дітей, хворих на пневмонію, залежно від статі та ступеня тяжкості хвороби

	Обстежені діти				Всього	
	Хлопчики		Дівчатка			
	п	%	п	%	п	%
Нетяжка	119	34,09±2,53*	102	29,23±2,43*	221	63,32±2,58*
Тяжка	64	18,34±2,02	64	18,34±2,02	128	36,68±2,58

Примітка. *- статистично значуща різниця відносно тяжкого перебігу ($p<0,05$).

У хлопчиків частота нетяжкого перебігу становила 34,09 %, що у 1,9 раза перевищувало частку тяжкого перебігу (18,34 %), а у дівчаток співвідношення нетяжкого до тяжкого перебігу становило 1,6 (29,23 % проти 18,34 %). Статеві відмінності між цими показниками не досягали статистичної значущості ($p>0,05$).

Результати аналізу основних скарг обстежених пацієнтів з позагоспітальною пневмонією свідчать про підвищення температури у 80,80 % дітей, і при нетяжкому перебігу цей симптом фіксувався у 1,3 раза частіше, ніж при тяжкому (78,73 % проти 84,38 %) (табл. 2.4).

Задишка у дітей з тяжким перебігом відзначалась у 75,78 % випадків, що у 1,8 раза частіше, ніж при нетяжкому перебігу (42,08 %). Сухий кашель реєструвався зіставно при обох варіантах: 57,47 % при нетяжкому та 50,78 % при тяжкому

перебігу. Показники вологого кашлю відрізнялися незначно (40,72 % при нетяжкому перебігу та 45,31 % при тяжкому) і залишалися в одному діапазоні. Частота гострої дихальної недостатності у дітей 5–11 років перевищувала показник групи 12–17 років на 6,20 %, що відповідало різниці у 1,06 раза.

Таблиця 2.4

Скарги дітей, хворих на пневмонію, залежно від тяжкості перебігу

Скарги	Обстежені діти				Всього	
	Нетяжка		Тяжка			
	n	%	n	%	n	%
Підвищення температури	174	78,73 2,75	108	84,38±3,21	282	80,80±2,11
Задишка	93	42,08±3,32*	97	75,78±3,79	190	54,44±2,67
Сухий кашель	127	57,47±3,33	65	50,78±4,42	192	55,01±2,66
Вологий кашель	90	40,72±3,30	58	45,31±4,40	148	42,41±2,65

Примітка. *- статистично значуща різниця відносно тяжкого ступеня тяжкості ($p < 0,001$).

Підвищення температури у хлопчиків віком 5–11 років реєструвалося у 81,25 % випадків, що було на 1,1 раза рідше, ніж у групі 12–17 років (89,09 %) (табл. 2.5). У дівчаток 5-11 років цей показник становив 80,18 %, тоді як серед 12-17 років – 72,73 %, різниця залишалася статистично недостовірною ($p > 0,05$).

Підвищення температури мало подібну частоту у всіх статеві-вікових групах, без статистично значущих відмінностей. Задишка у хлопчиків 5–11 років відзначалась трохи частіше, ніж у підлітків, тоді як у дівчаток – навпаки, частіше у старшій групі, і ця різниця була на межі статистичної значущості ($p \approx 0,05$). Частота сухого кашлю демонструвала протилежні вікові тенденції у хлопчиків і

дівчаток: у хлопчиків частіше реєструвалася серед дітей віком 12-17 років, а у дівчаток – 5-11 років.

Таблиця 2.5

Скарги дітей, хворих на пневмонію, залежно від статі та віку

Скарги	Обстежені діти							
	Хлопчики				Дівчатка			
	5-11 р.(128)	%	12-17 р. (55)	%	5-11 р. (111)	%	12-17 р.(55)	%
Підвищення температури	104	81,25±3,42	49	89,09±4,19	89	80,18±3,79	40	72,73±6,00
Задишка	69	53,91±4,41	28	50,91±6,74*	58	52,25±4,74	35	63,64±6,49*
Сухий кашель	61	47,66±4,41*	34	61,82±6,55	68	61,26±4,64*	29	52,73±6,72
Вологий кашель	65	0,78±4,42*	18	32,73±6,32	40	6,04±4,57*	25	45,45±6,70
Нежить	68	53,1±4,41	24	43,64±6,69	61	54,95±4,74	35	63,64±6,49

Примітка. *- відмінності за частотою вологого кашлю між віковими групами були статистично значущими (χ^2 , $p \approx 0,05$)

Вологий кашель мав значущі відмінності лише серед хлопчиків, де його частота у групі 5-11 років була приблизно в 1,5 раза вищою ($p \approx 0,05$). У дівчаток показники були співставними. Нежить проявлявся з близькою частотою у всіх групах, без достовірних відмінностей. Бронховезикулярний тип дихання реєструвався приблизно у двох третин дітей і траплявся у 1,4 раза частіше при нетяжкому перебігу, ніж при тяжкому (76,92 % проти 53,12%; $p < 0,001$). Вологі хрипи виявлялися у близько 60% пацієнтів, без суттєвої різниці між клінічними групами (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Аускультативні симптоми залежно від тяжкості перебігу пневмонії

Аускультативні дані	Обстежені діти				Всього (n=349)	
	Нетяжкий (n=221)		Тяжкий (n=128)			
	n	%	n	%	n	%
Бронховезикулярне дихання	170	76,92±2,83*	68	53,12±4,41	238	68,19±2,49
Вологі хрипи	136	61,54±3,27	71	55,47±4,39	207	59,31±2,63
Сухі хрипи	50	22,62±2,81	32	25,00±3,83	82	23,50±2,27
Ослаблене дихання	78	35,29±3,21*	73	57,03±4,38	151	43,27±2,65

Примітка. *- статистично значуща різниця відносно тяжкого перебігу ($p<0,001$).

Сухі хрипи та ослаблене дихання фіксувалися рідше: сухі хрипи – у близько чверті дітей, а ослаблене дихання – у 35–57 %. Останній симптом майже вдвічі частіше спостерігався при тяжкому перебігу (57,03 % проти 35,29 %; $p<0,001$).

Ознаки дихальної недостатності фіксувалися у приблизно 87 % дітей. I ступінь становив близько двох третин випадків, II ступінь – майже чверть, а III ступінь реєструвався поодинокі і не перевищував 1 % вибірки.

Концентрація загального білка при нетяжкому перебігу становила $71,13\pm0,42$ г/л і була в 1,03 раза вищою, ніж при тяжкому перебігу ($69,06\pm0,60$ г/л; $p<0,001$). Значення в обох клінічних групах перевищували рівень практично здорових дітей ($61,73\pm0,33$ г/л) (табл. 2.7).

**Результати біохімічного аналізу крові дітей, хворих на негоспітальну
пневмонію**

Показник	Обстежені діти		Практично здорові діти
	Нетяжкий	Тяжкий	
Загальний білок, г/л	71,13±0,42**	69,06±0,60	61,73±0,33
Білірубін (загальний), мкмоль/л	12,50±0,26**	12,22±0,41	12,05±0,22
Креатинін, мкмоль/л	50,57±0,82*	54,31±2,08	51,23±2,34
Сечовина, ммоль/л	4,47±0,10	4,48±0,20	4,48±0,22

Примітки. * $p < 0,05$;

** $p < 0,001$ – статистично значущі відмінності порівняно з тяжким перебігом.

Рівень загального білірубіну демонстрував близькі значення у дітей із нетяжким та тяжким перебігом (12,50±0,26 і 12,22±0,41 мкмоль/л), що відповідало одному діапазону та було співставлено із групою практично здорових дітей (12,05±0,22 мкмоль/л). Концентрація креатиніну в сироватці крові при тяжкому перебігу становила 54,31±2,08 мкмоль/л і була у 1,07 раза вищою, ніж при нетяжкому (50,57±0,82 мкмоль/л; $p < 0,05$). Значення контрольної групи залишалися на рівні 51,23±2,34 мкмоль/л. Показники сечовини були однаковими у всіх групах (4,47–4,48 ммоль/л), без відмінностей, що мали б клінічне або статистичне значення.

Показники загального аналізу крові демонстрували характерні зміни лейкоцитарної формули та еритропоезу, які відрізнялися залежно від клінічної тяжкості перебігу (табл. 2.8).

Показники загального аналізу крові в обстежених і практично здорових дітей залежно від тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії

	Обстежені діти		Практично здорові діти
	нетяжкий	Тяжкий	
Лейкоцити (мг/л)	10,61±0,43	10,75±0,60	4,83±0,07
Лімфоцити (%)	27,56±0,87*	24,62±1,15	44,75±0,08
Паличкоядерні нейтрофіли (%)	6,42±0,29*	7,53±0,47	2,25±0,30
Сегментоядерні нейтрофіли (%)	57,91±0,87	60,80±1,22	49,65±0,50
Еозинофіли (%)	2,39±0,12	2,06±0,20	1,13±0,12
Моноцити (%)	5,71±0,20*	5,00±0,28	2,58±0,28
Еритроцити (×10 ⁹ /л)	4,43±0,04*	4,21±0,05	3,66±0,04
Гемоглобін (г/л)	129,57±0,8*1	126,05±1,27	122,10±1,68
Тромбоцити (×10 ⁹ /л)	234,61±4,50*	209,60±6,36	324,55±12,01

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

Лейкоцитарний показник у дітей із пневмонією був вищим за контрольний у 2,20 раза, без суттєвої різниці між нетяжким і тяжким перебігом (різниця між ними становила 1,32 %). Частка лімфоцитів при тяжкому перебігу була нижчою за нетяжкий варіант на 10,69 %, що супроводжувалося зростанням частки нейтрофілів: паличкоядерні нейтрофіли у групі тяжкого перебігу перевищували нетяжку на 17,29 %, а сегментоядерні – на 5,00 %. Моноцити при тяжкому перебігу були нижчими за показники нетяжкого на 12,43 %, тоді як різниця в частці еозинофілів становила 13,81 % і не мала клінічної значущості. Концентрація еритроцитів у групі тяжкого перебігу була меншою за нетяжку на

4,96 %, що супроводжувалося зниженням гемоглобіну на 2,71 %. Кількість тромбоцитів при тяжкому перебігу була нижчою за нетяжкий варіант на 10,65 % та також суттєво відрізнялася від контрольної групи.

Розподіл клінічних критеріїв за шкалою Фенікс відображав переважання легших порушень функціональних систем, із домінуванням нульових або мінімальних балів у дихальному, серцево-судинному та неврологічному компонентах (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

Клінічні критерії за шкалою Фенікс у дітей з нетяжким та тяжким перебігом негоспітальної пневмонії

Критерії	Основна група (n=349, %)	Нетяжка пневмонія (n=221, %)	Тяжка пневмонія (n=128, %)
1	2	3	4
<i>Дихальна система</i>			
PaO ₂ /FiO ₂ ≥400 (0 балів)	22 (6,30)	15 (6,79)	7 (5,47)
PaO ₂ /FiO ₂ <400 (1 бал)	281 (80,52)	188 (85,07)	93 (72,66)*
PaO ₂ /FiO ₂ 100-200 (2 бали)	36 (10,32)	15 (6,79)	21 (16,41)*
PaO ₂ /FiO ₂ <100 і/або ШВЛ (3 бали)	10 (2,87)	3 (1,36)	7 (5,47)*
<i>Серцево-судинна система</i>			
Без вазоактивних препаратів, лактат <5 ммоль/л (0 балів)	333 (95,42)	221 (100)	112 (87,50)

Продовження таблиці 2.9

1	2	3	4
1 вазоактивний препарат і/або лактат 5-10,9 ммоль/л (1-2 бали)	16 (4,58)	0 (0,00)	16 (12,50)*
2 вазоактивні препарати і/або Лактат ≥ 11 ммоль/л (2-4 бали)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Середній артеріальний тиск (за віком)</i>			
В межах норми (0 балів)	347 (99,43)	221 (100,00)	126 (98,44)
Знижений (1 бал)	2 (0,57)	0 (0,00)	2 (1,56)
Критично низький (2 бали)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Система коагуляції</i>			
Норма за всіма параметрами (0 балів)	329 (94,27)	220 (99,55)	109 (85,16)
Порушення одного параметра (1 бал)	18 (5,16)	1 (0,45)	17 (13,28)*
Порушення двох параметрів (2 бали)	2 (0,57)	0 (0,00)	2 (1,56)
<i>Стан нервової системи</i>			
Шкала Глазго >10 , зіниці реагують на світло (0 балів)	345 (98,85)	221 (100,00)	124 (96,88)
Шкала Глазго ≤ 10 (1 бал)	4 (1,14)	0 (0,00)	4 (3,12)*
Зіниці не реагують білатерально (2 бали)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)

Примітка. *- статистично значуща різниця між групами нетяжкого і тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії ($p < 0,05$).

У дихальній системі поодинокі випадки більш виражених порушень (2–3 бали) у дітей із тяжким перебігом пневмонії реєструвалися у 2,18 раза частіше порівняно з групою нетяжкого перебігу. Натомість частка легких порушень була на 17,10 % вищою у дітей з нетяжким перебігом захворювання.

За серцево-судинним компонентом відсутність потреби у вазоактивній підтримці реєструвалася у 100,00 % дітей із нетяжким перебігом, водночас легкі порушення серцево-судинної системи (1–2 бали) реєструвалися виключно у групі тяжкого перебігу, формуючи міжгрупову різницю на рівні 12,5 %.

Розподіл середнього артеріального тиску був стабільно нормальним у всіх групах, а частота знижених значень не перевищувала 0,74 %, без міжгрупових відмінностей. Порушення коагуляційної системи фіксувалися спорадично. Частка дітей з одним порушеним параметром була у 29,53 раза вищою у групі тяжкого перебігу пневмонії, тоді як два порушення зустрічалися лише серед хворих на тяжку пневмонію (різниця – 1,56 %).

Неврологічні порушення за шкалою Глазго були поодинокими та траплялися виключно у дітей з тяжким перебігом пневмонії, де частота станів із балом ≤ 10 перевищувала нетяжку групу на 3,12 %, що відповідало статистично значущій різниці.

Рентгенологічні зміни характеризувалися варіабельністю основних типів інфільтрації та структурних змін легеневої тканини, з певними відмінностями між підгрупами (рис. 2.1). Посилений легеневий малюнок був найпоширенішим рентгенологічним проявом і траплявся з частотою, що відрізнялася між підгрупами не більше ніж на 2,04 %. Частота вогнищевих тіней коливалася в межах 1,53 % між групами, що свідчило про мінімальні міжгрупові варіації.

Гомогенне затемнення реєструвалося частіше у ретроспективній підгрупі, де його частка перевищувала показник проспективної групи на 8,66 % та основної групи – на 3,35 %. Частота візуалізації порожнини рентгенологічно мала максимальну варіабельність між групами у межах 1,09 %, а різниця в частоті ателектазу становила 3,94 %, з вищими значеннями у проспективній вибірці.

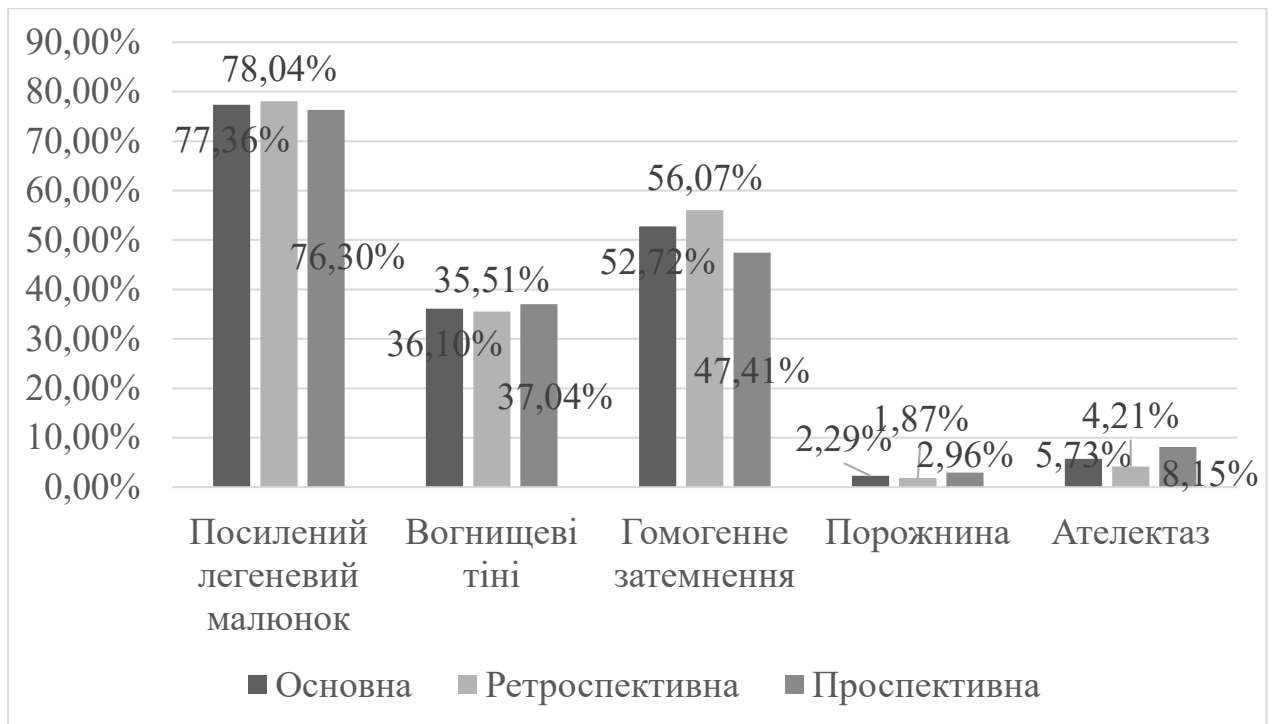


Рис. 2.1. Результати рентгенологічного обстеження ОГК у дітей з негоспітальною пневмонією.

Ультразвукові зміни мали схожий характер у всіх клінічних групах, із переважанням консолидацій та повітряних бронхограм (табл. 2.10). Частота повітряних бронхограм у ретроспективній групі перевищувала показники проспективної на 7,24 %, тоді як різниця між групами щодо консолидацій становила 2,83 %.

Таблиця 2.10

Результати ультразвукового дослідження плевральних порожнин та легень

	Основна група		Ретроспективна		Проспективна	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
Повітряна бронхограма	274	78,51±4,27	174	81,31±2,66	100	74,07±3,77

Продовження таблиці 2.10

1	2	3	4	5	6	7
Позитивні В-лінії	213	61,03±5,15	146	62,22±3,18*	67	49,63±4,30
Вільна рідина	55	15,76±3,80	32	14,95±2,44	23	17,04±3,24
Зони консолідації	293	83,95±3,94	182	85,05±2,44	111	82,22±3,29

Примітка. *- статистично значуща різниця відносно проспективної групи ($p < 0,001$).

Позитивні В-лінії реєструвалися частіше у ретроспективній групі, де їхня частота була на 25,40 % вищою, ніж у проспективній, що відповідало статистично значущій різниці. Показники наявності вільної рідини відрізнялися у межах 2,09 %, що не вказувало на клінічно або статистично значущі коливання.

Розподіл легеневих ускладнень демонстрував близькі частоти їх виникнення у двох вікових групах, із поодинокими відмінностями між окремими показниками (рис. 2.2).

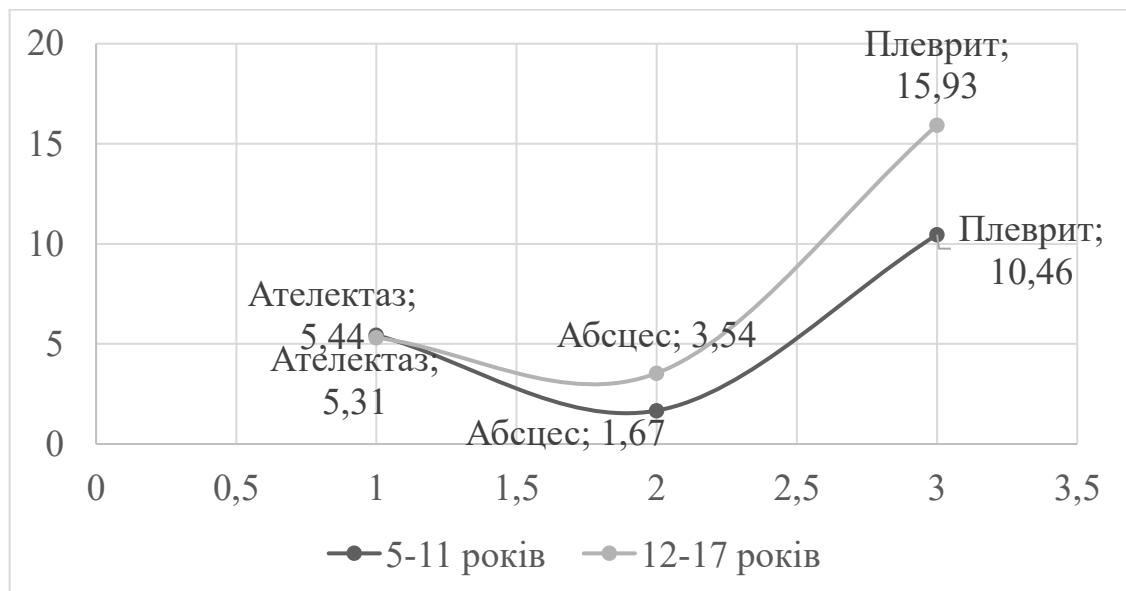


Рис. 2.2. Розподіл легеневих ускладнень серед вікових груп.

Показники ателектазу в обох вікових групах відрізнялися мінімально – на 0,13 %, що вказувало на однорідність розподілу цього ускладнення. Частота абсцесу легень серед дітей 12-17 років була вищою на 1,87 % порівняно з дітьми 5-11 років, а різниця щодо плевриту становила 5,47 %, із більшою частотою серед 12 – 17-річних. Жоден із проаналізованих показників не демонстрував статистично значущих відмінностей між віковими категоріями.

Резюме

У розділі показано, що серед 349 обстежених дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, переважали хлопчики (52,44 %). Середній вік пацієнтів становив $9,48 \pm 0,19$ (років), а найчисельнішою була вікова група 5–11 років (68,48 %). Нетяжкий перебіг фіксувався у 63,32 % дітей та траплявся у 1,7 раза частіше, ніж тяжкий варіант ($p < 0,05$).

Структура ураження легень характеризувалася переважанням полісегментарних змін (52,15 %), які достовірно частіше реєструвалися порівняно з дольовими ($p < 0,05$). Аналіз скарг показав високу частоту лихоманки (80,80 %) та сухого кашлю (55,01 %), тоді як задишка достовірно частіше відзначалась при тяжкому перебігу (75,78 % проти 42,08 %; $p < 0,001$). При аускультатії бронховезикулярний тип дихання визначався у 68,19 % дітей і траплявся у 1,4 раза частіше при нетяжкому перебігу ($p < 0,001$). Ослаблене дихання, навпаки, було характернішим для тяжкого перебігу (57,03 %; $p < 0,001$). Ознаки дихальної недостатності реєстрували у близько 87 % дітей, серед яких І ступінь становив дві третини випадків.

Біохімічні показники свідчили про помірні зміни, так рівень загального білка при тяжкому перебігу був нижчим на 3,01%, а креатинін – вищим у 1,07 раза порівняно з нетяжким ($p < 0,05$). Показники загального аналізу крові демонстрували типовий для бактеріальної пневмонії зсув лейкоцитарної формули: зниження частки лімфоцитів на 10,69 %, підвищення паличкоядерних нейтрофілів на 17,29 % та зменшення кількості еритроцитів на 4,96 % при тяжкому перебігу у порівнянні з нетяжким.

За шкалою Фенікс у більшості дітей виявляли 0–1 бал, що відображало легкі порушення функціональних систем, тоді як значення ≥ 2 балів траплялися поодинокі. Серед компонентів шкали найбільш варіабельними були порушення дихальної системи та коагуляційних показників.

Рентгенологічно реєстрували посилення легеневого малюнка (понад 77 %), вогнищеві тіні та гомогенне затемнення із незначними відмінностями між підгрупами. За даними УЗД, найбільш типовими були повітряні бронхограми (78,51 %) та зони консолидації (83,95 %). Статистично значуща різниця встановлена для частоти *B*-ліній, яка була вищою у ретроспективній групі ($p < 0,001$).

Аналіз вікових відмінностей вказав на подібний розподіл легеневих ускладнень, без достовірних різниць між дітьми віком 5–11 та 12–17 років. Частота гострої дихальної недостатності у перевищувала аналогічний показник старшої групи лише у 1,06 раза, а різниця щодо інших ускладнень залишалася мінімальною та статистично незначущою.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [4, 16].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ СТАНУ, МАРКЕРІВ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ СЕПСИСУ

Серед педіатричних пацієнтів із негоспітальною пневмонією системна запальна відповідь різного ступеня інтенсивності є одним із ключових чинників, що визначають тяжкість перебігу хвороби та ризик розвитку ускладнень [56, 146, 208]. За результатами численних досліджень, навіть за наявності локалізованого інфекційного процесу, частина дітей демонструє системну запальну відповідь, яка супроводжується підвищенням рівнів СРБ, прозапальних цитокінів та метаболічних маркерів [122, 201, 215]. Така варіабельність відображає глибину ураження організму та потенційну здатність інфекції спричинити дисфункцію життєво важливих органів [80, 138]. У патогенезі тяжких форм пневмонії провідну роль відіграють ІЛ-1, ІЛ-6, активація нейтрофілів і посилення вироблення гострофазових білків [155, 157]. Наростання рівня лактату в сироватці крові, яке свідчить про порушення тканинної перфузії та метаболічну декомпенсацію, розглядається як один із ранніх предикторів виснаження компенсаторних механізмів і потенційного переходу до сепсису [24, 101, 124].

Сепсис у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії через його швидке прогресування, поліморфність проявів та високий ризик поліорганної дисфункції [43, 142, 205]. Останні рекомендації зазначають, що використання критеріїв, заснованих на синдромі системної запальної відповіді, є недостатнім через їх низьку специфічність і обмежену здатність відображати реальну тяжкість стану у дітей [178, 179]. У зв'язку з цим запропоновано оновлений інструмент оцінки органної дисфункції – шкалу Фенікс, яка враховує вікові особливості педіатричної популяції та фокусується на визначенні ступеня органної

дисфункції, що відповідає сучасним підходам до діагностики педіатричного сепсису [175, 179]. Шкала Фенікс інтегрує показники функції дихальної, серцево-судинної, нервової та коагуляційної систем, що забезпечує високу чутливість у виявленні ранніх проявів життєво небезпечних порушень [178, 179]. Оцінка рівня $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, показників центральної гемодинаміки, тромбоцитів та неврологічної реактивності дозволяє кількісно визначати ступінь органної дисфункції та прогнозувати ризик прогресування захворювання до септичного шоку [140, 167]. Відомо, що навіть за відсутності клінічних ознак сепсису у дітей із тяжким перебігом негоспітальної пневмонії можуть реєструватися порушення коагуляції, зміни ментального статусу, зниження середнього артеріального тиску та зростання лактату, що вказує на приховану органну дисфункцію [120, 139].

За результатами численних досліджень, навіть за наявності локалізованого інфекційного процесу, частина дітей демонструє системну запальну відповідь, яка супроводжується підвищенням рівнів СРБ, прозапальних цитокінів та метаболічних маркерів [121, 204, 215]. Така варіабельність відображає глибину ураження організму та потенційну здатність інфекції спричинити дисфункцію життєво важливих органів [80, 138].

Це підтверджує необхідність системної оцінки стану пацієнтів на основі комплексних шкал, а не лише традиційних клінічних критеріїв.

У межах подальшого аналізу важливим є визначення того, як різні рівні органної дисфункції, що відображені у балах шкали Фенікс, корелюють із клінічними проявами негоспітальної пневмонії. Для цього було здійснено розподіл дітей за сумарним балом Фенікс, що дозволило оцінити структуру вибірки та простежити, яким чином зі зростанням ступеня органної дисфункції змінюються демографічні характеристики та тяжкість перебігу захворювання (табл. 3.1).

Середній вік дітей у групах, сформованих за сумарним балом шкали Фенікс, коливався від $7,60 \pm 1,80$ до $10,00 \pm 2,00$ років.

Таблиця 3.1

**Розподіл дітей, хворих на негоспітальну пневмонію за балами шкали
Фенікс**

Бали	Кількість пацієнтів (n)	Вік (M±m)	Хлопчики (%)	Дівчатка (%)	Нетяжка пневмонія (%)	Тяжка пневмонія (%)
0-1	273	9,42±0,22	51,28±3,03	48,72±3,03	73,99±2,65*	26,01±2,65
2-3	69	9,84±0,45	56,52±5,97	43,48±5,97	27,54±5,40*	72,46±5,40
4-5	5	7,60±1,80	80,00	20,00	0,00*	100,00
>6	2	10,00±2,00	0,00	100,00	0,00*	100,00

Примітка. *- статистично достовірна різниця між балами ($p<0,05$).

Співвідношення хлопчиків і дівчаток не демонструвало суттєвого гендерного дисбалансу: частка хлопчиків коливалася від 51,28 % у групі 0–1 бала до 56,52 % у групі 2–3 бали, тоді як у найвищій категорії >6 балів невелика кількість пацієнтів була представлена лише дівчатками.

Натомість структура тяжкості перебігу чітко змінювалася зі зростанням балу Фенікс. У дітей із оцінкою 0–1 бал нетяжка пневмонія реєструвалася у 73,99 % випадків і траплялася приблизно у 2,8 раза частіше, ніж тяжка пневмонія (26,01 %; $p<0,05$). У групі із оцінкою 2–3 бали частка нетяжкого перебігу пневмонії зменшувалася до 27,54 %, тоді як тяжкий перебіг сягав 72,46 %, тобто реєструвався у 2,6 раза частіше, ніж нетяжкий ($p<0,05$). У дітей із оцінкою 4–5 балів та >6 балів усі випадки пневмонії мали тяжкий перебіг (100 %), що узгоджується з наростанням органної дисфункції при більш високих значеннях за шкалою Фенікс (табл. 3.1, рис. 3.1).

Така динаміка відображає поступове зміщення клінічного профілю від переважно нетяжкого до тяжкого перебігу захворювання зі збільшенням сумарного балу Фенікс.

Показники органної дисфункції у проспективній та ретроспективній групах мали низку міжгрупових відмінностей (табл. 3.2).

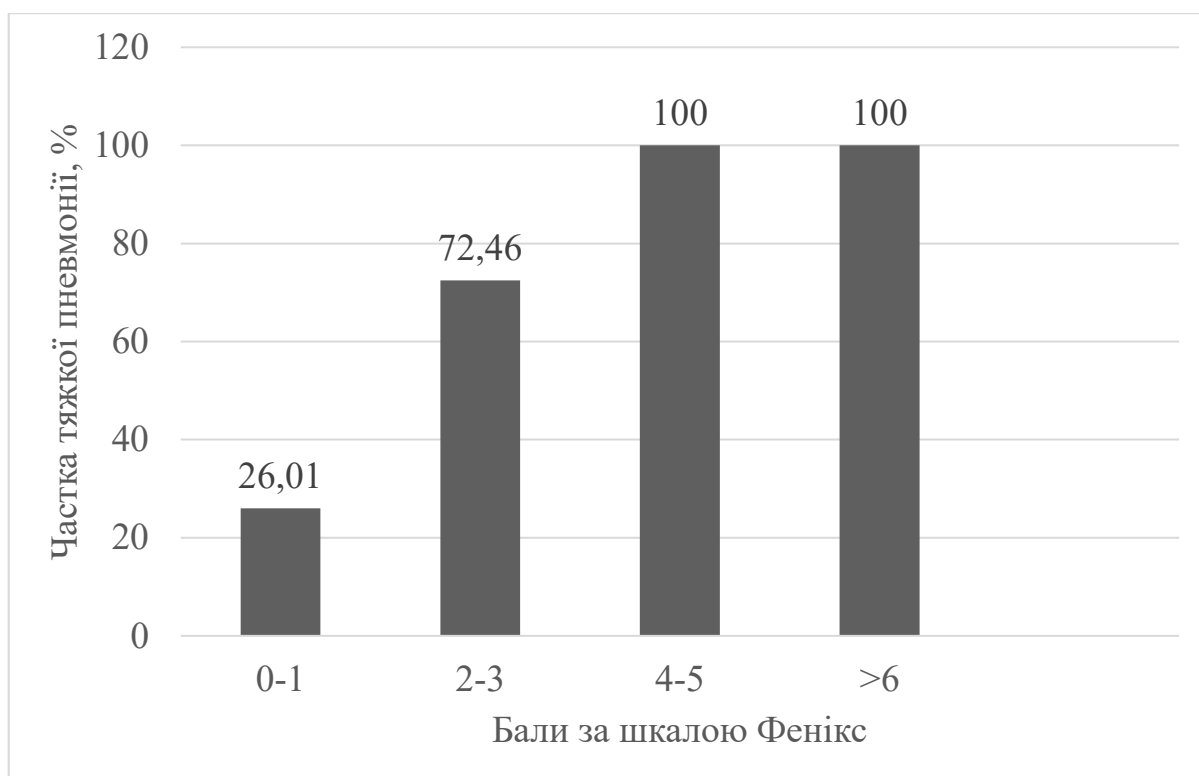


Рис. 3.1. Частка тяжкої пневмонії залежно від балів Фенікс.

Таблиця 3.2

Показники органної дисфункції за шкалою Фенікс у ретроспективній, проспективній і групі практично здорових дітей

Показник	Проспективна група (M±m)	Ретроспективна група (M±m)	Група практично здорових дітей (M±m)
1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	297,37±6,76	294,02±6,44	430,8±10,6
ЧСС (уд/хв)	106,43±1,37*	97,48±0,87	18,70±0,20
Лактат (ммоль/л)	2,16±0,10	2,26±0,07	0,94±0,15
Тромбоцити (×10 ³ /мкл)	207,76±5,87*	236,59±4,68	252,4±7,50
Шкала коми Глазго	14,20±0,11*	14,54±0,04	15,00±0,00

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
МАР (середній артеріальний тиск, мм рт. ст.)	71,45±0,86*	77,16±0,70	91,43±1,37
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)	1,02±0,01	1,02±0,01	1,03±0,02

Примітка. *- статистично достовірна різниця між проспективною та ретроспективною групами (проведено з використанням *t*-тесту Вельча ($p<0,01$)).

ЧСС у проспективній групі була вищою на 9,18 % ($p<0,01$). Кількість тромбоцитів – нижчою на 12,16 % ($p<0,01$). Середній артеріальний тиск у проспективній групі був нижчим на 7,40 % ($p<0,01$). Показник за шкалою коми Глазго був нижчим на 2,34 % у порівнянні з ретроспективною групою ($p<0,01$).

Частота сепсису, визначена за шкалою Фенікс, відрізнялася між ретроспективною та проспективною підгрупами (табл. 3.3). У ретроспективній вибірці частка дітей із сепсисом була вищою на 12,81 %, тоді як у проспективній – відповідно нижчою.

Таблиця 3.3

**Частота сепсису за шкалою Фенікс серед проспективної та
ретроспективної груп**

Група	Без сепсису	Сепсис	p
Ретроспективна підгрупа	95 (70,37±3,93)	40 (29,63±3,39)	<0,0001
Проспективна підгрупа	178 (83,18±2,56)	36 (16,82±2,56)	<0,00001
Всього	273 (78,23%)	76 (21,77%)	0,0075*

Примітки. p – різниця вірогідна між показниками дітей з наявністю та відсутністю сепсису в межах відповідної підгрупи;

p* – різниця вірогідна між проспективною та ретроспективною групами.

У межах кожної з підгруп частота сепсису статистично значуще відрізнялась від частоти його відсутності ($p<0,0001$ та $p<0,00001$). Загальний розподіл по всій когорті показав різницю між групами у 12,86 %, що відповідало достовірній міжгруповій відмінності ($p=0,0075$).

Частота легеневих ускладнень зростала разом із підвищенням балів за шкалою Фенікс (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Частота ускладнень залежно від балів за шкалою Фенікс

Ускладнення	0-1 бал (n=273)	2-3 бали (n=69)	4-5 балів (n=5)	>6 балів (n=2)
Плеврит (n, %)	23 (8,42±1,68)	17 (24,64±5,19) ***	2 (40,00±21,91)	1 (50,00±35,36)
Ателектаз (n, %)	8 (2,93±1,02)	7 (10,14±3,63) *	2 (40,00±21,91) *	2 (100,00±0,00)**
Абсцес (n, %)	4 (1,47±0,73)	3 (4,35±2,46)	0 (0,00)	1 (50,00±35,36)*
Потреба в ШВЛ (n, %)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (100,0±0,00)***

Примітки. * – $p<0,05$;

** – $p<0,01$;

*** – $p<0,001$ різниця вірогідна відносно групи дітей із 0–1 балом за шкалою Фенікс.

У групі з оцінкою 2–3 бали частота плевриту була вищою від групи 0–1 бал на 16,22 % ($p<0,001$), а ателектазу – на 7,21 % ($p<0,05$). Для категорії 4–5 балів частота ателектазу перевищувала групу 0–1 бал на 37,07 % ($p<0,05$). У групі >6 балів ателектаз реєструвався частіше на 97,07 % порівняно з групою 0–1 бал ($p<0,01$). Абсцес у групі ≥ 2 балів з'являвся частіше, ніж у категорії 0–1 бал, із

максимальною різницею 48,53 % у групі >6 балів ($p < 0,05$). Потреба в ШВЛ відзначалася лише у дітей із >6 балами, де її частота перевищувала показник групи 0–1 бал на 100 % ($p < 0,001$).

Встановлено, що рівень СРБ у дітей із сепсисом перевищував показник групи без сепсису на 21,66 % (рис. 3.2).

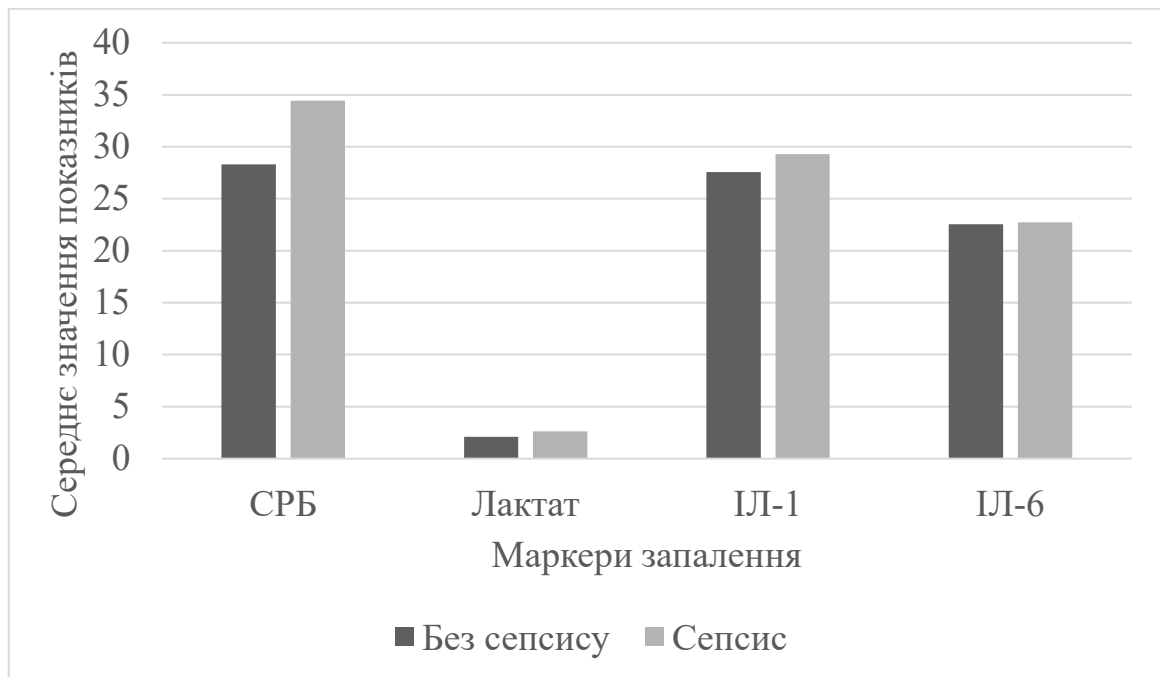


Рис. 3.2. Розподіл показників СРБ, ІЛ-1, ІЛ-6 та лактату у дітей із сепсисом та без сепсису.

Концентрація лактату була вищою на 24,64 %, тобто у 1,25 раза порівняно з дітьми без сепсису. Значення ІЛ-1 у групі сепсису перевищували показник безсептичної групи на 6,35 %, а рівні ІЛ-6 відрізнялися мінімально – на 0,88 %, залишаючись у межах одного діапазону середніх значень.

Для вікових підгруп було проведено порівняння показників активності запального процесу з контрольною групою (табл. 3.5). Рівень СРБ у дітей віком 5–11 років перевищував показник контрольної групи у 9,42 раза, а у віковій групі 12–17 років – у 8,58 раза. Концентрація лактату була вищою відповідно у 1,68 раза та 2,19 раза.

Показники активності запального процесу основної та контрольної групи залежно від віку

Біохімічні показники	Основна група		Група практично здорових дітей	
	5-11 років (M±m)	12-17 років (M±m)	5-11 років (M±m)**	12-17 років (M±m)**
С-реактивний білок (мг/л)	29,48±1,40	29,96±1,73	3,13±0,18	3,49±0,17
Лактат	2,19±0,07	2,28±0,11	1,30±0,09	1,04±0,10
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	11,07±0,42*	9,78±0,61	4,83±0,09	4,83±0,08
ШОЕ (мм/год)	20,96±0,88	22,07±1,33	5,33±0,25	6,00±0,34
ІЛ-1 (пг/мл)	27,86±0,51	28,08±0,76	13,62±0,24	14,16±0,28
ІЛ-6 (пг/мл)	22,73±0,68	22,25±1,00	2,51±0,22	2,27±0,28

Примітки. *- статистично значуща різниця між віковими групами (p<0,05);

** - статистично значуща різниця між основною групою та групою практично здорових дітей (p<0,001).

Кількість лейкоцитів у дітей віком 5-11 років перевищувала контрольні значення у 2,29 раза, а у дітей 12–17 років – у 2,02 раза; між віковими підгрупами основної вибірки різниця становила 11,65% (p<0,05). ШОЕ у дітей основної групи була вищою за контрольну у 3,93 раза (5–11 років) та у 3,68 раза (12–17 років). Концентрації ІЛ-6 у дітей із пневмонією перевищували рівні практично здорових дітей у 9,06 раза у віковій категорії 5–11 років та у 9,80 раза серед дітей 12–17 років. Показники ІЛ-1 були вищими у 2,05 раза та 1,98 раза відповідно.

Проведено порівняльний аналіз маркерів запального процесу залежно від тяжкості пневмонії та наявності супутніх захворювань у ретроспективній та проспективній вибірках (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Показники активності запального процесу у обстежуваних дітей
залежно від тяжкості та наявності супутньої патології**

Підгрупа	Ретроспективна				Проспективна			
Супутніх захворювань	Є		Немає		Є		Немає	
Тяжкість пневмонії	Нетяжка	Тяжка	Нетяжка	Тяжка	Нетяжка	Тяжка	Нетяжка	Тяжка
Кількість	18	17	118	61	24	24	61	26
СРБ (мг/л, M±m)	31,07± 3,73	33,32± 4,04	30,34± 1,58‡	33,26± 2,80	23,14± 4,06	41,14± 6,20*	20,51± 2,25	31,30± 5,04
Лейкоцити (10 ⁹ /л, M±m)	13,88± 1,48	14,32± 1,39	12,41± 0,32	15,14± 0,68*	11,93± 0,48	18,35± 1,32*‡	12,48± 0,52	16,25± 1,47*
ШОЕ (мм/год, M±m)	23,78± 3,71	28,76± 3,70	18,37± 1,02	20,95± 1,54	21,13± 2,78	34,33± 4,21*†	18,74± 1,54	23,12± 2,84

Примітки. * – $p < 0,05$ для порівняння нетяжка vs тяжка у межах відповідної підгрупи;

*† – $p < 0,05$ для порівняння наявності vs відсутності супутніх захворювань у межах відповідної тяжкості та вибірки;

*‡ – $p < 0,05$ для порівняння ретроспективної vs проспективної групи у межах відповідної коморбідності та тяжкості.

У ретроспективній групі рівень СРБ у дітей із тяжким перебігом був вищим на 7,27 %, тоді як у проспективній – на 77,92 % серед дітей із супутніми захворюваннями та на 52,53 % серед дітей без коморбідності ($p < 0,05$ для всіх відповідних порівнянь). Кількість лейкоцитів у ретроспективній групі перевищувала показники нетяжкого перебігу на 15,26 %, тоді як у проспективній групі – на 53,78 % серед дітей із супутньою патологією та на 30,15 % серед дітей

без неї ($p<0,05$). ШОЕ у тяжких випадках у ретроспективній групі була вищою на 29,32 %, а в проспективній – на 62,52 % серед дітей із коморбідністю та на 23,42 % серед дітей без супутніх станів ($p<0,05$). Порівняння ретроспективної та проспективної груп у межах однакової категорії коморбідності показало різницю в рівні СРБ на 23,75%, лейкоцитів – на 21,08 %, та ШОЕ – на 19,00 % серед дітей із супутніми захворюваннями ($p<0,05$).

Для оцінки впливу сепсису на інтенсивність запальної відповіді проведено порівняння біохімічних та імунологічних показників у дітей із сепсисом та без нього (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Порівняння показників запального процесу у дітей враховуючи наявність сепсису за шкалою Фенікс

Показники	Без сепсису ($M\pm m$)	Сепсис ($M\pm m$)	p
СРБ, мг/л	28,30 $\pm$ 1,10	34,43 $\pm$ 3,15	0,0691
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	27,20 $\pm$ 0,76	23,89 $\pm$ 1,64	0,0690
ШОЕ, мм/год	20,46 $\pm$ 0,76	24,37 $\pm$ 1,95	0,0650
Лактат, ммоль/л	2,11 $\pm$ 0,05	2,63 $\pm$ 0,19	0,0081*
ІЛ-1, пг/мл	27,55 $\pm$ 0,42	29,30 $\pm$ 1,19	0,169
ІЛ-6, пг/мл	22,54 $\pm$ 0,60	22,74 $\pm$ 1,43	0,895

Примітка. * – $p<0,01$ різниця достовірна між дітьми без сепсису (0–1 бал за шкалою Фенікс) та дітьми із сепсисом (≥ 2 бали)

Рівень лактату у групі сепсису перевищував показник дітей без сепсису на 24,64 %, що відповідало статистично значущій різниці ($p<0,01$). Показники СРБ були вищими у групі сепсису на 21,62 %, однак різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,0691$). Показники ШОЕ, ІЛ-1, ІЛ-6 та кількості лейкоцитів відрізнялися між групами у межах 0,9–19,1 %, проте жодна з цих різниць не досягла статистичної значущості ($p>0,05$).

У подальшому проаналізовано зміни показників органної дисфункції залежно від наявності сепсису (табл. 3.8), та встановлено, що рівень тромбоцитів у групі сепсису був нижчим на 20,94 %, а середній артеріальний тиск – на 8,58 %, що відповідало статистично значущим відмінностям ($p<0,001$).

Таблиця 3.8

Критерії оцінки органної дисфункції за шкалою Фенікс у групах із сепсисом та без сепсису

Показник	Без сепсису ($M\pm m$)	Сепсис ($M\pm m$)	p
PaO_2/FiO_2	295,19 $\pm$ 5,49	298,07 $\pm$ 9,34	0,791
ЧСС (уд/хв)	100,17 $\pm$ 0,85	103,70 $\pm$ 1,95	0,10
Лактат (ммоль/л)	2,11 $\pm$ 0,05	2,63 $\pm$ 0,19	0,0081*
Тромбоцити ($\times 10^3$ /мкл)	236,93 $\pm$ 4,40	187,39 $\pm$ 9,94	<0,001***
Шкала коми Глазго	14,53 $\pm$ 0,04	13,99 $\pm$ 0,17	0,00232**
МАР (середній артеріальний тиск, мм рт. ст.)	76,38 $\pm$ 0,59	69,83 $\pm$ 1,29	<0,001***
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)	1,02 $\pm$ 0,01	1,02 $\pm$ 0,01	0,752

Примітки. p – достовірність відмінностей між дітьми без сепсису (0–1 бал за шкалою Фенікс) та дітьми із сепсисом (≥ 2 бали);

* – $p<0,01$;

** – $p<0,001$;

*** – $p<0,0001$.

Показник свідомості за шкалою коми Глазго знижувався на 3,72 %, також із достовірною різницею ($p<0,001$). Концентрація лактату у групі сепсису перевищувала відповідний показник дітей без сепсису на 24,64 % ($p<0,01$). Інші показники – співвідношення PaO_2/FiO_2 , ЧСС та МНВ – мали близькі значення у

двох клінічних категоріях і не демонстрували статистично значущих відмінностей.

Проведений кореляційний аналіз взаємозв'язків між маркерами запального процесу та клінічними характеристиками показав, що маркери запалення мають слабкі та середні позитивні зв'язки з балами за шкалою Фенікс: коефіцієнти кореляції для ШОЕ, СРБ, лейкоцитів, лактату, ІЛ-1 та ІЛ-6 перебували у межах $r_{xy}=0,152-0,239$ ($p<0,01$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Взаємозв'язок між маркерів запального процесу та основних станів із балами за шкалою Фенікс

Показник	Бали за шкалою Фенікс	Значимість, p
ШОЕ	$r_{xy}=+0,173$	0,001
СРБ	$r_{xy}=+0,239$	$<0,001$
Лейкоцити	$r_{xy}=+0,152$	0,004
Лактат	$r_{xy}=+0,220$	$<0,001$
ІЛ-1	$r_{xy}=+0,238$	$<0,001$
ІЛ-6	$r_{xy}=+0,179$	0,001
Наявність ускладнень	$r_{xy}=+0,391$	$<0,001$
Наявність сепсису	$r_{xy}=+0,763$	$<0,001$
Тривалість госпіталізації	$r_{xy}=+0,537$	$<0,001$

Примітки. r_{xy} – коефіцієнт кореляції Пірсона;

p – рівень статистичної значущості.

Негоспітальна пневмонія з наявними ускладненнями мала позитивний зв'язок середньої сили ($r_{xy}=0,391$; $p<0,001$) з балами за шкалою Фенікс, тоді як найтісніший зв'язок встановлено між наявністю сепсису та сумарним балом Фенікс ($r_{xy}=0,763$; $p<0,001$). Тривалість госпіталізації корелювала з балами шкали із середньою силою зв'язку ($r_{xy}=0,537$; $p<0,001$). Здійснено кореляційний аналіз тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії з клінічними та лабораторними характеристиками (табл. 3.10).

Тяжчий перебіг мав слабкі та середні позитивні зв'язки з частотою дихання, рівнем ШОЕ, СРБ та концентрацією лактату, де сила кореляцій коливалася у межах $r_{xy}=0,174-0,451$ ($p<0,001$).

Таблиця 3.10

Кореляція тяжкості пневмонії з клініко-лабораторними показниками

Показник	Тяжка пневмонія	p
ЧД	$r_{xy}=+0,213$	$<0,001$
ЧСС	$r_{xy}=+0,107$	0,046
Лейкоцити	$r_{xy}=+0,010$	0,853
ШОЕ	$r_{xy}=+0,201$	$<0,001$
СРБ	$r_{xy}=+0,174$	0,001
Лактат	$r_{xy}=+0,451$	$<0,001$
ІЛ-1	$r_{xy}=+0,081$	0,130
ІЛ-6	$r_{xy}=+0,043$	0,426
Сепсис	$r_{xy}=+0,420$	$<0,001$
Наявність ускладнень	$r_{xy}=+0,303$	$<0,001$
Тривалість госпіталізації	$r_{xy}=+0,303$	$<0,001$

Наявність ускладнень та тривалість госпіталізації демонстрували зв'язки середньої сили з тяжкою пневмонією ($r_{xy}=+0,303$; $p<0,001$). Кореляція із наявністю сепсису була ще вираженішою ($r_{xy}=+0,420$; $p<0,001$). Для ЧСС зафіксовано слабкий позитивний кореляційний зв'язок, тоді як статистично значущих кореляцій з вмістом лейкоцитів, ІЛ-1 та ІЛ-6 не виявлено ($p>0,05$). Проведено кореляційний аналіз між маркерами запалення та параметрами органної дисфункції (табл. 3.11). При проведенні кореляційного аналізу між маркерами запалення та параметрами органної дисфункції, виявлено, що для більшості показників встановлено слабкі позитивні або негативні зв'язки, сила яких перебувала в межах $r_{xy}=0,034-0,200$ ($p<0,05$).

Таблиця 3.11

**Кореляція між маркерами запального процесу та показниками
органної дисфункції**

Показник органної дисфункції	Маркер	r_{xy}	p
1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	СРБ	-0,099	0,064
	ШОЕ	-0,062	0,245
	Лейкоцити	-0,087	0,105
	Лактат	0,054	0,313
	ІЛ-1	-0,110*	0,040
	ІЛ-6	-0,013	0,806
АТ середній	СРБ	-0,017	0,745
	ШОЕ	-0,064	0,235
	Лейкоцити	-0,125*	0,019
	Лактат	-0,062	0,250
	ІЛ-1	-0,050	0,356
	ІЛ-6	-0,115*	0,032
МНВ	СРБ	0,001	0,992
	ШОЕ	-0,064	0,233
	Лейкоцити	-0,118*	0,027
	Лактат	0,060	0,264
	ІЛ-1	-0,048	0,369
	ІЛ-6	-0,032	0,557

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4
Тромбоцити	СРБ	-0,071	0,187
	ШОЕ	0,036	0,499
	Лейкоцити	0,086	0,107
	Лактат	-0,144*	0,007
	ІЛ-1	-0,034	0,523
	ІЛ-6	-0,151*	0,005

Примітки. r_{xy} – коефіцієнт кореляції Пірсона;

p – рівень статистичної значущості.

Достовірні негативні кореляції визначено між рівнем ІЛ-1 та PaO_2/FiO_2 , СРБ, ШОЕ, лактатом, ІЛ-1, ІЛ-6, а також між лейкоцитами, ІЛ-6 і середнім артеріальним тиском. Лактат та ІЛ-6 демонстрували кореляції зі значенням тромбоцитів. Інші зв'язки залишалися недостовірними.

У групі нетяжкого перебігу медіанний рівень лактату перебував у межах 1,8 ммоль/л, тоді як у групі тяжкого перебігу – на рівні 2,3 ммоль/л. Діапазон варіації значень був вужчим у нетяжкій групі (приблизно 0,6–2,9 ммоль/л) та ширшим у групі тяжкого перебігу (близько 0,6–6,4 ммоль/л). У групі тяжкого перебігу також фіксувалися поодинокі максимальні значення, які перевищували верхню межу, характерну для нетяжкого перебігу.

Встановлено, що медіанний рівень лактату при тяжкому перебігу був вищим у 1,25 раза, ніж при нетяжкому (2,25 ммоль/л проти 1,80 ммоль/л). Діапазон значень при тяжкому перебігу був ширшим – від 0,55 до 6,40 ммоль/л, тоді як у нетяжкій групі – 0,60–2,95 ммоль/л, що вказує на більшу варіабельність метаболічної відповіді у тяжкохворих дітей (рис. 3.3).

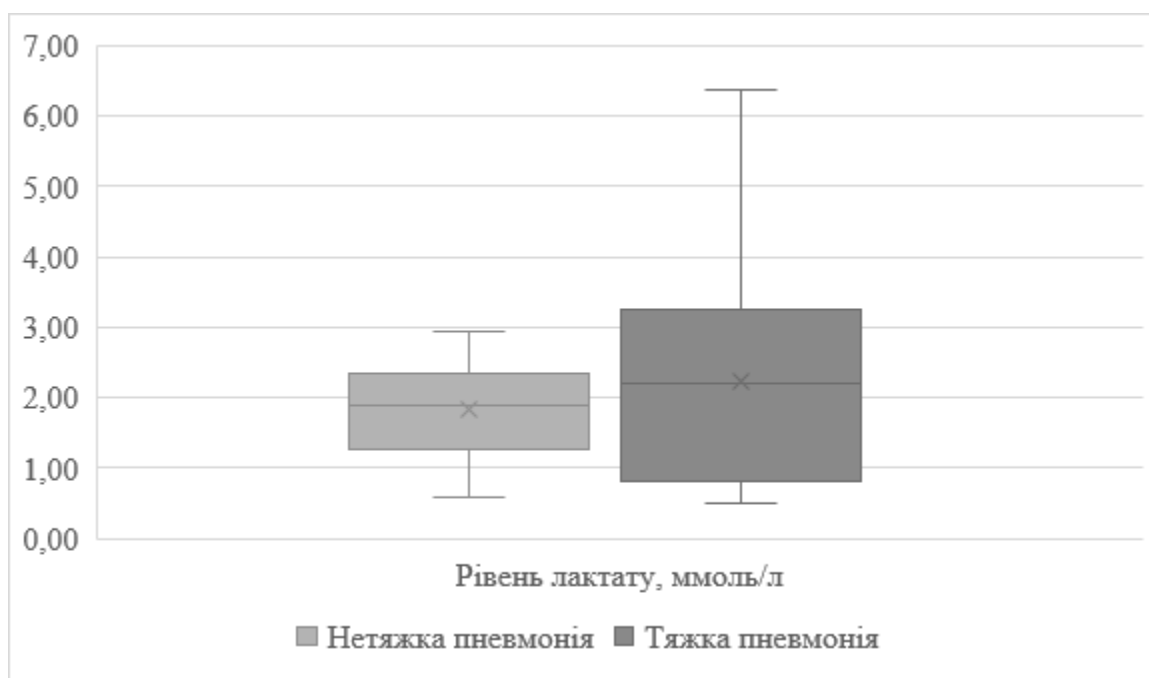


Рис. 3.3. Рівень лактату в залежності від тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії у дітей.

Резюме

Таким чином, низькі значення за шкалою Фенікс (0–1 бал) переважно реєструвалися у дітей з нетяжким перебігом негоспітальної пневмонії (78,22 %), тоді як при значеннях ≥ 4 балах у всіх випадках відзначався тяжкий перебіг захворювання. Частка сепсису за критеріями Фенікс становила 21,77 % і була вищою у ретроспективній підгрупі. Зі зростанням сумарного балу достовірно зростала частота плевриту, ателектазів, абсцесу легень і потреби в ШВЛ, що відображало наростання легеневих ускладнень на тлі органної дисфункції. У проспективній групі зареєстровано вищі показники ЧСС, нижчі рівні тромбоцитів, середнього артеріального тиску і бали за шкалою коми Глазго, що свідчило про більш виражені порушення серцево-судинної та неврологічної систем при однаковій тяжкості порушень дихання між групами.

Встановлено, що на тлі негоспітальної пневмонії вміст СРБ, лактату, лейкоцитів, ШОЕ, ІЛ-1 та ІЛ-6 у дітей обох вікових груп суттєво перевищував відповідні значення у практично здорових пацієнтів віком 5-11 років – у 1,68–9,43 рази, 12-17 років – у 1,98–9,80 рази. Тяжкий перебіг, наявність супутньої

патології та належність до проспективної групи супроводжувалися додатковим приростом СРБ, лейкоцитів і ШОЕ. У проспективній групі рівень СРБ у дітей із тяжким перебігом перевищував нетяжкий варіант на 77,92 %, кількість лейкоцитів – на 53,78%, а ШОЕ – на 62,52 % ($p<0,05$). У ретроспективній групі ці різниці становили відповідно 7,27 %, 15,26 % та 29,32 %. Наявність супутньої патології також асоціювалася з істотно вищими значеннями маркерів запалення: серед дітей із тяжким перебігом у проспективній групі рівень СРБ був вищим на 46,00 %, лейкоцитів – на 31,47 %, а ШОЕ – на 23,42 % порівняно з дітьми без супутніх захворювань ($p<0,05$).

Порівняння дітей із сепсисом та без нього показало достовірне підвищення лактату, зниження тромбоцитів, зниження показників середнього артеріального тиску та балів за шкалою Глазго при сепсисі. Рівень лактату у дітей із сепсисом був вищим на 24,64 %, кількість тромбоцитів – нижчою на 20,94 %, середній артеріальний тиск – нижчим на 8,58 %, а показник за шкалою Глазго – на 3,72 % (усі $p<0,01$). Різниці за СРБ, ШОЕ, лейкоцитами, ІЛ-1 та ІЛ-6 коливалися у межах 6–19 %, однак залишалися статистично недостовірними ($p>0,05$).

Медіанний рівень лактату при тяжкому перебігу був у 1,25 рази вищим, ніж при нетяжкому (2,25 проти 1,80 ммоль/л), із ширшим діапазоном коливань (0,55–6,40 ммоль/л проти 0,60–2,95 ммоль/л), що відображало більшу варіабельність метаболічної відповіді та більш виражену тканинну гіперперфузію при тяжкій формі.

Між маркерами запалення та параметрами органної дисфункції переважали слабкі негативні кореляції. Зниження балів за шкалою Глазго асоціювалося з вищими рівнями СРБ, ШОЕ, лактату, ІЛ-1 та ІЛ-6, де сила зв'язку перебувала в межах $r_{xy} = -0,1-0,20$ ($p<0,02$). Подібний характер взаємозв'язків встановлено між середнім артеріальним тиском та окремими маркерами запалення (ІЛ-6 та лейкоцитами) $r_{xy} = -0,1-0,13$, ($p=0,019-0,032$). Кількість тромбоцитів негативно корелювала з лактатом та ІЛ-6 у межах $r_{xy} = -0,14-0,15$ ($p<0,01$).

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [3, 9, 14].

РОЗДІЛ 4

РІВЕНЬ SLPI У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ, ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ПОКАЗНИКАМИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ НАЯВНОСТІ СЕПСИСУ

Негоспітальна пневмонія у дітей нерідко супроводжується синдромом інтоксикації, що зумовлений не лише впливом інфекційного агента, а й вторинними патологічними змінами в організмі [190]. Одним із найнебезпечніших ускладнень є сепсис – генералізована форма інфекційно-запального процесу, що характеризується системною відповіддю організму на інфекцію, з порушенням гомеостазу, мікроциркуляції та функцій життєво важливих органів [95, 179]. У дитячому віці сепсис розвивається стрімко, часто на тлі вираженого ендотоксикозу, що посилює тяжкість перебігу основного захворювання [29, 71]. Ендотоксикоз при пневмонії виникає внаслідок накопичення у крові продуктів патологічного метаболізму, які надходять як із збудників, так і з ушкоджених клітин легеневої тканини. Ці речовини спричиняють розвиток поліорганної дисфункції, активують продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, фактора некрозу пухлин α), індукують апоптоз, а також сприяють зсуву метаболічного профілю в сторону катаболізму [150, 173, 220]. Порушення бар'єрної функції легеневого епітелію сприяє трансляції запального сигналу у системний кровотік, що стимулює активацію системи мононуклеарних фагоцитів, вивільнення нейтрофільної еластази, серинових протеаз, медіаторів окисного стресу та розвиток ендотеліальної дисфункції [114]. У результаті порушується цілісність судинної стінки, що спричиняє дифузну капілярнопатію, тканинну гіпоксію та органну недостатність [128]. Розвиток сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією є наслідком надмірної системної запальної відповіді, що виникає у відповідь на інфекцію та супроводжується дезрегуляцією імунної системи, порушенням мікроциркуляції, ендотеліальної дисфункцією і, як наслідок, ураженням життєво важливих органів [95, 114, 197]. В умовах педіатричної практики сепсис часто маскується

під тяжкий перебіг основного захворювання, а діагностика ускладнюється відсутністю єдиних універсальних клінічних критеріїв для дітей [127, 140, 179].

Зростання інтересу до вивчення патогенезу сепсису у дітей зумовлене потребою у ранній діагностиці цього стану. Поряд з клінічними критеріями, значну роль відіграють лабораторні показники – зокрема, рівні С-реактивного білка, ІЛ-1 та ІЛ-6, лактату, лейкоцитозу, а також нових перспективних маркерів, таких як SLPI [23, 161, 163].

SLPI – низькомолекулярний катіонний білок із масою 11,7 кДа, що синтезується епітеліальними клітинами дихальних шляхів, нейтрофілами та макрофагами у відповідь на інфекційно-запальну агресію [133]. Його головною функцією є інгібування серинових протеаз [34, 74]. Окрім інгібування протеолізу, SLPI відіграє важливу роль у регуляції вродженого імунітету. Він здатен пригнічувати активацію транскрипційного фактора NF-κB через стабілізацію інгібітора IκBα, а також безпосередньо взаємодіє з промоторними ділянками ДНК, перешкоджаючи експресії прозапальних генів [147, 219]. Завдяки своїм протизапальним, антимікробним та антиоксидантним властивостям SLPI може виступати маркером тяжкості інфекційно-запального процесу та потенційним прогностичним індикатором розвитку сепсису [71, 175]. Показано, що підвищення рівня SLPI у крові дітей є компенсаторною реакцією на зростання протеолітичного навантаження при тяжкому перебігу пневмонії [65, 113]. Однак при порушенні балансу між протеазами та інгібіторами надлишок SLPI може також свідчити про прогресуючий деструктивний процес та бути відображенням активного цитокінового середовища [135, 184].

Для стратифікації тяжкості стану в даному дослідженні застосовувалася адаптована шкала Фенікс, яка дозволяє оцінити наявність та ступінь сепсису у дітей на основі комплексу клініко-лабораторних параметрів. Саме шкала Фенікс стала основою для поділу вибірки на групи з наявністю або відсутністю сепсису, що дає змогу проаналізувати клініко-біохімічні зміни при цьому ускладненні.

У дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, спостерігалось істотне підвищення рівня SLPI порівняно з практично здоровими однолітками, що

відображає активацію протеаз-інгібіторної відповіді на тлі гострого запалення (рис. 4.1).

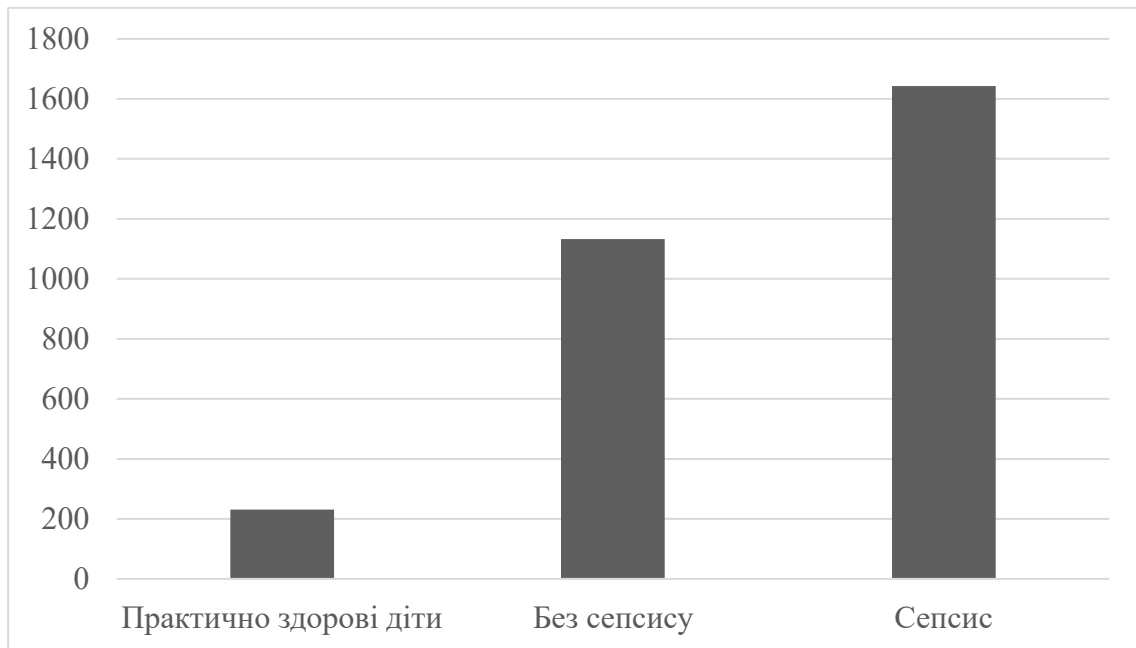


Рис. 4.1. Порівняння вмісту SLPI в сироватці крові дітей з негоспітальною пневмонією та практично здорових дітей.

Вміст цього інгібітора у пацієнтів без ознак сепсису був збільшений у декілька разів відносно показників контрольної групи, тоді як за наявності сепсису його концентрація зростала ще більш виражено – у середньому приблизно на 45 %, тобто майже у 1,5 раза порівняно з дітьми без сепсису ($p < 0,01$). Рівень SLPI у сироватці крові був суттєво вищим порівняно з практично здоровими однолітками, що відображає активацію протеаз-інгібіторної відповіді організму на тлі запалення (табл. 4.1).

У пацієнтів із нетяжкою формою пневмонії вміст SLPI перевищував контрольні показники у 4,69 раза, тоді як за тяжкого перебігу це зростання досягало 7,09 раза. Різниця між нетяжким і тяжким перебігом становила +51,20 % (у 1,51 раза більше, $p = 0,0003$), що підкреслює чутливість SLPI до виразності інфекційно-запального процесу. Значуще підвищення спостерігалось і в загальній групі дітей із пневмонією – у 5,14 раза відносно практично здорових ($p < 0,0001$).

Рівень SLPI у дітей з негоспітальною пневмонією та практично здорових дітей серед залежно від віку

Група	n, %	SLPI, нг/мл (M±m)	p ¹	p ²
Практично здорові діти	40 (100,00)	231,33±13,67	-	-
Нетяжка пневмонія	85 (62,96)	1085,61±44,86	<0,0001	
Тяжка пневмонія	50 (30,04)	1641,94±138,74	<0,0001	0,0003
Пневмонія загалом	135 (100,00)	1188,73±62,77	<0,0001	-

Примітки. p¹ – достовірність відмінностей порівняно з групою практично здорових дітей (критерій Велча);

p² – достовірність відмінностей між нетяжкою та тяжкою пневмонією.

Рівень SLPI у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, характеризувався подібними віковими та статевими закономірностями, без істотних відмінностей між хлопчиками й дівчатками у межах кожної вікової групи (рис. 4.2). У категорії 5–11 років середні значення становили 1270,42 нг/мл у хлопчиків та 1492,96 нг/мл у дівчаток, а у групі 12–17 років – 1287,86 нг/мл і 1514,90 нг/мл відповідно.

Кожна з підгруп демонструвала широку варіабельність, що підтверджувалося амплітудою стандартної похибки, однак співвідношення між групами залишалося стабільним: у дівчаток рівень SLPI був дещо вищим, ніж у хлопчиків, у межах того самого вікового діапазону. Статистично значущих відмінностей у перехресному порівнянні груп не встановлено (p>0,05), що свідчить про відносну стабільність цього показника незалежно від статі та віку у межах дослідженої групи.

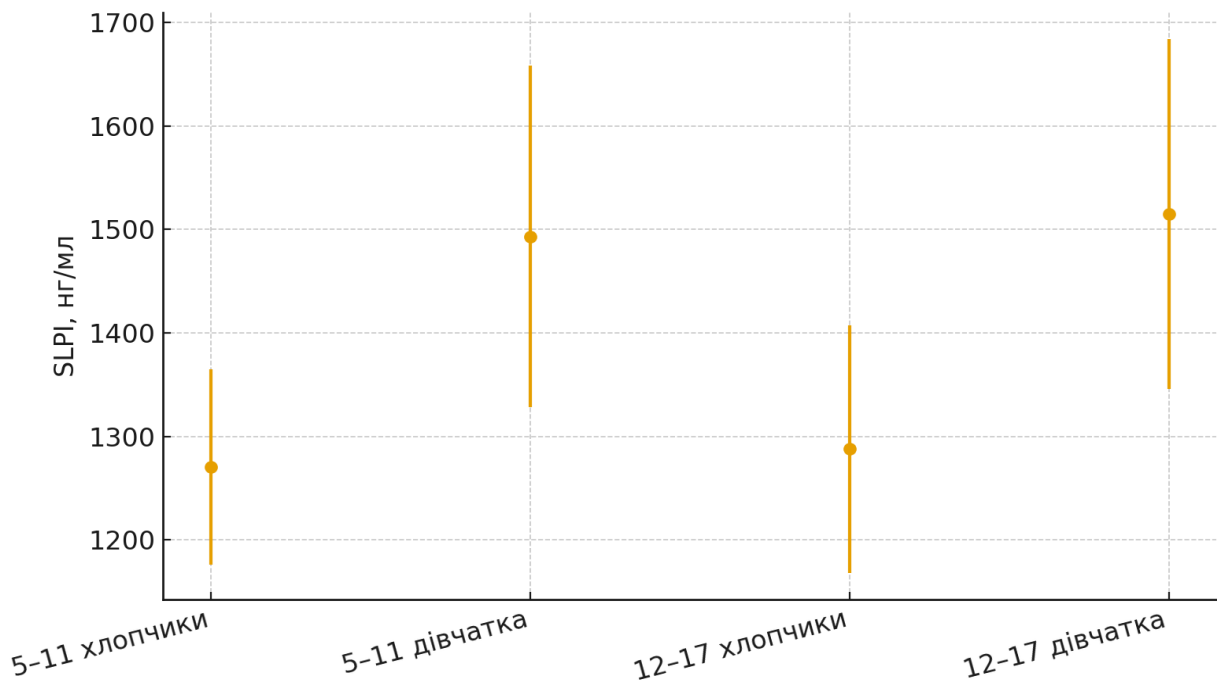


Рис. 4.2. Рівень SLPI у дітей різного віку та статі хворих на негоспітальну пневмонію.

Залежно від наявності ознак сепсису за шкалою Фенікс, середні значення рівню SLPI у сироватці крові становили $1133,03 \pm 48,83$ нг/мл у групі без сепсису, тоді як у дітей із ≥ 2 балами – $1642,90 \pm 158,66$ нг/мл, що відповідало підвищенню на 45,0 % або у 1,45 раза (табл. 4.2).

Медіанні значення та інтерквартильні діапазони також демонстрували вищий рівень SLPI у групі сепсису: 1013 [801–1444] нг/мл у дітей без сепсису проти 1322 [928–224] нг/мл у пацієнтів із фенотипом сепсису. Статистичний аналіз підтвердив значущість виявлених відмінностей ($p=0,0067$).

Розподіл частоти сепсису за квантилями рівня SLPI демонстрував поступове зростання частки дітей із ≥ 2 балами за шкалою Фенікс зі збільшенням концентрації інгібітора (рис. 4.3).

Таблиця 4.2

Рівень SLPI у дітей без сепсису та із сепсисом за шкалою Фенікс

Категорія за шкалою Фенікс	n, %	SLPI (M±m), нг/мл	SLPI, Me [Q1; Q3]	Δ% / у скільки разів	p
Без сепсису (0–1 бал)	93 (68,89)	1133,03±48,83	1013 [801; 1444]	-	-
Сепсис (≥2 бали)	42 (31,11)	1642,90±158, 66	1322 [928; 2057]	+45,0 % (у 1,45 раза)	0,0067

Примітка. p – статистично значуща різниця в порівнянні з групою дітей без сепсису (0–1 бал за шкалою Фенікс).

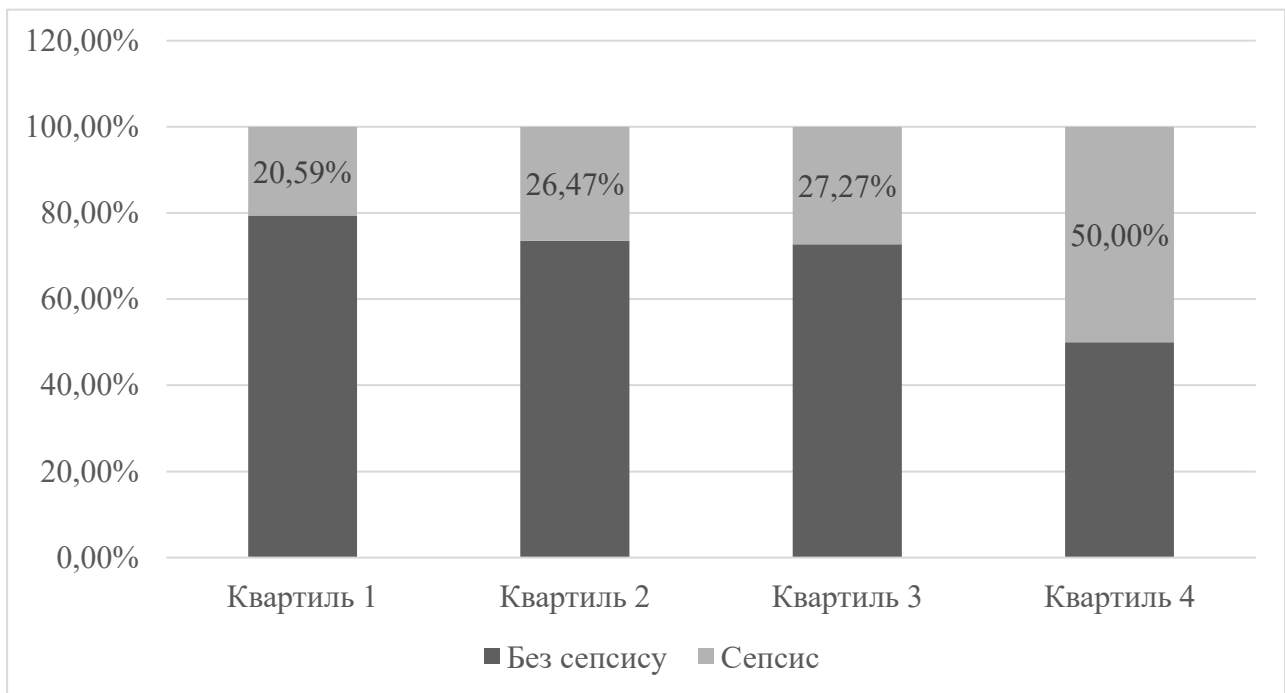


Рис. 4.3. Кількість дітей із сепсисом та без сепсису у відповідному квартилі рівня SLPI.

У першому квартилі частка дітей із сепсисом становила 20,59 %, тоді як у другому та третьому квартилях – 26,47 % і 27,27 % відповідно. Найвищий показник реєструвався у четвертому квартилі, де частка випадків сепсису досягала 50,00 %, що було удвічі більше порівняно з першим рівнем розподілу.

Частка дітей без сепсису, відповідно, зменшувалася від 79,41 % у першому квартилі до 50,00 % у четвертому.

Серед дітей із наявними супутніми станами середнє значення становило $1320,92 \pm 108,08$ нг/мл, тоді як у групі без супутньої патології – $1275,52 \pm 77,43$ нг/мл. Медіанні значення також перебували в одному діапазоні: 1140,5 (862,5-1618) нг/мл у дітей з коморбідністю та 1035 (870,5-1466) нг/мл у дітей без неї. Різниця між групами становила +3,6 % (у 1,04 раза) і не досягала статистичної значущості ($p=0,708$).

Демографічні характеристики дітей у межах квартилів SLPI залишалися подібними, із рівномірним розподілом за чисельністю кожної групи (табл. 4.3). Співвідношення хлопчиків і дівчаток істотно не відрізнялося між квартилями, без чіткої тенденції до переважання певної статі. Вікові показники також перебували в одному діапазоні, відрізняючись не більше ніж на півтора року.

Таблиця 4.3

**Демографічні та клінічні характеристики дітей залежно від
квартилів SLPI**

Параметр	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
Рівень SLPI, нг/мл	224,00-859,00	866,00-1081,00	1106,00-1467,00	1480,00-4488,00
n, %	34 (25,20)	34 (25,20)	33 (24,44)	34 (25,20)
Вік, М $\pm$ m	8,82 $\pm$ 0,58	10,21 $\pm$ 0,69	8,91 $\pm$ 0,58	8,94 $\pm$ 0,66
Хлопчики, %	58,82	55,88	42,42	44,12
Дівчатка, %	41,18	44,12	57,58	55,88
Нетяжка пневмонія, %	76,47	67,65	66,67	41,18
Тяжка пневмонія, %	23,53	32,35	33,33	58,82*
Тривалість госпіталізації, дні (М $\pm$ m)	6,85 $\pm$ 0,65	5,91 $\pm$ 0,36	6,45 $\pm$ 0,56	10,35 $\pm$ 1,63*

Примітка: * - статистично значуща різниця відносно інших квартилів SLPI ($p<0,05$).

Клінічні параметри демонстрували виразніші зміни. Частка тяжкого перебігу пневмонії поступово зростала від першого квартиля до четвертого, де була більш ніж удвічі вищою, ніж у першому. На цьому ж рівні відзначалося статистично значуще збільшення тривалості госпіталізації, яка перевищувала аналогічні показники інших квартилів на понад 60 % ($p < 0,05$).

Рівень SLPI у дітей із пневмонією варіював залежно від величини сумарного бала за шкалою Фенікс, демонструючи нерівномірні коливання між групами. Значення SLPI були вищими у дітей із балами 2–3 та особливо у підгрупі з показником > 6 , однак ці відмінності не досягали статистичної значущості порівняно з групою 0–1 бал ($p > 0,05$).

У дітей із негоспітальною пневмонією, перебіг якої ускладнився, концентрація SLPI в сироватці крові була істотно вищою: $1938,73 \pm 218,65$ нг/мл проти $1137,31 \pm 47,64$ нг/мл, що відповідає зростанню 1,70 раза ($p = 0,00015$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Рівень SLPI залежно від наявності ускладнень

Показник	Без ускладнень	З ускладненнями	$\Delta\%$, у скільки разів	p
SLPI ($M \pm m$), нг/мл	$1137,31 \pm 47,64$	$1938,73 \pm 218,65$	+70,47% (у 1,70 раза)	0,00015

Примітка. p – статистично значуща різниця у порівнянні з групою дітей без ускладнень

Рівень SLPI у дітей із негоспітальною пневмонією демонстрував чітку варіабельність залежно від наявності та типу ускладнень (рис. 4.5). У групі без ускладнень концентрації переважно розташовувалися в нижчому діапазоні, з медіаною близькою до 1100 нг/мл.

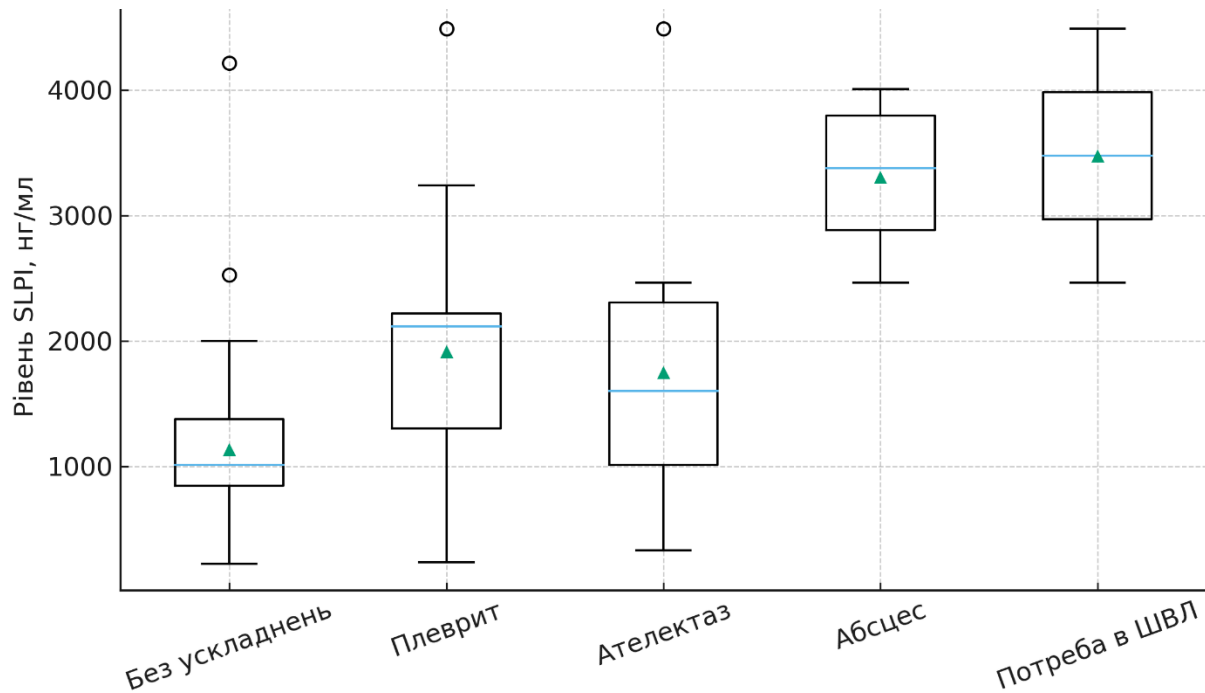


Рис. 4.5. Розподіл рівня SLPI залежно від наявності та типу ускладнень.

При наявності плевриту медіана підвищувалася орієнтовно до 1900 нг/мл, що супроводжувалося значним розширенням міжквартильного інтервалу.

У дітей з ателектазом рівні SLPI зміщувалися до вищих значень порівняно з неускладненим перебігом, однак залишалися нижчими, ніж при інших тяжких ускладненнях. Найвищі показники спостерігалися в групах абсцесу та необхідності штучної вентиляції легень, де медіанні значення перевищували 3300–3500 нг/мл, а верхні межі розподілу досягали понад 4000 нг/мл. Така градація відображала зростання вираженості порушень із переходом від локальних ускладнень до критичних станів.

Клінічні та лабораторні показники свідчать про поступове зростання інтенсивності запальної відповіді разом зі збільшенням квартилю рівня SLPI (табл. 4.5).

**Клінічні та лабораторні показники дітей, хворих на пневмонію,
відповідно до квартилів рівня SLPI**

Квартилі SLPI, нг/мл	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
СРБ, мг/л (M±m)	18,08±4,14	20,78±2,87	27,50±2,83*	40,63±4,84*
ШОЕ, мм/год (M±m)	20,21±2,67	19,94±2,25	22,79±2,35	28,18±3,16
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л (M±m)	9,21±0,85	10,14±0,67	13,07±1,04*	14,43±1,53*
ІЛ-1, пг/мл (M±m)	26,03±1,97	27,18±1,10	29,38±1,23	32,17±1,75
ІЛ-6, пг/мл (M±m)	24,22±1,85	21,82±1,64	22,93±2,00	25,63±2,28
Лактат, ммоль/л (M±m)	2,11±0,19	2,17±0,18	1,99±0,18	2,36±0,25

Примітка. * - статистично значущі відмінності у порівнянні з іншими квартилями ($p<0,05$).

Концентрація СРБ мала найнижчі значення в I квартилі та зростала до IV квартиля, де досягала 40,63±4,84 мг/л, що перевищувало показники III квартиля у 1,48 раза, а I квартиля – у 2,25 раза ($p<0,05$ для III та IV квартилів).

Кількість лейкоцитів також підвищувалася в напрямку старших квартилів: від 9,21±0,85×10⁹/л у I квартилі до 14,43±1,53×10⁹/л у IV квартилі. Це становило зростання на 56,69% або у 1,56 раза порівняно з найнижчим квартилем ($p<0,05$ для III та IV квартилів).

Показники ІЛ-1 поступово збільшувалися від 26,03±1,97 пг/мл до 32,17±1,75 пг/мл, а ІЛ-6 – утримувалися в близькому діапазоні без чітких

міжквартильних відмінностей, коливаючись від $21,82 \pm 1,64$ до $25,63 \pm 2,28$ пг/мл. Значення лактату залишалися порівняно стабільними, хоча IV квартиль мав тенденцію до дещо вищих рівнів – $2,36 \pm 0,25$ ммоль/л проти $2,11 \pm 0,19$ ммоль/л у I квартилі.

Між рівнем SLPI та основними маркерами запального процесу встановлено позитивні кореляційні зв'язки різної сили (табл. 4.6). Найбільш виражені асоціації зафіксовано для СРБ та ІЛ-1, де коефіцієнти кореляції відповідали зв'язку помірної сили і мали високий рівень статистичної значущості. Показники ШОЕ та лейкоцитів продемонстрували слабкі, але достовірні прямі кореляції.

Таблиця 4.6

Кореляційні зв'язки між рівнем SLPI та маркерами запального процесу у дітей із негоспітальною пневмонією

Показник	SLPI, нг/мл	p
СРБ, мг/л	$r_{xy}=+0,30$	$<0,001$
ШОЕ, мм/год	$r_{xy}=+0,22$	0,011
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	$r_{xy}=+0,18$	0,041
ІЛ-1, пг/мл	$r_{xy}=+0,24$	0,004
ІЛ-6, пг/мл	$r_{xy}=+0,09$	0,281
Лактат, ммоль/л	$r_{xy}=+0,06$	0,507

Примітка. r_{xy} – коефіцієнт кореляції Пірсона між рівнем SLPI та відповідним показником.

Для ІЛ-6, а також рівня лактату кореляційні зв'язки були мінімальними і статистично недостовірними, що відображало відсутність системного підсилення цих параметрів при зростанні SLPI.

Показники органної дисфункції та клінічних наслідків утворювали низку статистично значущих кореляцій із рівнем SLPI (табл. 4.7).

Кореляційні зв'язки між рівнем SLPI та показниками органної дисфункції й клінічними наслідками у дітей із негоспітальною пневмонією

Показник	SLPI, нг/мл	p
PaO ₂ /FiO ₂	$r_{xy}=-0,27$	0,002
Середній артеріальний тиск	$r_{xy}=-0,13$	0,131
Тромбоцити	$r_{xy}=-0,18$	0,042
Шкала коми Глазго	$r_{xy}=-0,32$	<0,001
Тривалість госпіталізації	$r_{xy}=+0,33$	<0,001
Сепсис	$r_{xy}=+0,30$	<0,001
Наявність будь-яких ускладнень	$r_{xy}=+0,44$	<0,001

Примітка. r_{xy} – коефіцієнт кореляції Пірсона між рівнем SLPI та відповідним показником.

Найсильніший зв'язок встановлено між SLPI та наявністю будь-яких ускладнень, що відображало поступове зростання концентрації інгібітора за погіршення клінічного стану. Прямі кореляції помірної сили також зафіксовані з тривалістю госпіталізації та наявністю сепсису, що узгоджується з їхнім клінічним навантаженням.

З боку показників життєво важливих систем відзначено зворотні кореляції з PaO₂/FiO₂ та рівнем свідомості за шкалою Глазго, що вказує на тенденцію до підвищення SLPI при погіршенні цих параметрів. Тромбоцитарна ланка виявила слабкий, але достовірний обернений зв'язок. Середній артеріальний тиск не мав статистично значущої асоціації зі SLPI, що відображало відсутність системного впливу цього параметра.

Резюме

У розділі проаналізовано рівень SLPI у дітей з негоспітальною пневмонією та його зв'язки з клінічними характеристиками, сепсисом і маркерами запалення. Концентрація SLPI у хворих дітей перевищувала контроль у 5,14 раза ($p<0,0001$)

і зростала зі збільшенням тяжкості перебігу: при нетяжкій формі пневмонії — у 4,69 рази, при тяжкій — у 7,09 рази, причому при тяжкому перебігу пневмонії рівень SLPI при нетяжкій пневмонії був на 51,18 % вищим, ніж при тяжкій пневмонії ($p=0,0003$).

Вікові та статеві відмінності рівня SLPI були мінімальними й статистично незначущими. Водночас наявність сепсису суттєво впливала на його концентрацію: у дітей із ≥ 2 балами за шкалою Фенікс рівень SLPI був на 45,0 % вищим, ніж у дітей без сепсису ($p=0,0067$).

Стратифікація за квантилями SLPI продемонструвала зростання частоти тяжкого перебігу від 23,53 % у I квантилі до 58,82 % у IV квантилі, а також подовження тривалості госпіталізації з 5,91–6,85 днів у нижчих квантилях до 10,35 днів у верхньому ($p<0,05$).

Наявність супутніх захворювань не впливала суттєво на рівень SLPI: різниця між групами становила лише 3,6 %, була недостовірною та перебувала в одному діапазоні міжквантильних значень.

Водночас у дітей з ускладненим перебігом концентрація SLPI була значно вищою – у 1,70 рази ($1938,73 \pm 218,65$ проти $1137,31 \pm 47,64$ нг/мл; $p=0,00015$). Аналіз окремих типів ускладнень показав, що найбільші значення SLPI фіксувалися у дітей з плевритом та абсцедуванням легеневої тканини.

Кореляційний аналіз продемонстрував статистично значущі прямі зв'язки SLPI з ключовими маркерами запалення: СРБ ($r_{xy}=+0,30$; $p<0,001$), ШОЕ ($r_{xy}=+0,22$; $p=0,011$), лейкоцитами ($r_{xy}=+0,18$; $p=0,041$), ІЛ-1 ($r_{xy}=+0,24$; $p=0,004$). Відношення з ІЛ-6 та лактатом було слабким і недостовірним. Серед показників органної дисфункції встановлено зворотний зв'язок SLPI з PaO_2/FiO_2 ($r_{xy}=-0,27$; $p=0,002$) та індексами свідомості за шкалою Глазго ($r_{xy}=-0,32$; $p<0,001$), а також прямі асоціації з тривалістю госпіталізації ($r_{xy}=+0,33$; $p<0,001$), сепсисом ($r_{xy}=+0,30$; $p<0,001$) і наявністю будь-яких ускладнень ($r_{xy}=+0,44$; $p<0,001$).

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [7, 15].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ СЕПСИСУ У ДІТЕЙ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

Упродовж останніх десятиліть проблема стратифікації ризику сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією розглядається як один із ключових напрямів сучасної педіатричної інтенсивної терапії, оскільки раннє виявлення хворих з високою ймовірністю несприятливого перебігу пов'язане зі зниженням летальності та частоти органної дисфункції [71, 206]. У клінічній практиці для стандартизованої оцінки тяжкості стану та ризику сепсису використовують шкали органної дисфункції, зокрема адаптовані для педіатричної популяції системи на кшталт SOFA-подібних індексів, що інтегрують показники дихальної, серцево-судинної, коагуляційної та неврологічної дисфункції [89, 171]. Такі шкали дозволяють уніфікувати підхід до діагностики сепсису, але їхня прогностична точність може бути підвищена шляхом поєднання з лабораторними маркерами інфекційно-запального процесу та пошкодження тканин [120, 177].

До найбільш вивчених біохімічних предикторів сепсису належать СРБ, ШОЕ, кількість лейкоцитів, а також прозапальні цитокіни (передусім ІЛ-1 та ІЛ-6), які відображають інтенсивність системної запальної відповіді та корелюють із тяжкістю інфекції й ризиком ускладнень [66, 173, 222]. Підвищені рівні СРБ та ІЛ-6 асоціюються з більш тяжким перебігом бактеріальної пневмонії в дітей і частішим розвитком дихальної недостатності та септичних станів, тоді як лейкоцитоз і прискорена ШОЕ розглядаються як менш специфічні, але важливі компоненти комплексної оцінки ризику [28, 120].

Окрему увагу приділяють маркерам, що поєднують протеолітичний контроль та протизапальні властивості, зокрема SLPI, що синтезується епітеліальними клітинами дихальних шляхів і нейтрофілами, гальмує еластазу й інші протеази, модулює цитокінову відповідь та бере участь у захисті легеневої

паренхіми від ушкодження під час інфекцій [65, 133, 135]. Показано, що зміни його вмісту в сироватці можуть відображати баланс між запальною відповіддю та системою протеаза/антипротеаза й асоціюватися з тяжким перебігом інфекційних захворювань, у тому числі бактеріальної пневмонії та сепсису [21, 55, 113].

З огляду на це поєднання клініко-функціональних критеріїв органної дисфункції (за шкалою Фенікс) із панеллю лабораторних предикторів (СРБ, ШОЕ, лейкоцити, ІЛ-1, ІЛ-6, лактат) та рівнем SLPI дозволяє побудувати багатофакторні логістичні моделі, що можуть забезпечити більш точну стратифікацію ризику сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією [120, 177-179]. У цьому розділі наведені результати аналізу відношення шансів розвитку сепсису залежно від окремих компонентів шкали Фенікс, маркерів інфекційно-запального процесу та SLPI, а також оцінено прогностичну цінність комбінованих моделей і їхню дискримінаційну здатність за ROC-аналізом [29, 89, 120].

Для побудови математичних моделей прогнозування сепсису у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, було використано набір клінічних, лабораторних та інструментальних показників, що відображають стан основних функціональних систем організму та активність інфекційно-запального процесу. Джерелами змінних для побудови моделей стали компоненти шкали Фенікс, рівень SLPI та показники запалення [120, 177-179].

Компоненти шкали Фенікс включали значення співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ або $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, рівень лактату, застосування вазоактивних препаратів, середній артеріальний тиск з урахуванням вікових нормативів, показники коагуляції (тромбоцити, МНВ, фібриноген, D-димер) та оцінку неврологічного статусу за шкалою коми Глазго [178, 179]. Ці параметри демонструють функціональний стан дихальної, серцево-судинної, гемостатичної та нервової систем і відповідають структурі сучасних критеріїв органної дисфункції у дітей, рекомендованих для діагностики сепсису [178, 179, 206]. Їх використання

узгоджується зі світовими підходами до стратифікації ризику сепсису, де оцінка органної дисфункції є ключовим елементом раннього виявлення критичних станів [140, 178, 179].

Рівень SLPI у сироватці крові було розглянуто як окремий потенційний предиктор, що відображає інтенсивність місцевої та системної запальної відповіді за участю нейтрофілів та епітеліальних клітин [65, 133]. Відомо, що SLPI відіграє роль у регуляції протеаза/антипротеаза-балансу, має виражені протизапальні властивості та може підвищуватися у відповідь на бактеріальну інфекцію, особливо за наявності ушкодження легеневої тканини та активації нейтрофілів [21, 135, 184]. Його можливе залучення у патогенез сепсису обґрунтовує включення SLPI в прогностичні моделі разом з класичними маркерами [120].

Показники інфекційно-запального процесу охоплювали концентрацію СРБ, ШОЕ, рівень лейкоцитів, а також рівні прозапальних цитокінів – ІЛ-1 та ІЛ-6 [66, 173]. Ці маркери широко застосовуються у клінічній практиці для оцінки активності системної запальної відповіді та мають підтверджену прогностичну цінність у дітей із бактеріальною пневмонією та сепсисом [120, 204]. Їх поєднання дозволяє оцінити різні ланки імунної відповіді та визначити маркери, які найточніше відображають ризик розвитку критичного стану [120, 177].

Сформований набір змінних дав змогу провести однофакторний та багатофакторний аналіз, побудувати компонентні та комбіновані логістичні моделі, а також визначити внесок окремих предикторів і їхніх поєднань у прогнозуванні ймовірності розвитку сепсису.

Однофакторний аналіз було проведено для первинної оцінки зв'язку між окремими клінічними, лабораторними та інструментальними показниками й наявністю сепсису у дітей. На цьому етапі кожен показник аналізували окремо, без урахування впливу інших змінних, що дозволило визначити початкову прогностичну значущість можливих предикторів. Для кожної змінної були

розраховані неспівставлені коефіцієнти шансів (OR), 95 % довірчі інтервали та значущість, що дало можливість відібрати параметри для побудови багатофакторних регресійних моделей та подальшої оцінки їхньої інтегральної прогностичної цінності. Подібна багаторівнева стратегія аналізу відповідає сучасним підходам до клінічної аналітики у педіатричній інтенсивній терапії і забезпечує можливість побудови точних, статистично обґрунтованих та клінічно інтерпретованих прогностичних моделей сепсису у дітей з негоспітальною пневмонією.

У межах однофакторного аналізу оцінено зв'язок компонентів шкали Фенікс із розвитком сепсису у дітей з негоспітальною пневмонією (табл. 5.1). Достовірні асоціації виявлено для більшості показників, що входять до структури шкали.

Зниження показника $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ супроводжувалося статистично значущим збільшенням шансів розвитку сепсису ($p < 0,001$). Подібну закономірність встановлено для показників середнього артеріального тиску, кількості тромбоцитів та оцінки свідомості за шкалою Глазго, де нижчі значення показників асоціювалися з вищою імовірністю сепсису ($p = 0,004$ для кожного параметра).

Серед коагуляційних маркерів найбільшу прогностичну вагомість продемонстрував рівень D-димеру, для якого відзначено достовірне збільшення шансів сепсису при його підвищенні ($p = 0,012$). Показники МНВ та фібриногену статистично значущих асоціацій не мали ($p > 0,05$).

Рівень лактату формально підвищував шанси розвитку сепсису, однак зв'язок не досягнув статистичної значущості ($p = 0,152$). За результатами однофакторного аналізу достовірні асоціації з розвитком сепсису продемонстрували $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, середній артеріальний тиск, тромбоцити, D-димер та показник шкали Глазго.

Таблиця 5.1

Аналіз відношення шансів розвитку сепсису залежно від компонентів шкали Фенікс у дітей з негоспітальною пневмонією

Показник	b ₁	Середня квадратична помилка	OR	95 % ДІ	Значимість, р
PaO ₂ /FiO ₂	-0,022	0,004	0,978	0,971–0,985	<0,001
Лактат	+0,225	0,157	1,253	0,920–1,705	0,152
Середній АТ	-0,061	0,0	0,941	0,903–0,981	0,004
Тромбоцити	-0,010	0,003	0,991	0,984–0,997	0,004
МНВ	-2,721	2,306	0,066	0,001–6,046	0,238
D-димер	+1,679	0,668	5,362	1,448–19,853	0,012
Фібриноген	0,004	0,004	0,996	0,989–1,000	0,272
Шкала Глазго	-0,470	0,163	0,625	0,454–0,859	0,004

У межах однофакторного аналізу оцінено зв'язок між показниками інфекційно-запального процесу та розвитком сепсису у дітей з негоспітальною пневмонією (табл. 5.2). Статистично значущі асоціації встановлено для ШОЕ (p=0,011), СРБ (p=0,004) та ІЛ-1 (p=0,018), для яких підвищення значень супроводжувалося зростанням шансів розвитку сепсису. Рівень лейкоцитів демонстрував тенденцію до асоціації (p=0,058), тоді як показник ІЛ-6 не мав достовірного зв'язку (p=0,655).

Для оцінки розподілу випадків сепсису залежно від рівня SLPI показник було поділено на квартилі (табл. 5.3).

Таблиця 5.2

**Аналіз відношення шансів розвитку сепсису залежно від маркерів
інфекційно-запального процесу у дітей з негоспітальною пневмонією**

Показник	b_1	Середня квадратична помилка	OR	95 % ДІ	Значимість, p
ШОЕ	+0,032	0,013	1,032	1,007-1,058	0,011
СРБ	+0,024	0,008	1,024	1,008-1,041	0,004
Лейкоцити	+0,055	0,029	1,056	0,998-1,117	0,058
ІЛ-1	+0,052	0,022	1,053	1,009-1,100	0,018
ІЛ-6	+0,007	0,017	1,007	0,975-1,041	0,655

Таблиця 5.3

**Аналіз відношення шансів розвитку сепсису залежно від кuartилів
рівня SLPI у дітей з негоспітальною пневмонією**

Кuartиль SLPI	Діапазон SLPI, нг/мл	Сепсис, n (%)	OR	95 % ДІ	χ^2	p
I кuartиль	224–859	7 (20,59)	1,000	—		—
II кuartиль	866–1081	9 (26,47)	2,104	0,708-6,251	1,729	0,181
III кuartиль	1106–1467	9 (27,27)	2,842	0,965-8,374	3,590	0,058
IV кuartиль	1480–4488	17 (50,00)	1,000	0,309-3,240	0,000	1,000

Примітка. OR обчислюється відносно I кuartиля; константа: $b_1 = -1,350$; середня квадратична помилка=0,424; $p=0,001$.

Частота сепсису зростала від 20,59 % у I кuartилі до 50,00 % у IV кuartилі. Відносно референтного кuartиля статистично значущих відмінностей не встановлено: для II та III кuartилів значення p становили 0,181 і 0,058 відповідно,

для IV квартиля – $p=1,000$. Загальний тест моделі не виявив достовірної асоціації між рівнями SLPI та розвитком сепсису ($\chi^2=5,792$; $df=3$; $p=0,122$).

У рамках оцінки зв'язку між рівнем SLPI у сироватці крові та наявністю сепсису була побудована лінійна логістична модель (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Лінійна модель логістичної регресії для прогнозування сепсису за рівнем SLPI

Показник	b_1	Середня квадратична помилка	OR	95 % ДІ	Значимість, p
SLPI (на 100 нг/мл ↑)	+0,089	0,029	1,093	1,033-1,157	0,002
Константа	-2,065	0,439	-	-	<0,001

Аналіз продемонстрував, що підвищення концентрації SLPI на 100 нг/мл супроводжувалося статистично значущим збільшенням відношення шансів ($OR=1,093$; 95 % ДІ: 1,033–1,157; $p=0,002$). Константа моделі також була значущою ($p<0,001$). Отримані коефіцієнти свідчать про наявність числового зв'язку між варіаціями рівня SLPI та ймовірністю виявлення сепсису у дітей з негоспітальною пневмонією.

З метою визначення діагностичної точності SLPI як предиктора сепсису проведено ROC-аналіз із побудовою кривої робочих характеристик, що демонструє зміни чутливості та специфічності залежно від порогового значення (рис.5.1).

ROC-крива для SLPI демонструє помірну дискримінаційну здатність маркера щодо виявлення дітей із сепсисом: площа під кривою становила $AUC=0,626$, що відповідає статистично значущій, але обмеженій точності класифікації.

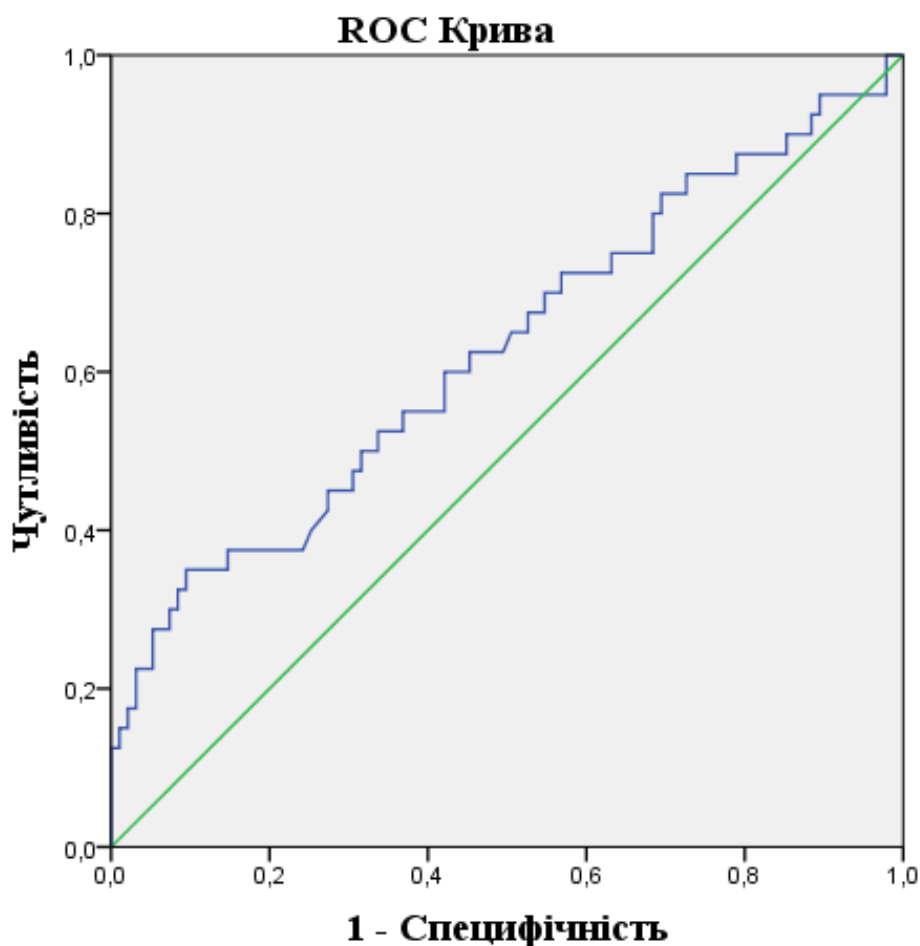


Рис. 5.1. Дискримінаційна здатність SLPI щодо виявлення ризику сепсису за даними ROC-аналізу у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію.

На графіку видно, що модель досягає високої специфічності при відносно низьких порогових значеннях, однак чутливість наростає повільніше, що свідчить про кращу здатність SLPI виключати сепсис, ніж підтверджувати його на ранніх етапах.

Для оцінки сукупного внеску маркерів інфекційно-запального процесу побудовано багатофакторну логістичну модель, що включала ШОЕ, СРБ, лейкоцити, лактат, ІЛ-1 та ІЛ-6 (табл. 5.5). Модель виявилася статистично значущою ($\chi^2(6)=16,171$; $p=0,013$) з доброю відповідністю спостереженим даним за тестом Хосмера–Лемешова ($\chi^2=10,972$; $p=0,203$) і помірною пояснювальною здатністю (R^2 Нейджелкерка=0,160).

**Багатофакторна логістична модель прогнозування сепсису на основі
маркерів запального процесу (Базова маркерна модель)**

Показник	b ₁	Середня квадратична помилка	OR	95 % ДІ	Значимість, p
ШОЕ	+0,020	0,014	1,021	0,993-1,049	0,143
СРБ	+0,018	0,009	1,018	0,999-1,037	0,060
Лейкоцити	+0,055	0,029	1,056	0,998-1,117	0,058
Лактат	-0,031	0,185	0,970	0,675-1,393	0,867
ІЛ-1	+0,040	0,027	1,041	0,988-1,097	0,128
ІЛ-6	-0,019	0,020	0,981	0,944-1,019	0,324

Примітки. Модель статистично значуща ($\chi^2=16,171$; $df=6$; $p=0,013$);
відповідність добра (тест Хосмера–Лемешова $\chi^2=10,972$; $p=0,203$);
 R^2 Нейджелкерка=0,160.

У моделі жоден із окремих показників не продемонстрував статистично значущого незалежного зв'язку із розвитком сепсису на рівні $p<0,05$, хоча для СРБ ($p=0,060$) та ІЛ-1 ($p=0,128$) відмічалися коефіцієнти, наближені до межі значущості. Інші маркери (ШОЕ, ІЛ-6, лактат) також не досягли порогових критеріїв статистичної значущості, проте були включені в модель відповідно до попередніх результатів однофакторного аналізу. Наведена модель відображає сукупний ефект маркерів запалення у прогнозуванні ймовірності сепсису у дітей з негоспітальною пневмонією на багатофакторному рівні, з урахуванням взаємного впливу показників.

Щоб оцінити комбінований внесок показників системної запальної відповіді та компонентів шкали Фенікс у прогнозування розвитку сепсису, нами була побудована розширена багатофакторна логістична модель, що включала ШОЕ, С-реактивний білок, лейкоцити, лактат, ІЛ-1, ІЛ-6 та рівень SLPI (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Багатофакторна логістична модель прогнозування сепсису з
включенням маркерів інфекційно-запального процесу та вмісту SLPI в
сироватці крові дітей (Базова модель + SLPI)**

Показник	b_1	Середня квадратична помилка	OR	95 % ДІ	Значимість, p
ШОЕ	+0,017	0,014	1,0017	0,990-1,045	0,213
СРБ	+0,013	0,010	1,013	0,995-1,033	0,163
Лейкоцити	+0,020	0,033	1,020	0,956-1,088	0,546
Лактат	+0,035	0,191	1,035	0,712-1,505	0,855
ІЛ-1	+0,031	0,026	1,032	0,980-1,086	0,239
ІЛ-6	-0,017	0,021	0,983	0,943-1,025	0,427
SLPI	+0,001	0,000	1,001	1,000-1,001	0,031
Константа	-3,360	0,910	-	-	<0,001

Примітки. $\chi^2=21,042$; $df=7$; $p=0,004$ – модель статистично значуща;

R^2 Нейджелкерка=0,205 – помірна пояснювальна здатність моделі;

тест Хосмера–Лемешова $\chi^2=5,036$; $p=0,754$ – добра відповідність моделі спостереженим даним.

За результатами аналізу модель виявилася статистично значущою ($\chi^2(7)=21,042$; $p=0,004$), а значення R^2 Нейджелкерка становило 0,205, що свідчить про збільшення частки поясненої варіабельності порівняно з маркерною моделлю без SLPI. Тест Хосмера–Лемешова продемонстрував високу відповідність моделі емпіричним даним ($\chi^2=5,036$; $p=0,754$).

Значення R^2 Нейджелкерка становило 0,205, що вказує на певне підвищення пояснювальної здатності моделі порівняно з базовою моделлю маркерів запалення. Серед включених показників статистично значущим предиктором виступив рівень SLPI (OR=1,001; 95 % ДІ: 1,000–1,001; $p=0,031$),

тоді як інші маркери продемонстрували тенденції, але не досягли рівня статистичної значущості.

Для визначення незалежних предикторів сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією проведено покрокову логістичну регресію з включенням лабораторних показників, що характеризують активність інфекційно-запального процесу та маркери порушення коагуляції. У процедурі покрокового відбору (stepwise) після виключення слабких предикторів, до фінальної моделі увійшли рівні SLPI та D-димеру (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Оптимізована покрокова модель прогнозування сепсису на основі рівнів SLPI та D-димеру в сироватці крові дітей з негоспітальною пневмонією

Показник	b ₁	Середня квадратична помилка	OR (95 % ДІ)	Значимість, р
SLPI (на 1 нг/мл ↑)	+0,001	0,000	1,001 (1,000-1,001)	0,010
D-димер (мг/л)	+1,665	0,681	5,283 (1,392-20,059)	0,014
Константа	-2,952	0,600	-	<0,001

Примітки. Модель статистично значуща ($\chi^2=21,735$; $p<0,001$);

R^2 Нейджелкерка=0,211.

Підвищення концентрації SLPI на 1 нг/мл асоціювалося зі зростанням ризику розвитку сепсису (OR=1,001; 95 % ДІ: 1,000–1,001; $p=0,010$), що вказує на лінійне накопичення ефекту навіть за незначних змін концентрації білка. D-димер виявився другим незалежним фактором ризику: його збільшення підвищувало ймовірність сепсису у 5,28 раза (95 % ДІ: 1,39–20,06; $p=0,014$).

Для оцінки того, наскільки додавання SLPI покращує прогностичну якість базової маркерної моделі (що включає показники інфекційно-запального процесу), було проведено аналіз покращення дискримінації з використанням метрик Net Reclassification Improvement (NRI) та IDI Integrated Discrimination Improvement (IDI) (табл.5.8).

Таблиця 5.8

**Покращення дискримінаційної здатності базової маркерної моделі
після додавання SLPI (NRI та IDI-аналіз)**

Показник	Значення
ΔAUC	+0,025
NRI	+0,095
95 % ДІ для NRI	-0,004–0,181
p (NRI)	0,06
IDI	+0,021
95 % ДІ для IDI	0,002–0,041
p (IDI)	0,04

Додавання SLPI до базової моделі супроводжувалося помірним зростанням AUC на 0,025, що вказує на покращення дискримінаційної здатності. Показник NRI був позитивним (+0,095), але з прикордонною статистичною значущістю ($p=0,06$), тоді як IDI продемонстрував достовірне покращення глобальної класифікації ($IDI=+0,021$; $p=0,04$).

Для порівняння дискримінаційної здатності базової маркерної моделі та моделі, доповненої рівнем SLPI, було побудовано ROC-криві, що відображають зміну чутливості та специфічності залежно від порогового значення (рис. 5.2).

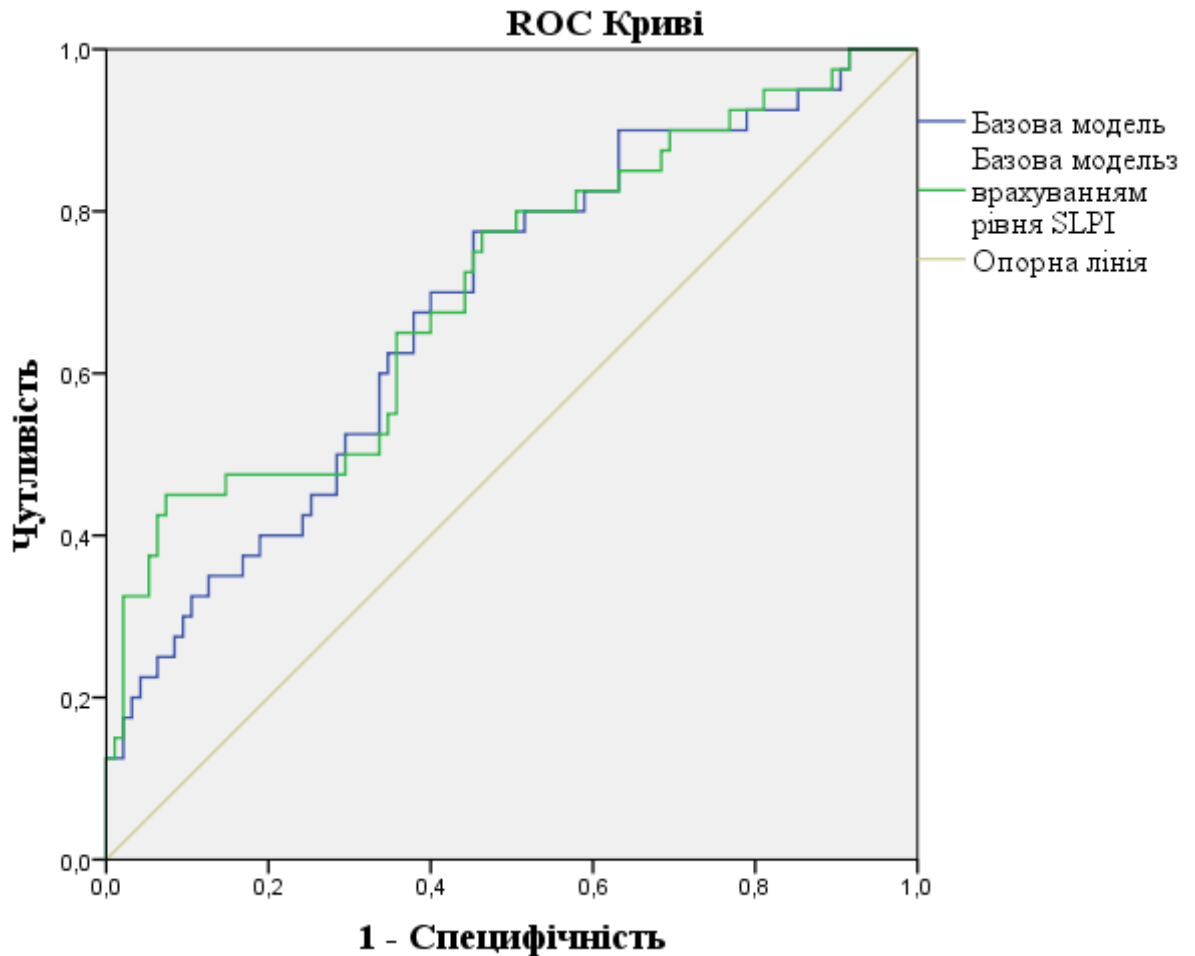


Рис. 5.2. ROC-криві для моделей прогнозування сепсису (базова модель, базова модель + SLPI).

Включення SLPI до моделі супроводжувалося помірним зростанням площі під кривою та візуальною зміною форми ROC-кривої у напрямку більшої чутливості в правій частині графіка. Це узгоджується з результатами NRI та IDI-аналізу, які демонструють покращення глобальної класифікаційної здатності при додаванні SLPI.

Для порівняння дискримінаційної здатності було відібрано чотири моделі: базову маркерну, модель «Базова модель+SLPI», модель SLPI+D-димер та монофакторну модель SLPI. Співставлення площ під ROC-кривими продемонструвало різний рівень дискримінаційної здатності побудованих моделей (табл. 5.9).

**Порівняння AUC моделей прогнозування сепсису у дітей з
негоспітальною пневмонією**

Модель	Склад моделі	AUC	Середня квадратична помилка	95 % ДІ	Значимість, р
Базова маркерна модель	ШОЕ, СРБ, лейкоцити, ІЛ-1, ІЛ-6, лактат	0,684	0,050	0,586–0,782	0,001
Базова модель +SLPI	ШОЕ, СРБ, лейкоцити, ІЛ-1, ІЛ-6, лактат, SLPI	0,707	0,051	0,608–0,807	<0,001
Модель SLPI+D-димер	SLPI, D-димер	0,677	0,052	0,575–0,780	0,001
Монофакторна модель SLPI	SLPI	0,626	0,056	0,517–0,735	0,021

Базова маркерна модель, що включала основні показники інфекційно-запального процесу, забезпечила AUC на рівні близько 0,68, що відповідає помірній точності розпізнавання випадків сепсису серед дітей із негоспітальною пневмонією.

Додавання до базової маркерної моделі рівня SLPI супроводжувалося підвищенням її діагностичної ефективності (AUC=0,707), що свідчить про покращення здатності правильно класифікувати як позитивні, так і негативні випадки. Модель SLPI+D-димер продемонструвала порівнянну помірну точність (AUC=0,677), що підкреслює вагомий внесок цих двох показників у прогнозування сепсису. Монофакторна модель SLPI мала нижчу дискримінаційну здатність (AUC=0,626), але залишалася статистично значущою,

що підтверджує наявність асоціації між підвищенням рівня SLPI та ймовірністю формування сепсису, хоча ізольоване використання маркера є менш інформативним порівняно з комбінованими моделями.

Для комплексного порівняння прогностичної ефективності різних регресійних моделей – монофакторної моделі SLPI, базової маркерної моделі, моделі «Базова модель+SLPI» та моделі SLPI+D-димер – було виконано ROC-аналіз (рис. 5.3).

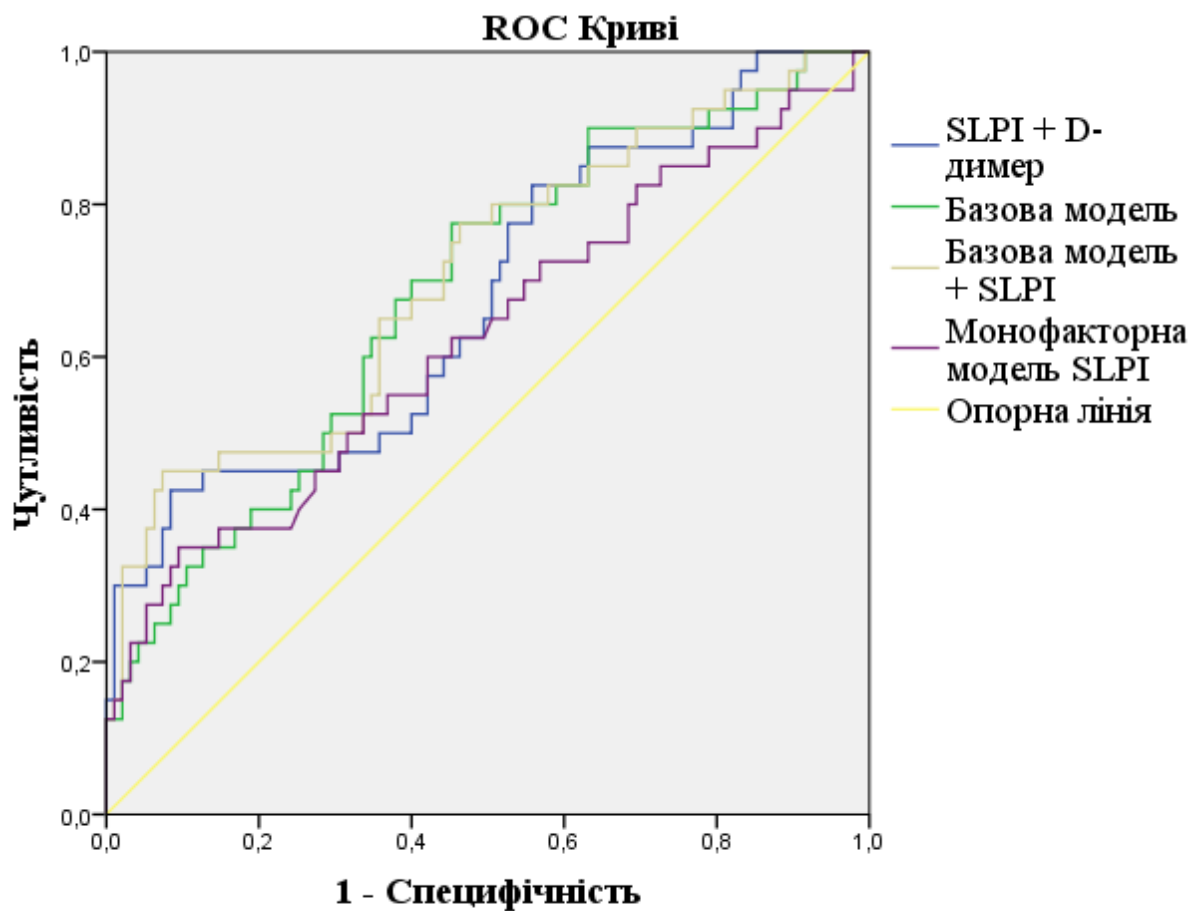


Рис. 5.3. ROC-криві для моделей прогнозування сепсису (SLPI, базова модель, базова модель + SLPI, stepwise-модель).

Графічне зіставлення ROC-кривих дозволяє оцінити різницю у чутливості та специфічності між підходами, а також визначити, як зміна структури моделі впливає на її здатність відокремлювати дітей із сепсисом від пацієнтів без сепсису.

Для визначення оптимального порогового значення монофакторної моделі SLPI проведено аналіз за індексом Юдена. Максимальне значення $J=0,226$ відповідало пороговому значенню близько 0,40 передбаченої ймовірності, за якого модель забезпечувала чутливість 30,0 % та специфічність 92,6 %. Такий профіль характеристик свідчить про високу точність у виключенні сепсису (висока специфічність) при обмеженій здатності виявляти всі випадки, що узгоджується з роллю SLPI як маркера компенсаторної відповіді та підкреслює доцільність його використання переважно в складі комбінованих моделей.

Оцінюючи діагностичну ефективність математичних моделей, визначено їх оптимальні порогові значення за індексом Юдена (табл. 5.10). Базова маркерна модель продемонструвала обмежену чутливість (25,0 %) при високій специфічності (93,7 %), із максимальним індексом Юдена 0,187 ($AUC=0,684$). Додавання SLPI суттєво покращило характеристики моделі: оптимальний поріг забезпечив збалансованіші показники (чутливість 45,0 %, специфічність 92,6 %) та найвище значення індексу Юдена серед усіх комбінацій (0,376), що узгоджується з підвищенням AUC до 0,707.

Таблиця 5.10

Оптимальні пороги класифікації для прогнозування сепсису

Модель	AUC	Оптимальний поріг	Чутливість	Специфічність	Індекс Юдена
Базова маркерна модель	0,684	0,4665899	0,250	0,937	0,187
Базова модель+SLPI	0,707	0,4814809	0,450	0,926	0,376
SLPI+D-димер	0,677	0,3719210	0,425	0,916	0,341
SLPI	0,626	0,4015651	0,300	0,926	0,226

Комбінація SLPI із D-димером також підвищувала якість класифікації порівняно з базовою моделлю ($J=0,341$; $AUC=0,677$), хоча поступалася моделі «Базова+SLPI». Окреме використання SLPI забезпечувало високу специфічність (92,6 %), але нижчу чутливість (30,0 %), з індексом Юдена 0,226 ($AUC=0,626$). Загалом найкращі прогностичні властивості продемонструвала модель, що включає SLPI на додаток до стандартних маркерів.

Резюме

При оцінці компонентів шкали Фенікс у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, встановлено, що зниження показника PaO_2/FiO_2 достовірно підвищувало шанси розвитку сепсису ($OR=0,978$; 95 % CI: 0,971–0,985; $p<0,001$). Аналогічні статистично значущі асоціації зафіксовано для знижених значень середнього артеріального тиску ($p=0,004$), кількості тромбоцитів ($p=0,004$) та балів за шкалою коми Глазго ($p=0,004$). Підвищення рівня D-димеру також супроводжувалося зростанням шансів сепсису ($OR=5,362$; 95 % CI: 1,448–19,853; $p=0,012$).

Аналіз маркерів інфекційно-запального процесу показав, що підвищення ШОЕ ($p=0,011$), СРБ ($p=0,004$) та ІЛ-1 ($p=0,018$) супроводжувалося достовірним збільшенням шансів сепсису. Лейкоцитоз демонстрував прикордонну значущість ($OR=1,056$; 95 % CI: 0,998–1,117; $p=0,058$). ІЛ-6 статистично значущих асоціацій не мав ($p=0,655$).

При поділі рівня SLPI на квартилі встановлено, що частота сепсису зростала від 20,59 % у I квартилі до 50,00 % у IV квартилі, однак загальний тест моделі не підтвердив достовірності цього розподілу ($\chi^2=5,792$; $p=0,122$). У лінійній логістичній моделі підвищення рівня SLPI на 100 нг/мл супроводжувалося статистично значущим збільшенням відношення шансів ($OR=1,093$; 95 % CI: 1,033–1,157; $p=0,002$).

Багатофакторна модель, побудована на основі показників ШОЕ, СРБ, лейкоцитів, ІЛ-1, ІЛ-6 та лактату, була статистично значущою ($\chi^2=16,171$; $p=0,013$), хоча окремі предиктори не досягли рівня незалежної

значущості. Додавання SLPI до моделі підвищило її пояснювальну здатність (R^2 Нейджелкерка=0,205), а сам показник став єдиним статистично значущим предиктором у розширеній моделі (OR=1,001; 95 % CI: 1,000–1,001; $p=0,031$).

У покроковій (stepwise) моделі у фінальній версії залишилися лише SLPI та D-димер, які демонстрували статистично значущі зв'язки з наявністю сепсису: для SLPI OR=1,001 (95 % CI: 1,000–1,001; $p=0,010$), для D-димеру OR=5,283 (95 % CI: 1,392–20,059; $p=0,014$). Модель була статистично значущою ($p<0,001$) та мала помірну пояснювальну здатність (R^2 Нейджелкерка=0,211).

Додавання SLPI до базової маркерної моделі продемонструвало найбільше покращення діагностичних характеристик порівняно з іншими трьома моделями: індекс Юдена зріс із 0,187 (базова модель) до 0,376, а AUC – із 0,684 до 0,707, при чутливості 45,0 % та специфічності 92,6 %. Модель SLPI + D-димер також підвищувала прогностичну точність порівняно з базовою ($J=0,341$, AUC=0,677), але була менш ефективною, ніж модель «Базова модель+SLPI». Використання одного лише SLPI забезпечувало високу специфічність (92,6 %) при нижчій чутливості (30,0 %), що підтверджує його роль як додаткового маркера для ранньої стратифікації ризику.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [2, 3, 8]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сепсис у дітей залишається однією з провідних причин летальності та критичних станів у педіатрії, що зумовлює особливу увагу до ранньої діагностики й стратифікації ризику [120, 140, 186, 206, 214]. За даними міжнародних епідеміологічних оглядів, щороку у світі реєструється понад три мільйони випадків дитячого сепсису, і значна частка цих епізодів пов'язана саме з інфекціями нижніх дихальних шляхів, зокрема негоспітальною пневмонією [9, 186, 214]. У дітей шкільного віку та підлітків тяжкі форми сепсису виникають частіше, ніж вважалося раніше, що пов'язано з віковими особливостями імунної відповіді та швидкістю розвитку системної дисфункції [9, 79]. Водночас клінічний початок сепсису при пневмонії у дітей нерідко є стертим, а ранні прояви можуть бути неспецифічними, що ускладнює своєчасне розпізнавання небезпечних форм перебігу [27, 71, 72, 139].

Сучасне трактування сепсису у дитячому віці передбачає розгляд його як життєзагрозливої дисрегульованої відповіді організму на інфекцію з подальшим розвитком органної дисфункції, що без втручання може прогресувати до критичного стану [120, 206]. Запропонована для педіатричного застосування шкала Фенікс стала важливим кроком до уніфікації діагностики органної дисфункції [175, 178, 179], однак навіть за наявності стандартизованих критеріїв залишається проблема виявлення дітей, які перебувають у фазі прихованої або ранньої дисфункції, коли клінічна картина ще не є очевидною [71].

Особливої складності діагностика набуває при негоспітальній пневмонії – одній із найпоширеніших інфекцій у дитячому віці [9]. Попри можливість нескладного перебігу, ця патологія є одним із основних тригерів системної запальної відповіді. У частини дітей пневмонія швидко переходить у фазу системного запалення з подальшими порушеннями мікроциркуляції, оксигенації та нейрогуморальної регуляції, що створює ризик розвитку сепсису навіть при відносно помірних локальних змінах у легенях [121, 204]. На цьому етапі

лабораторні маркери є критично важливими, адже клінічна симптоматика може лише частково відображати тяжкість внутрішніх змін [71, 120].

Традиційні показники – С-реактивний білок, ШОЕ, прозапальні цитокіни та лактат – відіграють важливу роль у діагностичному процесі, однак не завжди дозволяють відмежувати локальне запалення від ранніх системних порушень [35, 73]. Відповідно, виникає потреба у додаткових маркерах, що можуть бути здатні більш точно відображати ступінь дисрегуляції запальної відповіді та ризик органної дисфункції [120, 177]. Увага дослідників привертається до системи протеаз і їх інгібіторів, зокрема SLPI, який бере участь у контролі над протеолітичним ушкодженням тканин і модуляції запальної реакції [65, 133, 135]. З огляду на те, що дітям властиві інші механізми імунної реактивності, ніж дорослим, роль SLPI у перебігу тяжких форм інфекцій у педіатрії потребує окремого вивчення [43, 79].

У межах проведеного дослідження було обстежено 349 дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, серед яких 135 пацієнтів становили проспективну групу, 214 – ретроспективну, а 40 практично здорових дітей сформували контрольну групу без ознак гострого інфекційно-запального процесу. Такий дизайн дозволив всебічно порівняти клінічні характеристики, лабораторні показники та маркери органної дисфункції між основними групами, а також виявити фактори, асоційовані з ризиком розвитку сепсису. Визначення традиційних маркерів запалення (ШОЕ, СРБ, ІЛ-1, ІЛ-6, лактату) у поєднанні з оцінкою рівня SLPI дало змогу не лише охарактеризувати активність інфекційного процесу, а й оцінити прогностичну інформативність кожного показника щодо формування тяжкого перебігу та ускладнень.

При аналізі лабораторних показників у дітей із різним ступенем тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії встановлено, що формування системної запальної відповіді супроводжувалося зростанням маркерів активності інфекційного процесу. У більшості пацієнтів основної групи відзначалося підвищення рівня СРБ, ШОЕ та прозапальних цитокінів – ІЛ-1 та ІЛ-6. Вираженість цих змін відповідала клінічній тяжкості стану: у дітей із тяжким

перебігом середні значення СРБ і ШОЕ були достовірно вищими порівняно з показниками пацієнтів із нетяжкою формою ($p < 0,05$). Підвищення прозапальних цитокінів також було більш характерним для тяжких випадків, що відображає інтенсивність системної запальної реакції. Такі закономірності узгоджуються з даними літератури, в яких СРБ та інтерлейкіни розглядаються як чутливі індикатори активності інфекційно-запального процесу в педіатричній популяції [35, 73].

У пацієнтів із тяжким перебігом негоспітальної пневмонії концентрації прозапальних цитокінів були вищими порівняно з дітьми з нетяжкою формою, що відображало інтенсивність системної запальної відповіді. Рівень ІЛ-6 при тяжкому перебігу пневмонії становив $18,92 \pm 1,53$ пг/мл, тоді як у нетяжкій – $11,74 \pm 0,94$ пг/мл ($p < 0,001$). Аналогічна тенденція спостерігалася для ІЛ-1: $6,38 \pm 0,42$ пг/мл проти $4,09 \pm 0,25$ пг/мл відповідно ($p < 0,001$). Отримані дані підтверджують роль цитокінової активації у запуску запального каскаду, який лежить в основі порушення мікроциркуляції та формування органної дисфункції [158, 221]. Підвищення рівня лактату також частіше реєструвалося у дітей із тяжким перебігом; його середні значення становили $2,84 \pm 0,21$ ммоль/л, що було достовірно вище порівняно з дітьми з нетяжкою формою ($2,12 \pm 0,09$ ммоль/л, $p = 0,008$). Такі зміни узгоджуються з уявленнями про роль тканинної гіпоксії як одного з ключових механізмів прогресування системного запалення у дитячому віці [37, 125]. Наведені закономірності відповідають даним сучасних педіатричних досліджень, у яких ІЛ-6, ІЛ-1 та лактат розглядаються як ранні маркери тяжкості інфекційно-запального процесу, хоча їх специфічність щодо прогнозування септичних ускладнень залишається обмеженою [71, 120].

У групі практично здорових дітей рівні досліджуваних маркерів залишалися в межах фізіологічних значень, що підкреслює специфічність виявлених змін у пацієнтів із негоспітальною пневмонією як проявів інфекційно-запального процесу. Водночас, попри високу чутливість СРБ та прозапальних цитокінів до наявності запалення, їх прогностична специфічність залишалася недостатньою: навіть після клінічного покращення концентрації цих маркерів

нерідко зберігалися підвищеними [71, 206]. Подібні спостереження наведені у сучасних дослідженнях Esposito С. та співавт. [71], а також Weiss S. та колег [206], які вказують, що традиційні лабораторні індикатори при інфекціях нижніх дихальних шляхів у дітей обмежено дозволяють прогнозувати ризик ускладненого чи септичного перебігу [120].

Особливий науковий і клінічний інтерес становить визначення рівня SLPI, який здатний відображати як інтенсивність запальної відповіді, так і ступінь системної дисрегуляції, що лежить в основі формування органної дисфункції [65, 133]. У проведеному дослідженні встановлено, що концентрація SLPI у дітей із негоспітальною пневмонією була істотно вищою порівняно з практично здоровими однолітками: середній рівень перевищував контрольні значення у 5,14 раза ($p < 0,0001$). Тяжкий перебіг супроводжувався подальшим зростанням цього показника: у дітей із тяжкою формою пневмонії рівень SLPI був на 51,18 % вище, ніж у хворих із нетяжким перебігом ($p = 0,0003$). Наявність сепсису за критеріями шкали Фенікс (≥ 2 бали) також асоціювалася зі значно вищою концентрацією SLPI – середні значення перевищували показники дітей без сепсису на 45 % ($p = 0,0067$).

Зв'язки між SLPI та іншими лабораторними індикаторами підтверджують його участь у системній запальній відповіді. Виявлено достовірні прямі кореляції між рівнем SLPI та С-реактивним білком ($r_{xy} = +0,30$; $p < 0,001$), ШОЕ ($r_{xy} = +0,22$; $p = 0,011$), лейкоцитами ($r_{xy} = +0,18$; $p = 0,041$) і ІЛ-1 ($r_{xy} = +0,24$; $p = 0,004$). Водночас зв'язок із ІЛ-6 та лактатом був слабким і статистично недостовірним, що свідчить про різний темп реагування цих маркерів у гострій фазі запалення. Істотним було і співвідношення SLPI з параметрами органної функції: спостерігали зворотну кореляцію з PaO_2/FiO_2 ($r_{xy} = -0,27$; $p = 0,002$) та зі шкалою Глазго ($r_{xy} = -0,32$; $p < 0,001$), а також позитивні асоціації з тривалістю госпіталізації, наявністю ускладнень і розвитком сепсису.

Отримані результати узгоджуються з даними сучасних досліджень, у яких підвищення SLPI при тяжких інфекційних станах та сепсисі розглядають як прояв компенсаторної відповіді організму на надмірну активацію нейтрофілів і

вивільнення протеаз [65; 184]. Зокрема, у роботах Leonard S. та співавт. [120] показано, що зростання концентрації SLPI асоціюється з вираженим нейтрофільним запаленням і підвищеним ризиком органної дисфункції. Низка більш пізніх досліджень, зокрема Silva V. et al. [184], Chandna A. et al. [52], а також Saleh et al. [163], демонструють можливу роль SLPI як незалежного предиктора тяжкого перебігу бактеріальних та вірусно-бактеріальних інфекцій у дітей. У публікаціях Zhang Z. та колег також відзначено, що підвищення SLPI може виступати раннім маркером дисрегуляції запальної відповіді при септичних станах [52, 177, 201].

Оцінка прогностичної спроможності досліджуваних біомаркерів щодо ризику розвитку органної дисфункції за шкалою Фенікс показала, що SLPI має помірну власну дискримінаційну здатність, проте суттєво підсилює ефективність комплексних моделей. У монофакторному аналізі AUC для SLPI становила 0,626 (95 % ДІ 0,517–0,735; $p=0,021$), що свідчить про його обмежену, але статистично значущу здатність відмежовувати випадки з ризиком органної дисфункції. Натомість включення SLPI до багатокомпонентної моделі традиційних маркерів (ШОЕ, СРБ, лейкоцити, ІЛ-1, ІЛ-6, лактат) підвищувало площу під кривою з 0,684 до 0,707, покращуючи точність класифікації та зміщуючи модель у бік більшої інформативності ($p<0,001$). Клінічно важливо, що поєднання лише двох показників – СРБ і SLPI – забезпечувало AUC 0,704, що майже не поступалося повній розширеній моделі, підкреслюючи внесок SLPI як маркера, здатного компенсувати недоліки традиційних індикаторів запалення.

Порогова оптимізація за критерієм Юдена показала, що для SLPI максимальне значення індексу J становило 0,157 і відповідало порогу близько 970 нг/мл. Цей cut-off забезпечував чутливість 72,5 % та специфічність 43,2 %, тобто мав помірну, але статистично значущу здатність відмежовувати дітей із ризиком органної дисфункції. На відміну від лактату, підвищення якого частіше реєструється вже при маніфестних порушеннях, SLPI та ІЛ-6 виявлялися підвищеними ще на ранніх етапах запальної дисрегуляції, коли клінічна симптоматика могла бути мінімальною. Аналіз характеристик класифікації

показав, що при однаковій чутливості SLPI мав меншу частку хибнопозитивних результатів порівняно з ІЛ-6, а при однаковій специфічності – меншу частку хибнонегативних випадків, ніж традиційні маркери.

Комбіновані логістичні моделі ризику підтвердили додаткову інформативність SLPI. Порівняння базової маркерної моделі (ШОЕ, СРБ, лейкоцити, ІЛ-1, ІЛ-6, лактат) з моделлю, доповненою SLPI, засвідчило помірне, але послідовне покращення дискримінації: AUC зросла з 0,684 до 0,707 ($\Delta AUC = +0,025$), а аналіз NRI та IDI продемонстрував позитивний перерозподіл класифікаційних категорій і статистично значуще поліпшення інтегрованої дискримінації. Модель, що включала лише СРБ та SLPI, забезпечила зіставну площу під ROC-кривою ($AUC \approx 0,704$), а покрокова (stepwise) регресійна модель зберегла саме ці два маркери як найбільш інформативні предиктори. Калібрування розширеної моделі з SLPI залишалося задовільним за тестом Хосмера–Лемешова, що свідчить про збереження узгодженості між прогнозованою та реальною ймовірністю сепсису при одночасному підсиленні прогностичної спроможності.

У зіставленні з сучасними літературними даними отримані результати є цілком узгодженими. У педіатричних дослідженнях показано, що СРБ характеризується високою діагностичною чутливістю до наявності бактеріального запалення, проте має обмежену специфічність щодо прогнозування подальшого прогресування тяжкості [105, 189]. Показник ШОЕ реагує повільніше та поступається за дискримінаційною здатністю, що обмежує його корисність у ранньому виявленні ускладнень [174, 203]. ІЛ-6 демонструє високу ранню чутливість, але є варіабельним через коливання цитокінового профілю та вплив супутніх станів [189]. Лактат залишається важливим маркером тяжкості та адекватності перфузії, проте здебільшого відображає уже сформовану тканинну гіперперфузію, а не її ризик [20, 142]

На цьому тлі SLPI, як ключовий компонент антипротеазного захисту, розглядається як маркер дисрегуляції запальної відповіді та можливий незалежний предиктор погіршення перебігу пневмонії [51, 120]. Це узгоджується

з результатами сучасних клінічних і експериментальних робіт останніх років, у яких вищі концентрації SLPI асоціювалися з тяжкими формами інфекцій та ускладненнями [29, 180]. Важливою є і комплементарність SLPI та ІЛ-6: SLPI відображає інтенсивність протеолітичного ушкодження та тканинного «стресу», тоді як ІЛ-6 – силу та динаміку цитокинової активації [51, 170]. Їхнє поєднання стабілізує прогностичну модель, зменшує часову варіабельність чутливості та специфічності й підвищує точність стратифікації ризику на ранніх етапах захворювання [170].

Додатковий субгруповий аналіз (нетяжкий/тяжкий перебіг, вікові підгрупи, проспективна та ретроспективна когорта) підтвердив, що зв'язок SLPI з ризиком сепсису зберігається після стратифікації за клінічними характеристиками та не є наслідком нерівномірного розподілу тяжкості. Ефект відтворювався у проспективній когорті, що підсилює зовнішню валідність висновків. Моделі додатково порівнювали за AUC, NRI та IDI, що показало стабільність прогностичного внеску SLPI в різних аналітичних підходах.

Узагальнюючи отримані результати, SLPI у дітей із негоспітальною пневмонією продемонстрував як самостійну, так і додаткову прогностичну цінність щодо ризику органної дисфункції/сепсису порівняно з традиційними маркерами запалення. Його включення до комбінованих моделей підвищувало дискримінаційну здатність, покращувало перерозподіл класифікацій та забезпечувало кращу клінічну інформативність, зокрема у пацієнтів із помірною клінічною симптоматикою, але високим лабораторним ризиком.

З практичної точки зору визначення SLPI може бути корисним для: ранньої ризик-стратифікації у приймальному та стаціонарному відділеннях; триажу до посиленого моніторингу й ранньої ескалації терапії у дітей із сумнівними або стертими клінічними ознаками; додаткової оцінки динаміки стану в поєднанні з лактатом та цитокиновими маркерами.

Такий підхід узгоджується з сучасною концепцією Sepsis-3/Фенікс, яка трактує сепсис як наслідок дисрегульованої відповіді на інфекцію та фокусується

на ранньому виявленні дітей, що ризикують прогресувати до мультиорганної дисфункції.

Порівняння з традиційними маркерами показало, що хоча С-реактивний білок, ШОЕ, ІЛ-1, ІЛ-6 та лактат достовірно зростали пропорційно тяжкості перебігу, їхня ізольована прогностична цінність залишалась обмеженою. На відміну від них, SLPI продемонстрував значущий і стабільний зв'язок із ризиком органної дисфункції та істотно підсилював прогностичні моделі при додаванні до класичних біомаркерів.

Порівняльна оцінка традиційних маркерів запалення показала, що підвищення СРБ, ШОЕ, лейкоцитів, лактату та прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6) достовірно супроводжувало наростання тяжкості клінічного стану у дітей з негоспітальною пневмонією. Однак, при аналізі їх прогностичної здатності щодо розвитку органної дисфункції та сепсису виявлено лише помірну точність: ROC-криві для окремих маркерів демонстрували обмежену можливість чітко відмежувати тяжкий, але неускладнений перебіг від септичних станів. Це узгоджується з даними Esposito et al. [71] та Rudan et al. [174], які підкреслюють обмежену специфічність традиційних біомаркерів у диференціації тяжких і нетяжких форм інфекцій у дитячому віці.

Серед класичних показників відносно кращу прогностичну інформативність продемонстрував лактат, що відображає роль тканинної гіпоксії та мікроциркуляторних порушень у формуванні клінічної картини сепсису. У нашому дослідженні підвищення лактату частіше реєструвалося в дітей із тяжким перебігом захворювання та наявністю органної дисфункції за шкалою Фенікс, тоді як у пацієнтів без системних уражень його рівень залишався в межах близьких до референтних. Разом із тим лактат, як і інші рутинні маркери, переважно відображав уже сформований етап порушення перфузії, а тому не завжди дозволяв прогнозувати погіршення на ранніх стадіях.

На цьому тлі SLPI продемонстрував інший, більш «інтегральний» тип прогностичної поведінки. Його концентрація зростала зі збільшенням тяжкості перебігу пневмонії, а в дітей із сепсисом та органною дисфункцією за шкалою

Фенікс рівень SLPI був вищим, ніж у пацієнтів без системних ускладнень. Монофакторна ROC-модель для SLPI забезпечила площу під кривою $AUC=0,626$ (95 % ДІ: 0,517–0,735), що відповідає помірній, але статистично значущій дискримінаційній здатності. Таким чином, ізольоване використання SLPI не є достатнім для високоточного прогнозування, але маркер однозначно асоціюється з ризиком септичних ускладнень.

Більш показовими виявилися результати комбінованих моделей. Базова маркерна модель, що включала ШОЕ, СРБ, лейкоцити, ІЛ-1, ІЛ-6 та лактат, продемонструвала $AUC=0,684$ (95 % ДІ: 0,586–0,782), що відповідає помірній точності. Після додавання SLPI AUC зросла до 0,707 (95 % ДІ: 0,608–0,807), а модель, побудована лише на СРБ та SLPI, мала $AUC=0,704$ (95 % ДІ: 0,607–0,801). Отже, SLPI не стільки «перекриває» традиційні маркери, скільки підсилює їхню сумарну прогностичну здатність.

Аналіз перерозподілу класифікацій підтвердив, що включення SLPI має клінічно релевантний, хоч і помірний ефект. Показник NRI був позитивним (+0,095) із прикордонною статистичною значущістю ($p=0,06$), тоді як IDI засвідчив достовірне покращення глобальної дискримінації моделі ($IDI=+0,021$; 95 % ДІ: 0,002–0,041; $p=0,04$). Це свідчить про те, що додавання SLPI дозволяє коректніше перерозподіляти пацієнтів між групами низького та високого ризику, навіть якщо приріст AUC є відносно невеликим.

Окремий аналіз за індексом Юдена дав змогу визначити практично корисний поріг SLPI. Максимальне значення індексу ($J=0,157$) відповідало рівню приблизно 970 нг/мл і забезпечувало чутливість 72,5 % та специфічність 43,2 %. Хоча такі показники вказують на помірну дискримінаційну здатність, для маркера ранньої компенсаторної відповіді це є очікуваним. SLPI «спрацьовує» на етапі, коли клінічні прояви ще можуть бути мінімальними, а тому частково неминуче «перекриває» ширший контингент пацієнтів із різною подальшою траєкторією перебігу. У цій логіці навіть відносно невисокий індекс Юдена узгоджується з патофізіологічною роллю SLPI як індикатора дисрегуляції запальної відповіді.

Поряд із традиційними статистичними підходами, зокрема логістичною регресією, у сучасній медичній інформатиці активно розвиваються методи машинного навчання та глибинних нейронних мереж, які розглядаються як потенційні інструменти для підвищення точності клінічного прогнозування. У низці міжнародних досліджень продемонстровано, що алгоритми штучного інтелекту здатні моделювати складні нелінійні взаємозв'язки між біомаркерами, клінічними параметрами та ризиком розвитку органної дисфункції, особливо за умов великих вибірок та багатопараметричних даних [165, 193].

Зокрема, моделі машинного навчання – випадкові ліси, градієнтний бустинг, метод опорних векторів – показали високу ефективність у прогнозуванні сепсису в педіатричних популяціях, включаючи аналіз часових рядів клінічних показників та лабораторних маркерів [165, 193]. Глибинні нейронні мережі, такі як LSTM та CNN, у сучасних роботах продемонстрували здатність виявляти ранні патерни фізіологічних змін, які передують розвитку сепсису, інколи перевершуючи традиційні статистичні моделі за точністю за умови достатнього обсягу та стандартизації даних [165, 193].

Водночас застосування методів штучного інтелекту має певні обмеження. Алгоритми машинного навчання зазвичай вимагають великих обсягів даних для навчання, ретельної зовнішньої валідації та чіткої інтерпритації, що є критично важливим при клінічному прийнятті рішень у педіатрії. Саме тому логістична регресія зберігає статус базового інструменту для первинного аналізу та визначення незалежних предикторів, особливо в дослідженнях із середнім обсягом вибірки, як у нашій роботі.

Перспективним напрямом подальших досліджень є поєднання класичних статистичних підходів із сучасними методами машинного навчання. Встановлені у нашому дослідженні зв'язки між рівнем SLPI та ризиком септичних ускладнень можуть бути використані як високозначущі предикторні змінні в майбутніх моделях штучного інтелекту. Такий комбінований підхід розглядається як один із найбільш ефективних у сучасних педіатричних прогнозних системах, дозволяючи одночасно зберігати інтерпретованість клінічно значущих коефіцієнтів та підвищувати точність стратифікації ризику [165, 193].

Таким чином, результати дослідження свідчать, що традиційні маркери запалення (СРБ, ШОЕ, лейкоцити, ІЛ-1, ІЛ-6, лактат) достовірно відображають активність інфекційного процесу в дітей з негоспітальною пневмонією, проте їхня здатність прогнозувати розвиток сепсису є обмеженою. SLPI, навпаки, продемонстрував стабільну асоціацію з тяжчим перебігом, вищим ризиком органної дисфункції за шкалою Фенікс та формуванням сепсису. Хоча його власна дискримінаційна здатність залишалася помірною, додавання SLPI до базових моделей послідовно підвищувало їх прогностичну точність: AUC зросла з 0,684 до 0,707, покращилися NRI та IDI, а модель «СРБ+SLPI» забезпечила результат, близький до повної розширеної моделі. Це підтверджує, що SLPI не замінює рутинні маркери, а підсилює їхню сумарну інформативність, особливо у дітей з мінімальними клінічними проявами, але високим лабораторним ризиком.

Узгодженість наших даних із сучасними педіатричними дослідженнями підкреслює перспективність SLPI як додаткового маркера ранньої стратифікації ризику. Отриманий пороговий рівень (~970 нг/мл) може бути використаний як орієнтир для виділення пацієнтів, яким потрібен посилений моніторинг. Перспективним напрямом подальших досліджень є інтеграція SLPI до алгоритмів прогнозування, що базуються на методах машинного навчання та штучного інтелекту. У таких моделях встановлені в нашому дослідженні зв'язки між рівнем SLPI та ризиком сепсису можуть виступати вихідними предикторними змінними, підсилюючи здатність системи виявляти нелінійні та приховані патерни розвитку органної дисфункції.

ВИСНОВКИ

1. У світі щорічно реєструється понад три мільйони випадків дитячого сепсису, що завершуються летально, в той час коли достовірної статистики сепсису у дітей в Україні немає через неузгодженість та відсутність стандартизації діагностичних підходів. Наявність негоспітальної пневмонії асоційована з 15–25 % випадків дитячого сепсису. У дітей шкільного та підліткового віку сепсис діагностується за наявності інфекції, що супроводжується розвитком органної дисфункції, яка визначає тяжкість перебігу та прогноз захворювання.

2. Сепсис у обстежених осіб віком 5–18 років із негоспітальною пневмонією формувалася на тлі системної запальної відповіді з дихальною недостатністю, лихоманкою у 80,80 % пацієнтів, інфільтративними та вогнищевими змінами в легенях. Підвищення в сироватці крові СРБ, ШОЕ, лейкоцитів, ІЛ-1, ІЛ-6 та лактату (у 1,19-1,25 раза) у хворих при наявності сепсису в порівнянні з дітьми за його відсутності, не тільки відповідали критеріям раннього сепсису, а й свідчили про більш виражену системну запальну реакцію. Ускладнення у вигляді абсцесу, ателектазу та плевриту (2,29 -12,32 %) відображали різний ступінь ураження легеневої тканини.

3. У дітей з тяжкою негоспітальною пневмонією та наявним сепсисом відбувається послідовне наростання системної запальної відповіді. Так, при збільшенні до 4 та вище балів за шкалою Фенікс вміст в сироватці крові СРБ, ШОЕ, лейкоцитів, лактату, ІЛ-1 та ІЛ-6 зростали у 1,30–3,06 раза порівняно з групою дітей без сепсису. Одночасно спостерігалось зниження $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, порушення коагуляційних показників і прогресування гіперлактатемії (у 0,43-2,37 раза).

4. При співставленні вмісту СРБ, лейкоцитів, ІЛ-1, ІЛ-6 та лактату в сироватці крові дітей, хворих на негоспітальну пневмонію та сепсис, з рівнем SLPI відбувалось його послідовне зростання від 224 до 4488 (пг/мл) відповідно до тяжкості стану за шкалою Фенікс, із максимальними значеннями у групах з

органною дисфункцією. Окрім того, відзначалася позитивна кореляція між вмістом SLPI в сироватці крові та кількістю балів за шкалою Фенікс, наявністю сепсису, вмістом СРБ та ІЛ-1 (на рівні $r_{xy}=+0,24-0,30$; $p<0,01$).

5. Аналіз показників активності запального процесу методом логістичної регресії показав, що високий рівень SLPI (4-й квартиль) та D-димеру мають найбільше прогностичне значення, підвищуючи ймовірність розвитку сепсису у обстежених хворих відповідно у 1,09 раз (OR=1,093; 95 % ДІ: 1,033–1,157; $p=0,002$) та у 5,28 раз (95 % ДІ: 1,39–20,06; $p=0,014$).

6. Серед усіх маркерів активності запального процесу (СРБ, лейкоцити, ШОЕ, ІЛ-1, ІЛ-6 та лактат) у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, при наявності сепсису високі значення вмісту SLPI в сироватці крові (1106–4488 нг/мл) мали найбільшу чутливість та специфічність у базовій математичній моделі (при індексі Юдена=0,376 чутливість моделі зросла з 25,0 % до 45,0 %, а специфічність становила 92,6 %), що суттєво підвищує її прогностичну здатність, а саме – збільшення AUC з 0,684 до 0,707 ($\Delta AUC=+0,025$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У практичній діяльності лікаря при спостереженні дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, слід враховувати шкалу органної дисфункції (шкала Фенікс) з метою ранньої діагностики сепсису.

2. У дітей з підвищеними показниками запальних маркерів (СРБ, ІЛ-1, ІЛ-6, лактат) слід додатково оцінювати рівень SLPI, підвищення якого до III–IV квартилю (1106–4488 нг/мл) асоціюється з високою частотою розвитку сепсису. Крім того, рівень в сироватці крові $SLPI \geq 970$ нг/мл свідчить про підвищений ризик органної дисфункції..

3. Тяжкий перебіг негоспітальної пневмонії у дітей потребує стратифікації ризику розвитку сепсису, що включає визначення рівня SLPI в сироватці крові, оскільки додавання цього показника підвищує діагностичну ефективність (AUC 0,707 проти 0,684).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Буряк, О.Г., Нечитайло, Ю.М. (2024). Показники варіабельності ритму серця в дітей з гострими бронхолегеневими захворюваннями. *Modern Pediatrics. Ukraine*, (3 (139)), 27-31. <https://doi.org/10.15574/SP.2024.139.27>
2. Вовчук, О.О. Клініко-біохімічні фенотипи сепсису у дітей з негоспітальною пневмонією, ідентифікованого за шкалою Фенікс. *Матеріали I Міжнародна науково-практична конференція - «Innovative approaches to solving scientific problems in education»*, Гамбург, Німеччина, 06-09 січня 2026, С. 140-142.
3. Вовчук, О.О. Співставлення лабораторних маркерів запалення при негоспітальній пневмонії у дітей. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025»*, Вінниця, 19 травня 2025, С. 1-2.
4. Вовчук, О.О. (2024). Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у дітей старше 5 років. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28 (3), 425-428.
5. Волошин, О., Марушко, Ю. В., & Савченко, І. (2024). Інтегрований аналіз імунологічних показників крові в дітей дошкільного віку з повторними респіраторними інфекціями. *Журнал «Медична наука України» (НМУ)*, 20(2), 96-105. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024.12>. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024.12>
6. Дігтяр, В.А., Галаган, А.А., Лук'яненко, Д.М. (2022). Значення ультразвукового дослідження в діагностиці плевральних ускладнень гострої деструктивної пневмонії в дітей. *Здоров'я дитини - Zdorov'e Rebenka*, 16(7), 484–486. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.7.2021.244580>
7. Дудник, В.М., Вовчук, О.О. (2025). Маркери активності інфекційно-запального процесу залежно від тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії. *Проблеми клінічної педіатрії*, 3(69), 73-78.

8. Дудник, В.М., Вовчук, О.О. (2025). Прогностична цінність високого рівня SLPI для раннього виявлення сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією. *Український журнал перинатології та педіатрії*, 2(102), 47-53.
9. Дудник, В.М., Вовчук, О.О. (2025). Сепсис у дітей із негоспітальною пневмонією: особливості клініко-лабораторного перебігу. *Сучасна педіатрія. Україна*, 2(146), 26-31. [https://doi.org/10.15574/SP.2025.2\(146\).2631](https://doi.org/10.15574/SP.2025.2(146).2631)
10. Дудник, В.М., Хромих К.В., Пасік В.Ю. (2021). Можливості прогнозування ураження гепатобіліарної системи у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(4), 584-588. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-12)
11. Марушко, Ю., Крамарьов, С., Виговська, О., Кривопустов, С., Хайтович, М., Чуриліна, А., Крючко, Т., & Писарєв, А. (2023). Сучасні аспекти оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей з постковідним синдромом, пневмонією та ожирінням. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (2), 18–23. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2023.282489>
12. Міністерство охорони здоров'я України, Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», & Асоціація педіатрів України. (2022). *Пневмонії у дітей: клінічна настанова, заснована на доказах*. URL: [https:// www.dec.gov.ua/mtd/home/](https://www.dec.gov.ua/mtd/home/)
13. Сміян, О., Тарамак, Л., Сміян, К., Васильєва, О., Лобода, А., Петрашенко, В., Мощич, О., Висоцький, І., Горбась, В., Манько, Ю., Голюк, К., & Алексахіна, Т. (2023). Сучасний погляд з України на етіологічні, патогенетичні та клініко-діагностичні аспекти позагоспітальної пневмонії у дітей. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 11(4), 360-374. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):360-374](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):360-374)
14. Стецун, О.О. Особливості системної запальної відповіді у дітей з пневмонією. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024»*, Вінниця, 17 травня 2024, С. 1.

15. Стецун, О.О. Роль секреторного інгібітора протеази лейкоцитів при запальних захворюваннях у дітей. *Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*, Вінниця, 21-22 квітня 2023, С. 628-629.

16. Стецун, О.О. Синдром системної запальної відповіді у дітей з негоспітальною пневмонією. *Матеріали XIX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2022»*, Вінниця, 7-9 квітня 2022, С. 445.

17. Усенко, Д. В., Белінська, А. А., & Слущка, М. Ю. (2023). Вплив високочастотної осциляції грудної клітки на динаміку клінічних симптомів позалікарняної пневмонії в дітей. *Одеський медичний журнал*, (2), 42-46. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-7>

18. Фещенко, Ю. І., Голубовська, О. А., Дзюблик, О. Я., Гаврисюк, В. К., Дзюблик, Я. О., & Ліскіна, І. В. (2021). Особливості ураження легень при COVID-

19. *Український пульмонологічний журнал*, 29(1), 5-14. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-14>

19. Чернишова, Л.І., & Чернишов, А.В. (2024). Вірусні пневмонії в дітей: сьогодення і майбутнє. *Modern Pediatrics. Ukraine*, (1 (137)), 6-13. <https://doi.org/10.15574/SP.2024.137.6>

20. Abdelaziz, T. A., Karam, N. A., Ismail, W. I., Askary, N. M. A., & Baz, E. G. (2024). Lactate dynamics in paediatric patients with severe sepsis: insights from a prospective cohort study. *BMC Pediatrics*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04809-9>

21. Afacan, B., Öztürk, V. Ö., Emingil, G., Köse, T., Mitsakakis, K., & Bostancı, N. (2022). Salivary secretory leukocyte protease inhibitor levels in patients with stage 3 grade C periodontitis: a comparative cross-sectional study. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24295-2>

22. Agakidou, E., Agakidis, C., Kontou, A., Chotas, W., & Sarafidis, K. (2022). Antimicrobial Peptides in Early-Life Host Defense, Perinatal Infections, and Necrotizing Enterocolitis—An Update [Review of *Antimicrobial Peptides in Early-Life*

Host Defense, Perinatal Infections, and Necrotizing Enterocolitis—An Update]. *Journal of Clinical Medicine*, 11(17), 5074. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/jcm11175074>

23. Ahuja, N., Mishra, A., Gupta, R., & Ray, S. (2023). Biomarkers in sepsis—looking for the Holy Grail or chasing a mirage! [Review of *Biomarkers in sepsis—looking for the Holy Grail or chasing a mirage!*]. *World Journal of Critical Care Medicine*, 12(4), 188. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v12.i4.188>

24. Alam, A., & Gupta, S. (2020). Lactate Measurements and Their Association With Mortality in Pediatric Severe Sepsis in India: Evidence That 6-Hour Level Performs Best. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36(4), 443. <https://doi.org/10.1177/0885066620903231>

25. Alamdaran, S. A., Dana, M. A., Hashemi, J., Morovatdar, N., & Sayedi, S. J. (2020). Clinical Value of Low Dose CT- Scan in Pediatric Chest Diseases: Adequacy Assessment. *International Journal of Pediatrics*, 8(2), 10845. <https://doi.org/10.22038/ijp.2019.14011>

26. Alexopoulou, E., Prountzos, S., Raissaki, M., Mazioti, A., Caro-Domínguez, P., Hirsch, W., Lovrenski, J., & Ciet, P. (2024). Imaging of Acute Complications of Community-Acquired Pneumonia in the Paediatric Population—From Chest Radiography to MRI [Review of *Imaging of Acute Complications of Community-Acquired Pneumonia in the Paediatric Population—From Chest Radiography to MRI*]. *Children*, 11(1), 122. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/children11010122>

27. Alsharif, S. M., Altaieb, T. T., Alabbad, Y. M., Alalyani, S. A., Alonizi, Z. H., Alghamdi, E. M., Bandar, W. S., Alkhodur, M. A., Alsharif, N. M., Mohamedsalih, A. A., Alsultan, K. M., & Alzamzami, A. (2024). Strategies for early identification and management of sepsis in children. *International Journal of Community Medicine and Public Health*, 11(9), 3677. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20242279>

28. Ari, M., Ari, H. F., & Cengiz, H. (2025). Advanced biomarkers for prognostic evaluation of pneumonia severity in pediatric intensive care: focus on novel

inflammatory and hematological ratios. *The Italian Journal of Pediatrics/Italian Journal of Pediatrics*, 51(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-025-01989-7>

29. Atreya, M. R., Bennett, T. D., Geva, A., Faustino, E. V. S., Rogerson, C., Lutfi, R., Cvijanovich, N. Z., Bigham, M. T., Nowak, J., Schwarz, A. J., Baines, T., Haileselassie, B., Thomas, N. J., Luo, Y., & Sanchez-Pinto, L. N. (2024). Biomarker Assessment of a High-Risk, Data-Driven Pediatric Sepsis Phenotype Characterized by Persistent Hypoxemia, Encephalopathy, and Shock. *Pediatric Critical Care Medicine*, 25(6), 512. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003499>

30. Atreya, M. R., Cvijanovich, N. Z., Fitzgerald, J. C., Weiss, S. L., Bigham, M. T., Jain, P., Schwarz, A. J., Lutfi, R., Nowak, J., Allen, G. L., Thomas, N. J., Grunwell, J. R., Baines, T., Quasney, M. W., Haileselassie, B., Alder, M. N., Goldstein, S. L., & Stanski, N. L. (2023). Prognostic and predictive value of endothelial dysfunction biomarkers in sepsis-associated acute kidney injury: risk-stratified analysis from a prospective observational cohort of pediatric septic shock. *Critical Care*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04554-y>

31. Attanasi, M., Papa, S. S., Porreca, A., Papa, G. F. S., Filippo, P. D., Piloni, F., Dodi, G., Sansone, F., Pillo, S. D., & Chiarelli, F. (2023). Use of lung ultrasound in school-aged children with wheezing. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.926252>

32. Babu, S., Sreedhar, R., Munaf, M., & Gadhinglajkar, S. (2023). Sepsis in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit: An Updated Review [Review of *Sepsis in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit: An Updated Review*]. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 37(6), 1000. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.02.011>

33. Bansal, M., & Gupta, D. (2021). Point-of-care Lung Ultrasound in Pediatric Pneumonia. *Pediatric Infectious Disease*, 3(1), 15. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10081-1267>

34. Bansal, P., Sharma, A. K., Kumar, R., Chanalia, P., & Gupta, B. (2023). *Chapter 1 Serine proteases: classification, catalytic mechanism, types, and industrial applications* (p. 1). <https://doi.org/10.1515/9783111325040-001>

35. Bashir, A., Khan, R., Thompson, S., & Caceres, M. (2022). A retrospective observational study of biomarker levels and severity assessment in pediatric community-acquired pneumonia. *Medicine*, 101(32). <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030010>
36. Baumann, P., Fuchs, A., Gotta, V., Ritz, N., Baer, G., Bonhoeffer, J., Buettcher, M., Heininger, U., Szinnai, G., & Bonhoeffer, J. (2022). The kinetic profiles of copeptin and mid regional proadrenomedullin (MR-proADM) in pediatric lower respiratory tract infections. *PLoS ONE*, 17(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264305>
37. Belu, A., Filip, N., Trandafir, L. M., Spoială, E.-L., Țarcă, E., Zamosteanu, D., Ghiga, G., Bernic, J., Jehac, A., & Cojocaru, E. (2025). Lactate, an Essential Metabolic Marker in the Diagnosis and Management of Pediatric Conditions [Review of *Lactate, an Essential Metabolic Marker in the Diagnosis and Management of Pediatric Conditions*]. *Diagnostics*, 15(7), 816. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15070816>
38. Bline, K., & Hall, M. W. (2021). Immune Function in Critically Ill Septic Children [Review of *Immune Function in Critically Ill Septic Children*]. *Pathogens*, 10(10), 1239. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101239>
39. Bode, C., Weis, S., Sauer, A., Wendel-Garcia, P. D., & David, S. (2023). Targeting the host response in sepsis: current approaches and future evidence [Review of *Targeting the host response in sepsis: current approaches and future evidence*]. *Critical Care*, 27(1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04762-6>
40. Bolat, A., Tekeli, A., & Şahin, H. Ö. (2023). Relationships between C-reactive protein, systemic immune inflammation index, and inflammatory markers related to hemograms in children diagnosed with acute otitis media. *Gulhane Medical Journal*, 65(1), 44. <https://doi.org/10.4274/gulhane.galenos.2022.20438>
41. Borgogna, T. R., & Voyich, J. M. (2022). Examining the Executioners, Influenza Associated Secondary Bacterial Pneumonia. In *Infectious diseases*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101666>

42. Bos, D., Zensen, S., Opitz, M., Haubold, J., Naßenstein, K., Kinner, S., Schweiger, B., Forsting, M., Wetter, A., & Guberina, N. (2022). Diagnostic reference levels for chest computed tomography in children as a function of patient size. *Pediatric Radiology*, 52(8), 1446. <https://doi.org/10.1007/s00247-022-05340-8>
43. Bottari, G., Taccone, F. S., Corrias, A., Irrera, M., Currao, P., Salvagno, M., Cecchetti, C., & Payen, D. (2025). Immunomodulation in Pediatric Sepsis: A Narrative Review [Review of *Immunomodulation in Pediatric Sepsis: A Narrative Review*]. *Journal of Clinical Medicine*, 14(9), 2983. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/jcm14092983>
44. Caeiro, X. E., Silva, G. V., & Godino, A. (2023). Sex Differences in Autonomic Blood Pressure Regulation: Sex Chromosome Complement and Hormonal Involvement. *Sexes*, 4(4), 536. <https://doi.org/10.3390/sexes4040035>
45. Camassuti, P. A. S., Johnston, C., Carvalho, W. B. de, Luglio, M., Araújo, O. R. de, & Morrow, B. (2024). Structured respiratory physiotherapy protocol for resolution of atelectasis in pediatric intensive care. *Clinics*, 79, 100494. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100494>
46. Cao, L., Ji, Z., Zhang, P., & Wang, J. (2023). Epidemiology and mortality predictors for severe childhood community-acquired pneumonia in ICUs: A retrospective observational study. *Frontiers in Pediatrics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1031423>
47. Carbone, F., Liberale, L., Preda, A., Schindler, T. H., & Montecucco, F. (2022). Septic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to the Clinical Setting [Review of *Septic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to the Clinical Setting*]. *Cells*, 11(18), 2833. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cells11182833>
48. Carrard, J., Bacher, S., Guignard, I. R., Knebel, J.-F., Alamo, L., Meuwly, J.-Y., Tenisch, E., Carrard, J., Bacher, S., Guignard, I. R., Knebel, J.-F., Alamo, L., Meuwly, J.-Y., & Tenisch, E. (2022). Necrotizing pneumonia in children: Chest computed tomography vs. lung ultrasound. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 898402. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.898402>

49. Carrol, E. D., Ranjit, S., Menon, K., Bennett, T. D., Sanchez-Pinto, L. N., Zimmerman, J. J., Souza, D. C. de, Sorce, L. R., Randolph, A. G., Ishimine, P., Oliveira, C. F. de, Lodha, R., Harmon, L., Watson, R. S., Schlapbach, L. J., Kissoon, N., & Argent, A. C. (2023). Operationalizing Appropriate Sepsis Definitions in Children Worldwide: Considerations for the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Pediatric Critical Care Medicine*, 24(6). <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003263>
50. Chalmers, J. D. (2024). Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1055/s-000000075>
51. Chandna, A., Koshiaris, C., Mahajan, R., Ahmad, R. A., Anh, D. T. V., Keang, S., Nguyen, P. N. T., Rattanaovong, S., Shams, K., Vannachone, S., Yosia, M., Waithira, N., Abdad, M. Y., Thaipadungpanit, J., Turner, P., Phúc, P. H., Mondal, D., Mayxay, M., Liem, B. T., ... Burza, S. (2025). Risk stratification of childhood infection using host markers of immune and endothelial activation: a multi-country prospective cohort study in Asia (Spot Sepsis). *bioRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*. <https://doi.org/10.1101/2025.02.03.25321543>
52. Chandna, A., Lubell, Y., Mwandigha, L., Tanunchai, P., Vinitorn, A., Richard-Greenblatt, M., Koshiaris, C., Limmathurotsakul, D., Nosten, F., Abdad, M. Y., Perera, R., Turner, C., & Turner, P. (2023). Defining the role of host biomarkers in the diagnosis and prognosis of the severity of childhood pneumonia: a prospective cohort study. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38731-4>
53. Chang, J. C. (2022). Molecular Pathogenesis of Endotheliopathy and Endotheliopathic Syndromes, Leading to Inflammation and Microthrombosis, and Various Hemostatic Clinical Phenotypes Based on “Two-Activation Theory of the Endothelium” and “Two-Path Unifying Theory” of Hemostasis [Review of *Molecular Pathogenesis of Endotheliopathy and Endotheliopathic Syndromes, Leading to Inflammation and Microthrombosis, and Various Hemostatic Clinical Phenotypes Based on “Two-Activation Theory of the Endothelium” and “Two-Path Unifying*

Theory” of Hemostasis]. *Medicina*, 58(9), 1311. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/medicina58091311>

54. Chemed, L. A., Solomon, D. Z., Taddese, H. D., & Hailemichael, H. (2024). Accuracy of Lung Ultrasound Compared to Chest Radiography for Diagnosing Pneumonia in Children: A Hospital-Based Cross-Sectional Study. *PubMed*, 34, 47. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v34i1.8s>

55. Chen, C. H., & Stockley, R. A. (2022). Targeting neutrophil serine proteinases in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Rare Disease and Orphan Drugs Journal*, 2(4), 15. <https://doi.org/10.20517/rdodj.2022.18>

56. Chen, L., Miao, C., Chen, Y., Han, X., Lin, Z., Ye, H., Wang, C., Zhang, H., Li, J., Tang, Q., Dong, Y., Bai, M., Zhu, Y., & Liu, G. (2021). Age-specific risk factors of severe pneumonia among pediatric patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *The Italian Journal of Pediatrics/Italian Journal of Pediatrics*, 47(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01042-3>

57. Chen, Q., Lin, L., Zhang, N., & Yang, Y. (2024). Adenovirus and Mycoplasma pneumoniae co-infection as a risk factor for severe community-acquired pneumonia in children. *Frontiers in Pediatrics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1337786>

58. Chiang, S. S., Graham, S. M., Schaaf, H. S., Marais, B. J., Sant’Anna, C. C., Sharma, S., Starke, J. R., Triasih, R., Achar, J., Amanullah, F., Armitage, L., Aurilio, R. B., Buck, W. C., Centis, R., Chabala, C., Cruz, A. T., Demers, A., Preez, K. du, Enimil, A., ... Migliori, G. B. (2023). Clinical standards for drug-susceptible TB in children and adolescents. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 27(8), 584. <https://doi.org/10.5588/ijtld.23.0085>

59. Ching, P. R., & Pedersen, L. (2025). Severe Pneumonia [Review of *Severe Pneumonia*]. *Medical Clinics of North America*, 109(3), 705. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2024.12.011>

60. Comprehensive Clinical and Pathophysiological Overview of Bacterial Pneumonia: Etiology, Diagnostic Approaches, and Implications for Nursing

Management in Pulmonary Infections. (2024). *Journal of Angiotherapy*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.25163/angiotherapy.8110309>

61. Costagliola, G., Spada, E., & Consolini, R. (2021). Age-related differences in the immune response could contribute to determine the spectrum of severity of COVID-19 [Review of *Age-related differences in the immune response could contribute to determine the spectrum of severity of COVID-19*]. *Immunity Inflammation and Disease*, 9(2), 331. Wiley. <https://doi.org/10.1002/iid3.404>

62. Daniel, M., Szymanik-Grzelak, H., Sierdziński, J., Podsiadły, E., Kowalewska-Młot, M., & Pańczyk-Tomaszewska, M. (2023). Epidemiology and Risk Factors of UTIs in Children—A Single-Center Observation. *Journal of Personalized Medicine*, 13(1), 138. <https://doi.org/10.3390/jpm13010138>

63. Darkwah, S., Kotey, F. C. N., Ahenkorah, J., Adutwum-Ofosu, K. K., & Donkor, E. S. (2024). Sepsis-Related Lung Injury and the Complication of Extrapulmonary Pneumococcal Pneumonia. *Diseases*, 12(4), 72. <https://doi.org/10.3390/diseases12040072>

64. Dauhan, A. C., Lubis, A. D., & Lubis, M. (2021). Vasoactive-inotropic Score for Early Detection and Mortality Prediction of Sepsis in Children. *The Indonesian Biomedical Journal*, 13(1), 34. <https://doi.org/10.18585/inabj.v13i1.1323>

65. Di, Y. P., Kuhn, J., & Mangoni, M. L. (2024). Lung antimicrobial proteins and peptides: From host defense to therapeutic strategies [Review of *Lung antimicrobial proteins and peptides: From host defense to therapeutic strategies*]. *Physiological Reviews*, 104(4), 1643. American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2023>

66. Duan, Y., Ou, Y., Li, J., Gan, X., & Cao, J. (2025). Serum cytokine levels in children with community-acquired pneumonia caused by different respiratory pathogens. *The Italian Journal of Pediatrics/Italian Journal of Pediatrics*, 51(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-02012-9>

67. Dumbuya, J. S., Li, S., Liang, L., & Zeng, Q. (2023). Paediatric sepsis-associated encephalopathy (SAE): a comprehensive review [Review of *Paediatric*

sepsis-associated encephalopathy (SAE): a comprehensive review]. *Molecular Medicine*, 29(1), 27. BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00621-w>

68. Eisenberg, M. A., & Balamuth, F. (2021). Pediatric sepsis screening in US hospitals [Review of *Pediatric sepsis screening in US hospitals*]. *Pediatric Research*, 91(2), 351. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01708-y>

69. Ekhuagere, O. A., Okonkwo, I., Batra, M., & Hedstrom, A. B. (2022). Respiratory distress syndrome management in resource limited settings—Current evidence and opportunities in 2022 [Review of *Respiratory distress syndrome management in resource limited settings—Current evidence and opportunities in 2022*]. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 961509. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.961509>

70. Émériaud, G., López-Fernández, Y. M., Iyer, N. P., Bembea, M. M., Agulnik, A., Barbaro, R. P., Baudin, F., Bhalla, A., Carvalho, W. B. de, Carroll, C. L., Cheifetz, I. M., Chisti, M. J., Cruces, P., Curley, M. A. Q., Dahmer, M. K., Dalton, H. J., Erickson, S., Essouri, S., Fernández, A., ... Khemani, R. G. (2023). Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatric Critical Care Medicine*, 24(2), 143. <https://doi.org/10.1097/pcc.00000000000003147>

71. Esposito, S., Mucci, B., Alfieri, E., Tinella, A., & Principi, N. (2025). Advances and Challenges in Pediatric Sepsis Diagnosis: Integrating Early Warning Scores and Biomarkers for Improved Prognosis [Review of *Advances and Challenges in Pediatric Sepsis Diagnosis: Integrating Early Warning Scores and Biomarkers for Improved Prognosis*]. *Biomolecules*, 15(1), 123. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/biom15010123>

72. Eun, S., Kim, H., Kim, H. Y., Lee, M., Bae, G. E., Kim, H., Koo, C. M., Kim, M. K., & Yoon, S. H. (2021). Age-adjusted quick Sequential Organ Failure Assessment score for predicting mortality and disease severity in children with infection: a systematic review and meta-analysis [Review of *Age-adjusted quick Sequential Organ Failure Assessment score for predicting mortality and disease*

severity in children with infection: a systematic review and meta-analysis]. *Scientific Reports*, 11(1), 21699. Nature Portfolio. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01271-w>

73. Farida, H., Triasih, R., Lokida, D., Mardian, Y., Salim, G., Wulan, W. N., Butar-butur, D. P., Sari, R. A., Budiman, A., Hayuningsih, C., Anam, M. S., Dipayana, S., Mujahidah, M., Setyati, A., Aman, A. T., Naysilla, A. M., Lukman, N., Diana, A., Karyana, M., ... Lau, C. (2023). Epidemiologic, clinical, and serum markers may improve discrimination between bacterial and viral etiologies of childhood pneumonia. *Frontiers in Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1140100>

74. Ferguson, T. E. G., Reihill, J. A., Martin, S. L., Walker, B., Ferguson, T. E. G., Reihill, J. A., Martin, S. L., & Walker, B. (2022). Novel inhibitors and activity-based probes targeting serine proteases. *Frontiers in Chemistry*, 10, 1006618. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1006618>

75. Fernández-Sarmiento, J., Shrestha, R., Sanchez-Pinto, L. N., Nadkarni, V., Jabornisky, R., & Kisson, N. (2025). The Resuscitation, Equilibrium and De-escalation (RED) strategy: a phased, personalized hemodynamic support in children with sepsis [Review of *The Resuscitation, Equilibrium and De-escalation (RED) strategy: a phased, personalized hemodynamic support in children with sepsis*]. *Frontiers in Pediatrics*, 13, 1530984. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1530984>

76. Feuer, D. S., Handberg, E., Mehrad, B., Wei, J., Merz, C. N. B., Pepine, C. J., & Keeley, E. C. (2022). Microvascular Dysfunction as a Systemic Disease: A Review of the Evidence [Review of *Microvascular Dysfunction as a Systemic Disease: A Review of the Evidence*]. *The American Journal of Medicine*, 135(9), 1059. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.04.006>

77. Field, E. L., Tam, W., Moore, N., & McEntee, M. F. (2023). Efficacy of Artificial Intelligence in the Categorisation of Paediatric Pneumonia on Chest Radiographs: A Systematic Review [Review of *Efficacy of Artificial Intelligence in the Categorisation of Paediatric Pneumonia on Chest Radiographs: A Systematic Review*]. *Children*, 10(3), 576. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/children10030576>

78. Fiorito, I., Gori, G., Perrone, T., Mascolo, A., Caimmi, S., Palumbo, I., Silvestri, A. D., Delliponti, M., Sabatino, A. D., Marseglia, G. L., Fiorito, I., Gori, G., Perrone, T., Mascolo, A., Caimmi, S., Palumbo, I., Silvestri, A. D., Delliponti, M., Sabatino, A. D., & Marseglia, G. L. (2022). ECHOPAEDIA: Echography in Paediatric Patients in the Age of Coronavirus Disease 2019: Utility of Lung Ultrasound and Chest X-Ray in Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Frontiers in Pediatrics*, *10*, 813874. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.813874>
79. Fisler, G., Brewer, M. R., Yaipen, O., Deutschman, C. S., & Taylor, M. (2025). Age influences the circulating immune profile in pediatric sepsis. *Frontiers in Immunology*, *16*, 1527142. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1527142>
80. Florin, T. A., Ambroggio, L., Lorenz, D., Kachelmeyer, A., Ruddy, R. M., Kuppermann, N., & Shah, S. S. (2020). Development and Internal Validation of a Prediction Model to Risk Stratify Children With Suspected Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, *73*(9). <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1690>
81. Gathers, C.-A., Yehya, N., Reddy, A., Magee, P., Denny, V., Mayeda, M. R., O'Halloran, A., Mehta, S., Wanamaker, S., Fowler, J., & Keim, G. (2025). Geography and age drive racial and ethnic disparities in hospital mortality for paediatric community-acquired pneumonia in the United States: a retrospective population based cohort study of hospitalized patients. *The Lancet Regional Health - Americas*, *42*, 101001. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101001>
82. Ginsburg, A. S., Nisar, M. I., Madrid, L., Lenahan, J. L., Balouch, B., Vitorino, P., Hwang, J., Lamorte, A., Kanth, N., Bila, R., Valente, M., Varo, R., May, S., Bassat, Q., Jehan, F., & Volpicelli, G. (2021). Serial lung ultrasounds in pediatric pneumonia in Mozambique and Pakistan. *Scientific Reports*, *11*(1), 6262. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85485-y>
83. Giustozzi, M., Ehrlander, H., Bongiovanni, D., Borovac, J. A., Guerreiro, R., Gąsecka, A., Papakonstantinou, P. E., & Parker, W. A. (2021). Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment [Review of

Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment]. *Blood Reviews*, 50, 100864. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100864>

84. Goldstein, B., Giroir, B., Randolph, A., & International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (2005). International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 6(1), 2–8. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>

85. Gong, X., Weng, B., Zhang, X., Yan, C., & Cai, C. (2022). The molecular basis of brain injury in preterm infants with sepsis - associated encephalopathy. *BMC Pediatrics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03372-5>

86. Guitart, C., Bobillo-Pérez, S., Rodríguez-Fanjul, J., Carrasco, J. L., Brotons, P., López-Ramos, M. G., Lasaosa, F. J. C., Balaguer, M., & Jordán, I. (2024). Lung ultrasound and procalcitonin, improving antibiotic management and avoiding radiation exposure in pediatric critical patients with bacterial pneumonia: a randomized clinical trial. *European Journal of Medical Research*, 29(1). <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01712-y>

87. Guitart, C., Esteban, E., Becerra, J. E. G., Rodríguez-Fanjul, J., Lasaosa, F. J. C., Balaguer, M., & Jordán, I. (2021). A training plan to implement lung ultrasound for diagnosing pneumonia in children. *Pediatric Research*, 92(4), 1115. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01928-2>

88. Gupta, R., Nallasamy, K., Williams, V., Saxena, A. K., & Jayashree, M. (2021). Prescription practice and clinical utility of chest radiographs in a pediatric intensive care unit: a prospective observational study. *BMC Medical Imaging*, 21(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12880-021-00576-6>

89. Hadzhieva-Hristova, A., Krumova, D., Stoeva, T., Georgieva, R., & Iotova, V. (2025). Assessment of Phoenix Sepsis Score, pSOFa, PELOD-2, and PRISM III in Pediatric Intensive Care. *Children*, 12(3), 262. <https://doi.org/10.3390/children12030262>

90. Han, C., Fang, Y., Dong, L., Lei, M., Hou, M., Wang, L., Guo, W., & Cai, C. (2025). A clinical prediction model for rapidly differentiating pulmonary tuberculosis from community acquired pneumonia in children. *The Italian Journal of Pediatrics/Italian Journal of Pediatrics*, 51(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-025-02118-0>
91. Hawkes, M., Leligdowicz, A., Batte, A., Situma, G., Zhong, K., Namasopo, S., Opoka, R. O., Kain, K. C., & Conroy, A. L. (2022). Pathophysiology of Acute Kidney Injury in Malaria and Non-Malarial Febrile Illness: A Prospective Cohort Study. *Pathogens*, 11(4), 436. <https://doi.org/10.3390/pathogens11040436>
92. Hayashi, K., & Matsui, H. (2022). Case Report: Novel Monitoring for Anaerobic Conditions Detected by Respiratory Quotient in a Critically Ill Pediatric Patient. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.874969>
93. Hodosh, E. M., Shcherban, M. G., & Bezrodna, A. I. (2022). The role of clinical models in understanding the etiology of pneumonia. *EMERGENCY MEDICINE*, 18(8), 43. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1543>
94. Horton, K. L., Wing, P. A. C., Jackson, C. L., McCormick, C. J., Carroll, M. P., & Lucas, J. S. (2025). Interplay between respiratory viruses and cilia in the airways [Review of *Interplay between respiratory viruses and cilia in the airways*]. *European Respiratory Review*, 34(175), 240224. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/16000617.0224-2024>
95. Hotchkiss, R. S., Moldawer, L. L., & Schlapbach, L. J. (2023). The pediatric immune system in sepsis and septic shock. *Nature Reviews Immunology*.
96. Huang, C., Zhang, J., Zhang, C., Zhang, P., & Mo, L. (2023). Heparin-Binding Protein in Bronchoalveolar Lavage Fluid as a Biomarker for Discriminating Severe Bacterial and Viral Pneumonia in Critically Ill Children. *Mediators of Inflammation*, 2023, 1. <https://doi.org/10.1155/2023/6123911>
97. Huang, J., Yuan, L., Zhuo, Z., Li, M., & Wu, X. (2023). The risk factors involved in airway mucus plug in children with ADV Pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02756-2>

98. Huang, W., Matifoll, J. A., Lord, D., & Haggie, S. (2024). A review of imaging in the diagnosis and management of complicated paediatric pneumonia [Review of *A review of imaging in the diagnosis and management of complicated paediatric pneumonia*]. *Paediatric Respiratory Reviews*, 54, 12. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2024.12.001>
99. İncir, S. (2020). The Role of Immature Granulocytes and Inflammatory Hemogram Indices in the Inflammation. *International Journal of Medical Biochemistry/International Journal of Medical Biochemistry* : <https://doi.org/10.14744/ijmb.2020.02986>
100. Islam, S., Akand, A. R., Nova, T. T., Lehmann, C., & Chisti, M. J. (2021). Sensitivity Patterns of Bacterial Pathogens Isolated from Blood Cultures of Under-Five Children with Pneumonia and Clinical Sepsis. *Life*, 11(5), 450. <https://doi.org/10.3390/life11050450>
101. Jaiswal, P., Dewan, P., Gomber, S., Banerjee, B. D., Kotru, M., Malhotra, R. K., & Tyagi, V. (2020). Early lactate measurements for predicting in-hospital mortality in paediatric sepsis. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 56(10), 1570. <https://doi.org/10.1111/jpc.15028>
102. Jarczak, D., Kluge, S., & Nierhaus, A. (2021). Sepsis–Pathophysiology and Therapeutic Concepts [Review of *Sepsis–Pathophysiology and Therapeutic Concepts*]. *Frontiers in Medicine*, 8. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>
103. Jariyasakoolroj, T., Chattipakorn, S. C., & Chattipakorn, N. (2024). Potential biomarkers used for risk estimation of pediatric sepsis-associated organ dysfunction and immune dysregulation [Review of *Potential biomarkers used for risk estimation of pediatric sepsis-associated organ dysfunction and immune dysregulation*]. *Pediatric Research*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03289-y>
104. Javorka, K., Hašková, K., Czippelová, B., Zibolen, M., & Javorka, M. (2021). Blood Pressure Variability and Baroreflex Sensitivity in Premature Newborns–

An Effect of Postconceptional and Gestational Age. *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.653573>

105. Joolay, Y., Raban, S., Wyk, J. van, & Omar, F. (2023). The Role of C-Reactive Protein and Implications to the Neonatal Intensive Care Unit. In *Biomarkers in disease* (p. 133). Springer Nature (Netherlands). https://doi.org/10.1007/978-3-031-07395-3_9

106. Jordan, J., Nguyen, C., Fletcher, L., & Garbern, S. C. (2024). Clinical prognostic models in children with sepsis in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis [Review of *Clinical prognostic models in children with sepsis in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis*]. *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1463986. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1463986>

107. Karim, R., Afridi, J. K., Lala, G.-, Yar, S. R., Zaman, M. B., & Afridi, B. K. (2023). Clinical Findings and Radiological Evaluation of WHO-Defined Severe Pneumonia Among Hospitalized Children. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.33804>

108. Karki, R., & Kanneganti, T. (2021). The ‘cytokine storm’: molecular mechanisms and therapeutic prospects [Review of *The ‘cytokine storm’: molecular mechanisms and therapeutic prospects*]. *Trends in Immunology*, 42(8), 681. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.06.001>

109. Kazi, S., Hernstadt, H., Abo, Y., Graham, H., Palmer, M., & Graham, H. (2022). The utility of chest x-ray and lung ultrasound in the management of infants and children presenting with severe pneumonia in low-and middle-income countries: A pragmatic scoping review. *Journal of Global Health*, 12, 10013. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.10013>

110. Kevat, P. M., Morpeth, M., Graham, H., & Gray, A. (2022). A systematic review of the clinical features of pneumonia in children aged 5-9 years: Implications for guidelines and research [Review of *A systematic review of the clinical features of pneumonia in children aged 5-9 years: Implications for guidelines and research*].

Journal of Global Health, 12. Edinburgh University Global Health Society.
<https://doi.org/10.7189/jogh.12.10002>

111. Khomenko, V., Iemets, O., Volosovets, O., Kryvopustov, S., & Mozyrska, O. (2023). Etiological spectrum of pneumonia in children in Kyiv, Ukraine. *CHILD`S HEALTH*, 18(2), 73–79. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1565>

112. Kifle, M. M., Yadeta, T. A., Debella, A., & Mussa, I. (2023). Determinants of pneumonia among under-five children at Hiwot Fana specialized hospital, Eastern Ethiopia: unmatched case-control study. *BMC Pulmonary Medicine*, 23(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02593-3>

113. Köktürk, N., Khodayari, N., Lascano, J., Riley, E. L., & Brantly, M. (2023). Lung Inflammation in alpha-1-antitrypsin deficient individuals with normal lung function. *Respiratory Research*, 24(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02343-3>

114. Korkmaz, F. T., & Traber, K. (2023). Innate immune responses in pneumonia [Review of *Innate immune responses in pneumonia*]. *Pneumonia*, 15(1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s41479-023-00106-8>

115. Kumar, V. (2020). Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury [Review of *Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury*]. *Frontiers in Immunology*, 11. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01722>

116. Kwiatkowska, R., Chatzilena, A., King, J., Clout, M., McGuinness, S., Maskell, N., Oliver, J., Challen, R., Hickman, M., Finn, A., Hyams, C., Danon, L., Morley, A., Langdon, A., Turner, A., Mattocks, A., Osborne, B., Grimes, C., Mitchell, C., ... Szasz-Benczur, Z. (2024). Syndromic case definitions for lower respiratory tract infection (LRTI) are less sensitive in older age: an analysis of symptoms among hospitalised adults. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 568. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09425-7>

117. Lamprea, S., Fernández-Sarmiento, J., Barrera, S., Mora, A., Fernández-Sarta, J. P., & Acevedo, L. (2022). Capillary refill time in sepsis: A useful and easily accessible tool for evaluating perfusion in children [Review of *Capillary refill time in sepsis: A useful and easily accessible tool for evaluating perfusion in children*]. *Frontiers in Pediatrics*, 10. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1035567>
118. Lee, E., Yen, C.-W., Hsieh, M., Lin, J., Chan, O., Su, Y.-T., Mu, C.-T., Wu, H., & Hsia, S. (2023). Diastolic blood pressure impact on pediatric refractory septic shock outcomes. *Pediatrics & Neonatology*, 65(3), 222. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2023.02.010>
119. Leghrouz, B., & Kaddourah, A. (2021). Impact of Acute Kidney Injury on Critically Ill Children and Neonates [Review of *Impact of Acute Kidney Injury on Critically Ill Children and Neonates*]. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 635631. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.635631>
120. Leonard, S., Guertin, H., Odoardi, N., Miller, M. R., Patel, M. A., Daley, M., Cepinskas, G., & Fraser, D. D. (2024). Pediatric sepsis inflammatory blood biomarkers that correlate with clinical variables and severity of illness scores. *Journal of Inflammation*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00379-w>
121. Li, J., Wang, Y., Zhao, W., Yang, T., Zhang, Q., Yang, H., Li, X., & Tong, Z. (2024). Multi-omics analysis reveals overactive inflammation and dysregulated metabolism in severe community-acquired pneumonia patients. *Respiratory Research*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02669-6>
122. Li, L., Zhang, H., Hu, J., Lu, Y., Zhao, X., Sa, R., Yao, Y., Bao, L., Cao, J., Li, M. D., Zeng, H., & Wang, L. (2024). Analysis of Pathogen Detection Data in 898 Pediatric Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. *International Journal of Biology and Life Sciences*, 7(1), 22. <https://doi.org/10.54097/2rgcnh23>
123. Lier, H., & Friès, D. (2021). Emergency Blood Transfusion for Trauma and Perioperative Resuscitation: Standard of Care [Review of *Emergency Blood Transfusion for Trauma and Perioperative Resuscitation: Standard of Care*].

Transfusion Medicine and Hemotherapy, 48(6), 366. Karger Publishers.
<https://doi.org/10.1159/000519696>

124. Liu, J., Yan, H., & Li, Y. (2021). Hyperlactatemia associated with diabetic ketoacidosis in pediatric intensive care unit. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1).
<https://doi.org/10.1186/s12902-021-00776-9>

125. Liu, L., Wu, L., Chen, Y., Deng, R., Hu, Y., Tu, Y., & Fang, B. (2025). Clinical management of sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: current evidence and future directions [Review of *Clinical management of sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: current evidence and future directions*]. *Frontiers in Medicine*, 12. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1531275>

126. Luo, Y., Wu, R., Wu, W., Zhao, D., Jiang, Y., & Gu, H. (2025). Differences in pulmonary microbiota of severe community-acquired pneumonia with different pathogenic microorganisms in children. *BMC Pediatrics*, 25(1).
<https://doi.org/10.1186/s12887-025-05819-x>

127. Malmgren, A., Orfanos, I., Smedbäck, J., & Biswanger, K. (2025). The Swedish Society of Paediatric Infectious Diseases' 2025 Recommendations for the Initial Management of Suspected Paediatric Sepsis With or Without Shock [Review of *The Swedish Society of Paediatric Infectious Diseases' 2025 Recommendations for the Initial Management of Suspected Paediatric Sepsis With or Without Shock*]. *Acta Paediatrica*, 114(11), 2811. Wiley. <https://doi.org/10.1111/apa.70247>

128. Maneta, E., Aivalioti, E., Tual-Chalot, S., Veseli, B. E., Gatsiou, A., Stamatelopoulos, K., & Stellos, K. (2023). Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis [Review of *Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis*]. *Frontiers in Immunology*, 14. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144229>

129. Mardian, Y., Naysilla, A. M., Lokida, D., Farida, H., Aman, A. T., Karyana, M., Lukman, N., Kosasih, H., Kline, A., & Lau, C. (2021). Approach to Identifying Causative Pathogens of Community-Acquired Pneumonia in Children Using Culture, Molecular, and Serology Tests. *Frontiers in Pediatrics*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fped.2021.629318>

130. Martín-Loeches, I., Singer, M., & Léone, M. (2024). Sepsis: key insights, future directions, and immediate goals. A review and expert opinion [Review of *Sepsis: key insights, future directions, and immediate goals. A review and expert opinion*]. *Intensive Care Medicine*, 50(12), 2043. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07694-z>
131. Marushko, Y. V., & Khomych, O. V. (2023). Sensitivity and specificity of the method of acoustic diagnosis of pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona. *CHILDS HEALTH*, 18(4), 262-266. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1597>
132. Marzuillo, P., Pezzella, V., Guarino, S., Sessa, A. D., Baldascino, M., Polito, C., Giudice, E. M. del, & Nunziata, F. (2021). Acute kidney injury in children hospitalized for community acquired pneumonia. *Pediatric Nephrology*, 36(9), 2883. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05022-x>
133. Mazzuca, C., Vitiello, L., Travaglini, S., Maurizi, F., Finamore, P., Santangelo, S., Rigon, A., Vadacca, M., Angeletti, S., & Scarlata, S. (2024). Immunological and homeostatic pathways of alpha -1 antitrypsin: a new therapeutic potential [Review of *Immunological and homeostatic pathways of alpha -1 antitrypsin: a new therapeutic potential*]. *Frontiers in Immunology*, 15. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1443297>
134. McCafferty, C., Cai, T., Borgel, D., Lasne, D., Renolleau, S., Vedrenne-Cloquet, M., Bonnet, D., Wu, J., Zaw, T., Bhatnagar, A., Song, X., Helm, S. V. D., Letunica, N., Attard, C., Karlaftis, V., Praporski, S., Ignjatović, V., & Monagle, P. (2022). Pathophysiological pathway differences in children who present with COVID-19 ARDS compared to COVID -19 induced MIS-C. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29951-9>
135. McKelvey, M. C., Brown, R., Ryan, S., Mall, M., Weldon, S., & Taggart, C. C. (2021). Proteases, Mucus, and Mucosal Immunity in Chronic Lung Disease [Review of *Proteases, Mucus, and Mucosal Immunity in Chronic Lung Disease*]. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 5018. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/ijms22095018>

136. McMullan, R. R., McAuley, D. F., O’Kane, C. M., & Silversides, J. A. (2024). Vascular leak in sepsis: physiological basis and potential therapeutic advances. *Critical Care*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04875-6>
137. Menon, K., Schlapbach, L. J., Akech, S., Argent, A. C., Biban, P., Carrol, E. D., Chiotos, K., Chisti, M. J., Evans, I., Inwald, D., Ishimine, P., Kissoon, N., Lodha, R., Nadel, S., Oliveira, C. F. de, Peters, M., Sadeghirad, B., Scott, H. F., Souza, D. C. de, ... Sorce, L. R. (2021). Criteria for Pediatric Sepsis—A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce* [Review of *Criteria for Pediatric Sepsis—A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce**]. *Critical Care Medicine*, 50(1), 21. Lippincott Williams & Wilkins. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005294>
138. Menon, K., Schlapbach, L. J., Akech, S., Argent, A. C., Chiotos, K., Chisti, M. J., Hamid, J. S., Ishimine, P., Kissoon, N., Lodha, R., Oliveira, C. F. de, Peters, M., Tissi res, P., Watson, R. S., Wiens, M. O., Wynn, J. L., & Sorce, L. R. (2020). Pediatric Sepsis Definition—A Systematic Review Protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce [Review of *Pediatric Sepsis Definition—A Systematic Review Protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce*]. *Critical Care Explorations*, 2(6). Wolters Kluwer. <https://doi.org/10.1097/cce.000000000000123>
139. Miranda, M., & Nadel, S. (2023a). Septic shock: early rapid recognition and ongoing management. *Paediatrics and Child Health*, 33(5), 134. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2023.02.003>
140. Miranda, M., & Nadel, S. (2023b). Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations [Review of *Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations*]. *Current Pediatrics Reports*, 11(2), 29. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s40124-023-00286-3>
141. Mithal, L. B., Arshad, M., Swigart, L., Khanolkar, A., Ahmed, A., & Coates, B. M. (2021). Mechanisms and modulation of sepsis-induced immune dysfunction in children [Review of *Mechanisms and modulation of sepsis-induced*

immune dysfunction in children]. *Pediatric Research*, 91(2), 447. Springer Nature.
<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01879-8>

142. Miura, S., Michihata, N., Hashimoto, Y., Matsui, H., Fushimi, K., & Yasunaga, H. (2023). Descriptive statistics and risk factor analysis of children with community-acquired septic shock. *Journal of Intensive Care*, 11(1).
<https://doi.org/10.1186/s40560-023-00652-9>

143. Mohamed, N. A. E., & Youness, E. R. (2021). Clinical Role of Serum Lactate Dehydrogenase Assessment in Critically Ill Pediatric Patients with Sepsis. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 14(4), 1941. <https://doi.org/10.13005/bpj/2292>

144. Mollendorf, C. von, Berger, D., Gwee, A., Duke, T., Graham, H., Russell, F. M., & Mulholland, K. (2022). Aetiology of childhood pneumonia in low- and middle-income countries in the era of vaccination: a systematic review [Review of *Aetiology of childhood pneumonia in low- and middle-income countries in the era of vaccination: a systematic review*]. *Journal of Global Health*, 12. Edinburgh University Global Health Society. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.10009>

145. Monteiro, S., Tavares, T., Salazar, L., Coelho, F., Carvalho, J., Barbosa, T., Reis, M. G., Morais, L., Ramos, A., Ferreira-Magalhães, M., Monteiro, S., Tavares, T., Salazar, L., Coelho, F., Carvalho, J., Barbosa, T., Reis, M. G., Morais, L., Ramos, A., & Ferreira-Magalhães, M. (2024). Diagnostic accuracy of pocket-size lung ultrasound for etiological definition of pneumonia and surveillance of complications in children hospitalized: a prospective diagnostic cohort study. *International Journal of Clinical Trials*, 11(2), 140. <https://doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20240965>

146. Muljono, M. P., Halim, G., Heriyanto, R. S., Meliani, F., Budiputri, C. L., Vanessa, M. G., Andraina, Juliansen, A., & Octavius, G. S. (2022). Factors associated with severe childhood community-acquired pneumonia: a retrospective study from two hospitals. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 70(1).
<https://doi.org/10.1186/s43054-022-00123-0>

147. Navarro, H. I., Daly, A. E., Rodriguez, B. N., Wu, S. Z., Ngo, K. A., Fraser, A., Schiffman, A., Liu, Y., Smale, S. T., Chia, D. J., & Hoffmann, A. (2025). NF-κB RelB suppresses the inflammatory gene expression programs of dendritic cells

by competing with RelA for binding to target gene promoters. *Cell Discovery*, 11(1), 13. <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00767-9>

148. Neuman, E. N., Lipsett, S. C., Hirsch, A. W., Geanacopoulos, A. T., Monuteaux, M. C., & Neuman, M. I. (2025). Pneumonia Among Children Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Pediatric Emergency Care*. <https://doi.org/10.1097/pec.0000000000003472>

149. Nunez, N., Réot, L., & Menu, E. (2021). Neonatal Immune System Ontogeny: The Role of Maternal Microbiota and Associated Factors. How Might the Non-Human Primate Model Enlighten the Path? [Review of *Neonatal Immune System Ontogeny: The Role of Maternal Microbiota and Associated Factors. How Might the Non-Human Primate Model Enlighten the Path?*]. *Vaccines*, 9(6), 584. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060584>

150. Nikonov, V. V., Kursov, S.V., Biletskyi, O. V., Feskov, O. E., & Skoroplit, S. M. (2022). Problems of thoracic trauma: pulmonary contusion. *EMERGENCY MEDICINE*, 18(8), 32. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1541>

151. Oriano, M., Amati, F., Gramegna, A., Soyza, A. D., Mantero, M., Sibila, O., Chotirmall, S. H., Voza, A., Marchisio, P., Blasi, F., & Aliberti, S. (2021). Protease–Antiprotease Imbalance in Bronchiectasis [Review of *Protease–Antiprotease Imbalance in Bronchiectasis*]. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5996. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/ijms22115996>

152. Pande, C. K., Smith, M. B., Soranno, D. E., Gist, K. M., Fuhrman, D. Y., Dolan, K., Conroy, A. L., & Akcan-Arikan, A. (2022). The Neglected Price of Pediatric Acute Kidney Injury: Non-renal Implications [Review of *The Neglected Price of Pediatric Acute Kidney Injury: Non-renal Implications*]. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 893993. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.893993>

153. Panetti, B., Bucci, I., Ludovico, A. D., Pellegrino, G. M., Filippo, P. D., Pillo, S. D., Chiarelli, F., Attanasi, M., & Papa, G. F. S. (2024). Acute Respiratory

Failure in Children: A Clinical Update on Diagnosis [Review of *Acute Respiratory Failure in Children: A Clinical Update on Diagnosis*]. *Children*, 11(10), 1232.

Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

<https://doi.org/10.3390/children11101232>

154. Parmar, A., Dhamsaniya, D., Chaudhari, M., & Vyas, B. (2025). Study of risk factors associated with childhood pneumonia in children admitted in tertiary care hospital. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 12(3), 362.

<https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20250396>

155. Pellegrin, M. C., Penco, A., Amadio, L., Naviglio, S., Leo, L. D., Radillo, O., Biolo, G., Fiotti, N., Mearelli, F., Rabusin, M., Barbi, E., & Monasta, L. (2022). Candidate Biomarkers for the Detection of Serious Infections in Children: A Prospective Clinical Study. *Children*, 9(5), 682.

<https://doi.org/10.3390/children9050682>

156. Pengpan, T., Rattanaungruangchai, N., Dechjaithat, J., Panthim, P., Siricharuwong, P., & Prapan, A. (2022). Optimization of Image Quality and Organ Absorbed Dose for Pediatric Chest X-Ray Examination: In-House Developed Chest Phantom Study. *Radiology Research and Practice*, 2022, 1.

<https://doi.org/10.1155/2022/3482458>

157. Pérez-Guerrero, P., Illanes-Álvarez, F., Márquez-Ruiz, D., Campaña-Gómez, I., Cuesta-Sancho, S., Márquez-Coello, M., & González, J. A. G. (2022). Implication of Neutrophils Extracellular Traps in the Pathogenesis of SARS-CoV-2 pneumonia. *Biomedicines*, 10(10), 2638.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines10102638>

158. Perry-Eaddy, M. A., Faig, W., Curley, M. A. Q., & Weiss, S. L. (2025). Association of inflammatory biomarkers with new functional morbidity at hospital discharge in children who survive severe sepsis. *Frontiers in Pediatrics*, 13, 1519246.

<https://doi.org/10.3389/fped.2025.1519246>

159. Pieren, D. K. J., Boer, M. C., & Wit, J. de. (2022). The adaptive immune system in early life: The shift makes it count [Review of *The adaptive immune system*

in early life: The shift makes it count]. *Frontiers in Immunology*, 13. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1031924>

160. Pinto, V., Guffey, D., Loftis, L. L., Bembea, M. M., Spinella, P. C., & Hanson, S. J. (2021). Evaluation of Severity of Illness Scores in the Pediatric ECMO Population. *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.698120>

161. Póvoa, P., Coelho, L., Dal-Pizzol, F., Ferrer, R., Huttner, A., Morris, A. C., Nobre, V., Ramírez, P., Rouzé, A., Salluh, J. I., Singer, M., Sweeney, D. A., Torres, A., Waterer, G., & Kalil, A. C. (2023). How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians [Review of *How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians*]. *Intensive Care Medicine*, 49(2), 142. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06956-y>

162. Profir, I., Popescu, C.-M., & Nechita, A. (2025). Fatal Influenza B–MRSA Coinfection in a Healthy Adolescent: Necrotizing Pneumonia, Cytokine Storm, and Multi-Organ Failure. *Children*, 12(6), 766. <https://doi.org/10.3390/children12060766>

163. Průcha, M., & Záhorec, R. (2024). Diagnosis of sepsis: which clinical and laboratory biomarkers are useful? [Review of *Diagnosis of sepsis: which clinical and laboratory biomarkers are useful?*]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. Medycyna Praktyczna*. <https://doi.org/10.20452/pamw.16878>

164. Pudjiadi, A. H., Saidah, F., & Alatas, F. S. (2021). Correlation between syndecan-1 level and PELOD-2 score and mortality in pediatric sepsis. *Critical Care Science*, 33(4). <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20210083>

165. Qin, Y., Bohn, R. I. C., Sriram, A., Kernan, K. F., Carcillo, J. A., Kim, S., & Park, H. J. (2023). Refining empiric subgroups of pediatric sepsis using machine-learning techniques on observational data [Review of *Refining empiric subgroups of pediatric sepsis using machine-learning techniques on observational data*]. *Frontiers in Pediatrics*, 11. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1035576>

166. Radočaj, P., & Martinović, G. (2025). Interpretable Deep Learning for Pediatric Pneumonia Diagnosis Through Multi-Phase Feature Learning and Activation Patterns. *Electronics*, 14(9), 1899. <https://doi.org/10.3390/electronics14091899>

167. Rampengan, N. H., Joey, G., Kurniawan, F., Manoppo, J. I. Ch., & Runtunuwu, A. L. (2021). The Platelet-to-lymphocyte ratio, PELOD-2 score, and mortality rate in pediatric sepsis. *Paediatrica Indonesiana*, 61(4), 186. <https://doi.org/10.14238/pi61.4.2021.186-91>
168. Rashad, M., Ismail, Y., Sobeih, A. A., & Aziz, O. (2021). Procalcitonin, C-reactive Protein and White Blood Cells Count in Children With Community Acquired Pneumonia. *Benha Medical Journal*, 0. <https://doi.org/10.21608/bmfj.2021.142187>
169. Ratageri, V. H., Panigatti, P., Mukherjee, A., Das, R. R., Goyal, J. P., Bhat, J. I., Vyas, B., Lodha, R., Singhal, D., Kumar, P., Singh, K., Mahapatro, S., Charoo, B. A., Kabra, S. K., & Jat, K. R. (2022). Role of procalcitonin in diagnosis of community acquired pneumonia in Children. *BMC Pediatrics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03286-2>
170. Rautiainen, L., Cirko, A., Pavāre, J., Grope, I., Gersone, G., Tretjakovs, P., & Gardovska, D. (2022). Biomarker combinations in predicting sepsis in hospitalized children with fever. *BMC Pediatrics*, 22(1), 272. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03285-3>
171. Recher, M., Leteurtre, S., Canon, V., Baudelet, J. B., Lockhart-Bouron, M., & Hubert, H. (2022). Severity of illness and organ dysfunction scoring systems in pediatric critical care: The impacts on clinician's practices and the future [Review of *Severity of illness and organ dysfunction scoring systems in pediatric critical care: The impacts on clinician's practices and the future*]. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 1054452. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1054452>
172. Rees, C. A., Basnet, S., Gentile, Á., Gessner, B. D., Kartasasmita, C. B., Lucero, M., Martinez, L., O'Grady, K.-A., Ruvinsky, R., Turner, C., Campbell, H., Nair, H., Falconer, J., Williams, L., Horne, M., Strand, T. A., Nisar, Y. B., Qazi, S., & Neuman, M. I. (2020). An analysis of clinical predictive values for radiographic pneumonia in children. *BMJ Global Health*, 5(8). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002708>

173. Refay, A. S. E., Shehata, M. A., Baroudy, N. R. E., Nady, H. G. E., Sherif, L. S., Helwa, I., Abo-Shanab, A. M., Khandil, R., Ghorab, R. M., & Kholoussi, N. (2022). Cytokines' Expression in Children with Viral Pneumonia: A prospective Study in a Sample of Egyptian Children. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 15(4), 2043. <https://doi.org/10.13005/bpj/2541>
174. Rhedin, S., Elfving, K., & Berggren, A. (2021). Novel Biomarkers Differentiating Viral from Bacterial Infection in Febrile Children: Future Perspectives for Management in Clinical Praxis [Review of *Novel Biomarkers Differentiating Viral from Bacterial Infection in Febrile Children: Future Perspectives for Management in Clinical Praxis*]. *Children*, 8(11), 1070. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/children8111070>
175. Rodríguez, I. C., & Deep, A. (2024). Phoenix criteria for sepsis: are these enough to guide a clinician? *European Journal of Pediatrics*, 183(11), 5033. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05767-1>
176. Rosida, N. A., Meilyana, B. D., Riswanto, R. B., & Suhendra, S. (2022). Predictor Prognosis of Pediatric Septic Shock: Literature review. *Critical Medical and Surgical Nursing Journal*, 11(1), 39. <https://doi.org/10.20473/cmsnj.v11i1.36049>
177. Saleh, N. Y., Aboelghar, H. M., Garib, M. I., Rizk, M. S., & Mahmoud, A. A. (2023). Pediatric sepsis diagnostic and prognostic biomarkers: pancreatic stone protein, copeptin, and apolipoprotein A-V. *Pediatric Research*, 94(2), 668. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02499-0>
178. Sanchez-Pinto, L. N., Bennett, T. D., DeWitt, P. E., Russell, S., Rebull, M., Martin, B., Akech, S., Albers, D. J., Alpern, E. R., Balamuth, F., Bembea, M. M., Chisti, M. J., Evans, I., Horvat, C. M., Jaramillo-Bustamante, J. C., Kisson, N., Menon, K., Scott, H. F., Weiss, S. L., ... Wynn, J. L. (2024). Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*, 331(8), 675. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0196>
179. Schlapbach, L. J., Watson, R. S., Sorce, L. R., Argent, A. C., Menon, K., Hall, M. W., Akech, S., Albers, D. J., Alpern, E. R., Balamuth, F., Bembea, M. M., Biban, P., Carrol, E. D., Chiotos, K., Chisti, M. J., DeWitt, P. E., Evans, I., Oliveira,

C. F. de, Horvat, C. M., ... Wardenburg, J. B. (2024). International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*, 331(8), 665. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0179>

180. Sdougka, M., Simitsopoulou, M., Volakli, E., Violaki, A., Georgopoulou, V., Ftergioti, A., Roilides, E., & Iosifidis, E. (2023). Evaluation of Five Host Inflammatory Biomarkers in Early Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Children: A Prospective Single Center Cohort Study. *Antibiotics*, 12(5), 921. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050921>

181. Shabestari, A. A., Imanparast, F., Mohaghegh, P., & kiyanrad, H. (2022). The effects of asthma on the oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in children with pneumonia. *BMC Pediatrics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03596-5>

182. Shamrani, A. A., Alshammari, A. M., AlalKami, H., Alshanwani, J. R., & Alharbi, A. S. (2020). When is asthma not guilty? [Review of *When is asthma not guilty?*]. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 8(4), 203. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.10.002>

183. Shcherbak, V. V., Kryuchko, T. O., Buby, L. M., Izmailova, O. V., & Пода, О. А. (2023). Changes of immunological biomarkers in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis. *CHILD'S HEALTH*, 18(6), 430. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1630>

184. Silva, V., & Radic, M. (2022). COVID-19 Pathology Sheds Further Light on Balance between Neutrophil Proteases and Their Inhibitors [Review of *COVID-19 Pathology Sheds Further Light on Balance between Neutrophil Proteases and Their Inhibitors*]. *Biomolecules*, 13(1), 82. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/biom13010082>

185. Smiian, O. I., Taramak, L. V., Smiian, K. O., Vasylieva, O. H., Vysotskyi, I. Y., & Aleksakhina, T. O. (2024). Zinc levels in children with community-acquired pneumonia: a comparative study in the context of SARS-CoV-2 infection. [https://doi.org/10.15574/SP.2024.8\(144\).3033](https://doi.org/10.15574/SP.2024.8(144).3033)

186. Souza, D. C. de, Oliveira, C. F. de, & LANZIOTTI, V. S. (2021). Pediatric sepsis research in low- and middle-income countries: overcoming challenges. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 33(3). <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20210062>
187. Stotts, C., Corrales-Medina, V., & Rayner, K. J. (2023). Pneumonia-Induced Inflammation, Resolution and Cardiovascular Disease: Causes, Consequences and Clinical Opportunities [Review of *Pneumonia-Induced Inflammation, Resolution and Cardiovascular Disease: Causes, Consequences and Clinical Opportunities*]. *Circulation Research*, 132(6), 751. Lippincott Williams & Wilkins. <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.321636>
188. Suari, N. M. R., Latief, A., & Pudjiadi, A. H. (2021). New PELOD-2 cut-off score for predicting death in children with sepsis. *Paediatrica Indonesiana*, 61(1), 39. <https://doi.org/10.14238/pi61.1.2021.39-45>
189. Sutiman, N., Yao, S. H. W., Goh, S. S. M., Sultana, R., & Chong, S. (2024). Protocol for the diagnostic performance of C reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 for serious bacterial infections among children ≤ 36 months old presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis [Review of *Protocol for the diagnostic performance of C reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 for serious bacterial infections among children ≤ 36 months old presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis*]. *BMJ Paediatrics Open*, 8(1). BMJ. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002237>
190. Swigart, L., Sanchez-Pinto, L. N., Nolan, B. E., Seed, P. C., & Coates, B. M. (2022). A specialized multi-disciplinary care program for children with sepsis and multiple organ dysfunction-associated immune dysregulation [Review of *A specialized multi-disciplinary care program for children with sepsis and multiple organ dysfunction-associated immune dysregulation*]. *Pediatric Research*, 91(2), 464. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01891-y>
191. Tagarro, A., Moraleda, C., Domínguez-Rodríguez, S., Rodríguez-Domínguez, M., Martín, M. D., Herreros, M. L., Jensen, J., López, A., Galán, J. C., & Otheo, E. (2021). A Tool to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia. *The*

<https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003340>

192. Tang, X., Ji, T., Dong, J.-R., Feng, H., Chen, F.-Q., Chen, X., Zhao, H., Chen, D., & Ma, W. (2021). Pathogenesis and Treatment of Cytokine Storm Induced by Infectious Diseases [Review of *Pathogenesis and Treatment of Cytokine Storm Induced by Infectious Diseases*]. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 13009. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/ijms222313009>

193. Tennant, R., Graham, J., Kern, J., Mercer, K., Ansermino, J. M., & Burns, C. M. (2024). A scoping review on pediatric sepsis prediction technologies in healthcare [Review of *A scoping review on pediatric sepsis prediction technologies in healthcare*]. *Npj Digital Medicine*, 7(1), 353. Nature Portfolio. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01361-9>

194. Teslitskyi, O., Koloskova, O., Bilous, T., Bilyk, G., Khodorovskyy, V., & Shchudrova, T. (2023). Analysis of clinical and paraclinical findings in children with community-acquired pneumonia and comorbid chronic tonsillitis. *CHILD'S HEALTH*, 18(2), 88–93. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1567>

195. Toker, A. K., Köse, Ş., & Türken, M. (2021). Comparison of SOFA Score, SIRS, qSOFA, and qSOFA + L Criteria in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis. *Eurasian Journal of Medicine*, 53(1), 40. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2021.20081>

196. Toltzis, P., & Remy, K. E. (2024). New Criteria for Pediatric Sepsis: A Phoenix Rising. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 29(6), 676. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-29.6.676>

197. Traber, K., & Mizgerd, J. P. (2025). The Integrated Pulmonary Immune Response to Pneumonia [Review of *The Integrated Pulmonary Immune Response to Pneumonia*]. *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-082323-031642>

198. Tsantes, A. G., Parastatidou, S., Tsantes, E. A., Bonova, E., Tsante, K. A., Mantzios, P., Vaiopoulos, G., Tsalas, S., Konstantinidi, A., Houhoula, D., Iacovidou,

N., Piovani, D., Nikolopoulos, G. K., & Sokou, R. (2023). Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines [Review of *Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines*]. *Life*, 13(2), 350. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/life13020350>

199. Vo-Pham-Minh, T., Tran-Cong, D., Phan-Viet, H., Dinh-Chi, T., Nguyen-Thi-Hong, T., Cao-Thi-My, T., Nguyen-Thi-Dieu, H., Vo-Thai, D., Nguyen-Thien, V., & Duong-Quy, S. (2024). Staphylococcus aureus Pneumonia in Can Tho, Vietnam: Clinical Characteristics, Antimicrobial Resistance Profile and Risk Factors of Mortality. *Pulmonary Therapy*, 10(2), 193. <https://doi.org/10.1007/s41030-024-00254-2>

200. Wang, W., & Li, S. H. (2022). Use of common blood parameters for the differential diagnosis of childhood infections. *PLoS ONE*, 17(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273236>

201. Wang, X., Li, R., Qian, S., & Yu, D. (2023). Multilevel omics for the discovery of biomarkers in pediatric sepsis [Review of *Multilevel omics for the discovery of biomarkers in pediatric sepsis*]. *Pediatric Investigation*, 7(4), 277. Wiley. <https://doi.org/10.1002/ped4.12405>

202. Wang, X., Zhou, Z., Peng, Y., Tang, Y., Dai, Q., Zheng, J., & Zhang, J. (2025). Computed tomography characteristics of chronic bronchitis and its association with disease severity and clinical outcomes in viral pneumonia: a retrospective cohort study. *Journal of Thoracic Disease*, 17(4), 2503. <https://doi.org/10.21037/jtd-2025-638>

203. Wang, Y., Guan, Q., Zhang, Z., & Zhang, Y. (2025). Interaction between endothelial injury and immune response in septic shock: from basic research to clinical applications [Review of *Interaction between endothelial injury and immune response in septic shock: from basic research to clinical applications*]. *Frontiers in Physiology*, 16. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1627008>

204. Wang, Y., Huang, X., Li, F., Jia, X., Jia, N., Fu, J., Liu, S., Zhang, J., Ge, H., Huang, S., Hui, Y., Sun, C., Xiao, F., Cui, X., Luu, L. D. W., Qu, D., Li, J., & Tai,

J. (2023). Serum-integrated omics reveal the host response landscape for severe pediatric community-acquired pneumonia. *Critical Care*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04378-w>

205. Watson, R. S., Carrol, E. D., Carter, M. J., Kissoon, N., Ranjit, S., & Schlapbach, L. J. (2024). The burden and contemporary epidemiology of sepsis in children [Review of *The burden and contemporary epidemiology of sepsis in children*]. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 8(9), 670. Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(24\)00140-8](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(24)00140-8)

206. Weiss, S. L., & Fitzgerald, J. C. (2023). Pediatric Sepsis Diagnosis, Management, and Sub-phenotypes. *PEDIATRICS*, 153(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2023-062967>

207. Wilkes, C., Bava, M., Graham, H., & Duke, T. (2023). What are the risk factors for death among children with pneumonia in low- and middle-income countries? A systematic review [Review of *What are the risk factors for death among children with pneumonia in low- and middle-income countries? A systematic review*]. *Journal of Global Health*, 13. Edinburgh University Global Health Society. <https://doi.org/10.7189/jogh.13.05003>

208. Wrotek, A., Robakiewicz, J., Pawlik, K., Rudziński, P., Pilarska, I., Jaroń, A., Imiełowska, A., Jarzębowska, M., Zabłocka, K., & Jackowska, T. (2022). The Etiology of Community-Acquired Pneumonia Correlates with Serum Inflammatory Markers in Children. *Journal of Clinical Medicine*, 11(19), 5506. <https://doi.org/10.3390/jcm11195506>

209. Wu, J., Wang, X., Zhou, M., Chen, G., Du, J., Wang, Y., & Ye, C. (2021). The value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiating pneumonia from upper respiratory tract infection (URTI) in children: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-03018-y>

210. Wu, M., Zhou, L., Chen, Y., Wang, S., Sun, Y., Liu, Z., Liu, T., Sun, H., Hao, C., Shao, X., & Wang, Y. (2025). *Clinical characteristics of children hospitalized with Chlamydia pneumoniae pneumonia*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7333387/v1>

211. Xie, W., Ruan, J., Jiang, Q., Zheng, J., Lin, W.-R., Lyu, G., Xie, W., Ruan, J., Jiang, Q., Zheng, J., Lin, W.-R., & Lyu, G. (2024). Distinguishing types and severity of pediatric pneumonia using modified lung ultrasound score. *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1411365. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1411365>
212. Yang, Z., Gao, Y., Zhao, L., Lv, X., & Du, Y. (2024). Molecular mechanisms of Sepsis attacking the immune system and solid organs [Review of *Molecular mechanisms of Sepsis attacking the immune system and solid organs*]. *Frontiers in Medicine*, 11. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1429370>
213. Yun, K. W. (2023). Community-acquired pneumonia in children: updated perspectives on its etiology, diagnosis, and treatment. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 67(2), 80. <https://doi.org/10.3345/cep.2022.01452>
214. Yuniar, I., Hafifah, C. N., Adilla, S. F., Shadrina, A. N., Darmawan, A. C., Nasution, K., Ranakusuma, R. W., & Safitri, E. D. (2023). Prognostic factors and models to predict pediatric sepsis mortality: A scoping review [Review of *Prognostic factors and models to predict pediatric sepsis mortality: A scoping review*]. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 1022110. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1022110>
215. Zafer, M. M., El-Mahallawy, H. A., & Ashour, H. M. (2021). Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers [Review of *Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers*]. *Microorganisms*, 9(1), 159. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010159>
216. Zaher, S., Elgohary, D. A., & Antonios, M. A.-M. (2022). Comparison between early and late mortalities due to severe sepsis in a pediatric intensive care unit: five-years-experience. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 70(1). <https://doi.org/10.1186/s43054-022-00107-0>
217. Zhang, J., Wang, T., Li, R., Ji, W., Yan, Y., Sun, Z., Tan, J., Wu, J., Huang, L., & Chen, Z. (2021). Prediction of risk factors of bronchial mucus plugs in

children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Infectious Diseases*, 21(1).
<https://doi.org/10.1186/s12879-021-05765-w>

218. Zhang, Y., Cao, B., Wei-hong, C., Miao, H., & Wu, L. (2022). Clinical Characteristics and Death Risk Factors of Severe Sepsis in Children. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 1. <https://doi.org/10.1155/2022/4200605>

219. Zhou, J., Zhou, Q., Zhang, T., & Fan, J. (2021). C7ORF41 Regulates Inflammation by Inhibiting NF- κ B Signaling Pathway. *BioMed Research International*, 1. <https://doi.org/10.1155/2021/7413605>

220. Zhou, K., & Lu, J. (2024). Progress in cytokine research for ARDS: A comprehensive review [Review of *Progress in cytokine research for ARDS: A comprehensive review*]. *Open Medicine*, 19(1). De Gruyter Open. <https://doi.org/10.1515/med-2024-1076>

221. Zhou, K., Qin, Q., & Lu, J. (2025). Pathophysiological mechanisms of ARDS: a narrative review from molecular to organ-level perspectives [Review of *Pathophysiological mechanisms of ARDS: a narrative review from molecular to organ-level perspectives*]. *Respiratory Research*, 26(1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12931-025-03137-5>

222. Zubarenko, O., Stoieva, T., Koval, L., Kopyka, G., Papinko, R. Prognosis of cellular energy metabolism shifts in adolescents with community-acquired pneumonia. *Med. perspekt. [інтернет]*. 26, Березень 2021 [цит. за 07, Січень 2026];26(1):143-9. доступний у: <https://journals.uraua/index.php/2307-0404/article/view/227956>

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Вовчук, О.О. (2024). Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у дітей старше 5 років. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(3), 425-428. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(3\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-09)

2. Дудник, В.М., Вовчук, О.О. (2025). Сепсис у дітей із негоспітальною пневмонією: особливості клініко-лабораторного перебігу. *Сучасна педіатрія. Україна*, 2(146), 26-31. [https://doi.org/10.15574/SP.2025.2\(146\).2631](https://doi.org/10.15574/SP.2025.2(146).2631)

Дудник В.М. – брала участь у формуванні концепції дослідження, методологічному супроводі та науковому редагуванні роботи.

3. Дудник, В.М., Вовчук, О.О. (2025). Прогностична цінність високого рівня SLPI для раннього виявлення сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією. *Український журнал перинатології та педіатрії*, 2(102), 47-53. [https://doi.org/10.15574/PP.2025.2\(102\).4753](https://doi.org/10.15574/PP.2025.2(102).4753)

Дудник В.М. – брала участь у формуванні концепції дослідження, методологічному супроводі та науковому редагуванні роботи.

4. Дудник, В.М., Вовчук, О.О. (2025). Маркери активності інфекційно-запального процесу залежно від тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії. *Проблеми клінічної педіатрії*, 3(69), 73-78. <https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.69.73-78>.

Дудник В.М. – брала участь у визначенні дизайну дослідження, науковому консультуванні та редагуванні статті.

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації:

5. Стецун О.О. Синдром системної запальної відповіді у дітей з негоспітальною пневмонією. *Матеріали XIX Наукової конференції студентів та*

молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2022», Вінниця, 7-9 квітня 2022, С. 445.

6. Стецун О.О. Роль секреторного інгібітора протеази лейкоцитів при запальних захворюваннях у дітей. *Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*, Вінниця, 21-22 квітня 2023, С. 628-629.

7. Стецун О.О. Особливості системної запальної відповіді у дітей з пневмонією. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024»*, Вінниця, 17 травня 2024, С. 1.

8. Вовчук О.О. Співставлення лабораторних маркерів запалення при негоспітальній пневмонії у дітей. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025»*, Вінниця, 19 травня 2025, С. 1-2.

9. Вовчук О.О. Клініко-біохімічні фенотипи сепсису у дітей з негоспітальною пневмонією, ідентифікованого за шкалою Фенікс. *Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції - «Innovative approaches to solving scientific problems in education»*, Гамбург, Німеччина, 06-09 січня 2026, С. 140-142.

Апробація результатів дисертації:

– XVI Науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2022» (Вінниця, 2022) – доповідь.

– XVII Науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2023» (Вінниця, 2023) – доповідь.

– Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвячена пам'яті академіка АМН України Б.Я. Резніка. Одеса, Україна, 19-20 квітня 2024 р. – стендова доповідь.

– Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024». Вінниця, Україна – доповідь.

– Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025», 19 травня 2025 р., Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова – *доповідь*.

– Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвячена пам'яті академіка АМН України Б.Я. Резніка. Одеса, Україна, 17-18 квітня 2025 р. – *стендова доповідь*.

ДОДАТОК Б

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар комунального підприємства
«Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.
Скляфосовського Полтавської обласної ради»

_____ Григорій ОКСАК
жовтня 2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики сепсису у дітей з негоспітальною пневмонією»

2. Ким запропоновано (найменування установи, автор): Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2, проф. Дудник В.М., аспірантка очної (денної) форми навчання Вовчук О.О.

3. Джерела інформації:

1. Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Прогностична цінність високого рівня SLPI для раннього виявлення сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією. Український журнал перинатології та педіатрії 2(102), 47-53.
2. Вовчук, О.О. (2024). Клінічні особливості позалікарняної пневмонії у дітей старше 5 років. Звіти Вінницького національного медичного університету, 28 (3), 425-428.
3. Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Сепсис у дітей з позалікарняною пневмонією: клінічні та лабораторні особливості. Сучасна педіатрія. Україна, 2(146), 26-31.

4. Термін впровадження: травень-вересень 2025 рік.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: Педіатричне відділення спеціалізованої педіатричної допомоги КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скляфосовського Полтавської обласної ради» за період 2025 року.

5. Ефективність впровадження: Негоспітальна пневмонія залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності серед дітей. Одним із найтяжчих ускладнень цього захворювання є сепсис, який супроводжується високими показниками летальності та потребує ранньої діагностики. Проблема своєчасного виявлення сепсису є надзвичайно актуальною, оскільки класичні клініко-лабораторні критерії часто мають недостатню чутливість та специфічність. У

зв'язку з цим пошук надійних біомаркерів, зокрема секреторного інгібітора лейкоцитарної протеази (SLPI), має важливе значення для сучасної педіатрії та клінічної практики. Запровадження алгоритму визначення рівня SLPI як прогностичного маркера раннього виявлення сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією дозволяє підвищити якість діагностики, своєчасно призначити лікування та зменшити ризик несприятливих наслідків.

Соціально-економічний ефект: Раннє виявлення сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією дозволяє своєчасно застосовувати інтенсивні методи терапії, зменшує тривалість госпіталізації та кількість ускладнень, знижує витрати на лікування та покращує прогноз для пацієнтів. Впровадження алгоритму визначення рівня SLPI сприятиме зменшенню дитячої смертності та оптимізації використання ресурсів охорони здоров'я.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

доц. каф педіатрії № 2 ПДМУ



Людмила БУБИР

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор КНП «1
Територіальне медичне об'єднання
м. Львова », ВП «Лікарня Святого
Миколая»
Олександр КАЛІНЧУК

„_10_” ____ 10 ____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Сепсис у дітей з негоспітальною пневмонією

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Вовчук Ольга Олександрівна кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2

Джерела інформації:

1. Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Прогностична цінність високого рівня SLPI для раннього виявлення сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією. Український журнал перинатології та педіатрії 2(102), 47-53.
2. Вовчук, О.О. (2024). Клінічні особливості позалікарняної пневмонії у дітей старше 5 років. Вісник Вінницького національного медичного університету, 28 (3), 425-428.
3. Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Сепсис у дітей з позалікарняною пневмонією: клінічні та лабораторні особливості. Сучасна педіатрія. Україна, 2(146), 26-31.

Актуальність дослідження: Негоспітальна пневмонія залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності серед дітей. Одним із найтяжчих ускладнень цього захворювання є сепсис, який супроводжується високими показниками летальності та потребує ранньої діагностики. Проблема своєчасного виявлення сепсису є надзвичайно актуальною, оскільки класичні клініко-лабораторні критерії часто мають недостатню чутливість та специфічність. У зв'язку з цим пошук надійних біомаркерів, зокрема секреторного інгібітора лейкоцитарної протеази (SLPI), має важливе значення для сучасної педіатрії та клінічної практики.

Форма впровадження: Результати дослідження впроваджуються у практичну діяльність клінічних підрозділів (педіатричних відділень, відділень інтенсивної терапії) шляхом використання алгоритму оцінки рівня SLPI. Також вони застосовуються у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, клінічних розборів для студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів системи післядипломної освіти.

Суть впровадження: У клінічну практику запроваджено алгоритм визначення рівня SLPI як прогностичного маркера розвитку сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією. Це дозволяє: підвищити точність та своєчасність діагностики, вчасно розпочати інтенсивну терапію, зменшити частоту ускладнень та летальних випадків, оптимізувати ведення дітей у стаціонарі.

Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати: ВП «Лікарня Святого Миколая», обговорено та затверджено на засіданні центру педіатрії 09.10.2025 р.

Початок впровадження: 13.10.2025 р.

Зауваження та пропозиції: не вносились.

Соціально-економічний ефект: Використання алгоритму визначення SLPI у клінічній практиці забезпечує: скорочення термінів госпіталізації дітей за рахунок ранньої діагностики сепсису, зменшення потреби у тривалій антибіотикотерапії та інтенсивних методах лікування, зниження витрат лікувального закладу на медикаменти та додаткові діагностичні процедури, підвищення ефективності використання ресурсів охорони здоров'я, покращення прогнозу та зниження рівня дитячої смертності.

Відповідальний за впровадження: Виконуюча обов'язки завідувачки центру педіатрії ВП «Лікарня Святого Миколая» Яна ДОЛИННА.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Сепсис у дітей з неспецифічним пневмонієм
Автор: експертка одної (двоєї) форм навчання Воронч Олена
Окремі розділи кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогів
Заступник завідувача: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогів, 31018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2
Джерело інформації:

1. Воронч О.О. (2022). Прогностична цінність високорівневого SLPI для ранньої діагностики сепсису у дітей із неспецифічним пневмонієм. Українське журналь верніфікації та педіатрії 2(102), 43-53.

2. Воронч О.О. (2024). Юніорні особливості позитивного впливу SLPI на ранню діагностику сепсису у дітей із неспецифічним пневмонієм. Українське журналь верніфікації та педіатрії 2(102), 43-53.

3. Воронч О.О. (2022). Сепсис у дітей з неспецифічним пневмонієм: клінічні та лабораторні особливості. Сепсис педіатрії. Українське журналь верніфікації та педіатрії 2(102), 43-53.

Актуальність дослідження: Неспізнання пневмонії загрожує життю і здоров'ю дітей. Одним із проявів пневмонії є сепсис, який супроводжується високим показником летальності та потребує ранньої діагностики. Проблема своєчасного виявлення сепсису є надзвичайно актуальною. Особливі класичні клініко-лабораторні критерії, які мають недостатню чутливість та специфічність. У зв'язку з цим доцільним є використання сироватного білірубину (SLPI) як маркера ранньої діагностики сепсису у дітей із неспецифічним пневмонієм.

Форму впровадження: Результати дослідження впровадяться у практичну діяльність клінічних відділень (педіатричних відділень, відділень інтенсивної терапії) шляхом використання вихідних рівнів SLPI. Також вони застосовуються у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, клінічних розгорів для студентів, лікарів-інтернів та лікарів-резидентів системи післядипломної освіти.

Очікувані результати: У клінічній практиці запроваджено алгоритм визначення рівня SLPI як прогностичного маркера розвитку сепсису у дітей із неспецифічним пневмонієм. Це дозволить підвищити точність та своєчасність діагностики, вчасно розпочати інтенсивну терапію, зменшити летальність та летальних випадків, оптимізувати витрати дітей у стаціонарі.

Назва відділення (відділень): у якому (яких) впроваджується
Результат ВП «Лікарня Святого Миколая» отримано та затверджено на засіданні комісії педіатрії 09.10.2022 р.

Підпис відповідального: 13.10.2022 р.

Завдання та пропозиції на вивчення:

Погоджено

Затверджую

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та навчальної роботи
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Василь ПОГОРІЛИЙ

Інна АНДРУШКО

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

«04» жовтня 2025 р. «04» жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Сепсис у дітей з негоспітальною пневмонією

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Вовчук Ольга

Олександрівна кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет

ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2

Джерела інформації:

1. Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Прогностична цінність високого рівня SLPI для раннього виявлення сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією. Український журнал перинатології та педіатрії 2(102), 47-53.
2. Вовчук, О.О. (2024). Клінічні особливості позалікарняної пневмонії у дітей старше 5 років. Звіти Вінницького національного медичного університету, 28 (3), 425-428.
3. Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Сепсис у дітей з позалікарняною пневмонією: клінічні та лабораторні особливості. Сучасна педіатрія. Україна, 2(146), 26-31.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Актуальність дослідження: Негоспітальна пневмонія залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності серед дітей. Одним із найтяжчих ускладнень цього захворювання є сепсис, який супроводжується високими показниками летальності та потребує ранньої діагностики. Проблема своєчасного виявлення сепсису є надзвичайно актуальною, оскільки класичні клініко-лабораторні критерії часто мають недостатню чутливість та специфічність. У зв'язку з цим пошук надійних біомаркерів,

зокрема секреторного інгібітора лейкоцитарної протеази (SLPI), має важливе значення для сучасної педіатрії та клінічної практики.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі (лекції, практичні заняття, науково-дослідницька діяльність студентів і лікарів-інтернів).

Суть впровадження: Запроваджено алгоритм визначення рівня SLPI як прогностичного маркера раннього виявлення сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією, що дозволяє підвищити якість діагностики, своєчасність призначення інтенсивної терапії та зменшити ризик несприятливих наслідків.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 3 від «30» 09.2025 р.

Початок впровадження: 10.10.2025 р.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Раннє виявлення сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією дозволяє своєчасно застосовувати інтенсивні методи терапії, зменшує тривалість госпіталізації та кількість ускладнень, знижує витрати на лікування та покращує прогноз для пацієнтів.

Впровадження алгоритму визначення рівня SLPI сприятиме зменшенню дитячої смертності та оптимізації використання ресурсів охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри педіатрії №2, доктор мед. наук, професор ЗВО Вероніка ДУДНИК.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник генерального директора з
медичної частини КНП «Міська
дитяча клінічна лікарня»
Чернівецької міської ради

Ольга БАБИНА

2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва роботи: Сепсис у дітей з негоспітальною пневмонією
 2. Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Вовчук Ольга Олександрівна кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
 3. Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2
 4. Джерела інформації:
 - ✓ Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Прогностична цінність високого рівня SLPI для раннього виявлення сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією. Український журнал перинатології та педіатрії 2(102), 47-53.
 - ✓ Вовчук, О.О. (2024). Клінічні особливості позалікарняної пневмонії у дітей старше 5 років. Звіти Вінницького національного медичного університету, 28 (3), 425-428.
 - ✓ Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Сепсис у дітей з позалікарняною пневмонією: клінічні та лабораторні особливості. Сучасна педіатрія. Україна, 2(146), 26-31.
 5. Актуальність дослідження: Негоспітальна пневмонія залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності серед дітей. Одним із найтяжчих ускладнень цього захворювання є сепсис, який супроводжується високими показниками летальності та потребує ранньої діагностики. Проблема своєчасного виявлення сепсису є надзвичайно актуальною, оскільки класичні клініко-лабораторні критерії часто мають недостатню чутливість та специфічність. У зв'язку з цим пошук надійних біомаркерів, зокрема секреторного інгібітора лейкоцитарної протеази (SLPI), має важливе значення для сучасної педіатрії та клінічної практики.
 6. Форма впровадження: Результати дослідження впроваджуються у практичну діяльність клінічних підрозділів (педіатричних відділень, відділень інтенсивної терапії) шляхом використання алгоритму оцінки рівня SLPI. Також вони застосовуються у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, клінічних розборів для студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів системи післядипломної освіти.
 7. Суть впровадження: У клінічну практику запроваджено алгоритм визначення рівня SLPI як прогностичного маркера розвитку сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією. Це дозволяє підвищити точність та своєчасність діагностики, вчасно розпочати інтенсивну терапію, зменшити частоту ускладнень та летальних випадків, оптимізувати ведення дітей у стаціонарі.
 8. Впроваджено в КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» ЧМР в 2025 р.
 9. Початок впровадження з «8» 10 2025 року.
 10. Зауваження, пропозиції: не вносимся
 11. Використання алгоритму визначення SLPI у клінічній практиці забезпечує: скорочення термінів госпіталізації дітей за рахунок ранньої діагностики сепсису, зменшення потреби у тривалій антибіотикотерапії та інтенсивних методах лікування, зниження витрат лікувального закладу на медикаменти та додаткові діагностичні процедури, підвищення ефективності використання ресурсів охорони здоров'я, покращення прогнозу та зниження рівня дитячої смертності.
- Відповідальний за впровадження
д.мед.н., проф.

С. СОКОЛЬНИК

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор

КНІ «Вінницька обласна дитяча
клінічна лікарня ВОР»

Оксана МОРАВСЬКА

26 вересня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Сепсис у дітей з негоспітальною пневмонією

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Вовчук Ольга Олександрівна кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2

Джерела інформації:

1. Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Прогностична цінність високого рівня SLPI для раннього виявлення сепсису в дітей із негоспітальною пневмонією. Український журнал перинатології та педіатрії 2(102), 47-53.
2. Вовчук, О.О. (2024). Клінічні особливості позалікарняної пневмонії у дітей старше 5 років. Звіти Вінницького національного медичного університету, 28 (3), 425-428.
3. Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Сепсис у дітей з позалікарняною пневмонією: клінічні та лабораторні особливості. Сучасна педіатрія. Україна, 2(146), 26-31.

Актуальність дослідження: Негоспітальна пневмонія залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності серед дітей. Одним із найтяжчих ускладнень цього захворювання є сепсис, який супроводжується високими показниками летальності та потребує ранньої діагностики. Проблема своєчасного виявлення сепсису є надзвичайно актуальною, оскільки класичні клініко-лабораторні критерії часто мають недостатню чутливість та специфічність. У зв'язку з цим пошук надійних біомаркерів, зокрема секреторного інгібітора лейкоцитарної протеази (SLPI), має важливе значення для сучасної педіатрії та клінічної практики.

відділень інтенсивної терапії) шляхом використання алгоритму оцінки рівня SLPI. Також вони застосовуються у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, клінічних розборів для студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів системи післядипломної освіти.

Суть впровадження: У клінічну практику запроваджено алгоритм визначення рівня SLPI як прогностичного маркера розвитку сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією. Це дозволяє: підвищити точність та своєчасність діагностики, вчасно розпочати інтенсивну терапію, зменшити частоту ускладнень та летальних випадків, оптимізувати ведення дітей у стаціонарі.

Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати: КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», обговорено та затверджено на засіданні Відділення педіатрії №2
25.09.2025 р.

Початок впровадження: 29.09.2025 р.

Зауваження та пропозиції: не вносились

Соціально-економічний ефект: Використання алгоритму визначення SLPI у клінічній практиці забезпечує: скорочення термінів госпіталізації дітей за рахунок ранньої діагностики сепсису, зменшення потреби у тривалій антибіотикотерапії та інтенсивних методах лікування, зниження витрат лікувального закладу на медикаменти та додаткові діагностичні процедури, підвищення ефективності використання ресурсів охорони здоров'я, покращення прогнозу та зниження рівня дитячої смертності.

Відповідальний за впровадження: Завідувачка відділення педіатрії №2 КНП «ВОДКЛ ВОР» Оксана ХОДАСЕВИЧ.



ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету

 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 « 10 » 2025 року

АКТ

впровадження в освітній процес

1. Назва впровадження: Сепсис у дітей з негоспітальною пневмонією.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2.

3. Автор: Вовчук Ольга Олександрівна, аспірантка очної (денної) форми навчання кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

4. Джерело інформації:

1. Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Прогностична цінність високого рівня SLPI для раннього виявлення сепсису в дітей із не госпітальною пневмонією. Український журнал перинатології та педіатрії 2(102), 47-53.
2. Вовчук, О.О. (2024). Клінічні особливості позалікарняної пневмонії у дітей старше 5 років. Звіти Вінницького національного медичного університету, 28 (3), 425-428.
3. Дудник В.М., Вовчук О.О. (2025). Сепсис у дітей з позалікарняною пневмонією: клінічні та лабораторні особливості. Сучасна педіатрія. Україна, 2(146), 26-31.

5. Впроваджено: в освітній процес процес кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів медичного факультету 4-6-го курсів та БПР для лікарів спеціальностей «Неонатологія», «Педіатрія».

6. Термін впровадження: 2025 рік

7. Ефективність впровадження: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання. Використання даного матеріалу дозволить поглибити знання здобувачів освіти стосовно алгоритму визначення рівня SLPI як прогностичного маркера раннього виявлення сепсису у дітей із негоспітальною пневмонією, що дозволяє підвищити якість діагностики, своєчасність призначення інтенсивної терапії та зменшити ризик несприятливих наслідків.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень не має, пропонується подальше впровадження в освітній процес.

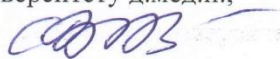
9.Обговорено і затверджено: на засіданні кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, протокол №3 від 15.09.2025 р.

Початок впровадження: 2025 рік.

Відповідальний за впровадження: професор ЗВО кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету д.мед.н., професор Таміла СОРОКМАН.

Завідувач кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету д.мед.н.,

професор



Сніжана СОКОЛЬНИК

ДОДАТОК В

Критерії \ Бали	0	1	2	3
Дихальна, 0-3 бали	$PaO_2:FIO_2 \geq 400$ або $SpO_2:FIO_2 \geq 292$	$PaO_2:FIO_2 < 400$ на респіраторній підтримці або $SpO_2:FIO_2 < 292$ на респіраторній підтримці	$PaO_2:FIO_2$ 100-200 і ШВЛ або SpO_2 : FIO_2 148-220 і ШВЛ	$PaO_2:FIO_2 < 100$ і ШВЛ або $SpO_2:FIO_2 < 148$ і ШВЛ
Серцево-судинна, 0-6 балів		1 бал за кожен (до 3)	2 бали за кожен (до 6)	
	Без вазоактивних ліків	1 вазоактивний препарат	2 вазоактивних препаратів	
	Лактат < 5 ммоль/л	Лактат 5-10.9 ммоль/л	Лактат 11 ммоль/л	
Середній артеріальний тиск (0-2 бали)				
5-<12 років	> 48	36-48	< 36	
12-17 років	> 51	38-51	< 38	
Коагуляція (0-2 бали)		1 бал за кожен (максимум 2)		
	Тромбоцити $\geq 100 \times 10^3$ /л	Тромбоцити $< 100 \times 10^3$ /л		
	$MNC \leq 1.3$	$MNC > 1.3$		
	Д-димер ≤ 2 mg/L FEU	Д-димер > 2 mg/L FEU		
	Фібриноген ≥ 100 мг/дл	Фібриноген < 100 мг/дл		
Неврологічний статус (0-2 бали)	Шкала коми Глазго > 10 ; зіниці реагують на світло	Шкала коми Глазго ≤ 10	Зіниці не реагують білатерально	