

**ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ
ПРИ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЯХ У ДІТЕЙ**

2019 р.

План роботи.

Вступ	4
Розділ 1. Особливості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей на сучасному етапі (огляд літератури).	6
Розділ 2. Матеріал і методи дослідження.	11
2.1. Загальна характеристика хворих.	11
2.2. Методи дослідження.	12
2.3. Методи аналізу.	14
2.4. Забезпечення вимог біоетики.	14
Розділ 3. Клініко-параклінічні особливості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей з урахуванням лейкоцитарних індексів крові.	15
3.1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей з урахуванням лейкоцитарних індексів крові.	15
3.2. Параклінічні особливості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей з урахуванням лейкоцитарних індексів крові.	22
3.3. Діагностична цінність лейкоцитарних індексів крові щодо прогнозування несприятливого перебігу позалікарняних пневмоній у дітей.	25
Розділ 4. Аналіз та узагальнення результатів.	26
Висновки.	29
Практичні рекомендації.	30
Список використаної літератури.	31
Додатки.	36

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AP	Атрибутивний ризик
ІЗЛК	Індекс зсуву лейкоцитів крові
ІЛГ	Індекс лімфоцитарно-гранулоцитарний
ВР	Відносний ризик
ГІ	Генеалогічний індекс
ГРВІ	Гостра респіраторна вірусна інфекція
ДШ	Дихальні шляхи
ІСНЛ	Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів
ІРВН	Індекс реактивної відповіді нейтрофілів
ЛІІ	Лейкоцитарний індекс інтоксикації
PSI	Pneumonia Severity Index
ум.од.	Умовні одиниці
ППЦ	Передбачувана цінність негативного результату
НПЦ	Передбачувана цінність позитивного результату
СТ	Специфічність тесту
СШ	Співвідношення шансів
ЧТ	Чутливість тесту
95% ДІ	95% довірчий інтервал
ПП	Позалікарняна пневмонія
n	число спостережень
P	Критерій вірогідності за Сть'юдентом
P _φ	Критерій вірогідності за методом кутового перетворення Фішера
r	Коефіцієнт кореляції Пірсона

ВСТУП

Актуальність теми. Позалікарняна пневмонія (ПП) є актуальною проблемою педіатрії, оскільки останніми роками відзначається зростання захворюваності на ПП у дітей, та відносно високою залишається смертність внаслідок пневмонії [1]. А також найбільш серйозними проблемами сьогодення є рання діагностика та вибір раціональної терапія пневмонії у дітей.

Слід зазначити, що найбільшу проблему для лікарів представляють пацієнти з тяжкою ПП, оскільки незважаючи на доступні методи діагностики та лікування, в т. ч. сучасними антимікробними препаратами, летальність у даній категорії хворих залишається високою, а лікування - складним та високовартісним [13].

За останні десятиліття проведена велика кількість клінічних та епідеміологічних досліджень, що стосуються пневмонії. У зв'язку з отриманими даними та виділенням окремих фенотипів хвороби, назріла необхідність перегляду ряду позицій, щодо ПП у дітей згідно сучасних клінічних рекомендацій [6]. Водночас, незважаючи на чисельність методів диференціювання етіологічних чинників пневмонії, гетерогенність клінічних проявів захворювання, що пов'язано з існуванням різних фенотипів, прогнозування тяжкості та особливостей перебігу пневмонії, оцінка потенційних результатів перебігу ПП залишаються невирішеними у більшості випадків[20].

Украй важливим є пошук доступних об'єктивних маркерів активності запалення у дітей, хворих на ПП, які дозволили б прогнозувати тяжкість перебігу захворювання, проводити моніторинг стану пацієнта, оцінити ризики та наслідки пневмонії. Найбільш доступним методом оцінки стану запалення, ендогенної інтоксикації та реактивності організму – це дослідження лейкоцитарного складу периферичної крові[12].

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Наукова робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб « * » на тему: «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку», № реєстрації 0114U002358, 2017-2021 рр.».

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

Завдання дослідження

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

Об'єкт дослідження: хворі на позагоспітальну пневмонію діти, госпіталізовані до пульмоалергологічного відділення *

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

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

РОЗДІЛ 1.

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

Хвороби органів дихання залишаються найбільш розповсюдженою патологією в структурі захворюваності дитячого населення України. Впродовж останніх десятиліть за даними епідеміологічних досліджень, спостерігається тенденція до зростання показників захворюваності та поширеності хвороб органів дихання в Україні серед дітей на 12,6-21,5% та 8,5-18,2% відповідно [16].

За даними ВООЗ щорічно в світі діагностується близько 151,8 мільйонів випадків захворювання на ПП серед дитячого населення, з них у 13,1 млн. осіб (8,7%) реєструють тяжкий перебіг захворювання із високим ризиком летальності [28]. Пневмонія залишається однією з причин смертності дітей у віці до 5 років у країнах із низьким рівнем доходів. Незважаючи на впровадження сучасних рекомендацій щодо безпечних, ефективних та доступних діагностично-лікувальних заходів щодо менеджменту пневмонії у дітей, у світі вдалося зменшити рівень летальності від пневмонії з 4 мільйонів у 1981 році до трохи більше мільйона у 2013 році. Майже п'ята частина смертей у дитинстві в усьому світі припадає на пневмонії [37].

Певною мірою така ситуація пов'язана із гетерогенністю пневмоній у дітей, що спричинило потребу виділення окремих фенотипів захворювання з урахуванням клініко-параклінічних особливостей його перебігу. Зокрема встановлено фенотипові особливості перебігу пневмоній та розроблені стратегії менеджменту пацієнтів із ПП та ВІЛ-інфекцією, та іншими імунодефіцитними станами, ДЦП, муковисцидозом, аспіраційної пневмонії, вентиляційної пневмонії, внутрішньоутробної пневмонії, тощо [14,31].

Діагностика ПП на підставі клінічних симптомів пов'язана з істотними труднощами, оскільки в діагностиці має значення поєднання клінічних проявів [3]. Симптоми ПП малоспецифічні - вони можуть спостерігатися також і при ГРВІ та іншій респіраторній патології. Так, чутливість поєднання лихоманки,

тахіпное, локального ослаблення дихання та дрібноміхурцевих вологих хрипів становить близько 94%. Характерні фізикальні симптоми (локально - вкорочення перкуторного звуку, ослаблене або бронхіальне дихання, крепітація або вологі хрипи) спостерігаються лише у 50-70% дітей із пневмонією, в той же час їх відсутність не виключає даної патології [24].

Загальновідомо, що рентгенографія грудної клітки - надійний метод своєчасного підтвердження діагнозу пневмонії, який також дозволяє визначити обсяг ураження та наявність ускладнень. Водночас зміни на рентгенограмі не дозволяють визначити етіологію ПП. У рідкісних випадках, зазвичай у певних контингентів пацієнтів, можуть спостерігатися помилково негативні результати рентгенологічної діагностики пневмонії, які можуть бути зумовлені зневодненням, нейтропенією, ранньою стадією захворювання, тощо [6, 26].

Застосування мікробіологічної діагностики при ПП обмежено об'єктивними причинами, тому в амбулаторних умовах вона практично не здійснюється. За даними А. Vjarnason та співавт. [27] мікробіологічна діагностика ПП проводиться лише в пацієнтів, які потребують госпіталізації та у разі неефективності стартової антибактеріальної терапії.

Суттєвим ускладненням у визначенні етіологічної ролі основних пневмотропних мікроорганізмів є їх приналежність до умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізують слизову оболонку верхніх дихальних шляхів. За даними Sevey-Macherel M та співав. [23] бактеріоскопія мазка мокротиння, пофарбованого за Грамом, та бактеріоскопія мазка плеврального ексудату, (з урахуванням цитологічних критеріїв) володіє низькою чутливістю тесту - 50-60%, при наявності показників специфічності тесту на рівні - 80%.

Бактеріологічний аналіз мазків з носо- та ротоглотки для етіологічної діагностики ПП малоінформативний через можливість наявності значної кількості хибнопозитивних та хибнонегативних результатів [27]. А дослідження культури крові позитивні лише у 10-20% дітей із пневмонією [32].

Метод ПЛР дозволяють виявляти та ідентифікувати збудника ПП без виділення чистих культур, він характеризується високою діагностичною

точністю та є особливо актуальним для виявлення атипичних бактерій (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.) та респіраторних вірусів. Для аналізу використовуються мазки зі слизових оболонок, трахеальний аспірат, мокротиння, взірці крові. Чутливість тесту - 80%, специфічність - 80%. Водночас можливі помилки результатів дослідження при неправильно зібраному матеріалі [31].

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

Враховуючи те, що загальновідомим патогенетичним механізмом пневмонії є запалення, вивчення ролі факторів системного запалення в якості маркерів оцінки тяжкості та прогнозу перебігу захворювання є надзвичайно актуальним [17]. Найбільш відомим та вивченими запальними біомаркерами сьогодні вважається прокальцитонін, С-реактивний білок, інтерлейкіни -1,6,8, фактор некрозу пухлин, розчинний урокіназний плазміноген активатор, розчинний тромбомодулін, тощо [9]. Проте використання біомаркерів запалення додає мало інформації до клінічних та рентгенологічних даних, принаймні при використанні вищезазначених тестів самостійно. Серед традиційних біомаркерів прокальцитонін виявляється найбільш ефективним як в селекції бактеріальних випадків, так і в оцінці тяжкості захворювання [19, 29]. Однак він не дає можливості остаточного розмежування бактеріальної чи вірусної етіології ПП та відповідно немає чіткого відокремлення прогнозування легких від тяжких випадків перебігу захворювання, що визначає необхідність подальших дослідження з цього питання [28].

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

визначення ризику виникнення ускладнень чи несприятливого прогнозу захворювання.

У клінічній практиці більш доступним методом є визначення маркерів запалення за вмістом циркулюючих гранулоцитів у периферичній крові. Проте відомо, що нейтрофіліоз може виникати як при бактеріальних, так і при деяких гострих вірусних інфекціях, лейкопенія - може реєструватися при вірусній інфекції або тяжкому сепсисі або лихоманці Q (*Coxiella burnetti*), лімфоцитоз – асоційований із *Bordetella pertussis*, тощо [24,25].

Протягом останніх років запропоновано визначення так званих інтегрованих лейкоцитарних індексів за даними загального аналізу крові[4]. Найбільш відомими є *індекси інтоксикації*: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Л.Я.Кальф-Каліфом; лейкоцитарний індекс інтоксикації В.К.Островського (ЛІІО); ядерний індекс інтоксикації Г.А.Даштоянца (ЯІ); загальний індекс ендогенної інтоксикації (ЗІІ); індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК); *індекси неспецифічної реактивності*: індекс співвідношення нейтрофілів та лейкоцитів (ІСНЛ); індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ); індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ); індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ); *індекси активності запалення*: індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ (ІЛШОЕ); лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ), тощо.

Так, за даними Базаракшеева В.Г. [2] відзначено зростання ЛІІ та ІЗЛК у пацієнтів із гострим апендицитом, особливо за наявності ризику деструкцій. Водночас, на думку автора, лише комплексний підхід до інтерпретації лейкоцитарних індексів дозволить оцінити ступінь та прогноз тяжкості перебігу ендогенної інтоксикації та відповідно визначити обсяг лікувальних заходів.

Наведені дані узгоджуються з роботами Рекалової О.М. та співав. [5], які вказують, що підвищення значень індексів ІЗЛК та ІСНЛ свідчить про активність хронічного запального процесу та активацію нейтрофілів крові, а підвищення ІЗЛК можна вважати непрямым критерієм тяжкості функціональних легеневих порушень при ХОЗЛ.

Рядом дослідників запропоновано визначення співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR або ІСНЛ) та тромбоцитів до співвідношення лімфоцитів (PLR) в якості показників системного запалення та інфекції [38]. NLR і PLR є лабораторними біомаркерами, які легко вимірюються, та характеризують природню та набуту імунну відповідь [18]. NLR більш точно відображає баланс між реакціями нейтрофілів та лімфоцитів та може бути виразніше пов'язаний із тяжкістю запальної реакції. Jager et al. [36] показали, що дослідження NLR, як маркера прогнозу перебігу ПП, виявився ефективнішим ніж дослідження С-реактивного білка та показника вмісту лейкоцитів в периферичній крові. Встановлено, що за наявності NLR на ранній стадії захворювання понад 10 ум.од. шанси летальності від пневмонії зростали у 29,7 разу.

Водночас, на думку інших авторів [28], дослідження відносного вмісту нейтрофільних гранулоцитів крові (їх підвищений /або знижений вміст) можуть бути кращими прогностичними маркерами при ПП, ніж визначення їх абсолютної кількості у крові. Ці параметри відображають змінену запальну реакцію з постійною активністю нейтрофілів, пов'язану з гіршим прогнозом перебігу захворювання. Висунута гіпотеза полягає в тому, що ця стійка запальна реакція, швидше, ніж гострий інфекційний процес, визначає середньостроковий прогноз еволюції пневмонії.

Хабіров Т.Ш. та співавт.[15] запропонували не тільки визначення абсолютної та відносної кількості нейтрофільних гранулоцитів крові, але й оцінку інтегрального показника реактивної відповіді нейтрофілів як виразності ступеня та компенсації ендогенної інтоксикації.

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

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Загальна характеристика хворих

Для досягнення поставленої мети методом простої випадкової вибірки сформована когорта з 72 дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, які одержували стаціонарне лікування в *. У всіх дітей на підставі результатів гемограми периферичної крові визначали індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК)

Залежно від показника ІЗЛК сформовані 2 клінічні групи. Першу (I) групу склали 28 дітей, які хворіють на позалікарняну пневмонію та в яких ІЗЛК дорівнював $\geq 2,0$ ум.од., до II групи увійшли 44 дитини, хворих на ПП із показниками ІЗЛК $< 2,0$ ум.од.

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

Таблиця 2.1

Загальна характеристика груп порівняння (M \pm m)

Клінічні групи	Кількість хворих	Вік, роки	Хлопчики, %	Сільські мешканці, %
I група	28	7,8 \pm 1,6	57,2 \pm 3,6	64,3 \pm 3,6
II група	44	6,8 \pm 1,1	59,1 \pm 2,2	61,4 \pm 2,8
P		>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: p – критерій вірогідності за Ст'юдентом

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

2.2. Методи дослідження.

У роботі використана класифікація позалікарняних пневмоній згідно протоколу діагностики та лікування пневмоній у дітей, затвердженого МОЗ України (№ 18 від 13.01.2005р.) [7], а також відповідно до міжнародних рекомендацій щодо діагностики та лікування пневмоній у дітей. Оцінку тяжкості пневмонії при госпіталізації проводили за шкалою PSI (Pneumonia Severity Index) згідно (Fine et al., 1997). В подальшому динамічну оцінку тяжкості хворих на ПП проводили за власноруч розробленою констеляційною шкалою динамічної

оцінки тяжкості порушення загального стану при пневмонії (додаток 3). Оцінку інтенсивності кашлю проводили за вербальною дескриптивною шкалою оцінки кашлю [22, додаток 4].

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, типової клінічної картини захворювання, лабораторного обстеження (клінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові, імунологічного дослідження), бактеріологічного дослідження мазків із зіву, носу, мокротиння, рентгенологічного дослідження.

Гематологічне обстеження проводилось з використанням гематологічного аналізатора Elite 3 (визначає 22 параметри крові), який здійснював автоматизований підрахунок у венозній крові хворих кількості лейкоцитів (WBC), абсолютної та відносної кількості лімфоцитів (LYM ABS, LYM %), моноцитів (MON ABS , MON %), гранулоцитів (GRA ABS, GRA %), що включали сумарну кількість нейтрофілів, еозинофілів, базофілів.

Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) [5] розраховували за формулою:

$$\text{ІЗЛК} = \text{GRA \%} / (\text{MON \%} + \text{LYM \%}), \text{ (формула 2.1)}$$

де GRA % (granulocytes) – відсотковий вміст гранулоцитів у лейкоцитарній формулі (сума відсоткового вмісту нейтрофілів, еозинофілів, базофілів);

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

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

Значення показника у здорових людей, за даними літературних джерел, в середньому становить від $(1,53 \pm 0,07)$ до $(1,99 \pm 0,15)$ ум. од.

Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ) [5] розраховували за формулою:

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

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

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

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

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

Лейкоцитарний індекс, або індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ) [8] розраховували за формулою:

$$\text{Н} / \text{Лі}, \text{ (формула 3.3)}$$

Де Н – відносний вміст нейтрофільних гранулоцитів крові, %;
Лі – відносний вміст лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, %
У фізіологічних умовах норма становить $2,47 \pm 0,65$ ум.од.

Індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН) [15] розраховували за формулою:

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

Де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %;
Ю – відносний вміст юних незрілих нейтрофілів крові, %,
П – відносний вміст паличко ядерних нейтрофілів крові, %,
С – відносний вміст сегментоядерних гранулоцитів крові, %,
Лі – відносний вміст лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, %,
Б – відносний вміст базофілів крові, %,
Мо – відносний вміст моноцитів периферичної крові, %,
Е – відносний вміст еозинофільних гранулоцитів крові, %.
У фізіологічних умовах значення РВН становить 8,5–12,7.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІ) Я. Я. Кальф-Каліфа [4] розраховували за формулою:

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

(формула 3.5)

де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %,
Ю – відносний вміст юних нейтрофілів (або метамієлоцити),
П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %,
С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %,
Пл – відносний вміст плазмоцитів периферичної крові, %,
Мо – відносний вміст моноцитів крові, %,
Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %,
Е – відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %.
За нормальні значення приймають показник ЛІ до 1,0 ум. од. (0,3–1,5 ум. од.).

2.3.Методи статистичного аналізу

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

що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), стандартну похибку (m), максимальне та мінімальне значення. При оцінці вірогідності різниці показників вираховували коефіцієнт Ст'юдента (t). Наявність та напрямок зв'язку між незалежною змінною та залежною змінною з обчислення коефіцієнту кореляції (r) визначали за допомогою кореляційного аналізу.

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

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дане дослідження проведене з дотриманням правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 44 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди, урахування переваг користі над ризиком шкоди, принцип конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, що нездатна до самозахисту, та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

РОЗДІЛ 3.

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

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

Оскільки основною патогенетичною ланкою пневмоній у дітей є розвиток запалення, нами вважалось за доцільне оцінити особливості перебігу позалікарняних пневмоній у дітей з врахуванням активності запального процесу, та відповідно різних показників індексів інтоксикації. Проведено дослідження клініко-анамнестичних характеристик ПП в дітей з врахуванням інтегрального показника - індексу зсуву лейкоцитів крові.

Проводячи аналіз вікової структуру пацієнтів груп спостереження, який наведений в табл.3.1, встановлено, що суттєвих відмінностей у розподілі за віком дітей, хворих на ПП, не виявлено.

Таблиця 3.1.

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

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

Примітка: p- критерій вірогідності за Сть'юдентом

Так, майже третина обстежених хворих – це діти раннього віку, а половина пацієнтів обох клінічних груп – шкільного віку. Отримані результати певною мірою суперечать даним літератури про переважання частки пацієнтів раннього та дошкільного віку серед хворих на ПП, водночас пов'язані із специфікою роботи відділення*.

Дослідження анамнезу життя пацієнтів груп порівняння вірогідної різниці щодо особливостей вигодовування на першому році життя та проявів атопії в

ранньому віці не виявили. Так, на штучному вигодовуванні знаходились 46,4% хворих I клінічної групи та 27,3% ($p > 0,05$) представників II клінічної групи. Прояви atopії в ранньому віці визначалися лише у 17,8% та 18,2% ($p > 0,05$) хворих I та II груп спостереження відповідно. Середня вага дітей груп спостереження при народженні також не відрізнялась та дорівнювала: у I клінічній групі - $3400 \pm 0,760$ г, а в II групі - $3360 \pm 0,720$ г ($p > 0,05$) відповідно.

Обтяжений спадковий алергологічний анамнез мав місце у 14,3% пацієнтів I групи та у 9,1% ($p > 0,05$) хворих II групи. У 14,3% пацієнтів I та у 9,1% хворих II клінічної групи були вказівки на наявність цукрового діабету у родині.

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

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

Клінічна оцінка особливостей перебігу ПП у дітей груп спостереження (рис.3.1.) дозволила встановити, що серед пацієнтів I клінічної групи вірогідно частіше переважали хворі із вогнищево-зливною формою ПП (14,3%) порівняно із пацієнтами II клінічної групи – 4,5% ($p < 0,05$) та сегментарними пневмоніями – 21,4% та 9,1% ($p < 0,05$) серед представників I та II групи відповідно. За частотою реєстрації вогнищевих пневмоній пацієнтів груп спостереження не відрізнялися, їх частка дорівнювала 64,3% та 86,4% ($p > 0,05$) відповідно у I та II клінічній групі..

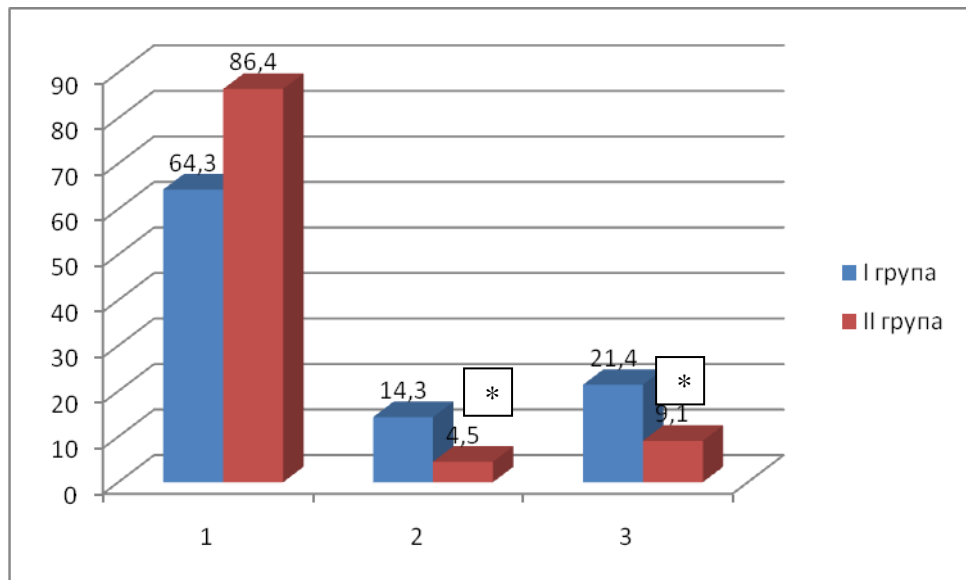


Рис.3.1 Клініко-рентгенологічні форми пневмоній у дітей груп спостереження.

Примітка: 1 – частка пацієнтів (%) із вогнищевою пневмонією, 2 – частка пацієнтів (%) із вогнищево-зливною пневмонією, 3 – частка пацієнтів (%) із сегментарною пневмонією, * - вірогідні відмінності.

Проводячи оцінку тяжкості пневмонії за шкалою PSI (Pneumonia Severity Index) згідно (Fine et al., 1997) нами не виявлено вірогідних відмінностей щодо тяжкості пневмонії у дітей груп спостереження, який в пацієнтів I та II клінічних груп дорівнював $78,5 \pm 1,8$ та $78,2 \pm 1,6$ ($p > 0,05$) балів відповідно.

Водночас, частка дітей, в яких індекс тяжкості ПП (PSI) у 1-й день госпіталізації був вищий за 78 балів, серед пацієнтів I групи виявився вдвічі вищою (42,9%), ніж у представників II клінічної групи (22,8%; $p < 0,05$). Показники ризику реєстрації PSI > 78 балів на початку стаціонарного лікування в пацієнтів, хворих на позагоспітальну пневмонію за наявності виразного ІЗЛК > 2 ум.од. дорівнювали: відносний ризик – 1,5 [95%ДІ:1,0-2,3] при співвідношенні шансів - 2,5 [95%ДІ:1,4-4,7].

Індекс тяжкості пневмонії в пацієнтів I клінічної групи вірогідно корелював із віком пацієнтів ($r = 0,8$, $p < 0,05$) та тривалістю лихоманки ($r = 0,9$, $p < 0,05$). Водночас в пацієнтів II клінічної групи встановлено вірогідні прямі

кореляційні зв'язки індексу тяжкості пневмонії та інтенсивністю кашлю ($r=0,9$, $p<0,05$) та рентгенологічними змінами ($r=0,6$, $p<0,05$).

В подальшому нами проведено оцінку стану пацієнтів за констеляційною шкалою динамічної оцінки тяжкості порушення загального стану при пневмонії (результати представлені в рис.3.2), розробленою нами власноруч.

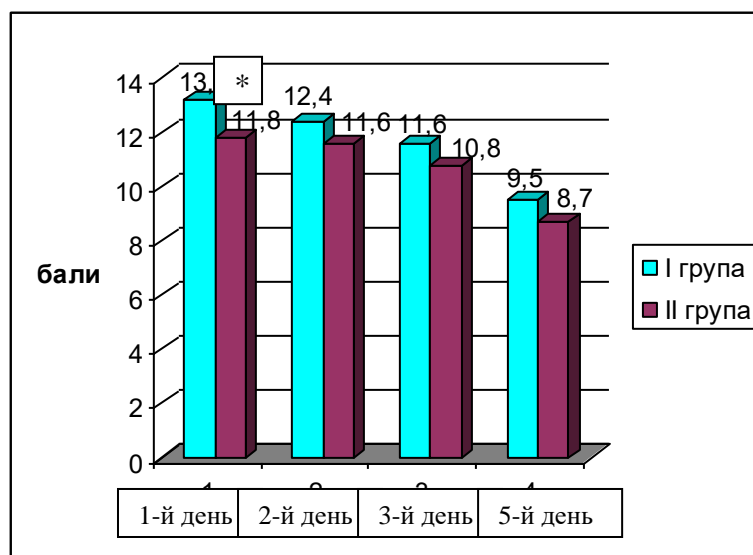


Рис.3.2 Динамічна оцінка тяжкості порушення загального стану пацієнтів груп спостереження під час перебування в стаціонарі.

Примітка: * - вірогідні відмінності.

Отримані дані свідчили, що порушення загального стану пацієнтів були вірогідно тяжчими у хворих I клінічної групи порівняно з представниками II групи.

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

В середньому тривалість лихоманки в пацієнтів I групи дорівнювала 4,9 дні, а в пацієнтів II групи – 4,1 дні. Частка хворих, в яких тривалість лихоманки склала понад 4 дні серед пацієнтів I групи склала 57,2%, а серед представників

II групи – 36,4% ($p < 0,05$) відповідно. Таким чином, незважаючи на відносно меншу частку хворих I групи, які лихоманять, в них частіше відзначається тривала лихоманка.

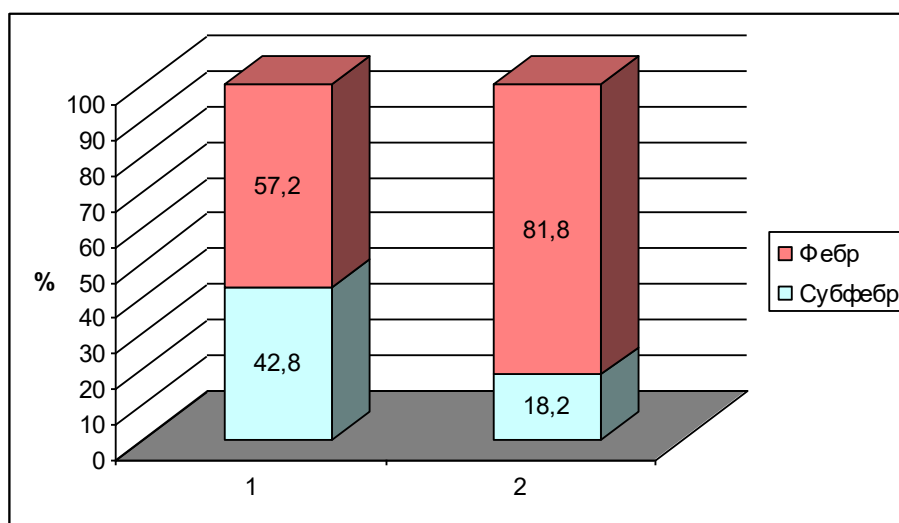


Рис.3.3. Характеристика лихоманки у дітей груп порівняння, хворих на позалікарняну пневмонію при госпіталізації.

Примітка: 1- I клінічна група, 2 – II клінічна група

Показники ризику реєстрації тривалої лихоманки ($38,5^{\circ}\text{C}$ понад 4 дні) в пацієнтів, хворих на позагоспітальну пневмонію за наявності виразного ІЗЛК > 2 ум.од. дорівнювали: відносний ризик – 1,5 [95%ДІ:1,1-2,1] при співвідношенні шансів - 2,3 [95%ДІ:1,3-4,1].

При подальшому об'єктивному обстеженні встановлено, що при надходженні до стаціонару 50,0% та 13,6% ($p < 0,05$) дітей I та II групи відповідно скаржилися на сухий кашель, малопродуктивний кашель відзначали 50,0% та 86,4% ($p < 0,05$) пацієнтів I та II груп відповідно. Перкуторно в усіх дітей визначалося притуплення над ураженою ділянкою легень. При аускультатії в усіх хворих вислуховувалося жорстке, місцями ослаблене, у 50,0% та 13,6% ($p < 0,05$) дітей I та II групи при госпіталізації відзначались сухі хрипи та у 42,8% та 72,7% ($p < 0,05$) пацієнтів I та II груп - вологі дрібнопухирчасті, крепітуючі хрипи. У 7,2% пацієнтів I групи та у 13,7% ($p > 0,05$) представників II групи дітей хрипи вислухати не вдалося (рис.3.4).

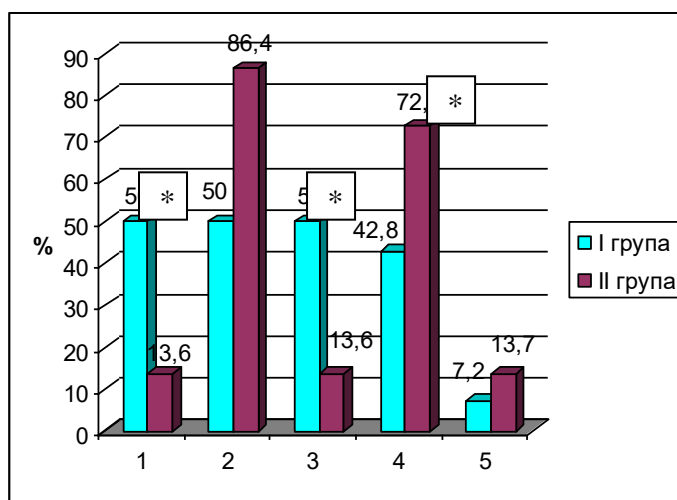


Рис.3.4. Характеристика результатів фізикального обстеження дітей груп порівняння, хворих на позалікарняну пневмонію.

Примітка: 1- сухий кашель, 2 – малопродуктивний кашель, 3 – сухі хрипи, 2 – вологі дрібнопухирчасті хрипи, 3 – хрипів немає, * - вірогідні відмінності.

Проводячи оцінку інтенсивності кашлю в пацієнтів груп спостереження за вербальною дескриптивною шкалою кашлю [22] (рис. 3.5.) впродовж стаціонарного лікування встановлено, що в пацієнтів I групи порівняно із представниками II клінічної групи, зберігається тривалий інтенсивний кашель майже до кінця стаціонарного лікування.

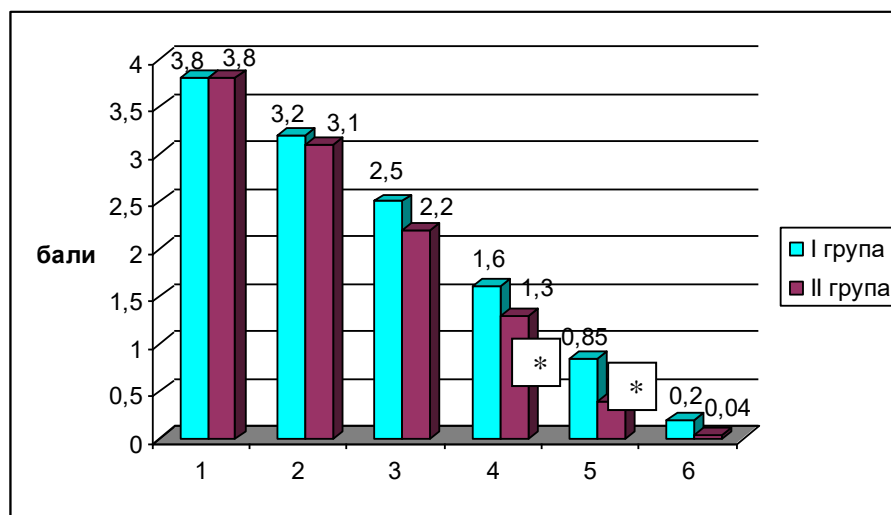


Рис.3.5. Динамічні результати оцінки інтенсивності кашлю за вербальною дескриптивною шкалою у дітей груп спостереження

Примітка: 1- 1-й день госпіталізації, 2 – 3-й день госпіталізації, 3 - 5-й день госпіталізації, 4 - 7-й день госпіталізації, 5 – 10-й день госпіталізації, 6 - 12-й день госпіталізації, * - вірогідні відмінності.

Слизово-гнійне харкотиння реєстрували у 71,4% пацієнтів I групи та у 95,5% ($p > 0,05$) представників II групи, водночас гнійне харкотиння реєстрували у 28,6% хворих I групи та лише в 4,5% ($p < 0,05$) пацієнтів II групи.

Ознаки дихальної недостатності I ступеня відзначали у 71,4% пацієнтів I групи та у 90,9% хворих II групи. Водночас дихальна недостатність II ступеня траплялася втричі частіше в хворих із виразними ознаками запалення (28,6% пацієнтів I групи) та лише у 9,1% ($p < 0,05$) представників II клінічної групи. Показники ризику реєстрації ДНII ступеня в пацієнтів, хворих на позагоспітальну пневмонію за наявності виразного ІЗЛК > 2 ум.од., дорівнювали: відносний ризик – 1,7 [95%ДІ:0,8-3,4] при співвідношенні шансів – 4,0 [95%ДІ:1,8-8,9].

Ексудативний плеврит реєстрували у 14,2% I групи та в 4,5% ($p < 0,05$) представників II групи. Водночас у половини пацієнтів I групи (50%) клінічні особливості перебігу позагоспітальної пневмонії включали ознаки бронхообструктивного синдрому на відміну від пацієнтів II клінічної групи, в яких прояви БОС траплялися лише у 13,6% ($p < 0,05$) хворих відповідно.

Показники ризику наявності БОС в пацієнтів, хворих на позагоспітальну пневмонію за наявності виразного ІЗЛК > 2 ум.од., дорівнювали: відносний ризик – 2,1 [95%ДІ:1,3-3,6] при співвідношенні шансів – 6,4 [95%ДІ:3,2-12,7].

Супутні прояви у вигляді малих аномалій розвитку серця (пролапси клапанів) реєстрували у 28,6% пацієнтів I групи та у 9,0% ($p < 0,05$) представників II групи.

Таким чином, перебіг ПП у дітей із виразним зсувом вліво лейкоцитарної форми (ІЗЛК > 2 ум.од.) частіше асоціював із наявністю оцінки тяжкості позалякарняної пневмонії > 78 балів за PSI шкалою, ознак вогнищево-зливної та сегментарної пневмонії на рентенограмі, при цьому шанси вірогідно тяжкого перебігу хвороби зростали у 2,5 разу. В представників I групи відзначали частіший розвиток ускладнень в вигляді ексудативного плевриту, що в цілому співпадає з даними літератури. Водночас саме в цієї категорії пацієнтів,

незважаючи на відносно меншу частку розвитку фебрильної лихоманки, вона мала триваліший перебіг, а у хворих частіше реєстрували прояви бронхообструктивного синдрому.

На противагу цьому у дітей із ПП та ІЗЛК < 2 ум.од частіше відмічали вогнищеві форми пневмонії, а гострий гнійний бактеріальний процес частіше локалізувався на рівні верхніх дихальних шляхів у вигляді гнійного синуситу.

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

Аналіз показників периферичної крові дозволив встановити, що в пацієнтів І клінічної групи поряд із вірогідно вищими показниками активності запалення (вищим загальним вмістом лейкоцитів крові та вищим відносним вмістом нейтрофільних гранулоцитів крові), відзначалось зменшення відносної кількості лімфоцитів та рівня гемоглобіну (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2

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

Клінічні групи	Еритроцити, Т/л	Гемоглобін, г/л	КП	Лейкоцити, Г/л	Еозинофіли, %	Нейтрофіли, %		Лімфоцити, %	Моноцити, %
						Паличкоядерні	Сегментоядерні		
І група (n=28)	4,0±0,4	122±2,6	0,91	12,6±0,5	2,7±0,7	12,3±0,8	55,5±2,5	18,9±2,4	3,5±0,3
ІІ група (n=44)	4,2±0,5	132±3,1	0,92	8,9±0,34	3,8±0,9	8,9±0,7	37,0±2,6	45,5±2,6	4,5±0,4
p	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітка: p- критерій вірогідності за Ст'юдентом

Показники ризику анемії (вміст гемоглобіну < 110 г/л) в пацієнтів, хворих на позагоспітальну пневмонію за наявності виразного ІЗЛК > 2 ум.од.

дорівнювали: відносний ризик – 1,4 [95%ДІ:0,9-2,8] при співвідношенні шансів - 2,2 [95%ДІ:1,1-4,5].

Нами також проведена оцінка інших лейкоцитарних індексів в пацієнтів груп спостереження (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Показники лейкоцитарних індексів крові в пацієнтів груп спостереження

Клінічні групи	Лейкоцитарні індекси, ум.од.			
	Індекс Кальф-Каліфа	Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів	Індекс реактивної відповіді нейтрофілів	Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс
I група (n=28)	16,4±3,2	4,1±1,1	62,6±29,5	2,4±0,3
II група (n=44)	5,6±1,1	0,8±0,1	3,9±0,9	8,8±0,7
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка: p- критерій вірогідності за Ст'юdentом

Виходячи з отриманих даних встановлено, що в пацієнтів I клінічної групи також є вірогідно вищими показники лейкоцитарних індексів інтоксикації з переважанням активності нейтрофільних гранулоцитів крові із виразними показниками реактивної відповіді нейтрофілів, що свідчить про високий ступінь ендогенної токсемії при відносно нижчому відносному вмісті лімфоцитів крові. Водночас для пацієнтів II клінічної групи притаманні виразніші ознаки зсуву лейкоцитарної формули вправо, які супроводжувалися підвищенням майже у 4 рази показника лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу порівняно з представниками I групи.

Таким чином, виразна реактивна відповідь при розвитку запального процесу в хворих I клінічної групи супроводжувалася частішим розвитком ускладнень у вигляді ексудативного плевриту за даними рентгенологічного обстеження (рис.3.6) та більш поширеним ступенем враження тканини легень у вигляді сегментарної та вогнищево-зливної пневмонії.

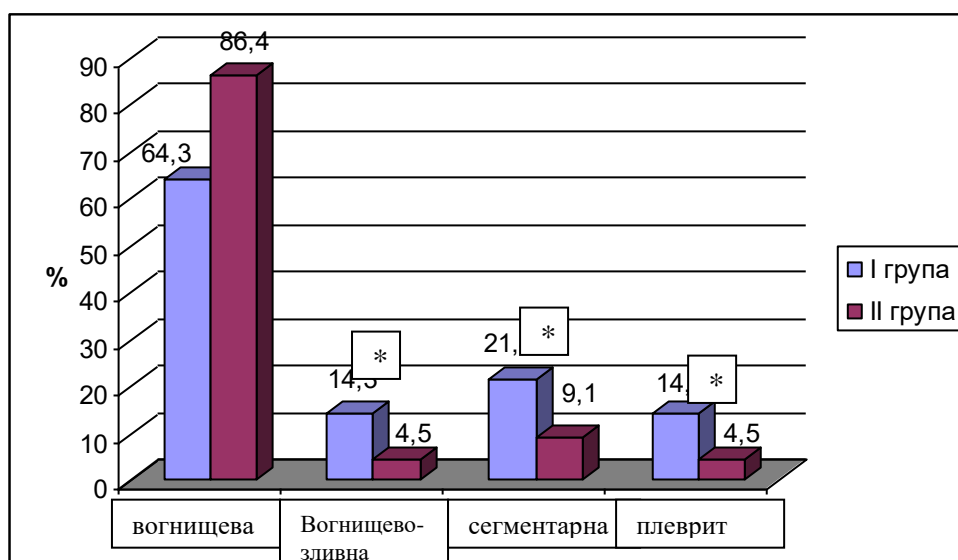


Рис.3.6 Рентгенологічні зміни у пацієнтів груп порівняння

Примітка: * - вірогідні відмінності.

Показники ризику розвитку ексудативного плевриту в пацієнтів, хворих на позагоспітальну пневмонію за наявності виразного ІЗЛК > 2 ум.од. дорівнювали: відносний ризик – 3,1 [95%ДІ:2,3-4,2] при співвідношенні шансів - 3,4 [95%ДІ:1,1-10,4].

3.3. Діагностична цінність лейкоцитарних індексів крові щодо прогнозування несприятливого перебігу позалікарняних пневмоній у дітей.

Враховуючи вищенаведене, нами оцінено діагностичну цінність лейкоцитарних індексів крові щодо прогнозування несприятливого перебігу пневмоній (PSI > 80 балів), які потребують госпіталізації та показники ризику тривалої ендогенної інтоксикації в пацієнтів із ПП (табл. 3.4 та 3.5).

Виходячи з отриманих даних встановлено, що визначення лейкоцитарних індексів інтоксикації та показників реактивної відповіді нейтрофілів є доволі чутливим та специфічним тестом щодо прогнозування несприятливого перебігу ПП, які потребують стаціонарного лікування у дітей із невеликою часткою хибнопозитивних та хибнонегативних результатів.

Таблиця 3.4.

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

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

Таблиця 3.5.

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

Показники	Показники ризику	
	Відносний ризик [95%ДІ]	Співвідношення шансів [95%ДІ]
Показники ризику розвитку ексудативного плевриту		
Індекс Кальф-Каліфа >16 ум.од.	4,8(2,3-8,9)	6,0 (3,9-14,4)
Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів >1,82 ум.од	8,0(4,3-11,9)	12,0 (6,9-25,4)
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів >8,5 ум.од	9,1(5,9-18,9)	26,0 (13,6-48,2)
Показники ризику тривалої та виразної інтоксикації		
Індекс Кальф-Каліфа >16 ум.од.	3,4(1,8-6,9)	4,2 (2,1-8,9)
Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів >1,82 ум.од	6,2(3,3-12,4)	11,2 (5,7-23,4)
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів >8,5 ум.од	7,2(3,9-14,9)	18,1 (9,6-36,2)

Таким чином, комплексний підхід до застосування лейкоцитарних індексів дозволив оцінити прогноз несприятливого перебігу ПП у дітей груп

порівняння, зокрема шанси тяжкості перебігу ендогенної інтоксикації та виразності клінічних проявів запального процесу та розвитку ексудативного плевриту.

РОЗДІЛ. 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблеми діагностики та лікування позалікарняних пневмоній у дітей наразі залишаються остаточно невирішеними, попри зростання захворюваності та смертності внаслідок пневмонії [10,33].

Надзвичайно актуальними є випадки тяжкої ПП у дітей, оскільки незважаючи на доступні методи діагностики та лікування, летальність залишається високою, а лікування - складним та високовартісним [26,34].

Виходячи з цього, метою нашого дослідження було покращити результати лікування дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, шляхом вивчення діагностичної цінності лейкоцитарних індексів крові як маркерів ризику несприятливого перебігу захворювання.

Для досягнення поставленої мети були поставлені завдання дослідження:

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

Обстежена когорта з 72 дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, які одержували стаціонарне лікування в Обласній дитячій клінічній лікарні м. Н. З урахуванням середнього показника індексу зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) діти розподілені на 2 клінічні групи. Першу (І) групу склали 28 дітей, які хворіють

на позалікарняну пневмонію та в яких ІЗЛК дорівнював $\geq 2,0$ ум.од., до II групи увійшли 44 дитини, хворих на ПП із показниками ІЗЛК $< 2,0$ ум.од.

На підставі аналізу клінічних даних встановлено, що перебіг ПП у дітей із виразним зсувом вліво лейкоцитарної форми (ІЗЛК > 2 ум.од.) частіше асоціював із наявністю вогнищево-зливної та сегментарної пневмонії, при цьому шанси вірогідно тяжкого перебігу хвороби зростали у 2,5 разу. Наявність виразних показників ендогенної інтоксикації крові підвищувала шанси розвитку ускладнень у вигляді ексудативного плевриту в 3,4 разу, що в цілому співпадає з даними літератури [18]. Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити, що показники індексу тяжкості пневмонії в пацієнтів I клінічної групи вірогідно корелював із віком пацієнтів ($r=0,8$, $p<0,05$) та тривалістю лихоманки ($r=0,9$, $p<0,05$), що співпадає з даними епідеміологічних досліджень щодо зростання частки ПП, в тому числі тяжкий випадків захворювання, у дітей старшого шкільного віку [16].

Водночас саме в цієї категорії пацієнтів незважаючи на відносно меншу частку розвитку фебрильної лихоманки, яка має триваліший перебіг (відносний ризик – 1,5 [95%ДІ:1,1-2,1] при співвідношенні шансів - 2,3 [95%ДІ:1,3-4,1]), реєстрували прояви бронхообструктивного синдрому та виразної дихальної недостатності, шанси розвитку яких зростали у 6,4 та 4,0 разу відповідно.

Оцінка клінічної симптоматики та особливостей перебігу захворювання показала, що в пацієнтів виразним ступенем активності нейтрофільних гранулоцитів крові зберігався тривалий інтенсивний кашель майже до кінця стаціонарного лікування із слизисто-гнійним харкотинням у 71,4% пацієнтів та гнійним - у 28,6% випадків відповідно.

Виявлені клінічні особливості супроводжувалися вірогідно вищими показниками активності запалення (вищим загальним вмістом лейкоцитів крові та вищим відносним вмістом нейтрофільних гранулоцитів крові), при зменшенні відносної кількості лімфоцитів периферичної крові та показників гемоглобіну, як прояв гіпоксії організму дитини. Таким чином, отримані дані узгоджувалися з даними літератури щодо наявності асоціації між ступенем

виразності лейкоцитарних індексів інтоксикації та неспецифічної реактивності організму із клінічними проявами захворювання[35].

Відносно нижчі показники лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу, з одного боку, пов'язані із відсутністю змін даного показника на початку захворювання [18] та недостатньою активацією клітинної ланки набутого імунітету під час запального процесу. Водночас за даними інших авторів[5], даний показник найбільш активно віддзеркалює активну фазу запалення у хворих на хронічні захворювання легень.

В дітей із показниками ІЗЛК $<2,0$ ум.од. частіше відмічали вогнищеві форми ПП, а гострий гнійний бактеріальний процес частіше локалізувався на рівні верхніх дихальних шляхів у вигляді гнійного синуситу (відносний ризик – 2,3 [95%ДІ: 1,8-3,1], співвідношення шансів – 3,7 [95%ДІ: 2,0-6,9]).

Незважаючи на відносно легший перебіг захворювання, у 81,8% пацієнтів відзначалась не тривала фебрильна лихоманка. А проведений кореляційний аналіз показав наявність вірогідних прямих кореляційних зв'язків індексу тяжкості пневмонії із інтенсивністю кашлю ($r=0,9$, $p<0,05$) та рентгенологічними змінами ($r=0,6$, $p<0,05$).

Оцінка маркерів активності запалення та інтоксикації в пацієнтів II клінічної групи продемонструвала низький вміст та реактивність нейтрофільних гранулоцитів крові поряд із зростанням лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу запалення.

Підсумовуючи вищенаведене та проводячи оцінку діагностичної цінності лейкоцитарних індексів як прогностичних маркерів запалення щодо визначення несприятливого перебігу захворювання та його прогнозу слід відзначити що їх застосування є доволі простим та зручним тестом, та характеризуються невеликою часткою хибнопозитивних та хибнонегативних результатів. Так, наявність асоціації ІЗЛК >2 ум.од. та індексу Кальф-Каліфа >16 ум.од. підвищували шанси розвитку ексудативного плевриту у 6,0 разу, а за наявності індексу неспецифічної реактивності: індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів $>1,82$ ум.од та індексу реактивної відповіді нейтрофілів $>8,5$ ум.од,

які свідчили про високий ступінь ендогенної інтоксикації, шанси розвитку ексудативного плевриту зростали у 12-26 разу.

Враховуючи вищенаведене, на нашу думку, лейкоцитарні індекси крові можна використовувати як легкий та доступний показник несприятливого перебігу позалікарняних пневмоній у дітей.

ВИСНОВКИ

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При надходженні на стаціонарне лікування дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, доцільно визначати індекс зсуву лейкоцитів крові, та за умови його перевищення 2 ум.од. розглядати питання про комбіновану стартову антибактеріальну терапію.
2. У дітей, хворих на позалікарняну пневмонію за наявності показників індексу Кальф-Каліфа >16 ум.од. та індексу зсуву лейкоцитів крові >2 ум.од., індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів >1,82 ум.од. та індексу зсуву лейкоцитів крові >2 ум.од., індексу реактивної відповіді нейтрофілів >8,5 ум.од. та індексу зсуву лейкоцитів крові >2 ум.од. вирішити питання про агресивнішу дезінтоксикаційну терапію.
3. В пацієнтів, хворих на позалікарняну пневмонію за наявності індексу зсуву лейкоцитів крові >2 ум.од. через ризик розвитку дихальної недостатності II ступеня рекомендовано проводити динамічний контроль показників SaO₂.
4. За наявності ризику розвитку бронхообструктивного синдрому в дітей, хворих на позалікарняну пневмонію із показниками індексу зсуву лейкоцитів крові понад 2 ум.од. розглядати питання про доповнення стандартної терапії дезобструктивними засобами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз показників захворюваності на пневмонію у дитячому віці з метою оптимізації фармацевтичної допомоги/ Трохимчук В.В., Беляєва О.І.// Фармацевтичний журнал. – 2016. - № 5. – С. 5-10.
2. Банзаракшеев В.Г. Лейкоцитарные индексы как способ оценки эндогенной интоксикации организма/ В.Г. Банзаракшеев// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. - №3(73). – С. 390-391.
3. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. — Москва : Оригинал-макет, 2015. — 64 с.
4. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих : монографія / Годлевський А. І., Саволюк С. І. – Вінниця : Нова Книга, 2015. – 232 с.
5. Застосування лейкоцитарних індексів при імунологічній оцінці активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень/ О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, Н.Г. Коваль// Астма та алергія. – 2017. - №1. – С. 27-33.
6. Майданник В.Г., Ємчинська Є.О. Клінічні настанови з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини. - К., 2014.- 43 с.
7. Наказ МОЗ України №18 від 13.01.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "дитяча пульмонологія"»
8. Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения /Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. // Здоровье Украины. —2009. — № 6 (19). — с. 51—57.
9. Особливості лабораторних показників перебігу тяжкої не госпітальної пневмонії у пацієнтів / Т.О. Перцева, І.В. Авраменко// Медичні перспективи. – 2017. – Т. 22, №2, - С.24-31.

10. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2010-2016 рр./ М. І. Линник, О. П. Недоспасова, О. Р. Тарасенко, В.І. Капустяк, І. В. Бушура, Л. Г. Нікіфорова – К.: Видавництво Ліра-К, 2017.– 48 с.
11. Помилки діагностики та лікування позалікарняної пневмонії в умовах стаціонару/ Фуштей І. М., Савченко О. О., Подсевахіна С. Л., Ткаченко О. В.// Світ медицини та біології. - 2015. - № 1(48). – С.85-88.
12. Разнатовская Е.Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких/ Е.Н. Разнатовская// Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. - №2 (9). – С.119-120.
13. Семкович Я.В. Ускладнена пневмонія у дітей / Я.В. Семкович // Архів клінічної медицини. – 2014. - №1(20). – С. 7-11.
14. Фенотипи пневмоній: сучасний погляд на особливості етіології, діагностики та лікування хворих на негоспітальну пневмонію за наявності факторів ризику. Навчальний посібник / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева, О. Г. Черкасова. – Дніпро : Герда, 2017. – 104 с.
15. Хабилов Т.Ш. Уровень реактивного ответа нейтрофилов как показатель степени тяжести эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе/ Т.Ш. Хабилов // Труды IX Конгресса СФУЛТ. – Луганск, 2002. – С. 223.
16. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ, 2017. – 516 с.
17. A Leukocyte Score to Improve Clinical Outcome Predictions in Bacteremic Pneumococcal Pneumonia in Adults/ M. Blot, D. Croisier, A. Péchinot [et al.] Open Forum Infectious Diseases. – 2018. // режим доступу - <https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/1/2/ofu075/1467923>

18. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with the presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis/ N. Polat, A. Yildiz, M. Yuksel [et al.] //Clin. Appl. Thromb. Hemost.- 2014. – Vol.20. – P. 793–798.
19. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia / N.Principi, S. Esposito // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol.18. – P.447-456.
20. Community-acquired pneumonia in children — a changing spectrum of disease/ D.M. le Roux, H. J. Zar// Pediatr. Radiol. – 2017. – Vol. 47. – P.1392 – 1398.
21. Comparison between CURB-65, PSI, and SIPP scores as predictors of ICU admission and mortality in community-acquired pneumonia / A.M. Eldaboosy, K. M. Halima, A.T. Shaarawy [et al.]// The Egyptian Journal of Critical Care Medicine. – 2015. - №3. – P.37-44.
22. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder / J.Y. Hsu, R.A. Stone, R.B. Logan-Sinclair [et al.] // Eur. Respir. J. – 1994. – Vol.7. – P.1246–1253
23. Etiology of communityacquired pneumonia in hospitalised children based on WHO clinical guidelines / M. Cevey-Macherel, A. Galetto-Lacour, A.Gervaix [et al.] // Eur. J. Pediatr.- 2009. – Vol.168. – P.1429-1436.
24. Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia. Guideline. GL2018_007. 16 March 2018. 38 p.
25. Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America/ J.S. Bradley, C.L. Byington, S.S. Shah [et al.] // Clinical Infectious Diseases.– 2011. – Vol. 52. – P.342-348.
26. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia/ A.Torres, M. S. Niederman, J. Chastre// Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50. – P.332-356.
27. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study/ A. Bjarnason, J.Westin, M. Lindh [et al.]// Open Forum Infectious Diseases/ режим доступа:<https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/5/2/ofy010/4844908>

28. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio / J.Curbelo, S. L. Bueno, J.M. Galva'n-Roma'n [et al] // PLoS ONE. – 2017. – Vol.12, №3. – P. 1234-1242.
29. Inflammatory biomarkers for the diagnosis, monitoring and follow-up of community-acquired pneumonia: Clinical evidence and perspectives/ G. Lippi, T. Meschi, G. Cervellin// Eur. J. Intern. Med. 2011, 22, 460–465.
30. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio /J.Curbelo, S. Luquero Bueno, J. Mari'a Galva'n-Roma'n// PLoS ONE. – 2017. – Vol.12, №3. – P. 82-96.
31. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011/ M. Harris, J.Clark, N. Coote [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol.66. – P.1-23.
32. Korppi M. Pneumococcal serology in children's respiratory infections / M. Korppi // Eur. J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 27. – P.167-175.
33. Long-term prognosis in community-acquired pneumonia/ M. I. Restrepo, P. Faverio, A. Anzueto// Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 26, №2. – P.151–158.
34. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT)/ W.J. Wiersinga, M.J. Bonten, W.G. Boersma [et al.] //The Netherlands Journal of Medicine/ - 2018. - Vol.76, №1. – P. 4-13.
35. Neutrophil-tolymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients/ Hwang SY, Shin TG, Jo IJ [et al.] // Am. J. Emerg. Med.- 2017. – Vol. 35. – P. 234–239.
36. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia/ C.C. de Jager, P.C. Wever, E.A. Gemen [et al.] // PLOS ONE. – 2012. – Vol. 7, №10. – P. 46-56.

37. Pneumonia the forgotten killer of children/ Tessa Wardlaw, Emily White Johansson and Matthew Hodgeand // UNICEF.HQ05-0531. – 2016. - 44p.
38. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia/ Kartal O., Kartal A.T.// Bratisl. Med. J.- 2017. – Vol. 118, №9. – P. 513-516.

Констеляційна шкала динамічної оцінки тяжкості порушення загального стану при пневмонії

1. Виразність інтоксикації

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

2. Температура тіла

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

3. Дихальна недостатність:

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

4. SaO₂

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

5. Співвідношення ЧД:ЧСС

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

6. Наявність ускладнень(плеврит, БОС, тощо)

- 1 бал – немає
- 2 бали - наявні

Вербальна дескриптивна шкала оцінки кашлю

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

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