

АНОТАЦІЯ

Городкова Ю.В. Удосконалення інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертація присвячена розробці диференційованого підходу до вибору методів інтенсивної терапії (ІТ) дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу (ППУП) та вдосконаленню емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ) на локальному рівні.

В роботі проаналізовані результати діагностики та лікування 91-ї дитини раннього та дошкільного віку з ППУП IV-V ступеню тяжкості, що знаходились на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради та результати обстеження 28 соматично практично здорових дітей. Робота складалась з двох етапів: ретроспективного дослідження (аналіз даних медичних карт стаціонарного хворого за період з 2001 р. по 2016 р.) та проспективного, когортного, відкритого, моноцентрового дослідження (період з 2017 р. по 2020 р.).

Всі пацієнти були розподілені на п'ять груп: до основної ретроспективної групи 1 (n=39, 32,77 %) та до основної проспективної групи 3 (n=11, 9,24 %) увійшли пацієнти, яким у комплексі ІТ проводився дискретний плазмаферез, до ретроспективної групи порівняння 2 (n=24, 20,17 %) та до проспективної групи порівняння 4 (n=17, 14,29 %) – пацієнти, яким проводилася базисна ІТ. До контрольної групи 5 увійшли діти, що готувалися до планового оперативного втручання у хірургічному, урологічному відділеннях (соматично практично здорові діти, n=28, 23,53 %). В основній групі 1 виділено дві підгрупи в залежності

від віку дітей: 1А – діти раннього віку (1-3 роки), n=18, 1В – дошкільного віку (3-7 років), n=21; також аналогічно розподілена на підгрупи друга група: 2А (n=11) та 2В (n=13). Групи зіставні за віком, статтю, ступенем тяжкості пневмонії при надходженні дітей до ВАІТ ($p>0,05$). Результати спостереження груп 1-4 оцінювалися при надходженні до ВАІТ (І етап), на першу (ІІ етап), другу (ІІІ етап) доби базисної ІТ, у групах 1 і 3 – перед ПФ (ІV етап), через добу після ПФ (V етап), через три доби після ПФ (VI етап), у групах 2 і 4 – на третю та п'яту добу базисної ІТ (ІV і V етапи), у контрольній групі – перед проведенням оперативного втручання.

При порівнянні груп 1А та 2А статистично значущі відмінності виявлені на другу добу терапії: у більшій частині дітей фебрильна температура з групи 1А (χ^2 з поправкою Йетса=11,65; df=1; $p=0,0006$). При порівнянні груп 1В та 2В статистично значущі відмінності виявлені на другу добу терапії – у більшій частині дітей фебрильна температура з групи 1В (χ^2 з поправкою Йетса=6,65; df=1; $p=0,0099$). У групах 1А і 1В після проведення ПФ через три доби у порівнянні з етапом перед ПФ – статистично значуща нормалізація температури тіла ($p<0,05$). ϕ -коефіцієнт для залежності проведення ПФ від температури у підгрупах А склав 0,19, коефіцієнт контингенції $K_k>0,25$ ($K_k=0,45$), у підгрупах В ϕ -коефіцієнт=0,26, $K_k=0,51$, тобто зв'язок суттєвий.

При попарному порівнянні груп 1В та 2В, 1А та 2А статистично значущі відмінності за частотою дихань (ЧД) виявлені на першу добу терапії ($p<0,01$), і на другу добу терапії ($p<0,05$). При проведенні ROC-аналізу визначена точка дискримінації для показника частоти дихань за хвилину на другу добу базисної ІТ у підгрупі А – це ЧД > 37 дихань за хвилину (Se=100 %, Sp=50,0 %, AUC=0,798, $p<0,001$), у підгрупі В – ЧД > 42 дихань за хвилину (Se=70,0 %, Sp=91,3 %, AUC=0,778, $p=0,01$). З використанням нелінійної логістичної моделі статистичної регресії виявлена статистично значуща залежність необхідності проведення ПФ від ЧД у підгрупах А ($p<0,05$) та у підгрупах В – також ($p<0,05$).

Показники лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), ядерного індексу інтоксикації (ЯІІ), індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) не відіграють ролі незалежних

предикторів у формуванні показань до ПФ у дітей раннього і дошкільного віку. У групах 1А, 1В та 3 через добу після проведення ПФ спостерігалось статистично значуще зменшення значень ЛШ, ЯШ та ІЗЛ у порівнянні з показниками індексів перед проведенням ПФ.

Плазмаферез сприяє нормалізації рівня фібриногену через добу після останнього сеансу плазмаферезу: у групі 1А рівень фібриногену А при надходженні склав 5 (3,7; 5,6) г/л, через добу після ПФ – 3,9 (2,9; 4,4) г/л ($p=0,01$), у групі 1В відповідно 6,4 (5,2; 7,8) г/л та 3,9 (3,5; 4,4) г/л ($p=0,002$), у групі 3 відповідно 6,4 (4,3; 8,5) г/л та 4,0 (2,7; 4,4) г/л ($p=0,02$). Проведення ПФ не призводить до тромбоцитопенії ($p<0,05$).

Виявлені статистично значущі відмінності за ЧСС між групою дослідження та групою порівняння на першу добу базисної інтенсивної терапії у дітей раннього віку, при проведенні ROC-аналізу визначена точка дискримінації: ЧСС > 137 уд/хв ($Se=62,5\%$, $Sp=82,4\%$, $p=0,006$, $AUC=0,73$) та на другу добу базисної ІТ: ЧСС > 129 уд/хв ($Se=75,0\%$, $Sp=70,6\%$, $p=0,009$, $AUC=0,74$). При дослідженні зв'язку між проведенням плазмаферезу та рівнем ЧСС на першу і другу доби базисної ІТ з використанням нелінійної логістичної моделі статистичної регресії виявлений статистично значущий зв'язок ($p=0,01$ і $p=0,02$ відповідно). Стан гемодинаміки при оцінці за серцевим індексом характеризувався гіпердинамією у дітей дошкільного віку, тенденцією до гіпердинамії у дітей раннього віку. В процесі ІТ у дітей дошкільного віку з основної групи – статистично значуще зниження серцевого індексу ($p<0,05$), в інших групах – тенденція до нормалізації. Середній артеріальний тиск в процесі ІТ статистично значущо не змінювався.

Медіана насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові в 1А групі при надходженні до ВАІТ склала 94 (92; 96) %, у групі 1В – 94 (92,5; 97,5) %, у групі 3 – 94 (91; 95) %, у всіх дітей спостерігався періоральний ціаноз; на подальших етапах відрізнялась стабільністю: 96-98 % з урахуванням того, що 9 % дітей були на штучній вентиляції легень та всі діти отримували кисневу терапію у вигляді інсуфляції зволоженого кисню через лицьову маску або носові канюлі/катетер.

Анемія при надходженні дітей до ВАІТ відповідала першому ступеню і прогресувала в процесі базисної ІТ. Діти з основної групи статистично значущо частіше потребували трансфузії еритроцитів ($p < 0,05$).

Вміст кисню в артеріальній крові статистично значущо відрізнявся у підгрупах А на другу добу базисної ІТ: був нижчий у групі дослідження в основному за рахунок низького рівню гемоглобіну, виявлена точка дискримінації при проведенні ROC-аналізу: $\text{CaO}_2 \leq 126$ мл/100 мл ($\text{Se}=58,3$ %, $\text{Sp}=93,7$ %, $\text{AUC}=0,74$, $p=0,019$), зв'язок статистично значущий ($p=0,02$). Індекс споживання кисню у підгрупі 2В статистично значущо підвищився в процесі ІТ, а на першому етапі характеризувався відносним зниженням екстракції кисню, відповідно сатурація венозної крові складала 81 %, в інших підгрупах – споживання кисню з тенденцією до підвищення.

Найбільш розповсюдженими етіологічними бактеріями ППУП у дітей раннього і дошкільного віку слід вважати стрептококи, серед яких переважає *Streptococcus pneumoniae*. Виявлений фактор ризику полірезистентної флори (multidrug-resistant infection, MDR-інфекції): гострі інфекційні захворювання в попередні 3 міс. ($\text{ВШ}=15,94$, ДІ 2,9-78,47; $\text{ВР}=3,56$, ДІ 2,14-5,92; $\text{Sp}=77,0$ %, $\text{Se}=82,0$ %). При порівнянні груп дітей у розподіленні бактеріальних патогенів за віком виявлені статистично значущі відмінності лише за сімейством *Enterobacteriaceae*, що частіше зустрічались у дітей раннього віку ($\chi^2=9,26$, $p=0,003$). Локальний патерн резистентності найбільш поширених етіологічних збудників ППУП у дітей раннього і дошкільного віку міста Запоріжжя виявлений до незахищених пеніцилінів, макролідів, цефалоспоринів 1-го покоління, лінкозамідів.

Основна група 3 і група порівняння 4 відрізнялися за рівнем каталази на другу добу базисної ІТ ($p=0,007$). З використанням моделі нелінійної логістичної регресії виявлено взаємозв'язок між проведенням ПФ і рівнем каталази ($p=0,016$, $\chi^2=5,77$, $\text{df}=1$). При проведенні ROC-аналізу виявлена точка дискримінації: рівень каталази $> 0,34$ нг/мл ($\text{Se}=100$ %, $\text{Sp}=60,0$ %, $\text{AUC}=0,83$, $p < 0,001$). Кореляційна

залежність між рівнем каталази і частотою дихань є прямою сильною: $r = 0,65$ ($p < 0,05$).

Виявлена відсутність підвищення рівня білку теплового шоку-70 на I етапі в основній групі 3, на відміну від групи порівняння 4, однак необхідні подальші дослідження, тому що відмінності між основною групою і групою порівняння статистично незначущі. Після проведення ПФ виявлено статистично значуще зниження рівня прокальцитоніну ($p=0,004$) в два рази. Рівень індукбельної синтази оксиду азоту характеризувався тенденцією до підвищення, в порівнянні з групою контролю, але статистично значущих змін не виявлено. Рівень глюкози знаходився в межах референтних значень без статистично значущих змін в процесі терапії. Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR виявився вищим нормативних значень через добу після проведення ПФ за рахунок підвищення рівня інсуліну, але результати даного дослідження мають обмеження в даному випадку: необхідно визначення додаткових показників і контроль індексів інсулінорезистентності на додаткових етапах.

На другу добу базисної ІТ основна група 3 і група порівняння 4 відрізнялися за рівнем кортизолу ($p=0,002$). При проведенні ROC-аналізу виявлена точка дискримінації: рівень кортизолу $> 12,39$ мкг/дл ($Se=70,0\%$, $Sp=93,3\%$, $AUC=0,85$, $p<0,001$). З використанням моделі нелінійної логістичної регресії виявлений взаємозв'язок між проведенням ПФ і рівнем кортизолу ($\chi^2=12,48$, $df=1$, $p=0,0004$). Кореляційна залежність між рівнем кортизолу і ЧД є прямою сильною: $r= 0,75$ ($p<0,05$). Після проведення ПФ знижується рівень маркера гуморального стресу – кортизолу ($p<0,05$), що підтверджує ефективність еферентної терапії.

Наукова новизна отриманих результатів: вперше науково обґрунтовано, що ППУП у дітей віком 1-7 років, які потребували проведення ПФ, характеризуються більшим ступенем ендогенної інтоксикації на другу добу базисної ІТ за температурною реакцією та ЧД, вищими значеннями кортизолу та каталази у порівнянні з ППУП, які не потребували проведення ПФ. Вперше доведена доцільність використання на другу добу базисної ІТ значення температури тіла вище $38,0\text{ }^\circ\text{C}$ у якості інструмента скринінгу необхідності у ПФ ($Se=80,0\%$,

Sp=88,0 % – для дітей раннього віку, Se=91,0 %, Sp=63,0 % – для дітей дошкільного віку, $p < 0,05$), ЧД > 37 дихань за хвилину для дітей раннього віку (Se=100 %, Sp=50,0 %, $p < 0,001$, AUC=0,798), ЧД > 42 дихань за хвилину для дітей дошкільного віку (Se=91,0 %, Sp=70,0 %, $p = 0,01$, AUC=0,778) на підставі ROC-аналізу для ідентифікації симптомів дуже тяжкої ендогенної інтоксикації.

Враховуючи особливості даних обстеження, удосконалений диференційований підхід до лікування хворих на ППУП у дітей 1-7 років.

Практичне значення отриманих результатів: розроблені алгоритм емпіричної антибактеріальної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку на локальному рівні та алгоритм диференційованої інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку, що дозволяє досягти ефективних результатів лікування.

Ключові слова: пневмонія, діти, плазмаферез, гемодинаміка, доставка кисню, антибактеріальна резистентність, ендотоксемія, каталаза, кортизол

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю., Абрамов А. В., Литвиненко Е. С. Особенности динамики маркеров бактериальной инфекции, гуморального стресса и клеточной защиты у детей раннего и дошкольного возраста с внегоспитальными пневмониями осложненного течения. *Colloquium-journal*. 2020. Vol. 25, № 77. P. 21–27. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, забір крові для лабораторних досліджень, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).*

2. Horodkova Yu., Kurochkin M. Particularities of hemodynamics and oxygen status in infants and preschool-age children with complicated community-acquired pneumonias. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 5. P. 227–239. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь в обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

3. Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю. Клініко-лабораторна оцінка синдрому ендогенної інтоксикації, системи гемостазу в процесі інтенсивної терапії позалікарняних ускладнених пневмоній у дітей раннього і дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 4, Т. 1 (153). С. 78–82. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь в обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

4. Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю., Давидова А. Г. Мікробіологічні особливості розподілу патогенів та антибіотикорезистентність при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 3 (152). С. 88–93. *(Здобувач проводила збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).*

5. Horodkova Yu. Current situation's analysis of the problem in intensive care of complicated community-acquired pneumonias in children. *Crit. Care Innov*. 2020. Vol. 3, No 2. P. 29–42. *(Здобувач проводила написання статті - літературного огляду).*

6. Городкова Ю. В. Аналіз антибіотикотерапії та антибіотикорезистентності при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього віку. *Pain, anaesthesia and intensive care: тези доп. конгресу анестезіологів України* (м. Київ, 25-26 вересня 2020 р.). Київ, 2020. С. 77. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

7. Городкова Ю. В. Використання плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями. *Актуальні питання клінічної медицини: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених* (м. Запоріжжя, 15 листопада 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 32–34. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

8. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Визначення необхідності у плазмаферезі дітям раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. *Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації-2019: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів* (м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 44–45. (Здобувач провела відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

9. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Аналіз змін центральної гемодинаміки у дітей раннього віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. *Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ: тези одинадцятого Британо-українського симпозиуму* (Київ, 17-20 квітня 2019 р.). Київ, 2019. С. 178. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь в обстеженні та лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

10. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю. Значення гематологічних індексів інтоксикації в інтенсивній терапії позалікарняних пневмоній ускладненого

перебігу у дітей раннього і дошкільного віку. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2018*: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (до 50-річчя заснування ЗДМУ). Запоріжжя, 17-18 травня 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 44. (Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).

11. Городкова Ю. Аналіз коагулограми у процесі інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей дошкільного віку. *XXII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: тези доп. XXII міжнар. медичного конгресу студентів та молодих вчених* (Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.). Тернопіль, 2018. С. 221–222. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь в обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

12. Курочкін М. Ю., Городкова Ю. В., Давидова А. Г., Капуста В. Н., Денисенко І. Г. Оптимізація інтенсивної терапії гнійно-запальних захворювань у новонароджених і дітей раннього віку. *Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії*: матеріали конференцій Асоціації анестезіологів Запорізької області (Бердянськ, 08-09 вересня 2017 р.). Бердянськ, 2017. С. 33–35. (Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).

13. Городкова Ю. В. Антибактериальный мониторинг в отделении анестезиологии и интенсивной терапии. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2016*: Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю (Запоріжжя, 12-13 травня 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 153–154. (Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).

14. Давыдова А. Г., Курочкин М. Ю., Городкова Ю. В., Капустин С. А. Современные особенности тяжелых внегоспитальных пневмоний у детей. *VII национальный конгресс Ассоциации анестезиологов Украины: материалы VII национального конгресса Ассоциации анестезиологов Украины* (Днепр,

21-24 септєбря 2016 г.). Днепр, 2016. С. 167–168. *(Здобувач провела клінічне обстеження, брала участь в обстеженні та лікуванні, оформленні тез).*

15. Спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу: пат. 136005 Україна: МПК А61В 5/00 А61В 5/01. №u201902244; заявл. 05.03.19; опубл. 25.07.19, Бюл. №14. 4 с. *(Здобувач провела патентно-інформаційний пошук, формулювання формули винаходу, практичну апробацію способу та оформлення заявки).*