



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА „ПЕДИАТРИЯ“

Д-р Адриана Димитрова Хаджиева-Христова

**СЕПТИЧНИ И КРИТИЧНИ СЪСТОЯНИЯ ПРИ ДЕЦА, ЛЕКУВАНИ В
ИНТЕНЗИВНО ОТДЕЛЕНИЕ: КЛИНИЧЕН ПРОФИЛ, РАННА
ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗА**

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“
Специалност „Педиатрия“

Научни ръководители:

Проф. д-р Виолета Михова Йотова, д.м, д.н.

Проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, д.м, д.н.

Варна, 2025

Дисертационният труд е представен в 170 страници и съдържа 15 таблици, 35 фигури и 10 приложения. Цитирани са 269 източници, от които 16 на български език и 253 на английски език.

Дисертацията е обсъдена и предложена за публична защита на открито заседание на Катедра „Педиатрия“ към Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ - Варна на 28.02.2025 г.

Научно жури:

Проф. д-р Боряна Борисова Върбанова, д.м.

Проф. д-р Яна Димитрова Бочева, д.м.

Проф. д-р Гергана Петрова Стоянова, д.м.

Проф. д-р Румяна Донкова Марковска - Давидкова, д.м.

Доц. д-р Ирен Стоянова Цочева, д.м

Публичната защита ще се състои на 16.05.2025 г. в Клиника по педиатрия на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, зала 501 и в платформата Webex.

Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна и на интернет страницата на университета (www.mu-varna.bg).

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения:	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ:	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	6
1. Цел	6
2. Задачи	6
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	7
1. Пациенти, критерии и дизайн на изследването	7
2. Лабораторни методи	8
3. Статистически методи	9
IV. РЕЗУЛТАТИ	10
1. Етиологична структура на заболяванията при деца в септично и критично състояние, хоспитализирани в ДООИЛ	10
2. Скали за оценка на състоянието	15
3. Лабораторни маркери на възпаление	23
V. ОБСЪЖДАНЕ	44
VI. ИЗВОДИ	56
VII. ПРИНОСИ	57
VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	58
IX. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	59
X. БЛАГОДАРНОСТИ	60

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВБИ – вътреболнична инфекция
ДИО - детски интензивни отделения
ДОИЛ/PICU – детско отделение за интензивно лечение/Pediatric Intensive Care Unit
ИВК – интравентрикуларен кръвоизлив
ИГДП – инфекция на горни дихателни пътища
ИДДП – инфекция на долни дихателни пътища
ИЗЗД – инсулино-зависим захарен диабет
ИМВ/IMV – инвазивна вентилация/invasive mechanical ventilation
ИС – информирано съгласие
КоА – коарктация на аортата
МКД – междукамерен дефект
НИВ/NIV – неинвазивна вентилация/noninvasive ventilation
ПКК - пълна кръвна картина
СМА – спинална мускулна атрофия
СУЕ – скорост на утаяване на еритроцити
AUC – Area under curve/Площ под ROC крива
CRP - С-реактивен протеин
INR - международно нормализирано съотношение
IQR - междуквартилен размах
MALDI-TOF-MS - MALDI-TOF-MS масспектрометрия
N/A – not available
NPV - отрицателна предиктивна стойност
PCT - прокалцитонин
PELOD-2 - Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2/Педиатрична логистична оценка на органна дисфункция-2
PPV - положителна предиктивна стойност
PRISM III - Pediatric Risk of Mortality III/Скала за оценка на педиатричен риск от смъртност
PSS - Phoenix Sepsis Score/Феникс скала за сепсис
ROC - крива на работна характеристика
SCCM - Society of Critical Care Medicine/Общност по интензивна медицина
SD - стандартно отклонение
SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome/Синдром на системен възпалителен отговор
SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment)/Последователна оценка на органната недостатъчност, свързана със сепсис
pSOFA - Pediatric Sequential Organ Failure Assessment/Педиатрична скала за оценка на органна недостатъчност

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Сепсисът продължава да бъде водеща причина за заболяемост и смъртност, особено в педиатричната популация. Историческият анализ на това състояние показва динамичното развитие на неговата дефиниция – от ранните описания на “гниещи” процеси в Античността до съвременната концепция, която поставя акцент върху дисрегулацията на имунен отговор и мултиорганната увреда. Макар въвеждането на различни критерии в определенията за сепсис през годините (Sepsis-1, Sepsis-2, Sepsis-3) да е довело до по-добра диагностика при възрастни, при децата все още съществуват неясноти, дължащи се на различията във възрастовата физиология, липсата на специфични диагностични маркери и ограниченията в унифицираните критерии.

Ранното разпознаване на сепсиса и подходящият терапевтичен отговор са от решаващо значение за постигане на по-благоприятна прогноза. Съществуващите скор-системи (PRISM III, PELOD-2, pSOFA) и най-новият Phoenix Sepsis Score, макар и полезни, невинаги отразяват адекватно бързопроменящото се състояние на педиатричните пациенти. Паралелно с това, високотехнологичните методи за микробиологична диагностика като MALDI-TOF-MS показват потенциал за по-бърза идентификация на инфекциозния причинител, но остават недостъпни за много клинични звена. Биохимичните лабораторни показатели, използвани в рутинната практика (CRP, procalcitonin), демонстрират известни слабости – ниска специфичност и ограничена аналитична прецизност.

Новите маркери като presepsin (sCD14-ST) и разтворимият манозен рецептор (sMR; sCD206) представляват обещаващи предиктори за навременно установяване на септичен процес, но все още липсват достатъчно надеждни механизми за тяхното измерване и валидиране, особено в педиатричната възраст.

С оглед на критичната необходимост от оптимизиране на диагностичните и терапевтични стратегии при деца, настоящият дисертационен труд се фокусира върху систематичния преглед на утвърдените и иновативни подходи за разпознаване и оценка на сепсис в ранна възраст. Тази тема не само отразява актуалния научен интерес към мултидисциплинарното управление на заболяването, но и насочва вниманието към недобре запълнените празноти в клиничната практика у нас, чието преодоляване би допринесло за подобряване на преживяемостта и качеството на живот при децата.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Да се проучи клиничният профил и изход при деца със септични и критични състояния в детско интензивно отделение и да се оценят подходите за тяхната ранна диагностика.

Задачи

1. Да се изследва етиологична структура на заболяванията при деца със септични и критични състояния, хоспитализирани в ДООИЛ.
2. Да се оцени състоянието на пациентите при постъпване в отделението чрез скор-системи: PRISM III, pSOFA, PELOD-2, Phoenix Sepsis Score.
3. Да се сравни ефективността на PRISM III, PELOD-2, pSOFA и Phoenix Sepsis Score за прогнозиране на риска от развитие на усложнения при деца със септични и критични състояния и да се определи най-подходящата скала в изследваната група.
4. Да се оценят sMR и presepsin като иновативни биомаркери на възпаление при деца със септично и критично състояние и да се сравнят с такива, утвърдени в клиничната и лабораторна практика.
5. Да се определят комбинациите от проучени биомаркери с най-висок дискриминативен потенциал при септични и критични пациенти.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Пациенти, критерии и дизайн на изследването

В периода 1 юни 2022 г. – 31 януари 2024 г. беше проведено проспективно проучване сред 80 деца на възраст от 7 дни до 18 години, селектирани по предварително зададени критерии и хоспитализирани в Първа детска клиника и ДООИЛ на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Пациентите бяха разделени на три основни групи:

- 1) *Септични*: деца със синдром на системен възпалителен отговор (SIRS), причинен от потвърдена или предполагаема инфекция, покриващи ≥ 2 критерия, един от които – промени в телесната температура или брой левкоцити (Група I)
- 2) *Критични*: деца със SIRS от неинфекциозен произход (Група II)
- 3) *Контролна група*: деца без анамнестични и клинични данни за инфекциозен синдром или SIRS. (Група III)

За целите на изследването понятията Група I и септични пациенти, както Група II, критични и неинфекциозен SIRS са взаимозаменяеми. Пациентите с възникнало усложнение и развита органна дисфункция, както и тези без усложнения и без данни за органна дисфункция, се разглеждат като еквивалентни категории в рамките на проучването.

Критерии за включване в проучването:

- ❖ Хоспитализация в ДООИЛ според въведените вътрешни критерии
- ❖ Клинични данни за тежко септично и/или критично състояние
- ❖ Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$
- ❖ Сърdechна честота извън референтните граници за възрастта
- ❖ Дихателна честота извън референтните граници за възрастта
- ❖ Кислородозависимост
- ❖ Със или без придружаващи заболявания
- ❖ Подписано информирано съгласие (ИС) от родител/настойник/попечител.

Критерии за изключване от проучването:

- ❖ Участие в клинично изпитване на медикаменти
- ❖ Тежки съчетани травми при деца
- ❖ Планови хирургични пациенти преди оперативната интервенция
- ❖ Пациенти с онкохематологични заболявания и други форми на имунна некомпетентност
- ❖ Възраст под 7 дни (ранен неонатален период)
- ❖ Хоспитализация в ДООИЛ > 15 дни
- ❖ Пациентки с наличие на бременност в юношеска възраст

При категоризирането на септичните пациенти беше използвана дефиницията, утвърдена по време на Международния консенсус за педиатричен сепсис през 2005 г.

За получаване на цялата информация за състоянието на пациентите бяха събрани данни за разширена анамнеза на пациента. Пълната анкета беше изготвена на базата на систематичен анализ и съобразена с конкретните цели и хипотези на изследването. Тя беше приложена като

структурирано интервю при срещата с пациент и родител, след подписано информирано съгласие (ИС) от родител/настойник/попечител.

Физикален преглед: Клиничният преглед беше извършен чрез основните пропедевтични методи на изследване. Оценката на общото състояние беше направена до 24 часа след постъпването в детското интензивно отделение чрез скалите pSOFA (Matics et al., 2017), PRISM III (Pollack et al., 1996), PELOD-2 (Leteurtre et al., 2013) и Phoenix Sepsis Score (Sanchez-Pinto et al., 2024), като последният беше оценен ретроспективно. Скор-системите не бяха прилагани на пациентите от контролната група.

2. Лабораторни методи

На всички участници беше взета кръв при постъпване и преди започване на антибиотична терапия за изследване на пълна кръвна картина (ПКК), кръвно-газов анализ, коагулационни, биохимични показатели (вкл. CRP и PCT) и хемокултурелно изследване.

Чрез центрофугиране на 2 ml венозна кръв при стайна температура, полученият серум беше съхранен съгласно изискванията на производителя до провеждането на едновременно изследване на иновативните биомаркери за възпаление (sMR, presepsin) в по-късен етап от проучването.

За целите на хематологичния и биохимичен анализи бяха използвани Sysmex XN 1000 (Sysmex Corporation, Japan) и Siemens Advia 1800 (Siemens Healthineers) апарати.

В проучването бяха използвани следните референтни стойности за:

- **левкоцити:** възрастово зависими според Heklotz et al.
- **CRP** (Siemens – Wide range C-reactive Protein) - 0.00 – 5.00 mg/L, cut-off – 20 mg/L – възможна бактериална инфекция.
- **PCT** (Maglumi PCT, Snibe) 0.00 – 0.05 ng/mL, cut-off – > 0.5 ng/mL – възможна бактериална инфекция; > 2.0 ng/mL - висок риск от развитие на сепсис.

Праговите стойности (cut-off) на CRP и procalcitonin бяха приети според данните на производителя (за PCT) и сравнени с международните препоръки в Европа и САЩ.

За целите на определяне стойностите на иновативните биомаркери на възпаление (sMR и presepsin) беше използван мануален ELISA метод. Стойностите на presepsin бяха определени с Human Presepsin ELISA kit (ELISA Genie, Ireland), осигуряващ обхват на измерване до 2000 pg/ml и с чувствителност (праг на откриване) - 11.64 pg/ml. Стойностите на sMR бяха определени с Human soluble Mannose Receptor kit (Hycult Biotech, Netherlands), с обхват на измерване от 3.1 до 200 ng/ml и с праг на откриване - 3.1 ng/ml.

Микробиологично изследване на биологични проби:

а. доказване на микроорганизми в кръв (хемокултурелно изследване)

- автоматизирана система за апаратно инкубиране на хемокултури (BACTEC, BD, USA)

б. микробна идентификация

- чрез мас-спектрометрия с MALDI-TOF Sirius (Bruker, Daltonics) и MALDI-TOF-MS Sepsityper (Bruker, Daltonics)
- чрез PCR (Polymerase Chain Reaction) метод: за SARS-CoV-2 и *Mycobacterium tuberculosis*. Използвани бяха SaCycler-96 RT PCR System (Sacace, Italy), GeneXpert®Instrument System (Cepheid, Sweden) и Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sweden) и SARS-CoV-2 Real TM китове (Sacace, Italy).

в. определяне на чувствителност към антимикробни лекарствени средства

- чрез автоматизирана система VITEK 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)
- чрез дисково-дифузионния метод на Buyer-Kirby

3. Статистически методи

Статистическите анализи бяха осъществени чрез IBM Statistical Package for the Social Sciences, версия 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), GraphPad Prism version 10.4.0 (GraphPad Software, CA, USA), Python v3.13.0 (Python Software Foundation, OR, USA) и MedCalc version 23.1.6 (MedCalc Software Ltd).

В описателния анализ на параметричните количествени данни се изчисли средна стойност, стандартно отклонение (SD), както и минимални и максимални стойности. Непараметричните количествени данни са представени чрез медиана и междуквартилен обхват (IQR). За качествените данни са използвани честота и процентно разпределение. Проверка за нормалност на разпределението се извърши чрез тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk. За сравнение на непараметрични данни се приложи тест на Mann-Whitney. Статистическата значимост бе определена при стойност $p \leq 0.05$. Оценката на ROC - кривите включи изчисляване на AUC, чувствителност, специфичност, положителна предиктивна стойност (PPV) и отрицателна предиктивна стойност (NPV). Според утвърдените критерии, стойност от 0.7 се счита за приемлива дискриминация, от 0.8 за добра дискриминация, а от 0.9 за отлична дискриминация. Оптималните гранични (cut-off) стойности бяха определени чрез Youden's Index, максимизиращ чувствителността и специфичността. Оптималната комбинация от биомаркери бе оценена чрез множествена логистична регресия, допълнена с ROC анализ. Калибрацията на прогнозните скорове бе проверена чрез сравнение на наблюдаваните и прогнозните вероятности за натъпване на събитие. Това включва изчисляване на прогнозни стойности от модела, групиране в децилни категории и анализиране на наблюдаваните честоти във всяка категория. За количествена оценка на калибрацията се използва тестът на Hosmer-Lemeshow, който сравнява прогнозните и наблюдаваните вероятности чрез статистически тест за добро съответствие. За приемлив резултат се прие $p \geq 0.05$, като значителните отклонения от тези стойности индикират за проблеми в калибрационния модел. За да се подобри ефективността на скоровете, които не се калибрираха спрямо нашата популация, бе извършена рекалибрация с нови данни.

Моделът на пропорционалните рискове на Кокс се използва за анализиране на връзката между независимите променливи и риска от настъпване на събитие сред изследваните пациенти. Статистическата значимост се прие при $p < 0.05$, получена от теста на Уолд. $\text{Exp}(B)$ (съотношение на рисковете) интерпретира относителния риск, като стойност >1 показва повишен риск, <1 - намален риск и ≈ 1 - липса на съществен ефект.

Изчисляването на референтен интервал с помощта на робустния метод (Horn & Pesce, 2005). Робустният метод може да бъде предпочетена алтернатива на процентилния метод, особено когато размерът на извадката е по-малък от 120.

Преди началото на проучването бе получено одобрение от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, протокол № 115/31.03.2022 г. На всички участници се предостави писмена информация за същността и целите на проекта както и формуляр за информирано съгласие.

Изпълнението на изследването се осъществи с подкрепата на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и с финансовото съдействие на Фонд „Наука“ към същия университет, грант № 21022/2021 г.

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Етиологична структура на заболяванията при деца със септични и критични състояния, хоспитализирани в ДООЛ

Основните характеристики на проучените 53 пациенти са представени на **Таблица 1**. С най-голям относителен дял са децата във възрастовата група 13-48 мес. (30.2%). Дехоспитализирани са 35.9% от тях и е регистриран един летален изход (1.9%).

Таблица 1. Клинични характеристики на пациенти със септични и критични състояния

Променливи	Общо n (%)	Септични n (%)	Критични n (%)
Средна възраст (мес. $\pm$SD)	44 $\pm$ 56	39 $\pm$ 54	63 $\pm$ 62
Възраст			
7 - 28 дни	7 (13.2)	7 (16.7)	0 (0.0)
29 дни - 12 мес.	15 (28.3)	12 (28.6)	3 (27.3)
13 мес. - 48 мес.	16 (30.2)	14 (38.1)	2 (18.2)
49 мес. - 108 мес.	5 (9.4)	2 (7.1)	3 (27.3)
109 мес. - 216 мес.	10 (18.8)	7 (9.5)	3 (27.3)
Пол			
Мъжки	25 (47.2)	21 (50.0)	4 (36.4)
Женски	28 (52.8)	21 (50.0)	7 (63.6)
Етническа принадлежност			
Българи	34 (64.1)	25 (59.5)	9 (81.8)
Турци	7 (13.2)	7 (16.7)	0 (0.0)
Роми	11 (20.8)	9 (21.4)	2 (18.2)
Други	1 (1.9)	1 (2.3)	0 (0.0)
Общо	53 (100)	42 (79.2)	11 (20.8)
Среден престой в ДООЛ (дни)	11 (1-50)	11 (1-50)	11 (3-26)
Източник на постъпване в ДООЛ			
Детски спешен кабинет	36 (67.9)	26 (61.9)	10 (90.9)
Приведен от друга клиника, в същата болница	3 (5.7)	3 (7.1)	0 (0.0)
Приведен от друга болница	14 (26.4)	13 (31.0)	1 (9.1)
Наличие на подлежащи хронични заболявания	13 (24.5)	11 (26.2)	2 (18.2)
Дългосрочни последици след интензивни грижи	5 (9.4)	2 (4.8)	3 (27.3)
Провеждана АБ терапия в последните 7 дни преди хоспитализацията в ДООЛ	17 (32.1)	16 (38.1)	1 (9.1)
Провеждана кислородотерапия по време на престоя в ДООЛ			

С назална канюла	45 (85.0)	37 (80.1)	9 (81.8)
Неинвазивна механична вентилация (НИВ)	4 (7.5)	4 (9.5)	0 (0.0)
Инвазивна механична вентилация (ИМВ)	4 (7.5)	1 (2.4)	2 (18.2)
Фебрилитет при приемането в ДООЛ	37 (69.8)	35 (83.3)	2 (18.2)
Изход от заболяването			
Изписан	17 (32.1)	14 (33.3)	3 (27.3)
Изписан и насочен към ДМСГД	2 (3.8)	2 (4.8)	0 (0.0)
Насочен към друга клиника, в същата болница	30 (56.6)	23 (54.7)	7 (63.6)
Насочен към друга клиника, в друга болница	3 (5.6)	2 (4.8)	1 (9.1)
Починал	1 (1.9)	1 (2.4)	0 (0.0)

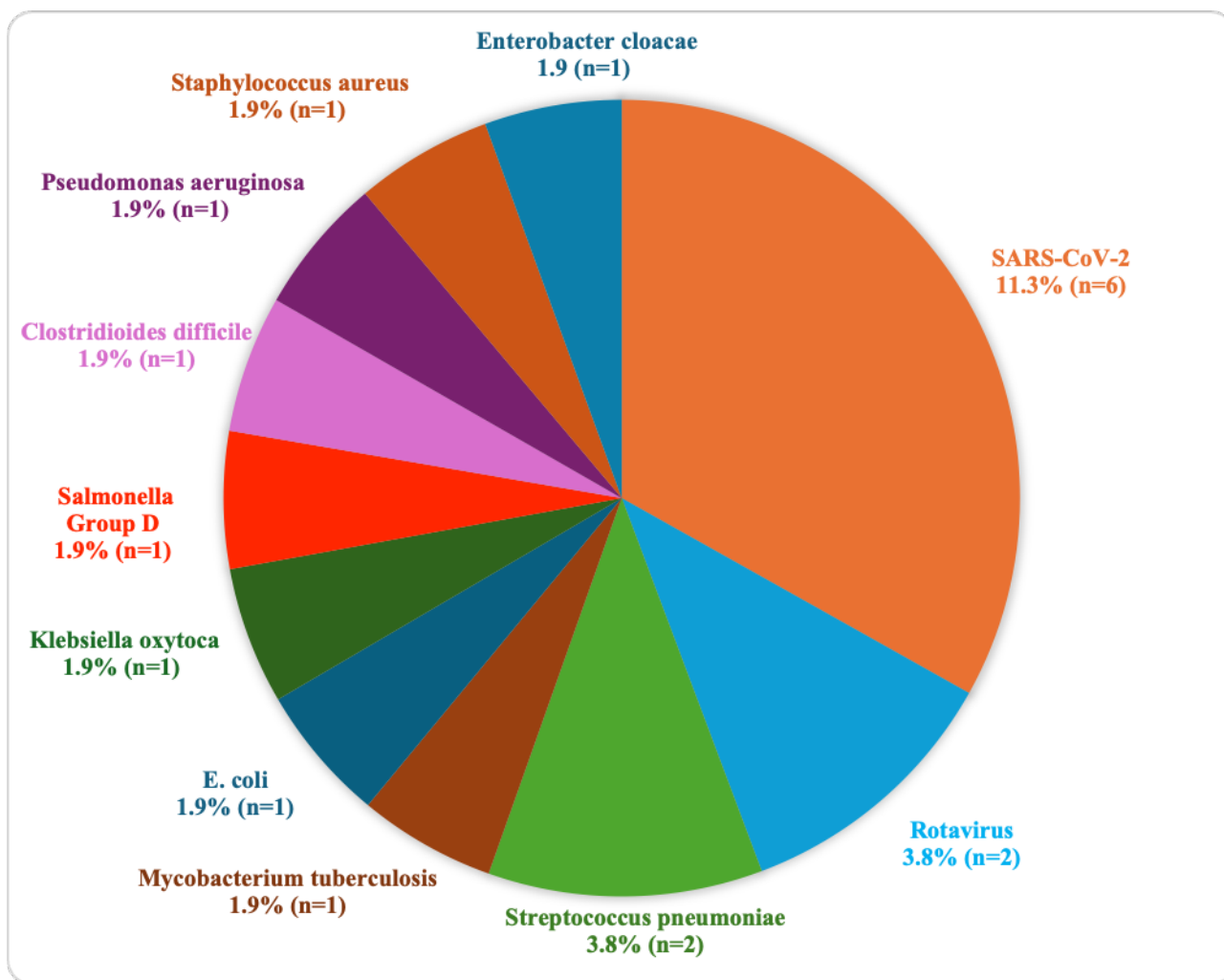
Етиологичната структура на заболяванията при деца в септично и критично състояние е показана на **Таблица 2** и **Фигура 1**.

Таблица 2. Структура на заболяванията при 53 деца в септично и критично състояние, хоспитализирани в ДООИЛ в периода юни 2022 г. - януари 2024 г.

Заболявания	n (%)	Микробиологично потвърдени инфекции n (%)	Възникнали усложнения		Летален изход
			Тип	n (%)	n (%)
Заболявания с инфекциозна етиология					
Инфекции на дихателна система	27 (50.9)				
<i>Остри инфекции на горни дихателни пътища</i>	5 (9.4)				
COVID-19 инфекция	4 (7.5)	SARS CoV-2 ₄ (7.5)	не	-	-
Остър ларинготрахеит	1 (1.9)		фебрилен гърч ₁	1 (1.9)	-
<i>Остри инфекции на долни дихателни пътища</i>	22 (41.5)				
Пневмония с неуточнен причинител	14 (26.4)		ОРДС ₁ , хидропневмоторакс 1, плеврален излив с абсцес на бял дроб ₂ , плеврален излив ₃	7 (13.2)	1 (1.9)
Аспирационна пневмония	1 (1.9)		не		-
Пневмококова пневмония	2 (3.8)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ₂ (3.8)	пиоторакс ₂	2 (3.8)	-
COVID-19-асоциирана пневмония	1 (1.9)	SARS CoV-2 ₁ (1.9)	не	-	-
Белодробна туберкулоза	1 (1.9)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ₁ (1.9)	TBC плеврит	1 (1.9)	-
Остър бронхиолит, с неуточнен причинител	2 (3.8)		не	-	-
Остър бронхиолит, асоцииран с COVID-19	1 (1.9)	SARS CoV-2 ₁ (1.9)	не	-	-
Инфекции на пикочно-половата система	2 (3.8)				
Остър тубулоинтерстициален нефрит	1 (1.9)	<i>E. coli</i> ₁ ** (1.9)	уросепсис	1 (1.9)	-
Остър тубулоинтерстициален нефрит	1 (1.9)	<i>Klebsiella oxytoca</i> ₁ (1.9)	уросепсис	1 (1.9)	-
Инфекции на гастроинтестинална система	6 (11.3)				
Ротавирусен гастроентерит	1 (1.9)	<i>Rotavirus</i> ₁ (1.9)	ХУС	1 (1.9)	-
Ротавирусен гастроентерит	1 (1.9)	<i>Rotavirus</i> ₁ (1.9)	енцефалит	1 (1.9)	-
Салмонелозен ентерит	1 (1.9)	<i>Salmonella Group D</i> ₁ (1.9)	мозъчен оток	1 (1.9)	-

Клостридиален колит	1 (1.9)	<i>Clostridioides difficile</i> ₁ (1.9)	не	-	-
Ентероколит, неуточнен	1 (1.9)		не	-	-
Ентероколит*	1 (1.9)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ₁ (1.9)	не	-	-
Инфекции на нервна система	5 (9.4)				
Енцефалит	3 (5.6)		не	-	-
Вирусен менингит	2 (3.8)		не	-	-
Инфекции на кожа и меки тъкани	2 (3.8)				
Пиодермия*	1 (1.9)	<i>Staphylococcus aureus</i> ₁ (1.9)	абсцес на горен крайник	1 (1.9)	-
Омфалит*	1 (1.9)	<i>Enterobacter cloacae</i> ₁ (1.9)	не	-	-
Общо пациенти със заболявания с инфекциозна етиология	42 (79.2)	18 (42.8)		17 (32.1)	
Заболявания с неинфекциозна етиология					
Нефротичен синдром	1 (1.9)	n/a	аназарка	1 (1.9)	-
Тромбоза на церебрални артерии	1 (1.9)	n/a	мозъчен инфаркт	1 (1.9)	-
Хеморагична болест на новороденото	1 (1.9)	n/a	вътремозъчен кръвоизлив	1 (1.9)	-
Инсулинозависим захарен диабет с кетоацидоза	2 (3.8)	n/a	кетоацидоза	2 (3.8)	-
Инттоксикация с КпМпО ₄	1 (1.9)	n/a	стеноза на хранопровода	1 (1.9)	-
Болест на Kawasaki	1 (1.9)	n/a	не	-	-
Инттоксикация с хипотензивни средства	1 (1.9)	n/a	не	-	-
Инттоксикация с метадон	1 (1.9)	n/a	не	-	-
Епилептичен статус, неуточнен	1 (1.9)	n/a	не	-	-
Инттоксикация с антидепресанти	1 (1.9)	n/a	не	-	-
Общо пациенти със заболявания с не-инфекциозна етиология	11 (20.8)	n/a		6 (11.3)	0 (0.0)
Общо пациенти със заболявания с инфекциозна и не-инфекциозна етиология	53 (100)	-		23 (43.4)	1 (1.9)

ХУС - хемолитично-уремичен синдром, ТВС – туберкулоза, ОРДС – остър респираторен дистрес синдром, КпМпО₄ – калиев перманганат, n/a – not aplicable (неприложимо); *касае се за новородено, **изолатът е доказан в хемокултура и урокултура



Фигура 1. Етиологичен спектър на микробиологично потвърдените инфекции

Делът на децата със заболявания с инфекциозна етиология е 79.2% (n=42), като микробиологично потвърдени са 42.8% от случаите (18/42). SARS CoV-2 и Rotavirus са отговорни за 44.4% от заболяванията с доказан микробен причинител (8/18) (**Таблица 2, Фигура 1**). Лабораторно потвърдена инфекция на кръвта, причинена от *E. coli* (с първичен източник уринарен тракт), е доказана при 1 септичен пациент.

В групата на децата със SIRS от неинфекциозен произход, всички хемокултури са негативни.

Относителният дял на заболяванията с неинфекциозна генеза е 20.8% (11/53). Разликите между септичните и критични пациентите, отнасящи се до основни демографски и клинични променливи, са посочени на **Таблица 1**.

Дългосрочни последици след проведеното интензивно лечение са установени при 9.4% от хоспитализираните (**Таблица 1**).

Общо 41.5% (22/53) от случаите са диагностицирани с инфекции на долните дихателни пътища, с микробиологично потвърдени причинители *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* и SARS-CoV-2. Инфекциите на гастроинтестиналната система са вторите по честота, с дял от 11.3% (6/53), като сред идентифицираните патогени са Rotavirus, *Salmonella Group D* и *Clostridioides difficile*.

Сред децата със SIRS от неинфекциозен произход най-голям относителен дял заемат интоксикациите (n=4) и заболяванията, свързани с нарушения на ендокринната и метаболитна обмяна - инсулинозависим захарен диабет с инициална диабетна кетоацидоза (n=2). Необходимост от механична вентилация е отчетена при 15% (n=8) от хоспитализираните. Подлежащи хронични заболявания са регистрирани при 24.5% (n=13) от пациентите.

В изследваните групи са установени 23 влошавания в общото състояние (43.4%), включително и един летален изход (1/53). Разпределението на вторично възникналите патологични състояния са представени на **Таблица 3**.

Респираторните и неврологичните усложнения са сред най-често срещаните в проучената кохорта пациенти, съответно 18.8% и 9.4%. Плевралният излив е най-честата компликация от страна на дихателната система, наблюдавана при трима септични пациенти (5.6%). Неврологични усложнения са регистрирани при 3.8% (n=2) от групата на SIRS без установен инфекциозен причинител.

2. Скали за оценка на състоянието

Изследваните клинични характеристики и стойности на скорове на пациентите с/без усложнения са обобщени в **Таблица 4**. Пациентите с усложнения имат сигнификантно по-дълъг престой в интензивно отделение. Сред използваните клинични скали, само PSS показва статистически значима разлика между двете групи ($p=0.0023$), като по-високи стойности на медианите на всички скорове са отчетени при пациентите с възникнала органна дисфункция.

Прогностичната надеждност на скалите за предсказване на риска от развитие на усложнения е представена на **Таблица 5**. PRISM III демонстрира сходна точност (47.8%) при правилното прогнозиране на пациенти с усложнения с PELOD-2 (43.5%). pSOFA показва висока надеждност при пациенти без компликации (88.0%), докато PSS най-добре прогнозира септични пациенти, които са развили усложнения в хода на хоспитализацията (70.6%). PSS проявява най-висока обща предиктивност (76.2%) и добра точност в двете проучени групи.

Таблица 3. Разпределение на усложнения при септични и критични пациенти

Диагноза [§]	Всички n (%)	Септични n (%)	Неинфекциозен SIRS n (%)
<i>Дихателна система</i>	10 (18.8)	10 (18.8)	0 (0.0)
ОРДС [†]	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
Хидропневмоторакс	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
Плеврален излив с абсцес на бял дроб	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)
Плеврален извлив	3 (5.6)	3 (5.6)	0 (0.0)
Пиоторакс	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)
ТВС плеврит	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
<i>Нервна система</i>	5 (9.4)	3 (5.6)	2 (3.8)
Фебрилен гърч	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
Мозъчен оток	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
Енцефалит	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
Мозъчен инфаркт	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
Вътремозъчен кръвоизлив*	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
<i>Други</i>	8 (15.2)	4 (7.6)	4 (7.6)
Уросепсис	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)
ХУС	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
Мекотъканен абсцес на горен крайник*	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
Аназарка**	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
Диабетна кетоацидоза	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
Стеноза на хранопровода	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
<i>Пациенти с органна дисфункция</i>	23 (43.4)	17 (32.1)	6 (11.3)
<i>Пациенти без органна дисфункция</i>	30 (56.6)	25 (47.2)	5 (9.4)
Общо пациенти	53 (100)	42 (79.3)	11 (20.7)

[§] - интерпретирани като усложнения в хода на заболяването, ОРДС - остър респираторен дистрес синдром; [†] - усложнение, завършило с летален изход, ТВС - туберкулоза, ХУС - хемолитично-уремичен синдром, *касае се за новородено, **пациент с нефротичен синдром

Таблица 4. Анализ на клиничните характеристики и скали при пациенти с/без усложнения

Променливи	Група с ОД n (%)	Група без ОД n (%)	p
Средна възраст (месеци) $\pm$ SD	53 $\pm$ 51	36 $\pm$ 59	0.2603
Пол (мъже/жени)	12/11	13/17	0.5320
Подлежащи заболявания	4 (17.4)	9 (30.0)	0.2994
Фебрилитет	16 (69.6)	21 (70.0)	0.9730
Механична вентилация	5 (21.7)	3 (10.0)	0.2450
Престой в ДООЛ (дни) $\pm$ SD	14 ($\pm$ 10)	8 ($\pm$ 5)	0.0024
Общо	23 (43.4)	30 (56.6)	<0.0001

Скали	медиана, (IQR)	медиана, (IQR)	p
PRISM III	6 (2-19)	2 (2-7.750)	0.1442
PELOD-2	3 (1-8)	2 (1-5)	0.3387
pSOFA*	5 (3-9)	4 (3-6)	0.2627
PSS*	2 (1-2)	1 (1-1)	0.0023

Mann-Whitney test, $p < 0.05$

ОД – органна дисфункция, SD - стандартно отклонение, IQR - междуквартилен размах, PRISM III - Pediatric Risk of Mortality III, PELOD 2 - Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2, pSOFA - Pediatric Sequential Organ Failure Assessment, PSS - Phoenix Sepsis Score

**изчислени от септична група*

Таблица 5. Прогностична надежност на PRISM III, PELOD-2, pSOFA и Phoenix Sepsis Score

	Наблюдавани пациенти		Общо	ОПН %
Предсказани пациенти	без ОД n (%)	с ОД n (%)		
PRISM III*				
без ОД n (%)	22 (73.3) [TN]	8 (26.7) [FN]	30 (56.6)	63.3%
с ОД n (%)	12 (52.2) [FP]	11 (47.8) [TP]	23 (43.4)	
Общо	34 (64.1)	19 (35.9)	53 (100)	
PELOD-2*				
без ОД n (%)	21 (70.0) [TN]	9 (30.0) [FN]	30 (56.6)	58.5%
с ОД n (%)	13 (56.5) [FP]	10 (43.5) [TP]	23 (43.4)	
Общо	34 (64.1)	19 (35.9)	53 (100)	
pSOFA**				
без ОД n (%)	22 (88.0) [TN]	3 (12.0) [FN]	25 (59.5)	66.7%
с ОД n (%)	11 (64.7) [FP]	6 (35.3) [TP]	17 (40.5)	
Общо	33 (78.6)	9 (21.4)	42 (100)	
PSS**				
без ОД n (%)	20 (80.0) [TN]	5 (20.0) [FN]	25 (59.5)	76.2%
със ОД n (%)	5 (29.4) [FP]	12 (70.6) [TP]	17 (40.5)	
Общо	25 (59.5)	17 (40.5)	42 (100)	

ОД - органна дисфункция; ОПН - обща прогностична надежност; TN - истински отрицателни; FN - фалшиво негативни; FP - фалшиво положителни; TP - истински положителни; PSS - Phoenix Sepsis Score; *процентът е изчислен от общия брой пациенти (n = 53); **изчислено от септичната група (n=42).

Дискриминацията и калибрацията на четирите прогностични скали е представена на **Таблица 6**. Сред четирите анализирани модела, PSS се отличава с най-висока чувствителност (80.0%), NPV (80.0%) и разграничителна способност (AUC 0.736, CI (0.576–0.897). pSOFA с 66.7% PPV, разкрива най-висока специфичност (88.0%), PRISM III демонстрира умерена стратификация (AUC 0.650), докато PELOD-2 показва по-ниска чувствителност (43.5%) и дискриминационна способност (AUC 0.591) в изследваните групи. Значимостта на калибрацията при Phoenix Sepsis Score (тест на Hosmer-Lemeshow, табл. 6 - $\chi^2=5.752$, $p=0.016$) наложи необходимост от подобрене на модела чрез рекалибрация. Графичните изображения на посочените методи са отразени на **Фигура 2** до **Фигура 6**.

Анализът с модела на пропорционалните рискове на Cox не установява статистически значим ефект на нито една от разглежданите променливи върху времето до настъпване на събитието (**Таблица 7**). Най-добре набелязаният ефект, макар и незначим, е свързан с наличието на подлежащо хронично заболяване на пациентите ($\text{Exp(B)}=1.718$). Механичната вентилация има тенденция за намаляване на риска ($\text{Exp(B)}=0.509$), но без статистическа значимост.

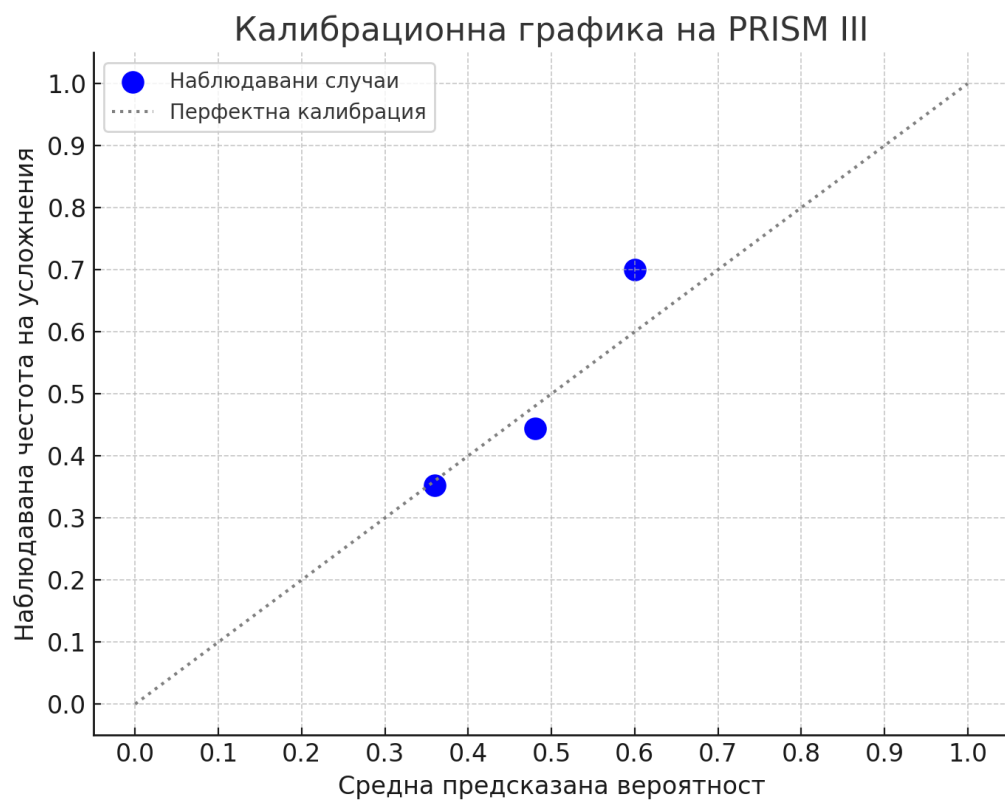
Таблица 6. Оценка на дискриминацията и калибрацията на четири прогностични скали

Показател	PRISM III	PELOD-2	pSOFA*	Phoenix Sepsis Score*
Чувствителност %	47.8	43.5	35.3	80.0
Специфичност %	73.3	70.0	88.0	70.6
PPV %	57.9	52.6	66.7	70.6
NPV %	64.7	61.8	66.7	80.0
AUC (CI)	0.650 (0.499-0.801)	0.591 (0.432-0.749)	0.587 (0.401-0.773)	0.736 (0.576-0.897)
Hosmer–Lemeshow test, χ^2	0.472 (p=0.790)	2.308 (p=0.511)	4.068 (p=0.254)	5.752 (p=0.016)

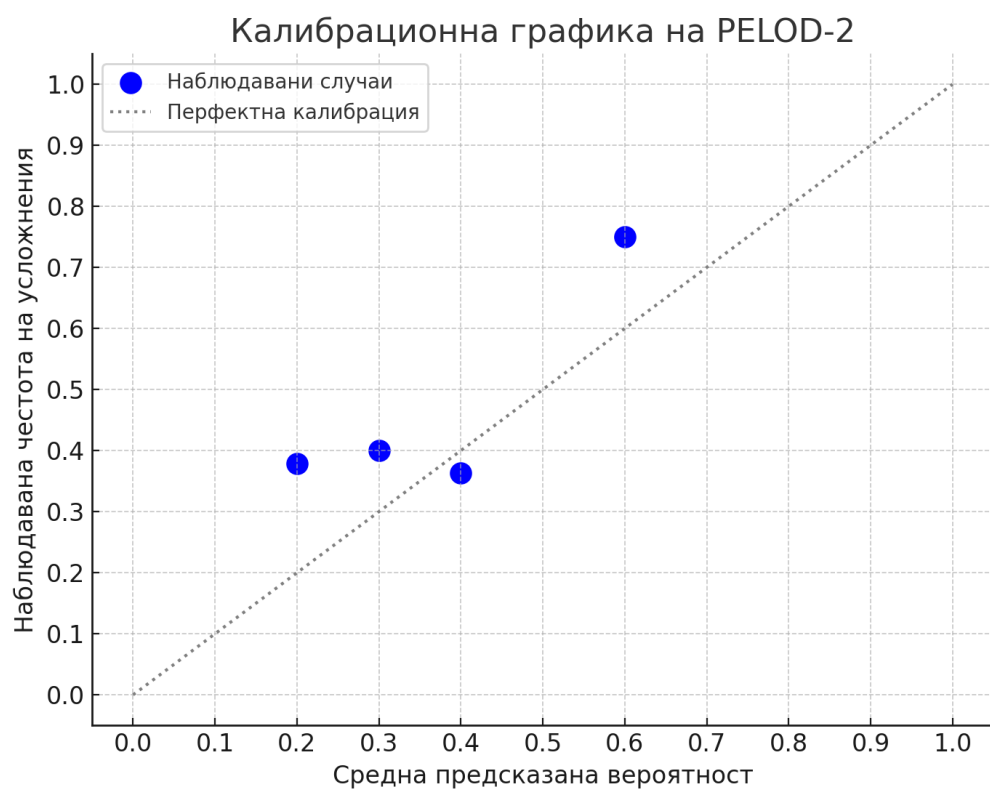
*PPV - положителната прогностична стойност, NPV - отрицателната прогностична стойност, AUC - площ под кривата, CI -доверителен интервал, *изследвани само за септична група*

Hosmer–Lemeshow test, χ^2 - хи-квадрат, $p > 0.05$

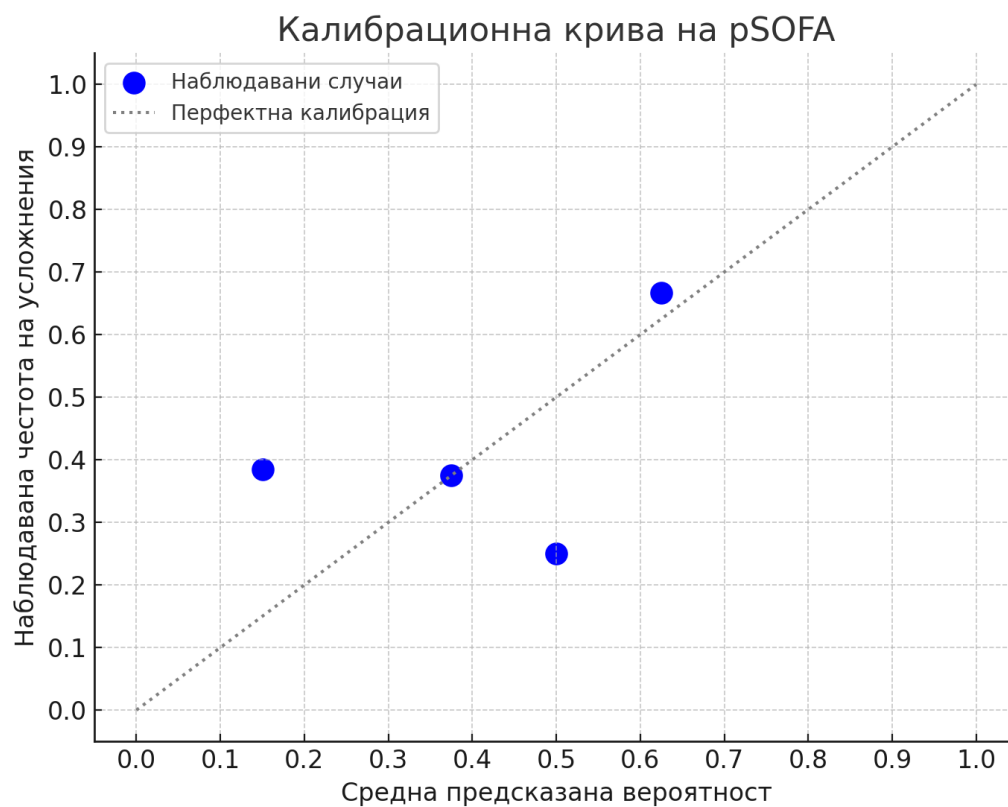
Фигура 2. Калибрация на PRISM III



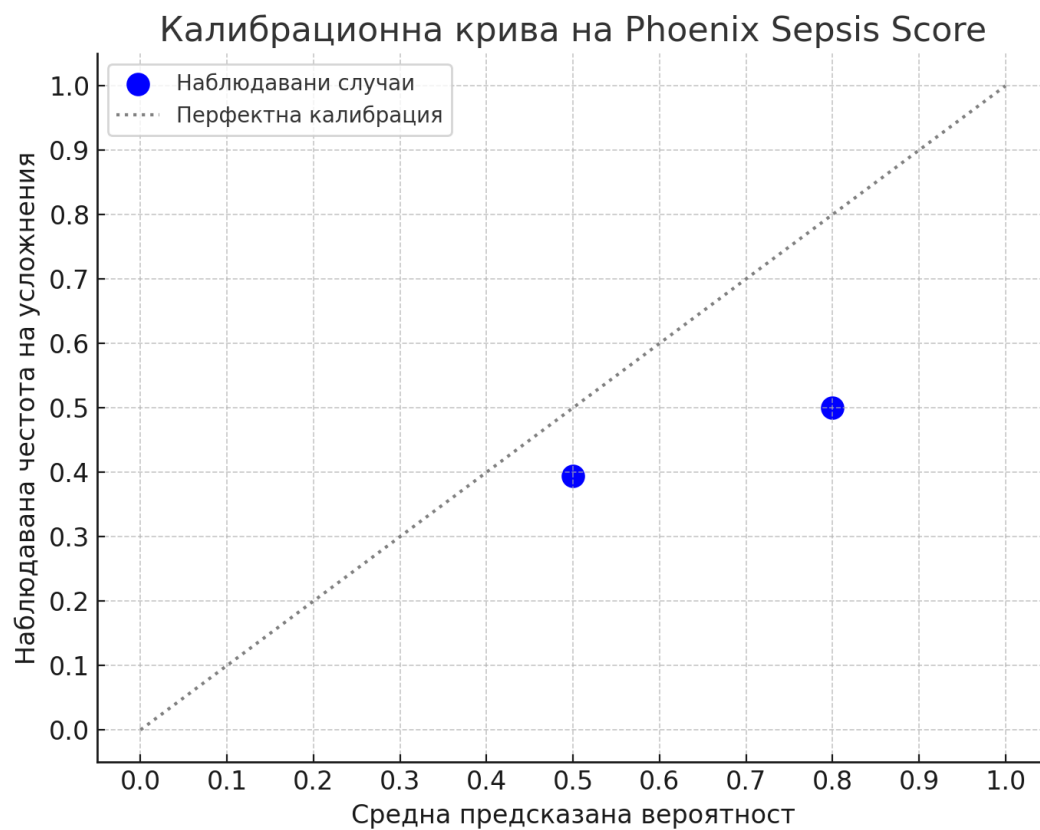
Фигура 3. Калибрация на PELOD-2



Фигура 4. Калибрация на pSOFA



Фигура 5. Калибрация на Phoenix Sepsis Score



Фигура 6. Рекалибрация на Phoenix Sepsis Score

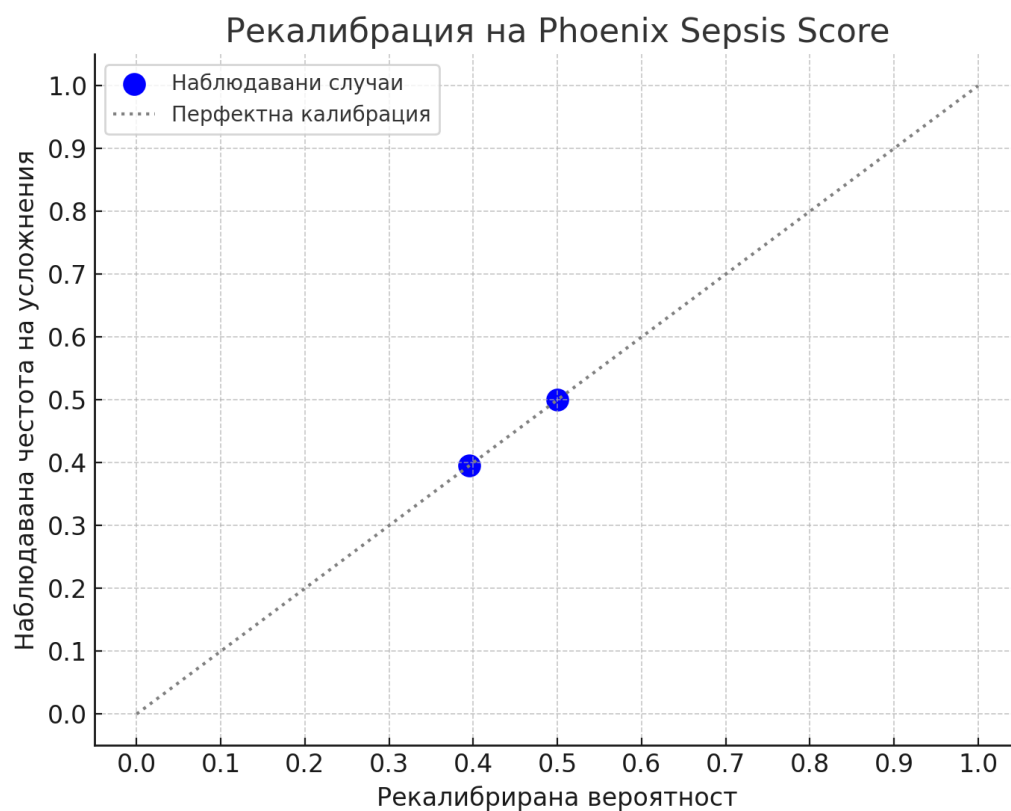


Таблица 7. Регресия на Сох

Независима променлива	B	SE	Wald	df	p	Exp(B)
Възраст	0.005	0.005	0.997	1	0.318	1.005
Пол	-0.264	0.502	0.276	1	0.599	0.768
Подлежащо хронично заболяване	0.541	0.605	0.801	1	0.371	1.718
Механична вентилация	-0.676	0.601	1.263	1	0.261	0.509

B - коефициент, *SE* - стандартна грешка, *Wald* - тест на Уолд, *df* - степени на свобода, *p*-стойност, *Exp(B)* - съотношение на риск

3. Лабораторни маркери на възпаление

В **Таблица 8** са представени резултатите на изследваните лабораторни показатели в трите групи. Медианните стойности на петте изследвани възпалителни маркера в двете пациентски групи (септични и неинфекциозен SIRS) показват съществено повишение извън посочените референтни граници. При сравнение с контролната група се установява статистически значимо различие във всички показатели между двете пациентски групи. Най-изразена значимост е отчетена при септични пациенти (Група I, $p < 0.0001$).

При директно сравнение между двете групи деца с патологични състояния се установява, че медианните стойности на CRP и procalcitonin при сепсис (Група I) са приблизително два пъти по-високи в сравнение с тези при пациентите с неинфекциозен SIRS. Въпреки отчетената разлика, статистическа значимост не е доказана. За разлика от CRP и procalcitonin, нивата на левкоцити, presepsin и sMR са сходни в двете групи, без наличие на значими различия (съответно $p = 0.4387$, $p > 0.9999$, $p = 0.7547$).

Боксплот анализът разкрива, че при септични пациенти се наблюдават най-високи нива на CRP в сравнение с останалите групи. Концентрациите на presepsin при SIRS с неинфекциозен причинител са значително повишени, като медианните стойности са отчетливо по-високи спрямо другите изследвани групи. Графичното представяне на лабораторните показатели е визуализирано на **Фигура 7** до **Фигура 11**.

Референтните стойности на presepsin (107.47 pg/mL) и sMR (152.81 ng/mL, 95% референтен интервал, десностранен) са изчислени чрез робустен статистически метод, базиран на данните от контролната група пациенти.

Таблица 8. Стойности на лабораторни показатели при септични, критични пациенти и контроли

Лабораторен показател	Група I	Група II	Група III			
	медиана (IQR)	медиана (IQR)	медиана (IQR)	p (I vs. II)	p (II vs. III)	p (I vs. III)
Левкоцити (10 ⁹ /L)	12.79 (8.60-17.41)	12.29 (11.02-23.85)	6.66 (5.67-8.12)	0.4387	< 0.0001	< 0.0001
CRP (mg/L)	17.20 (1.43-101.80)	6.73 (0.12-21.00)	0.60 (0.12-0.60)	0.1515	0.0111	< 0.0001
Procalcitonin (ng/mL)	1.57 (0.38-5.78)	0.95 (0.43-1.67)	0.05 (0.04-0.06)	0.1344	< 0.0001	< 0.0001
Presepsin (pg/mL)	228.10 (145.30-351.70)	347.00 (59.43-1136.00)	15.97 (3.52-51.10)	> 0.9999	0.0009	< 0.0001
sMR (ng/mL)	231.90 (191.20-307.20)	238.80 (138.90-349.60)	117.70 (106.50-125.60)	0.7547	0.0024	< 0.0001

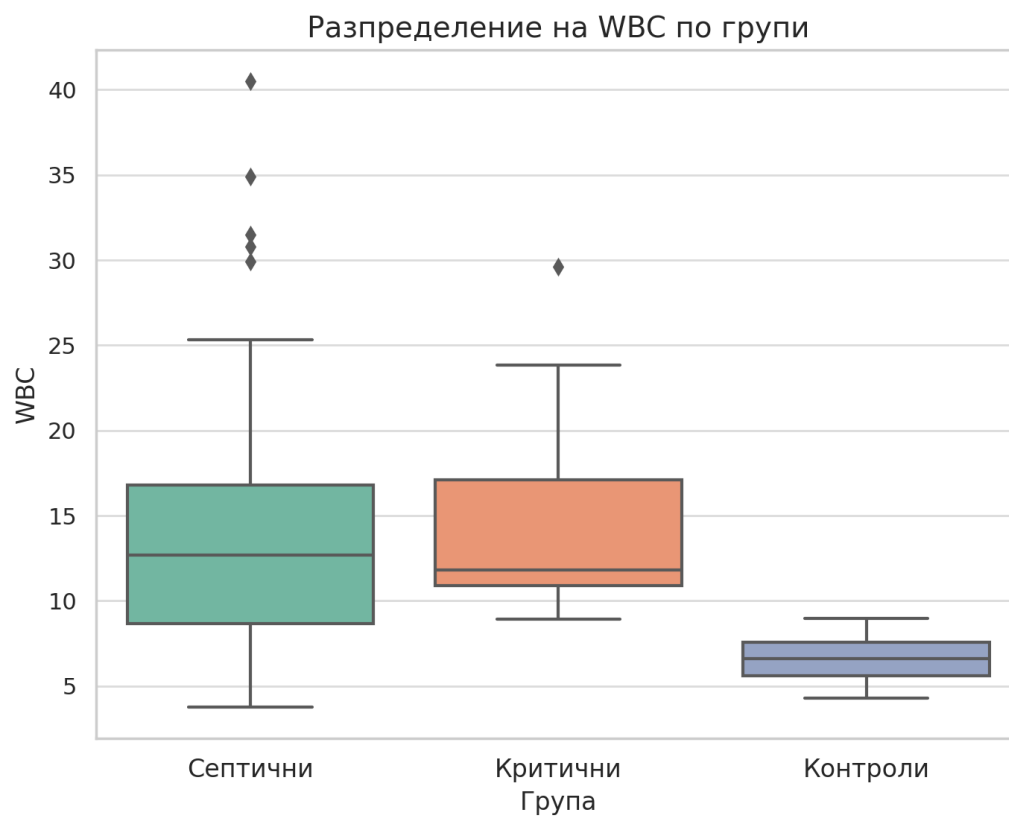
Mann-Whitney тест, $p \leq 0.05$

Група I – септични, Група II – неинфекциозен SIRS, Група III – контроли; IQR – интерквартилен обхват.

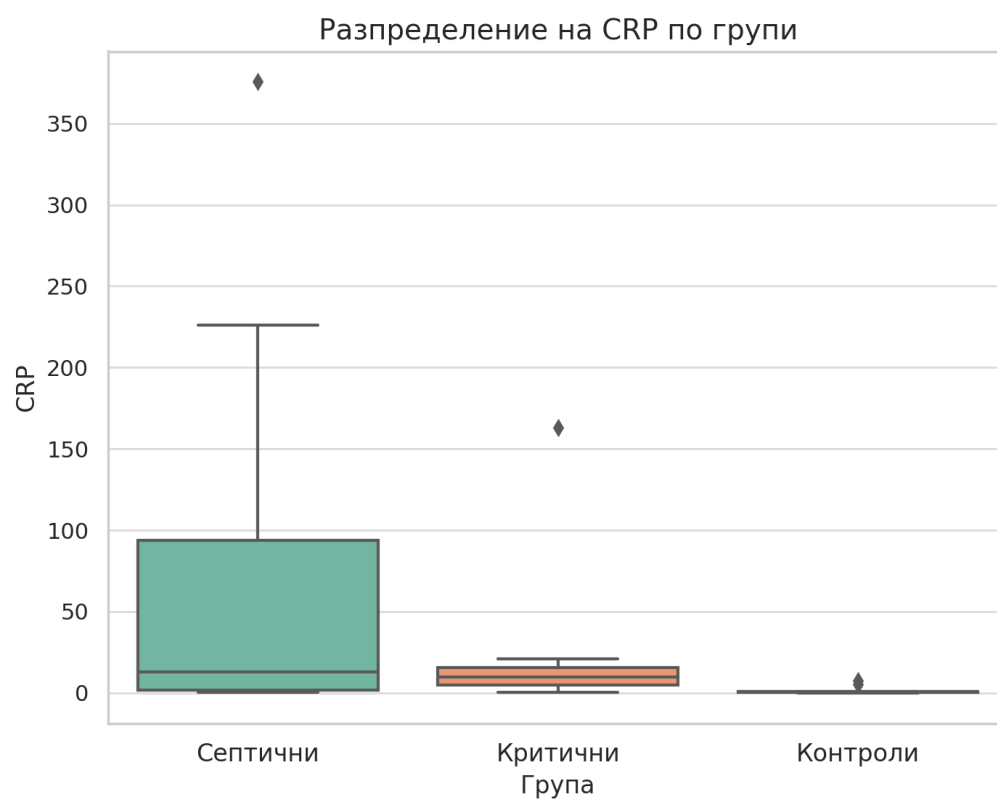
Референтни стойности – Левкоцити - съобразени спрямо възрастта, CRP – 0 - 5.0 mg/L, procalcitonin – 0.00 - 0.05 ng/mL,

Presepsin – 107.47 pg/mL, sMR – 152.81 ng/mL (95% референтен интервал, десностранен)

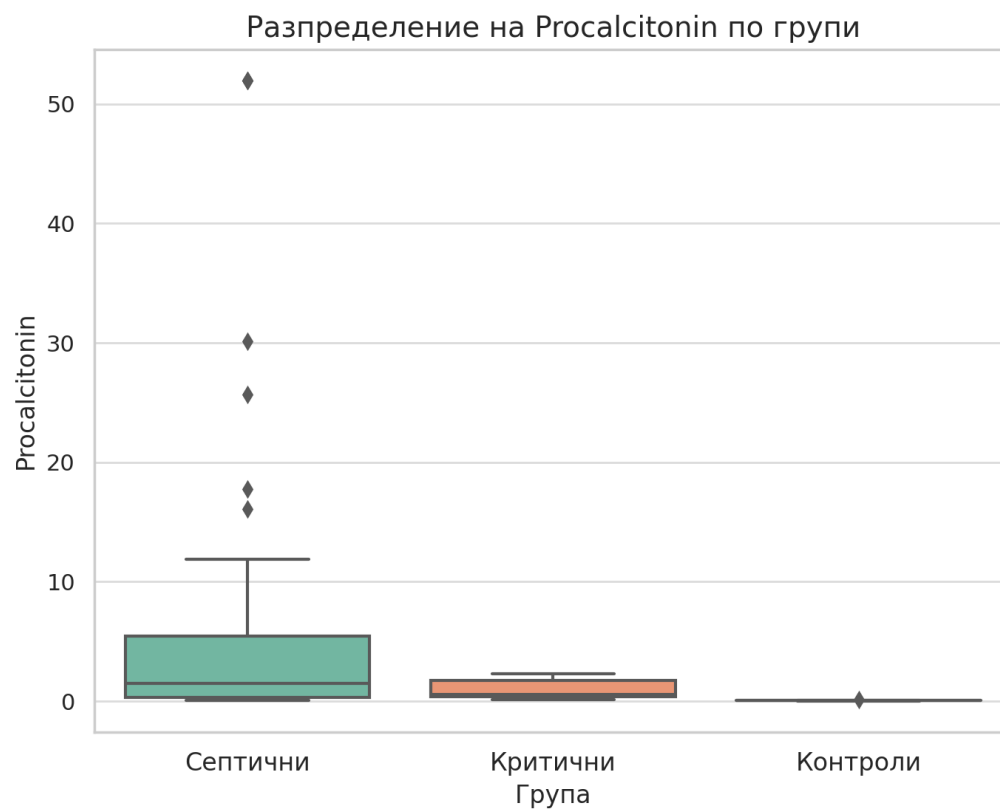
Фигура 7. Боксплот анализ на левкоцити



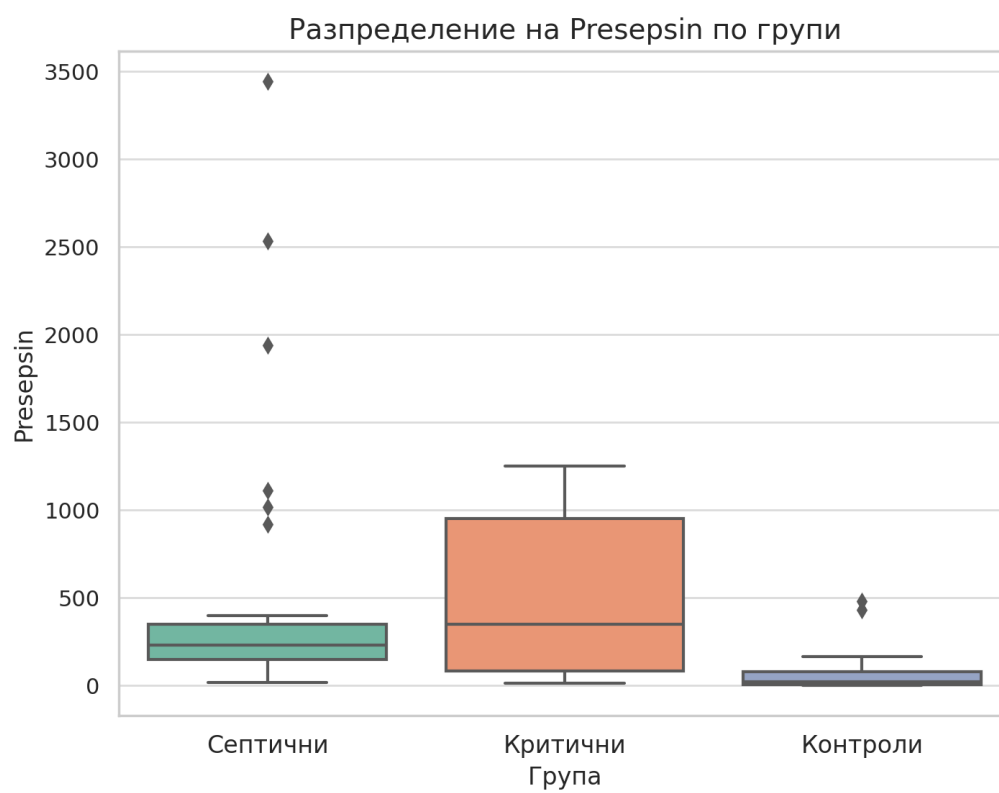
Фигура 8. Боксплот анализ на CRP



Фигура 9. Боксплот анализ на Procalcitonin



Фигура 10. Боксплот анализ на Presepsin



Фигура 11. Боксплот анализ на sMR

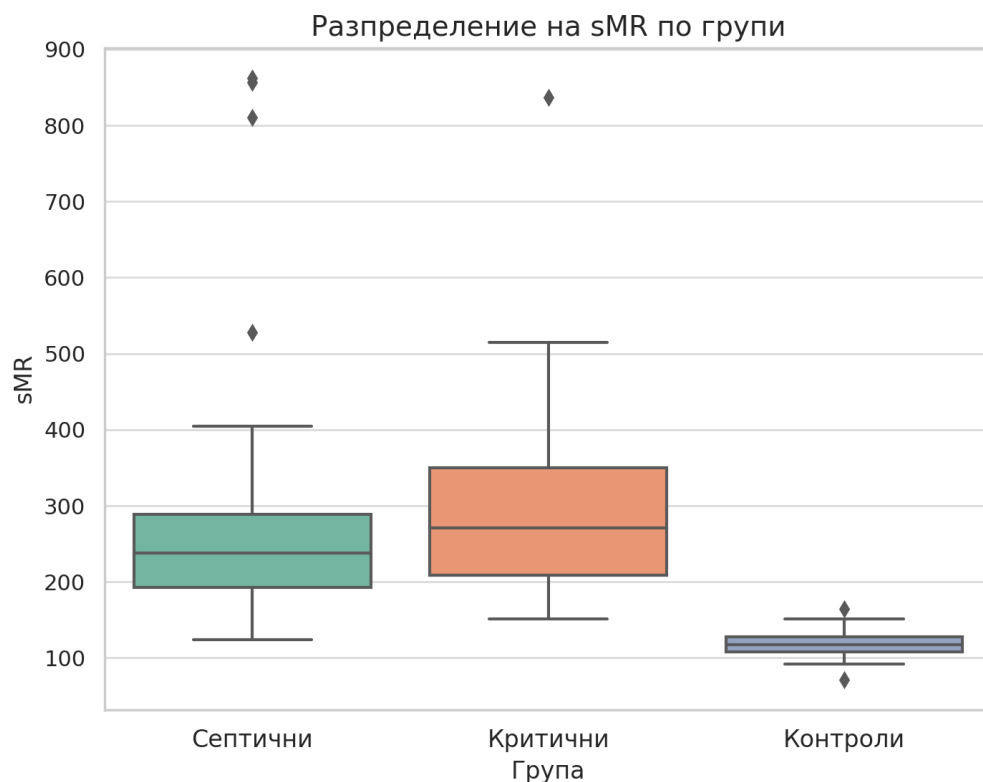


Таблица 9 представя диагностичната ефективност и надеждност на биомаркерите на възпаление при разграничаване на септични пациенти от контроли. Площта под кривата (AUC) разкрива, че sMR (0.974, 95% CI: 0.76–0.99) и procalcitonin (0.970, 95% CI: 0.86–1.00) са с най-висока диагностична сила. Всички лабораторни показатели се определят с висока специфичност ($\geq 90\%$), като sMR, procalcitonin и левкоцити достигат 100%. За sMR, procalcitonin и левкоцити се отчита PPV от 100%. В допълнение, procalcitonin демонстрира най-висока NPV (91%). Графичните изображения на ROC анализа между септични и контроли са представени на **Фигура 12**, до **Фигура 16**.

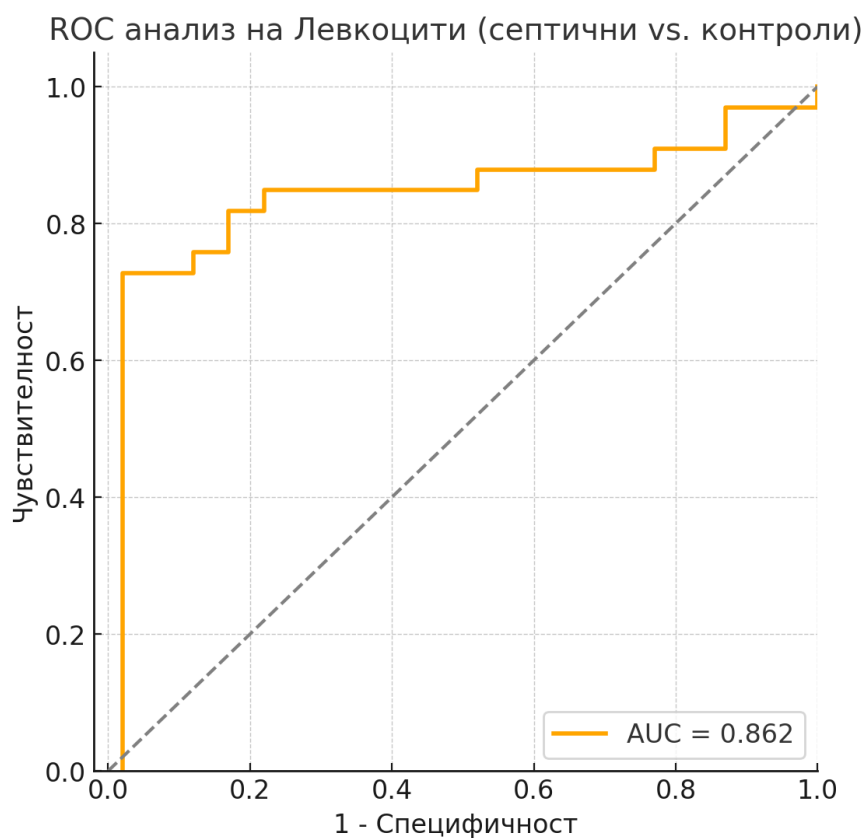
Таблица 9. Диагностична ефективност и надеждност на биомаркери при септични пациенти и контроли

Показател	Левкоцити (10 ⁹ /L)	CRP (mg/L)	Procalcitonin (ng/mL)	Presepsin (pg/mL)	sMR (ng/mL)
AUC 95% CI	0.862 (0.58 - 0.88)	0.869 (0.64 - 0.93)	0.970 (0.86 - 1.00)	0.924 (0.69 - 0.95)	0.974 (0.76 - 0.99)
Cut-off	9.70	0.92	0.10	129.50	169.22
Чувствителност %	73	78	94	81	87
Специфичност %	100	90	100	95	100
PPV %	100	93	100	96	100
NPV %	68	72	91	76	83
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

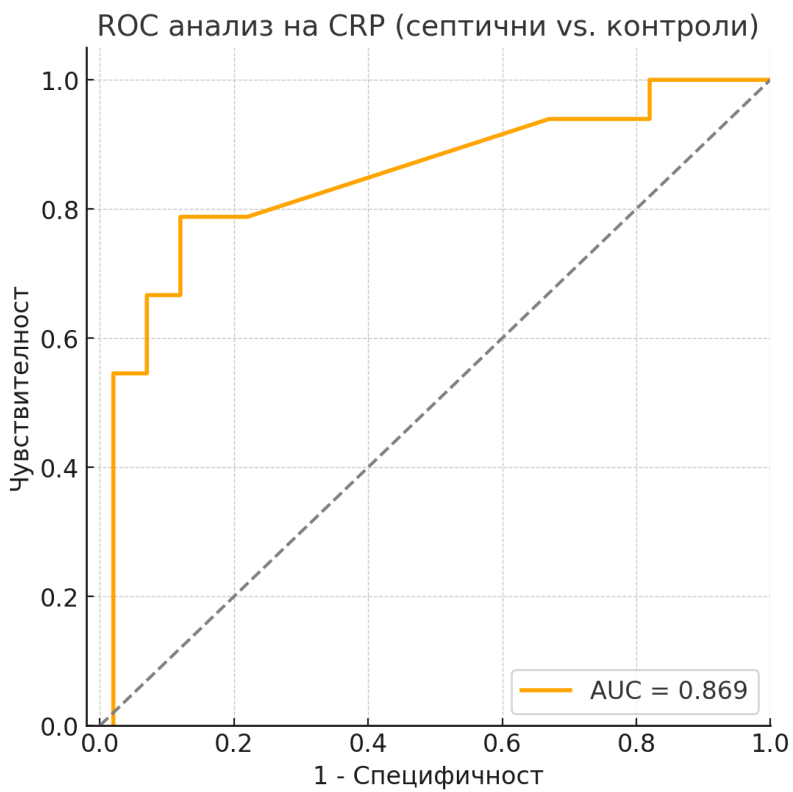
AUC - площ под кривата, *CI* -доверителен интервал, *PPV* - положителната прогностична стойност, *NPV* - отрицателната прогностична стойност, *Cut-off* - гранична точка

Референтни стойности – Левкоцити - съобразени спрямо възрастта, *CRP* – 0 - 5.0 mg/L, *procalcitonin* – 0.00 - 0.05 ng/mL, *Presepsin* – 107.47 pg/mL, *sMR* – 152.81 ng/mL (95% референтен интервал, десностранен)

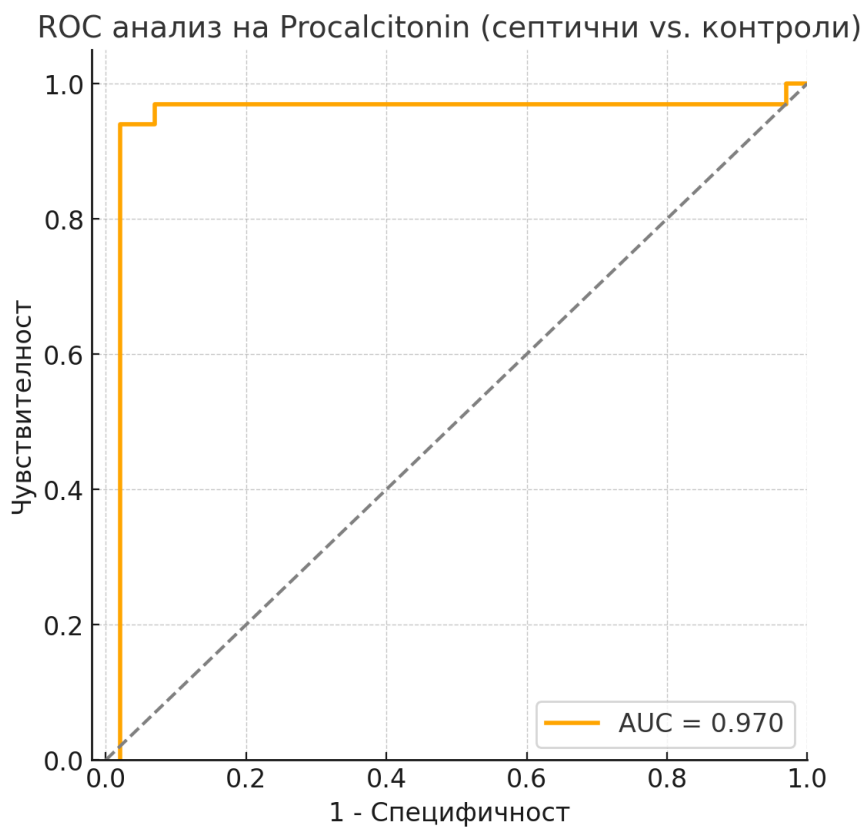
Фигура 12. ROC анализ на левкоцити при септични пациенти и контроли



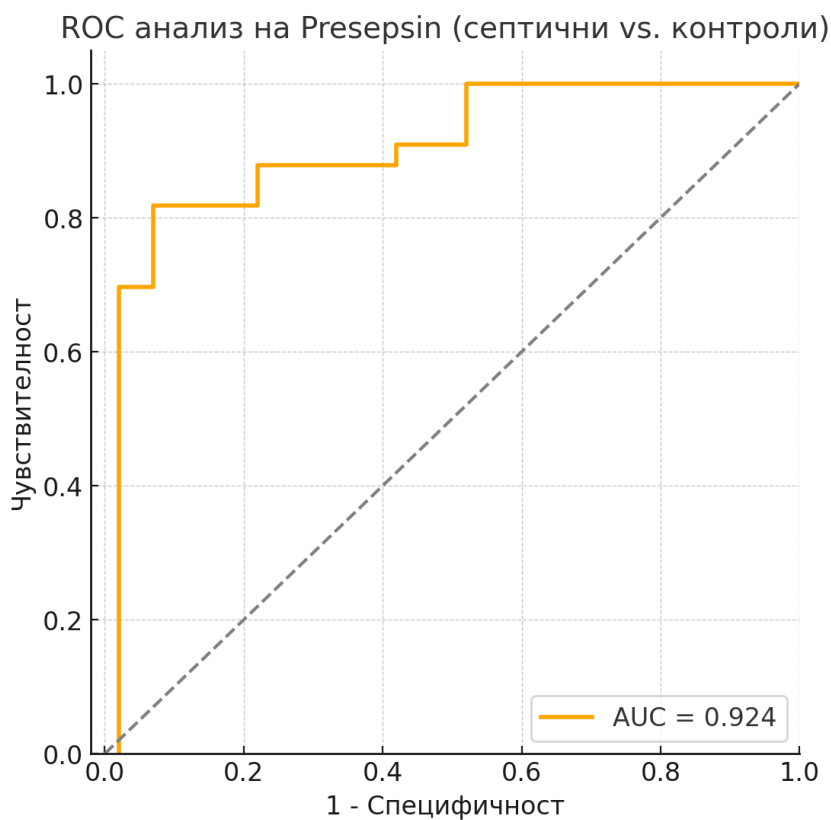
Фигура 13. ROC анализ на CRP при септични пациенти и контроли



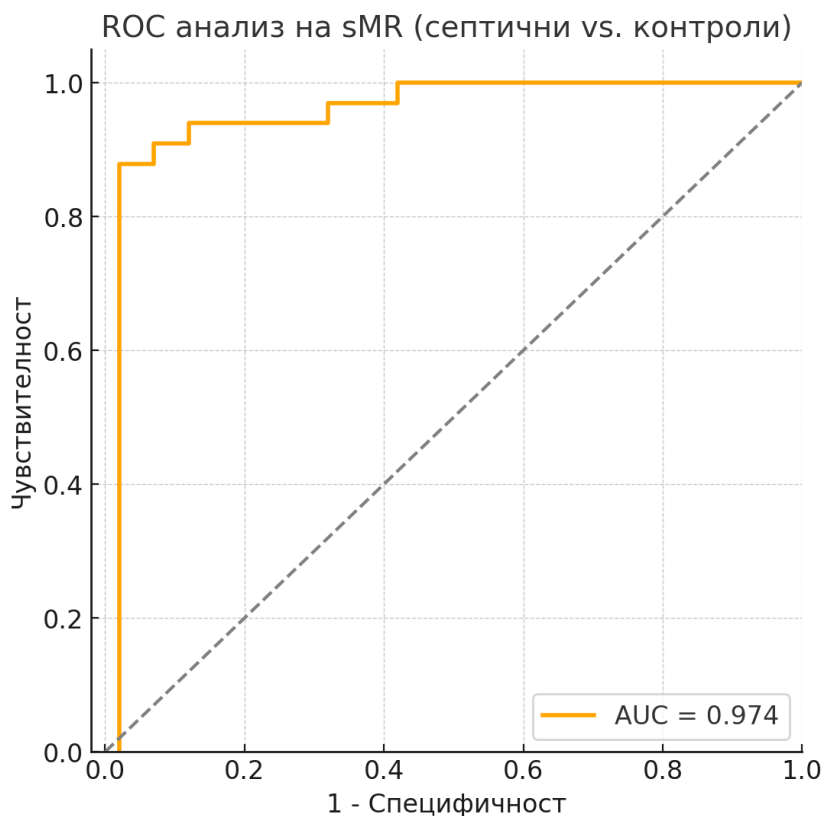
Фигура 14. ROC анализ на procalcitonin при септични пациенти и контроли



Фигура 15. ROC анализ на Presepsin при септични пациенти и контроли



Фигура 16. ROC анализ на sMR при септични пациенти и контроли



В **Таблица 10** е представен аналогичен анализ на показателите при критични пациенти и контроли. За Procalcitonin (AUC = 1.0, 95% CI: 1.00–1.00) и левкоцити (AUC = 0.996, 95% CI: 1.00–1.00) се отчита изключително висока диагностична ефективност. Най-ниска стойност демонстрира CRP (AUC = 0.761, 95% CI: 0.58–0.94). По-ниска чувствителност показват sMR (80%), presepsin (75%) и CRP (73%). Всички биомаркери имат висока специфичност ($\geq 88\%$), като най-ниска честота на фалшиво положителни резултати регистрират sMR (96%), procalcitonin (96%) и левкоцити (93%). Най-висока PPV се отчита за procalcitonin (100%) и sMR (89%). Графичните изображения на ROC анализите на биомаркери на критични пациенти и контроли са визуализирани на **Фигура 17** до **Фигура 21**.

Таблица 10. Диагностична ефективност и надеждност на биомаркери при критични пациенти и контроли

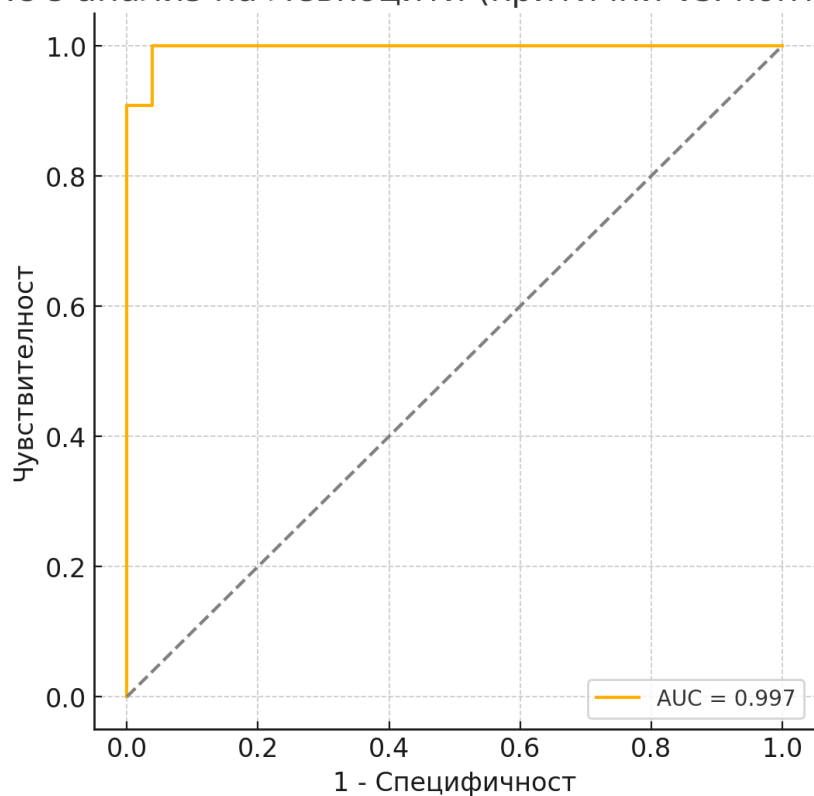
Показател	Левкоцити ($10^9/L$)	CRP (mg/L)	Procalcitonin (ng/mL)	Presepsin (pg/mL)	sMR (ng/mL)
AUC 95% CI	0.996 (1.00 - 1.00)	0.761 (0.58 - 0.94)	1.0 (1.00 - 1.00)	0.875 (0.66 - 1.00)	0.819 (0.65 - 0.99)
Cut-off	8.92	0.80	0.12	92.20	151.56
Чувствителност %	100	73	100	75	80
Специфичност %	93	92	96	88	96
PPV %	85	80	100	67	89
NPV %	100	88	92	91	93
p	<0.0001	0.0111	<0.0001	0.0009	0.0024

AUC - площ под кривата, *CI* -доверителен интервал, *PPV* - положителната прогностична стойност, *NPV* - отрицателната прогностична стойност, *Cut-off* - гранична точка

Референтни стойности – Левкоцити - съобразени спрямо възрастта, *CRP* – 0 - 5.0 mg/L, *procalcitonin* – 0.00 - 0.05 ng/mL, *Presepsin* – 107.47 pg/mL, *sMR* – 152.81 ng/mL (95% референтен интервал, десностранен)

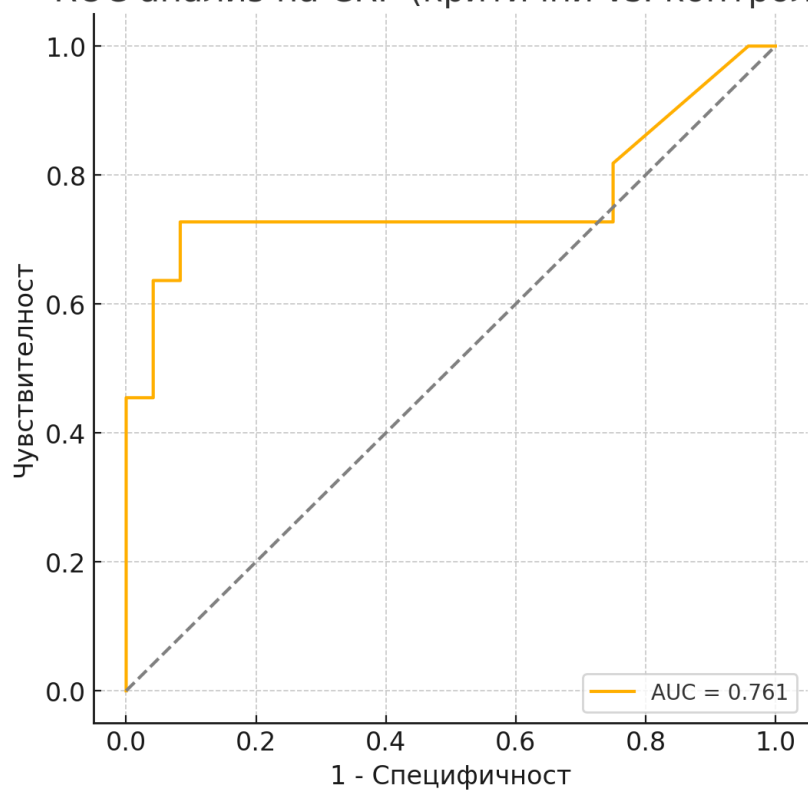
Фигура 17. ROC анализ на Левкоцити при критични пациенти и контроли

ROC анализ на Левкоцити (критични vs. контроли)



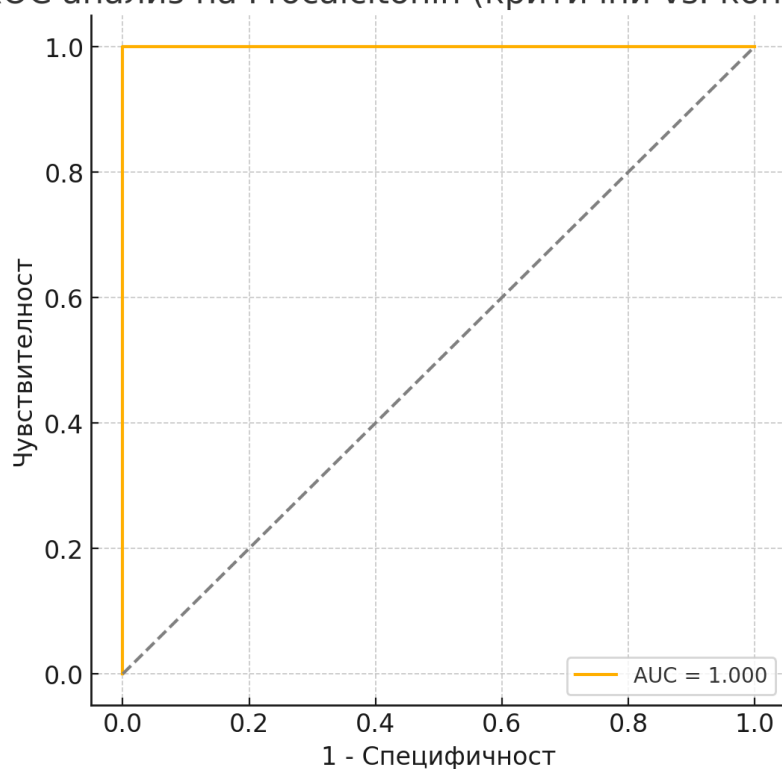
Фигура 18. ROC анализ на CRP при критични пациенти и контроли

ROC анализ на CRP (критични vs. контроли)



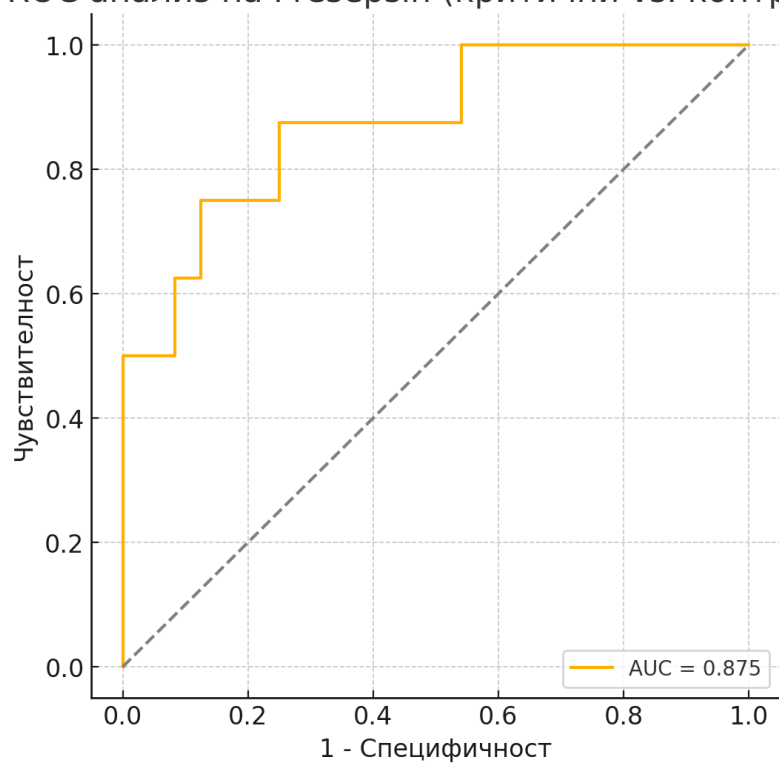
Фигура 19. ROC анализ на Procalcitonin при критични пациенти и контроли

ROC анализ на Procalcitonin (критични vs. контроли)

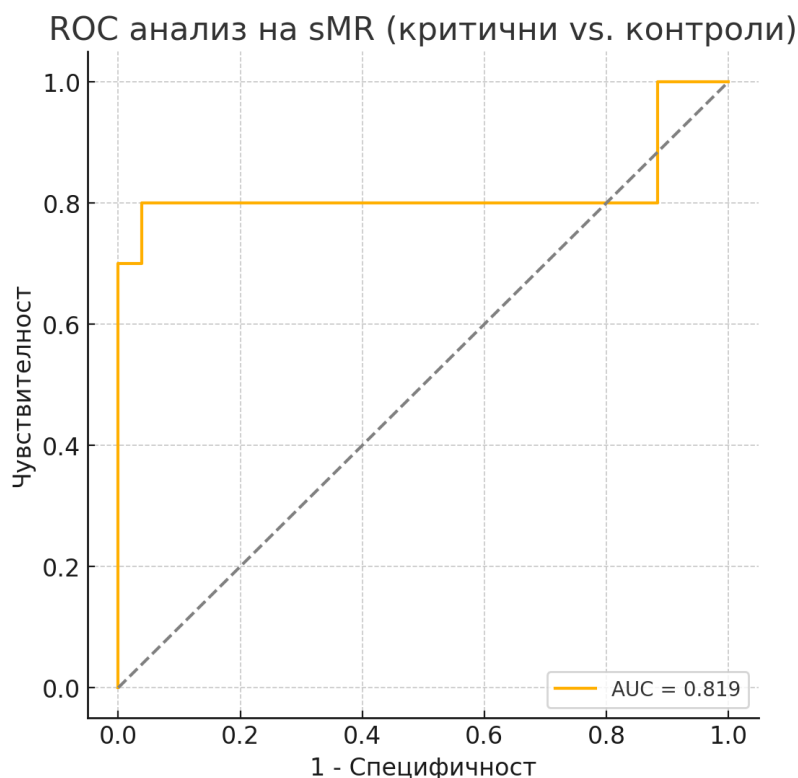


Фигура 20. ROC анализ на Presepsin при критични пациенти и контроли

ROC анализ на Presepsin (критични vs. контроли)



Фигура 21. ROC анализ на sMR при критични пациенти и контроли



Получените резултати при септични и критични пациенти демонстрират, че procalcitonin (AUC = 0.649, 95% CI: 0.47–0.82) и CRP (AUC = 0.643, 95% CI: 0.47–0.82) имат най-висока дискриминативна ефективност. Левкоцити (AUC = 0.422, 95% CI: 0.22–0.61), presepsin (AUC = 0.471, 95% CI: 0.27–0.66) и sMR (AUC = 0.530, 95% CI: 0.34–0.72) показват по-ниска диагностична стойност. За sMR се отчита най-висока чувствителност (100%), но изключително ниска специфичност (18%). Presepsin разкрива висока чувствителност (81%), но ниска специфичност (36%). Procalcitonin (40%) и CRP (42%) се отличават с ниска чувствителност, но висока специфичност (съответно 100% и 90%). Procalcitonin и левкоцити постигат най-висока положителна предсказваща стойност (PPV = 100%). Отрицателната предсказваща стойност (NPV) е най-висока при sMR (100%) и presepsin (65%). Тези констатации са обобщени в **Таблица 11** и илюстрирани чрез **Фигура 22** до **Фигура 26**.

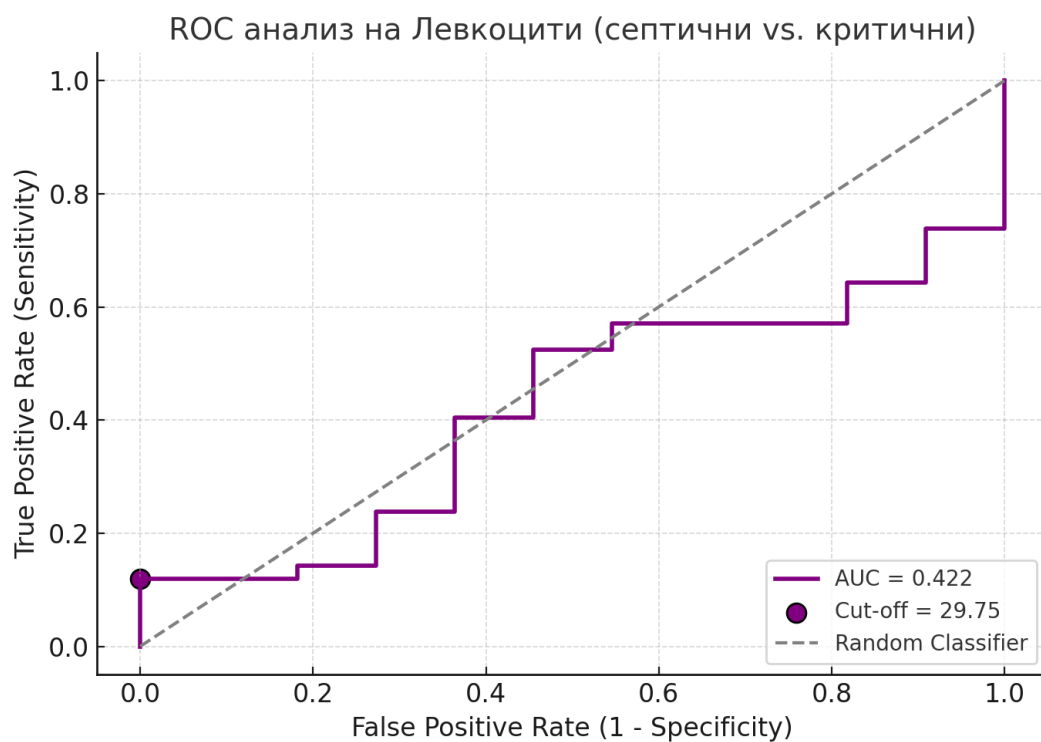
Таблица 11. Диагностична ефективност и надеждност на биомаркери при септични и критични пациенти

Показател	Левкоцити ($10^9/L$)	CRP (mg/L)	Procalcitonin (ng/mL)	Presepsin (pg/mL)	sMR (ng/mL)
AUC 95% CI	0.422 (0.22 – 0.61)	0.643 (0.47 – 0.82)	0.649 (0.47 – 0.82)	0.471 (0.27 – 0.66)	0.530 (0.34- 0.72)
Cut-off	29.75	34.33	2.33	147.97	112.63
Чувствителност %	11	42	40	81	100
Специфичност %	100	90	100	36	18
PPV %	100	82	100	56	55
NPV %	53	61	62	65	100
p	0.4387	0.1515	0.1344	> 0.9999	0.7547

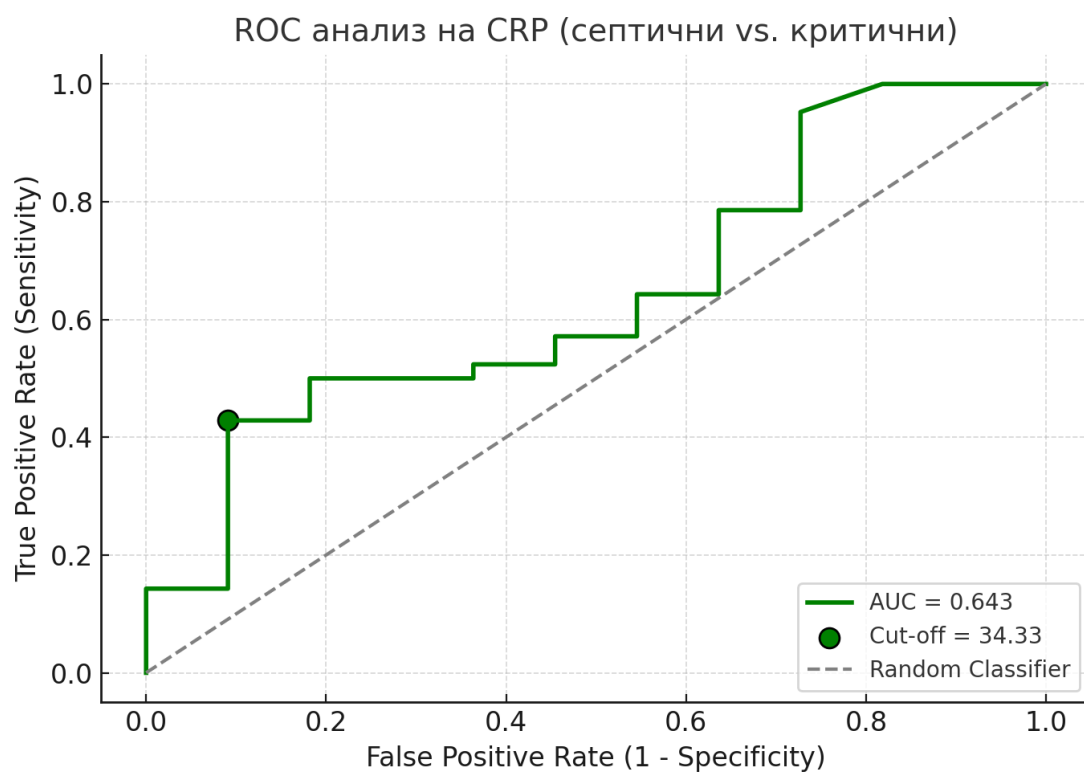
AUC - площ под кривата, *CI* -доверителен интервал, *PPV* - положителната прогностична стойност, *NPV* - отрицателната прогностична стойност, *Cut-off* - гранична точка

Референтни стойности – Левкоцити - съобразени спрямо възрастта, *CRP* – 0 - 5.0 mg/L, *procalcitonin* – 0.00 - 0.05 ng/mL, *Presepsin* – 107.47 pg/mL, *sMR* – 152.81 ng/mL (95% референтен интервал, десностранен)

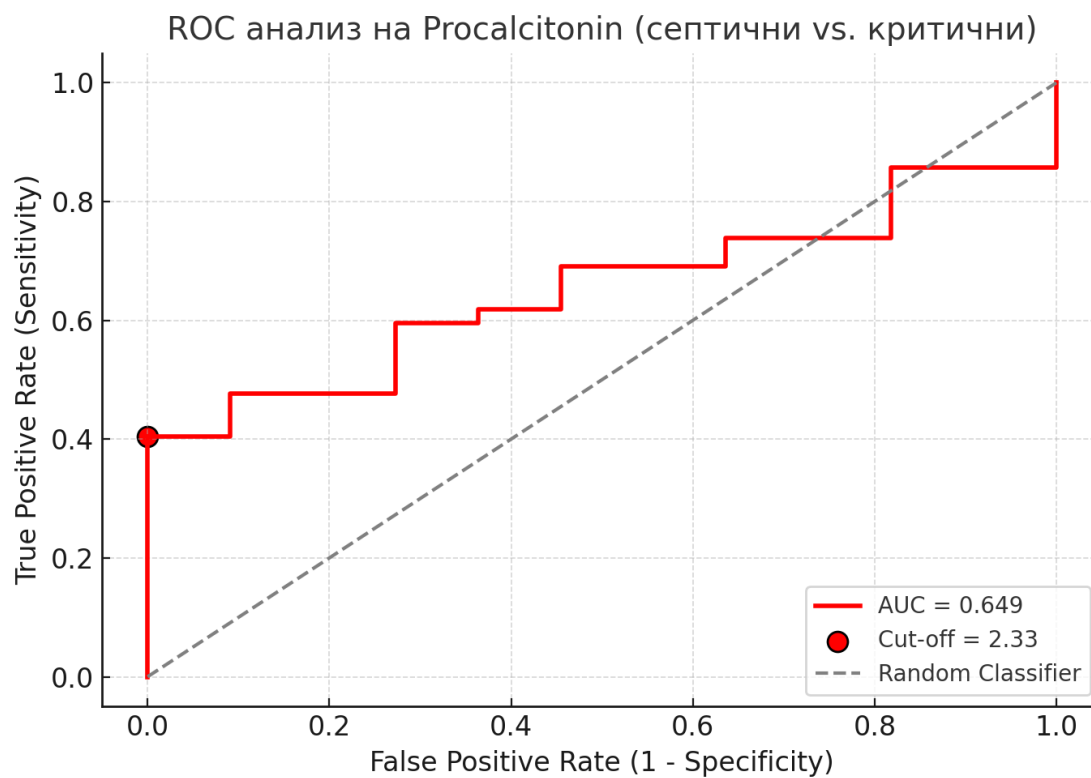
Фигура 22. ROC анализ на левкоцити при септични и критични пациенти



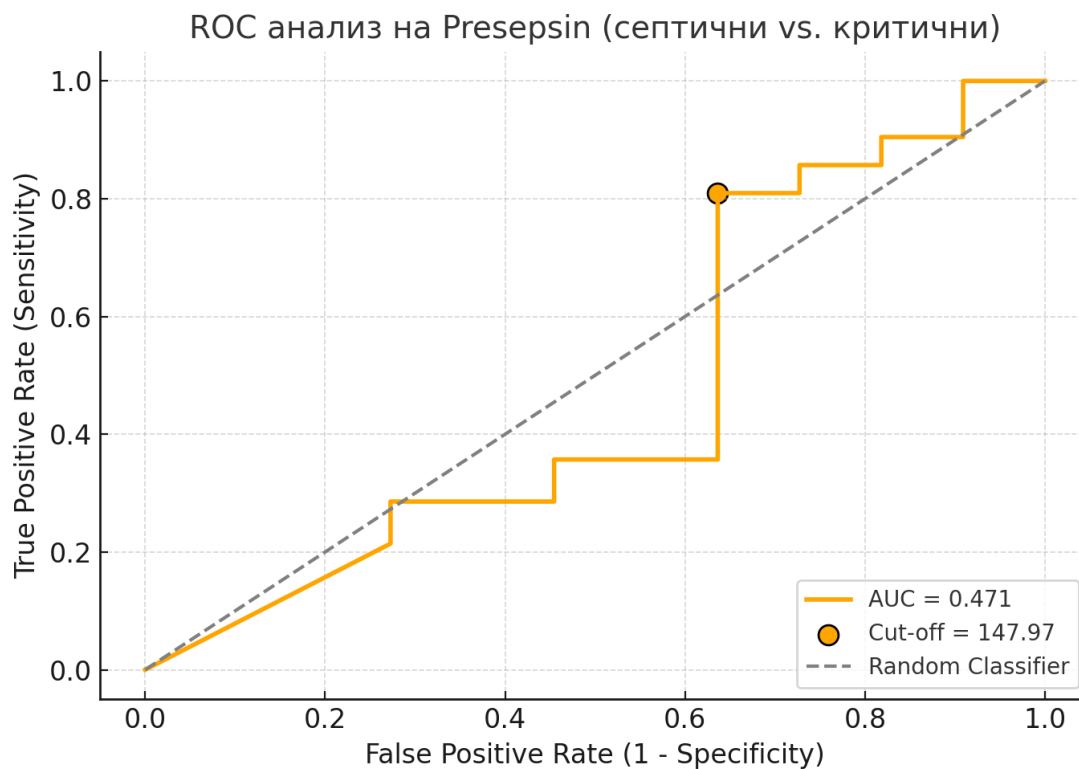
Фигура 23. ROC анализ на CRP при септични и критични пациенти



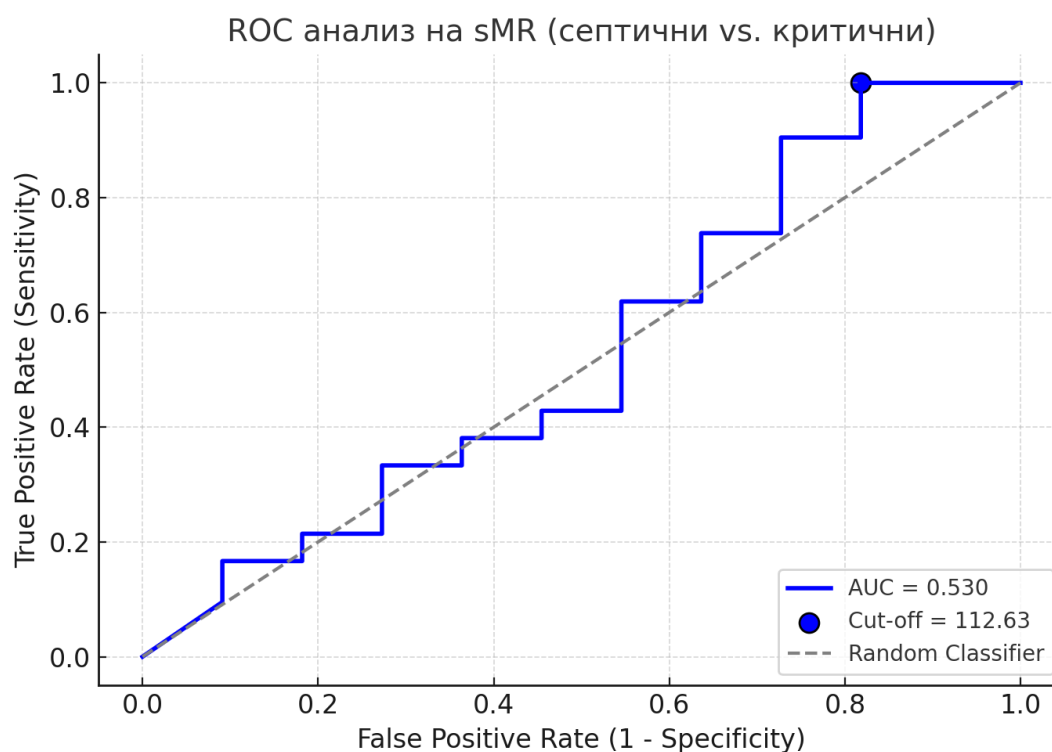
Фигура 24. ROC анализ на Procalcitonin при септични и критични пациенти



Фигура 25. ROC анализ на Presepsin при септични и критични пациенти

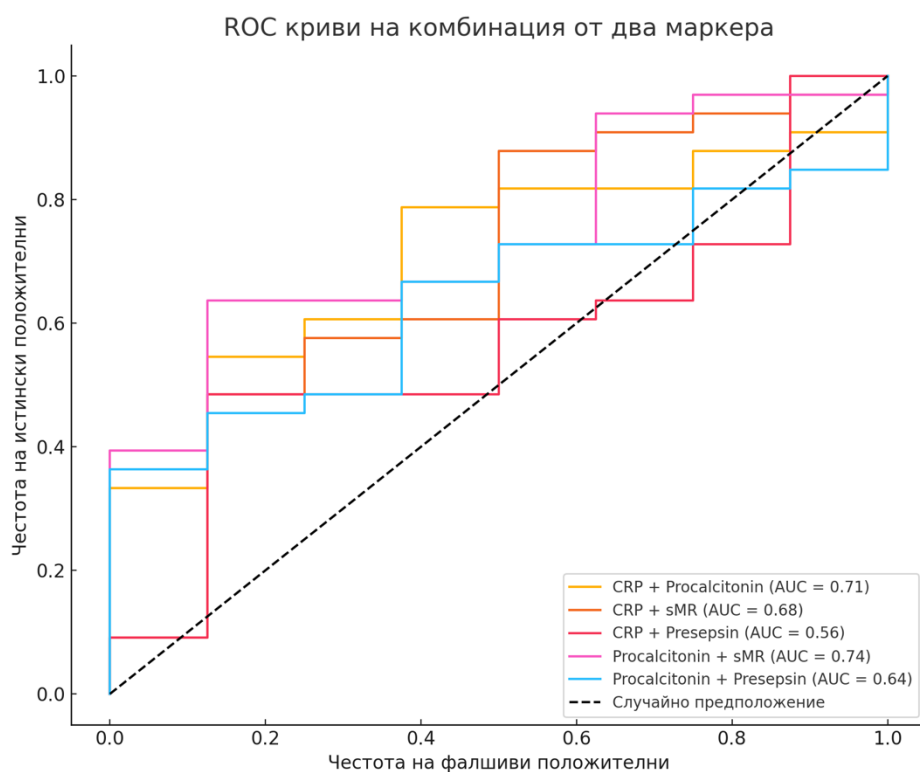


Фигура 26. ROC анализ на sMR при септични и критични пациенти



Комбинираният анализ на биомаркерите показва, че procalcitonin в съчетание със sMR демонстрира най-висока диагностична ефективност ($AUC = 0.74$), последван от procalcitonin + CRP ($AUC = 0.71$). В същото време, комбинацията CRP + presepsin ($AUC = 0.56$) отчете най-нисък дискриминативен потенциал, което ограничи нейната приложимост. Сред анализиранияте модели, включващи три лабораторни показателя, **sMR + CRP + procalcitonin** ($AUC = 0.78$) показва най-висока диагностична ефективност за разграничаване на сепсис, осигурявайки най-добра дискриминационна способност сред оценените съчетания. Същите са представени на **Фигура 27** и **Фигура 28**.

Фигура 27. Множествена логистична регресия на комбинация от два биомаркера



Фигура 28. Множествена логистична регресия на комбинация от три биомаркера

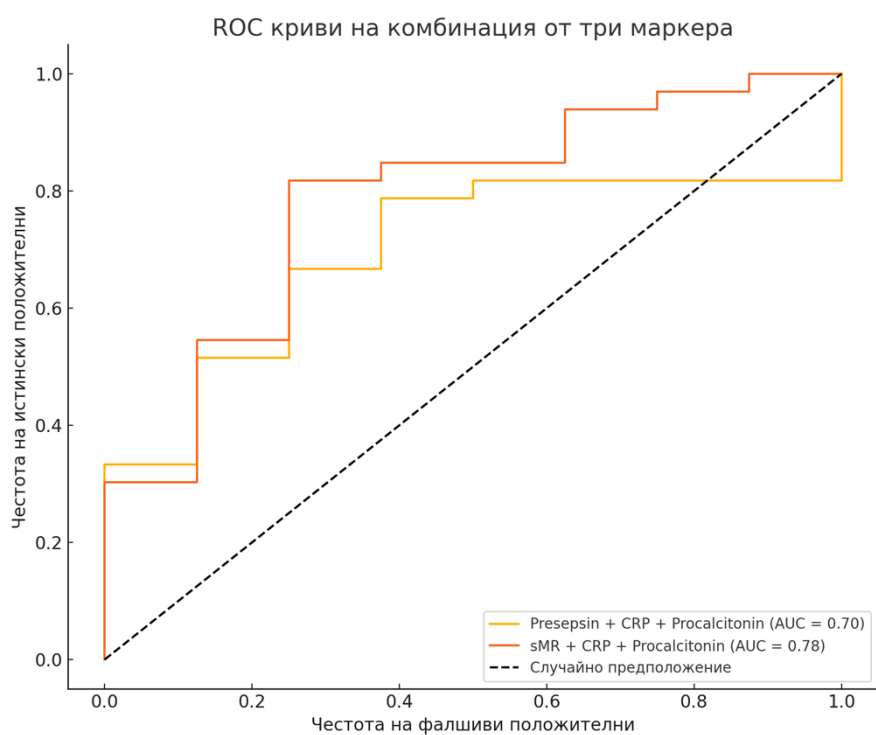


Таблица 12. Клинични характеристики и лабораторни показатели на 15 деца на възраст под 2 месеца от проучваната група

Възраст (мес.)	Диагноза	Вид усложнение	Престой (дни)	Причинител	Левкоцити (10 ⁹ /L)	CRP (mg/L)	Procalcitonin (ng/mL)	Presepsin (pg/mL)	sMR (ng/mL)
9 дни	COVID-19 инфекция	не	6	COVID-19	9.92	2.35	1.19	3445.75	124.39
14 дни	COVID-19 инфекция	не	6	COVID-19	12.68	0.12	3.90	273.30	192.21
1 мес. 24 дни	Остър бронхиолит	не	7	Неуточнен	11.80	0.20	1.92	n/a	222.90
1 мес. 3 дни	Остър бронхиолит	не	7	COVID-19	9.95	0.60	2.82	353.00	193.85
27 дни	COVID-19 инфекция	не	6	COVID-19	6.42	0.60	5.42	199.50	238.95
1 мес 1 ден	Ентероколит	не	11	<i>Clostridioides difficile</i>	7.85	171.00	3.30	n/a	209.43
12 дни	Омфалит	не	8	<i>Enterobacter cloacae</i> - пъп	25.32	86.26	1.49	190.00	237.85
15 дни	Пневмония	не	12	Неуточнен	10.70	0.60	0.10	160.40	199.32
1 мес. 9 дни	ОТИН	Уросепсис	15	<i>E. coli</i> - урокултура и хемокултура	31.46	93.63	16.10	142.15	527.79
11 дни	Пиодермия	Мекотъканен абсцес на горен крайник	9	<i>Staphylococcus aureus</i> - раневи секрет	22.18	5.73	0.09	n/a	n/a
1 мес.	Ентероколит	не	20	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - фецес	13.43	99.80	0.41	2534.00	856.38
29 дни	Ентероколит	не	5	Неуточнен	13.11	107.83	30.10	129.50	266.83
23 дни	ОТИН	Уросепсис	8	<i>Klebsiella oxytoca</i> - урокултура	34.90	123.20	17.74	918.00	396.81
1 мес. 10 дни	Пневмония	Плеврален излив	17	Неуточнен	8.22	0.60	0.10	183.50	125.78
1 мес. 4 дни	COVID-19 инфекция	Пневмония	8	COVID-19	15.82	55.20	25.70	399.00	309.88

ОТИН – остър тубулоинтерстициален нефрит, n/a – липсваща стойност; Референтни стойности – Левкоцити - съобразени спрямо възрастта, CRP – 0 - 5.0 mg/L, Procalcitonin – 0.00 - 0.05 ng/mL, Presepsin – 107.47 pg/mL, sMR – 152.81 ng/mL (95% референтен интервал, десностранен)

На **Таблица 12** са представени клинични и лабораторни характеристики на децата на възраст под 2 месеца, включени в проучването (15/53). По-кратък болничен престой (5–6 дни) е регистриран основно при COVID-19 инфекции без усложнения. Най-високи стойности на левкоцити ($34.90 \times 10^9/L$) се отчитат при пациент с уросепсис, причинен от *Klebsiella oxytoca*, докато максимални нива на CRP (171.00 mg/L) се наблюдават при ентероколит, причинен от *Clostridioides difficile*. Пациентите с COVID-19 демонстрират ниски показатели на procalcitonin (0.10–5.42 ng/mL). Най-високи концентрации на presepsin (2534 pg/mL) се установяват при пациент с ентероколит, причинен от *Pseudomonas aeruginosa*. При деца с бактериални инфекции (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*) се отчитат най-високи стойности на sMR (> 300 ng/mL), докато при COVID-19-асоциираните случаи този маркер варира в по-ниски до умерени граници (124–309 ng/mL).

Сред септичните пациенти, $CRP \geq 40$ mg/L е регистриран при 38.1% от случаите, а 45.2% показва повишени нива на PCT (2–10 ng/mL и > 10 ng/mL). В същото време, при 28.6% от децата PCT остана в референтните граници (< 0.5 ng/mL). Само при 9% от критичните пациенти е установено повишение на $CRP \geq 40$ mg/L, което подкрепя тезата, че много високи стойности на CRP са по-типични за сепсис, отколкото за други неинфекциозни състояния. Обобщение на тези резултати е представено на **Таблица 13**.

Таблица 13. Сравнителен анализ на стойности на Procalcitonin и CRP при септични и критични пациенти

Стойности на PCT и CRP при септични и критични пациенти		
Показател	Септични n (%)	Критични n (%)
PCT < 0.5 ng/mL	12 (28.6)	4 (36.6)
PCT 0.5 – 2 ng/mL	11 (26.2)	6 (54.4)
PCT 2 – 10 ng/mL	10 (23.8)	1 (9.0)
PCT > 10 ng/mL	9 (21.4)	-
CRP < 5 mg/L	13 (30.9)	4 (36.4)
CRP 5 - 20 mg/L	8 (19.1)	4 (36.4)
CRP 20 - 40 mg/L	5 (11.9)	2 (18.2)
CRP ≥ 40 mg/L	16 (38.1)	1 (9.0)
Общо *	42 (100)	11 (100)

PCT – Procalcitonin, CRP – C-реактивен протеин, * - процентно съотношение за съответната група;
 Референтни граници: CRP – 0 - 5.0 mg/L, Procalcitonin – 0.00 - 0.05 ng/mL

V. ОБСЪЖДАНЕ

Сепсисът е една от водещите причини за смъртност при деца, хоспитализирани в интензивни отделения. Деветнадесет години след въвеждането на историческите критерии на IPSCC, нова работна група за дефиниции на педиатричен сепсис идентифицира както недостатъците на първоначалните определения, така и бъдещи възможни решения. Новите стандарти на Phoenix превъзхождат тези на IPSCC, които досега бяха единствената общоприета класификация на заболяването. Разработени въз основа на клиничен набор от данни, обхващащ над 3.5 милиона педиатрични хоспитализации в десет болнични заведения, функциониращи в независими здравни системи, те предоставят първото възрастово-специфично понятие за сепсис при деца като инфекциозно-асоциирана, животозастрашаваща органна дисфункция.

Въпреки че за тяхното откриване е използвана информация от различни държави, външната валидация на PSS ще бъде потвърдена едва след допълнителни проучвания. Едно от първите внедрявания на критериите Phoenix е представено в изследването на Sanchez-Pinto et al. през 2025 г., което подчертава приложимостта и предимствата им в клиничната практика в детски интензивни отделения в САЩ.

Друга съществена промяна в новопредложените дефиниции е премахването на SIRS като клиничен индикатор за сепсис. Това осигурява по-голяма яснота и намалява диагностичните затруднения, особено в спешните отделения, където много деца с висока температура и други абнормни физиологични показатели, без да са със сепсис, отговарят на критериите за SIRS, например фебрилни кърмачета с бронхиолит, проявяващи тахикардия и тахипнея. Отдалечаването от широко възприетата парадигма на SIRS през последните две десетилетия представлява не само съществена промяна, но и значително предизвикателство, тъй като концептуалната еволюция в медицината е по своята същност трудна.

През годините разбирането на патофизиологията на сепсиса значително се е задълбочило благодарение на новите данни за имунната дисрегулация на организма. Този процес включва както неспособността или недостатъчната ефективност на защитния отговор при овладяване на инфекцията на мястото на навлизане на патогена, така и прякото му участие в развитието на патологичните изменения. Основните характеристики на имунния отговор при сепсис включват едновременно прекомерно възпаление и потискане на имунитета. Тези процеси се наблюдават както при възрастни, така и при деца. Въпреки това, особеностите на педиатричния сепсис се определят от възрастово-специфични имунни реакции. Те регулират сложното взаимодействие между възпалителни медиатори, активация на ендотелни клетки, комплемент и коагулация, както и механизмите на антигенна презентация.

Установено е, че изходът при сепсис зависи от взаимовръзката между факторите на причинителя и гостоприемника, включително вирулентността на микроорганизма, нивото на бактериалния или вирусния товар, както и достъпа до здравни грижи. Много патогени са еволюирали, създавайки нови стратегии за повишаване на репродуктивния си успех и оцеляване в организма. Въпреки това, смъртността от сепсис е отчасти наследствена. С редки изключения (най-често моногенни мутации), генетичната предразположеност обикновено не е специфична за даден инфекциозен агент, което предполага, че при различните случаи могат да се активират сходни механизми на имунна дисрегулация. Остава открит въпросът дали тези механизми представляват ендотипи – групи с коекспресирани гени, и дали могат да бъдат повлияни чрез целенасочена имуномодулация. Това е активна област на изследване в науката за сепсиса.

Макар наличието на инфекция да е основен критерий за диагностициране на сепсис, не всяко заразно заболяване води до неговото развитие. Уникален за педиатричните възрастови групи е фактът, че много първични имунодефицити първоначално се проявяват със сепсис, въпреки че такива случаи представляват само малък дял от педиатричния сепсис. Освен това, редица вродени състояния са открити при екстремни клинични фенотипи, като например мултисистемния възпалителен синдром,

свързан с COVID-19 при деца (MIS-C). Автоинфламаторното полиорганно заболяване, протича атипично, наподобявайки болестта на Кавазаки, Кавазаки-шок синдром и токсичен шок синдром. Клиничната картина се характеризира с изразена възпалителна активност, коагулационни нарушения, хипопротеинемия и генерализирана лимфаденопатия, като липсват микробиологични доказателства за патогенен причинител. Това е един от многото примери, които показват как редките заболявания могат да повлияят детското здраве чрез повишена предразположеност към инфекции или по-тежко протичане на инфекциозни заболявания.

- **Етиологична структура на заболяванията при деца със септични и критични състояния, хоспитализирани в ДООЛ**

Получените резултати от настоящото проучване предоставят детайлна информация за етиологичната структура на заболяванията при деца със септични и критични състояния, хоспитализирани в ДООЛ в периода юни 2022 г. – януари 2024 г., както и за диагностичната стойност на използваните лабораторни маркери и клинични скали. Данните от световни научни изследвания подчертават значителните географски вариации в честотата на педиатричния сепсис и септичния шок, което налага задълбочен анализ на факторите, влияещи върху разпространението, диагностиката и терапевтичния подход в различни клинични и епидемиологични условия. Несъответствията в заболяемостта могат да бъдат обусловени от достъпа до здравни грижи, наличието на стандартизирани протоколи за ранно разпознаване и лечение, както и от спецификите на микробиологичния спектър и антимикробната резистентност в отделните региони. Макар нашата извадка да е сравнително малка, наблюдаваните тенденции съвпадат с глобални наблюдения, които демонстрират значителни разминавания в разпространението на сепсиса. Например, през 2015 г. резултатите от изследване, обхващащо 128 детски интензивни отделения (ДИО) в 26 държави на шест континента, показват разпространение на сепсис от 8.2% (95% CI 7.6–8.9). За сравнение, честотата на заболяването в ДИО в Южна Америка е значително по-висока – 25.9%, а разпространението на септичен шок достига 19.8%. В друг анализ в САЩ, базиран на електронно наблюдение в болнични заведения, се установява обща честота на педиатричен сепсис от 0.69% (95% CI 0.67–0.71), като сред хоспитализираните пациенти тя е 2.8%. Тези резултати подчертават необходимостта от по-задълбочени изследвания, включително в нашия регион, за да се оценят местните фактори, които влияят върху честотата и клиничния ход на педиатричния сепсис.

Аналогични проучвания разкриват съществени вариации и в смъртността от сепсис сред популации в отделните региони. Например, в Австралия и Нова Зеландия ретроспективно кохортно изследване установява вътреболничен леталитет в ДИО от 5.6% сред децата със сепсис, като този показател нараства до 17.0% при пациенти със септичен шок. В друго Европейско проучване за животозастрашаващи инфекциозни заболявания в детска възраст (European Childhood Life-Threatening Infectious Disease Study, EUCLIDS) общата смъртност от сепсис е 2.2%, но достига 6% при пациенти, приети в ДИО, и 10% при тези със септичен шок. В контраст, този показател сред хоспитализираните деца с бактериален сепсис в Бразилия остава висок и сравнително стабилен във времето – 20.5% за периода 1992–1996 г. и 19.7% за 2002–2006 г. Друго изследване, проведено през 2019 г. в 144 ДИО в същата страна, показва леталитет от 19.8%. Тези данни подчертават продължаващите усилия на медицинската общност при справянето със сепсиса. В настоящото проучване е регистриран един летален случай при пациент с подлежащо хронично заболяване. Възможни фактори, допринасящи за този изход, могат да бъдат както тежестта на основното заболяване, така и сложността на септичния процес. Данните от други мащабни изследвания показват по-висока смъртност, което подчертава необходимостта от допълнителни изследвания върху влиянието на хроничните заболявания върху клиничния ход и прогнозата на педиатричния сепсис.

Weiss et al. съобщават че средната възраст на хоспитализирани със септични състояния в педиатрични интензивни отделения е 3 години, което съответства и на резултатите от нашите данни.

Възрастта и наличието на коморбидност са сред най-важните рискови фактори за развитие на сепсис. Честотата му остава силно зависима от ранните етапи на живота, което води до значителни разлики в епидемиологичните оценки при сравнение на проучвания, включващи само пациенти в педиатрични интензивни отделения или неонатални интензивни отделения с популационно-базирани изследвания. Анализ, обхващащ 194 държави, установява, че сепсисът е причина за 15% от неонаталните летални изходи. В развиващите се страни този дял е още по-висок, достигайки 40% от случаите при деца под 28-дневна възраст. Заболяването засяга около 3 милиона новородени, като свързаната смъртност непрекъснато се покачва. Нашето проучване установи, че 13.2% от хоспитализираните пациенти са във възрастовия диапазон между 7 и 28 дни. Този резултат подчертава значимостта на неонаталния период като високорисков за развитие на сепсис, което съответства на наблюдаваните тенденции в епидемиологичните изследвания. В нашата литература за последните 30 години се откриват оскъдни данни за сепсиса в детска възраст, като фокусът е предимно върху неонаталния сепсис и причинителите на вътреболнични инфекции. Проучванията показват, че в периода 2000–2011 г. в България 32.93% от назокомиалните инфекции са установени при недоносени новородени.

Данните на Националния Център по заразни и паразитни болести от 2023 г. сочат, че в България най-високата инфекциозна заболяемост е свързана с респираторната и гастроинтестинална системи. Тези данни отговарят на нашите резултати за най-висок относителен дял на хоспитализираните с инфекции на долните дихателни пътища (41.5%), следвани от тези с инфекции на храносмилателната система (11.3%). Подобни анализи за респираторните заболявания като водеща причина за хоспитализация са докладвани от Watson и сътр. (2003) в САЩ - 37.2 %, както и от Martinot и сътр. във Франция - 43% (1997). Популационно-базирано проучване в Англия, обхващащо пет десетилетия, ясно показва, че честотата на хоспитализации поради инвазивни пневмококови инфекции при деца рязко намалява след въвеждането на имунизацията срещу *Streptococcus pneumoniae*. Тези резултати се подкрепят от редица скорошни проучвания, които показват промяна в етиологичния профил на придобития в обществото сепсис, като *Neisseria meningitidis* вече не е водещият причинител, както в предходните периоди. Въпреки този напредък, ваксинапредотвратимите заболявания, причинени от тези патогени, продължават да представляват значим глобален здравен проблем.

Масшабно проучване върху смъртността на глобално и регионално ниво, свързана с 33 важни бактериални патогена и 11 инфекциозни синдрома (вкл. инфекции на кръвта) през 2019 г., установява 13.7 милиона смъртни случая глобално, като 7.7 милиона се асоциират с проучваните 33 бактериални патогена. Тези причинители, най-честите, сред които *S. aureus*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, са отговорни за 54.9% от всички сепсис-свързани случаи в същата година. Друго голямо многоцентрово проучване в Южна Азия докладва, че във възрастта 5-14 г., *Salmonella typhi* е сред честите етиологични фактори за смъртност, а в по-малката възраст водещи патогени в това отношение са *S. pneumoniae*, следван от *S. aureus*, *Salmonella non-typhi*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*.

В допълнение, Ikuta et al., установяват, че инфекциите на долния респираторен дял са с най-високия болестен товар, отговорни за 4 млн. смъртни случая през 2019 г. Друг пример са данни от голямо популационно-базирано проучване върху хемокултурелно доказан сепсис при деца под 17-годишна възраст, което установява разлики сред новородени, деца с подлежащи заболявания и деца без данни за коморбидност. Тези групи се отличават с ясно различаващи се фенотипи по отношение на причинителите, възрастта, тежестта на заболяването и прогнозата, като смъртността варира от 3% при пациенти без хронични заболявания до 7% при деца с вече установени такива. В рамките на това проучване *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, коагулаза-негативни стафилококи (CoNS) и *Streptococcus pneumoniae* са идентифицирани като водещи патогени, отговорни за над 50% от случаите. В този контекст, трябва да се отбележи, че коморбидността при пациентите може да прикрие или измени симптомите на патогенния процес, както и да повиши податливостта към системни инфекции и риска от неблагоприятен изход поради компрометиран имунен статус. Съответно на тези факти,

летален изход в нашето проучване е регистриран при едно дете с генетично невромускулно заболяване и етиологично неразшифрована тежка белодробна инфекция.

Според доклада на Европейския проект върху животозастрашаващите инфекциозни заболявания в детска възраст, микробиологична диагноза е поставена при 47.2% от пациентите в септично състояние. Проучване на Рибарова и сътрудници установява обаче, че при две трети от случаите на назокомиални инфекции в детски отделения в България липсва етиологично потвърждение. Настоящото изследване показва сходни на по-горе цитираните Европейски резултати, като в над 40% от заболяванията с инфекциозна генеза е идентифициран конкретен причинител. Нашите резултати демонстрират превалиране на бактериалните патогени над вирусните (55.6% vs. 44.4%), вторите представени основно от SARS CoV-2 и Rotavirus. В контраст, проспективно проучване от Югоизточна Азия, обхващащо държави като Индонезия, Тайланд и Виетнам, докладва доминиране на вирусните инфекции при деца в септично състояние (76%). В региона на субсахарска Африка малария, причинена от *Plasmodium falciparum* е друга значима причина за педиатричен сепсис.

Бактериални видове, доказани като причинители на инфекции, асоцииращи се със септично състояние от нашите данни са *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella Group D* и *Enterobacter cloacae*. Тези резултати се потвърждават и от Agyueman и Weiss, които също идентифицират *E. coli*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *E. cloacae* като етиологични агенти на септични състояния в детската възраст. Подобно за България, във възрастовата група 2-14 години, най-честите инфекциозни патогени, свързани с неблагоприятен изход, са *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *E. coli*, асоциирани с бактериемии и заболявания на долни дихателни пътища.

В този контекст, определянето на бактериалните причинители на септичните състояния при деца е ключов аспект в оптимизиране на избора за ефективна терапия. Микробиологичното изследване на кръвта е златен стандарт в диагностиката на септичните състояния, включително в детската възраст, макар че в педиатричната популация, поради нейните особености, то може да бъде ненужно провеждано при деца с неспецифични симптоми. Друго ограничение е, че често хемокултурите се вземат от пациенти, които вече са получили лечение с широкоспектрни антибиотици или изследването изобщо не се извършва при прием в болнично отделение. Освен това, при малки деца обемът на събраната кръв при венепункция е значително по-малък (приблизително 3 mL при деца в сравнение с 10 mL при възрастни), което допълнително намалява чувствителността на хемокултурелния метод. В допълнение, интерпретирането на положителна хемокултура, когато кръвната проба е взета от периферен съд, трябва да става много внимателно, особено когато се изолират представители на нормалната кожна микрофлора, както и ако при пациента има поставен централен венозен катетър, с оглед отхвърляне и потвърждаване на катетър-асоциирана инфекция.

Точната идентификация на инфекциозния причинител е от съществено значение за адекватното лечение и прогнозата на пациента. Етиологичният спектър на инфекциите на кръвта включва различни видове патогени, които се разделят в три основни категории: бактерии, вируси и гъбички, като бактериите заемат най-голям дял сред тях. Грам-отрицателните бактерии са водещи причинители на бактериален сепсис в педиатричната популация. В проучване, проведено в Швейцария, най-често изолираните патогени от хемокултури са *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. и *Burkholderia pseudomallei*. Сред Грам-положителните причинители преобладават *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативни стафилококи, *Streptococcus suis*, *Streptococcus pneumoniae* и β -хемолитични стрептококи. В България 14% от всички смъртни случаи, асоциирани със сепсис са причинени от инфекции на кръвта. В настоящото проучване в групата на септичните пациенти е идентифициран един случай на лабораторно потвърдена инфекция на кръвта, асоциирана с *E. coli*, чийто първичен фокус бе уринарния тракт, което съответства на данните от литературата, сочещи уринарните инфекции като честа причина за бактериемия и последващо развитие на сепсис при деца.

Използването на MALDI TOF Sepsityper (Bruker, Daltonics), както в настоящото проучване, позволява идентификацията на инфекциозния агент директно в положителната хемокултура за около 1 час от момента на позитивиране на кръвната проба, преди причинителят да е изолиран върху твърди

хранителни среди, както предполага стандартното хемокултурелно изследване. Употребата на тази автоматизирана система в рутинната лабораторна практика прави възможно драматично скъсяване на времето с 48 ч. за поставяне на етиологична диагноза и изпитване на чувствителността към антимикробни лекарствени средства. Този подход има като пряк свой резултат своевременно започване на адекватна етиологична терапия и намаляване на неправилната и ненужна емпирична употреба на широкоспектърни антибиотици.

Значението на използването на подобни иновативни диагностични подходи става все по-голямо, особено в контекста на нарастващата антибиотична употреба и свързаното с това възникване и разпространението на антимикробната резистентност. В света се изчислява, че има около 2.4 милиарда деца под 18-годишна възраст, като 27% от тях са на възраст под 5 години. През последните две десетилетия глобалната употреба на антибиотици значително се е увеличила, а приложението им при деца е допринесло съществено за този ръст. Това се дължи отчасти на високата честота на инфекциозните заболявания в детска възраст, както и на диагностичните предизвикателства при малки пациенти, което води до високи нива на емпирично предписване на антимикробни лекарствени средства. В неонаталните интензивни отделения антибиотиците остават най-често използваните медикаменти. Тенденцията за нарастване на антибиотичната употреба се наблюдава и в България – от 49.49% през 2000 г. до 81.22% през 2011 г. Това означава, че на всеки 100 деца, 80 получават антибиотично лечение. В допълнение, през 2019 г. всеки пети смъртен случай, причинен от антибиотично резистентен бактериален патоген, е бил при дете под 5-годишна възраст.

Трябва да се отбележи, че през последното десетилетие в световен мащаб се отчита тревожна тенденция на нарастване на антибиотичната резистентност сред най-честите причинители на инфекции на кръвта при пациенти в интензивните детски структури, което сериозно застрашава ефективността на антибиотичната терапия. Множествено-резистентни *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* и др.), *P. aeruginosa* и *A. baumannii* се доказват с нарастваща честота при хоспитализирани пациенти, включително и под 18-годишна възраст в критично състояние. В този смисъл, увеличената резистентност на патогените сред най-честите причинители на бактериемия при пациенти от интензивните детски клиники заплашва сериозно приложимостта на използваните по настоящем алгоритми за антимикробна терапия. Множество проучвания на проблема сред увредени деца демонстрират не само превалирането на тези множествено-резистентни бактерии, но и по-високите нива на смъртност (над 50%) при инвазивните инфекции, с които те се асоциират, в сравнение с инфекциите, причинени от чувствителни щамове от същите бактериални видове. Нещо повече, болничното пролежаване е идентифицирано като независим рисков фактор за бактериемия, причинена от множествено резистентни бактерии. Други проучвания установяват, че резистентността към карбапенеми се асоциира независимо със смъртен изход, което вероятно се свързва със забавяне на адекватната терапия (поради резистентност към препоръчаната емпирична терапия), докато се получи идентификацията на патогена и чувствителността му към антибиотици.

В обобщение, неправилната употреба и свръхупотреба на антимикробни лекарствени средства, както и лесният достъп до тях, са сред най-важните фактори, отговорни за развитието на микробната резистентност. Резултатите от настоящото проучване показват, че много висок относителен дял от пациентите в група I (над 30%) са получили антибиотично лечение в рамките на последните 7 дни преди постъпването в ДООЛ, което негативно повлиява своевременното поставяне на точна диагноза.

Освен пациентите с потвърдена или подозирана инфекция, в интензивните отделения често се хоспитализират и критично болни деца, чиито състояния не са свързани с инфекции или инфекциозни заболявания, но изискват интензивно лечение и мултидисциплинарен подход. В нашето изследване беше анализирана специфична кохорта от 11 такива пациенти с животозастрашаващи състояния с различна етиология, при които бе необходим непрекъснат мониторинг на жизнените показатели и комплексна терапия за стабилизиране на виталните функции.

Според проучване в Австралия на Ibiebele et al. (2018), диабетната кетоацидоза е една от най-честите причини за хоспитализация в детските интензивни отделения, като се нарежда на второ място

след травматичните увреждания. Анализ, обхващащ 46 центъра в 19 държави, потвърждава, че травмите и нараняванията са водещата причина за хоспитализация сред децата с критични състояния във всички разгледани социодемографски групи. Нашите резултати показват, че при пациентите със SIRS от неинфекциозен произход най-голям относителен дял заемат интоксикациите и заболяванията, свързани с нарушения в ендокринната и метаболитната обмяна, какъвто е инсулинозависимия захарен диабет с инициална кетоацидоза. Тези данни са в съответствие с резултатите от международни проучвания.

- **Скали за оценка на състоянието**

Навременното идентифициране на дете със сепсис сред многобройните фебрилни пациенти представлява сериозно предизвикателство. Неспецифичните симптоми в ранните стадии на заболяването затрудняват неговото дефиниране и диагностициране, дори за опитни лекари. В настоящото проучване е оценена прогностичната стойност на различни скали за риск при деца със септични и критични състояния. Анализът се фокусира върху тяхната предиктивна точност, чувствителност и дискриминационна способност. Резултатите от изследването показват, че PRISM III има по-добра предиктивност в сравнение с PELOD-2 при деца със септични и критични състояния (62.3% vs 58.5%). Въпреки това, и двете скали показват сходен брой фалшиво отрицателни случаи при идентифицирането на пациенти с усложнения, което може да доведе до липса на навременна намеса и подценяване на общото състояние на пациента. Освен това, над 50% от пациентите с реални усложнения са пропуснати от модела pSOFA, което показва ниска чувствителност при идентифициране на високорискови случаи със сепсис. За разлика от него, PSS демонстрира по-добра ефективност, като успява да идентифицира значително по-голяма част от пациентите с усложнения.

Допълнителен аспект на анализа показва, че PELOD-2 има ограничена ефективност, проявяваща се в ниска дискриминационна способност и чувствителност. Това противоречи на резултатите от проучването на El-Nawawy et al., проведено сред африканското население, където PELOD-2 отчита значително по-високи стойности на AUC (0.90) и чувствителност (76%). Възможно обяснение за този контраст е, че първоначалното разработване и валидиране на PELOD-2 са базирани на информация от девет детски интензивни отделения във Франция и Белгия, което, наред с относително малкия обем данни, може да ограничи неговата приложимост в други географски и етнически групи. Следователно, допълнителното валидиране на скалата в различни региони по света е от съществено значение за повишаване на нейната достоверност и приложимост.

В контекста на нашето изследване PRISM III демонстрира прогностична стойност, съпоставима с отчетената от Jhamb et al. (AUC 0.701). Тези данни предполагат, че PRISM III остава надежден предиктор в различни популации, макар дискриминационната ѝ способност да е умерена. По отношение на pSOFA, високата специфичност (над 80%) е особено полезна при идентифицирането на пациенти без усложнения, но ниската чувствителност показва, че моделът пропуска значителен дял от пациентите с реално развита органна дисфункция сред хоспитализираните. С оглед на тези резултати, използването на допълнителни показатели, например лабораторни маркери на възпаление като CRP, procalcitonin, presepsin, може да намали фалшиво отрицателните случаи и да направи модела по-надежден за прогнозиране на усложнения при септични пациенти.

Сред анализираните прогностични инструменти, в настоящото проучване Phoenix Sepsis Score се откроява като най-ефективната прогностична скала за идентифициране на септични пациенти с усложнения. Със стойности на чувствителност от 80.0% и AUC 0.736, PSS демонстрира висока надеждност при правилното класифициране на пациентите с подозирана инфекция. Това го прави изключително ценен метод за оптимизиране на диагностично-терапевтичния процес в клиничната практика. Наблюдаваните резултати са в съответствие с изследването на Wolf et al., 2024, където PSS успешно класифицира риска от смъртност при деца с онкохематологични заболявания, приети в интензивни отделения със съмнение за инфекция. В друго ретроспективно проучване, проведено в

девет педиатрични интензивни отделения в САЩ, се потвърждава, че критериите Phoenix идентифицират значителен дял високорискови пациенти, които не са отчетени при прилагането на IPSCC дефиницията.

В допълнение, съвременното определение за сепсис използва валидирани показатели за органна дисфункция, за да се оцени риска от сепсис и септичен шок. Анализът на данните от Sanchez-Pinto et al. (2025) показва, че рискът от вътреболнична смърт при деца с $PSS \geq 2$ е осем пъти по-висок в сравнение с пациенти със съмнение за инфекция, които не покриват тези критерии. Освен това, в държави с ниски доходи, над 25% от децата с $PSS \geq 2$ са починали в болница. Тези резултати подчертават потенциала на Phoenix критериите за педиатричен сепсис, като демонстрират обещаващи възможности за по-ранно идентифициране на рисковите пациенти и прогнозиране на тежестта на заболяването.

Larsen и Workman отбелязват, че синтезирането на сложен мултиорганен процес в проста и валидна числова скала е изключително полезно. Те подчертават, че задълбоченият, консенсусен и базиран на данни подход, включващ информация както от ниско-, така и от високоразвитите страни и различни здравни системи, прави новите дефиниции по-обхватни и приложими за по-широка популация – нещо, което липсва в критериите от 2005 г. Въпреки това, авторите посочват, че стандартите Phoenix не са предназначени за ранно разпознаване на деца с риск от сепсис и септичен шок, нито за скрининг на заболяването. Това подчертава необходимостта от разработване на ефективни методи за ранно откриване на педиатричен сепсис, изградени по същия научно обоснован и базиран на данни подход, както критериите Phoenix. Такава стратегия би улеснила педиатрите в грижата за деца, застрашени от заболяването и свързаните с него усложнения.

В този контекст, поради слабата калибрация на прогностичния модел PSS, използването в оригиналната му форма в нашата популация наложи допълнителна преоценка. Доказано е, че когато моделът притежава достатъчна дискриминационна способност, рекалибрацията може да подобри неговата точност и представяне в конкретна популация. С оглед на тези факти, адаптирането на PSS чрез калибрационния интерсепт (λb) и калибрационния наклон (βb) доведе до добро съответствие на модела и адекватно предсказване на риска от развитие на усложнение при пациентите.

Наблюдаваните тенденции в настоящото проучване отразяват сложното взаимодействие между клиничните фактори и състоянието на пациента. В допълнение, ролята на хроничните заболявания, необходимостта от механична вентилация и продължителността на болничния престой са ключови параметри, които изискват задълбочен анализ. Въпреки че наличието на хронично заболяване не показва статистическа значимост в анализа на Cox, резултатите демонстрират тенденция към повишаване на риска от развитие на усложнения с над 70% при хоспитализираните пациенти с подлежащи заболявания. Този извод се подкрепя от клиничните наблюдения, базирани на регистрирания летален изход в настоящото проучване - пациент с тежка белодробна инфекция с микробиологично непотвърдена етиология, на фона на вродено невромускулно заболяване. Получените резултати подчертават значимостта на хроничните състояния като потенциален рисков фактор за възникване на усложнения. Те се потвърждават също и в по-горе цитираното проучване на Kortz et al., като най-често засегнатите пациенти с критични състояния са с наличие на две или повече коморбидности.

По отношение на механичната вентилация, въпреки че в настоящото изследване тя не показва статистически значимо влияние, получените резултати предполагат тенденция към намаляване на риска. Важно е да се отбележи, че делът на пациентите, нуждаещи се от механична вентилация в нашето проучване (под 20%), е значително по-нисък в сравнение с докладваните стойности в други изследвания, съотв. 23.3% и 68.8%. Несходствата могат да се дължат на специфични характеристики на проучената популацията или различни критерии за прилагане на механична вентилация. Следователно, тези находки подчертават необходимостта от допълнителни анализи за изясняване на тези вариации и тяхното въздействие върху прогнозата.

Продължителността на болничния престой представлява друг важен прогностичен фактор. В настоящото проучване средния брой дни на лечение в интензивното отделение е 8 дни, което

значително надвишава докладваните стойности в Португалия и Египет (съответно 3 и 4 дни). Несъответствието може да се дължи на различни фактори, като тежестта на клиничните случаи в различните популации или специфичните характеристики на здравните системи, в които са проведени изследванията. Например, според Gonçalves et al. по-кратката продължителност на престоя в Португалия може да се обясни с по-високия дял на пациенти, възстановяващи се след хирургични интервенции, които обикновено изискват кратък болничен престой. Тези различия подчертават необходимостта от адаптиране на терапевтичните стратегии спрямо локалните условия и клиничните особености на пациентите. Освен това, при сравнението на данни между различни здравни системи е от съществено значение да се вземат предвид и структурните, както и организационните фактори, които могат да повлияят както върху продължителността на хоспитализацията, така и върху общата прогноза на критично болните пациенти.

- **Лабораторни маркери на възпаление**

Основното предизвикателство пред клиницистите при диагностициране на сепсис е отсъствието на универсален и високонадежден биомаркер или метод, който да осигури бърза идентификация на заболяването. Въпреки че CRP и procalcitonin се използват отдавна като лабораторни показатели за възпаление и сепсис, както и по-широката употреба на procalcitonin по време на COVID-19, те не са въведени като рутинна диагностична практика в повечето болнични структури в България.

В стремежа към използване на по-прецизни диагностични показатели, множество проучвания са насочени към оценка на различни биомаркери при пациенти със съмнение за сепсис. Още през 80-те и 90-те години броят на левкоцитите се е използвал като основен индикатор за инфекция, но с развитието на аналитични технологии се натрупват доказателства за неговите ограничения. В едно от тези проучвания Marik et al. констатира, че левкоцитният брой има много ниска прогностична стойност, като AUROC е едва 0.52. Настоящото изследване потвърждава тези наблюдения, което допълнително подчертава слабостта им като самостоятелен диагностичен маркер. Това налага необходимостта от разработване на по-точни и специфични биомаркери, които да осигурят по-ранно и надеждно идентифициране на високорисковите пациенти.

Подобно на настоящото проучване, De Rop et al. установяват, че пациентите с усложнени инфекции са склонни да имат по-високи концентрации на CRP в кръвта. Въпреки това, те докладват за случаи на тежки заболявания при нива на CRP < 5 mg/L, което подчертава ограничената му диагностична значимост в определени клинични ситуации. В подкрепа на тези наблюдения, в изследването на Pontrelli et al. PCT демонстрира умерена диагностична ефективност за сепсис при новородени със съмнение за инфекция при гранични стойности от 2.0–2.5 ng/mL. В нашето проучване 3 от 7 новородени със симптоми на сепсис показват повишени стойности на PCT, но при едва един от тях са установени и стойности на CRP извън референтните граници. Този резултат акцентира върху разликите в диагностичната чувствителност на двата биомаркера и тяхната индивидуална роля в идентифицирането на септични състояния.

Констатираните в нашето изследване cut-off стойности на procalcitonin и CRP са в съответствие с международно приетите прагови граници за сепсис и тежки бактериални инфекции при деца, което потвърждава тяхната приложимост като диагностични показатели в изследваната кохорта. Въпреки това, съществуват противоречиви резултати относно тяхната самостоятелна диагностична надеждност. Например, Downes et al. определят изследването на PCT за недостатъчно чувствително и специфично за самостоятелно поставяне на диагнозата. Подобни резултати се наблюдават и в проучването на Arkader et al., в което CRP не успява да диференцира състоянията на сепсис и неинфекциозен SIRS при деца, като отчетената AUC стойност е едва 0.54. В този контекст, нашите резултати показват, че както CRP, така и PCT имат ограничена разграничителна способност в потвърждаването на заболяването. Това подчертава необходимостта от комбиниране на тези биомаркери с допълнителни лабораторни

показатели на възпалителния отговор, за да се подобри диагностичната ефективност при септични пациенти.

Аналогични заключения са съобщени в мета-анализ, публикуван през 2015 г. и показващ, че presepsin е полезен лабораторен показател за диагностика на сепсис, но е недостатъчен за потвърждаване или изключване на състоянието, когато се използва самостоятелно. В контекста на настоящото проучване, референтните граници отразяват максималните стойности, измерени при 95% от здравите индивиди, като само 5% от тях могат да имат по-високи нива на съответния биомаркер. Тези стойности служат като ориентир за нормалните физиологични вариации и подпомагат разграничаването на потенциално патологичните показатели. В същото време, определените cut-off стойности имат ключова роля за диагностичната интерпретация, тъй като представляват прага, над който тестът се счита за положителен. Въпреки това, при ниски показатели на AUC и специфичност, тяхната аналитична значимост остава ограничена. В настоящото изследване presepsin и sMR показват ниска диагностична ефективност, което ограничава възможността за тяхното самостоятелно приложение в клиничната практика.

От друга страна, presepsin демонстрира по-добър баланс между чувствителност (81%) и специфичност (36%), което предполага, че е способен да открива значителен брой заболяли пациенти, но в същото време се характеризира с висок процент фалшиво положителни резултати. Въпреки това, sMR показва максималната чувствителност, но ниска специфичност (18%), което демонстрира, че всички болни пациенти са правилно идентифицирани, но голям брой здрави лица също биват класифицирани като положителни. Това съществено намалява неговата ефективност като самостоятелен диагностичен маркер. Установените ограничения, свързани с ниска специфичност и висок процент фалшиво положителни резултати, налагат необходимостта от комбинирането на presepsin и sMR с други биохимични показатели с по-добра дискриминативна способност.

В този контекст, високата отрицателна предсказваща стойност на sMR (100%) предполага, че той може да бъде полезен за изключване на диагнозата, но не и за потвърждаването ѝ. Въпреки че някои изследвания, като това на Hassuna et al., предполагат, че sMR и presepsin могат да разграничат сепсис от неинфекциозен SIRS при критично болни деца, нашите резултати не подкрепят тази хипотеза. Основен недостатък остава липсата на универсално дефинирани референтни и cut-off стойности, което затруднява еднозначното разграничаване между положителен и отрицателен резултат. Това подчертава необходимостта от стандартизация и провеждането на допълнителни проучвания, които да определят оптимални възрастово-специфични граници за повишаване на диагностичната надеждност на тези лабораторни показатели в клиничната практика.

Нашите анализи показват, че при директното сравнение между септичните пациенти и Група II, че CRP и procalcitonin имат по-добър потенциал за разграничаване на сепсис от неинфекциозни възпалителни състояния, докато левкоцити, presepsin и sMR демонстрират по-ниска диагностична специфичност и ограничена ефективност при тази диференциация. Освен това, боксплот анализът разкрива, че sMR и presepsin отчитат голямата вариабилност при критични състояния, което затруднява разграничаването между септични и пациенти с неинфекциозен SIRS. Тези данни са в съответствие с проучването на Song et al.

Получените резултати демонстрират значението на комбинирането на биомаркери за подобряване на прецизността при идентифицирането на инфекциозни състояния. Редица доклади съобщават отлична диагностична ефективност при комбинирането на CRP и procalcitonin. В нашето проучване, съчетаването на CRP и procalcitonin потвърждава своята клинична значимост като добре установен диагностичен метод. В допълнение, моделът sMR, CRP и procalcitonin демонстрира най-добра ефективност, което предполага, че sMR е по-добрият иновативен маркер в нашите експериментални условия и допринася за подобрена аналитична стойност при доказването на сепсис. Тези данни подчертават потенциала на sMR като иновативен биомаркер, който може да допълни стандартните лабораторни показатели и да подобри тяхната диагностична точност.

Наред с това, проучванията сочат, че комбинирането на скринингови инструменти и клиничната преценка на лекаря значително подобрява чувствителността и специфичността в сравнение със самостоятелното използване на диагностично-насочващи тестове при сепсис. Въпреки това, установяването на заболяването остава затруднено поради недостатъчно обучение и осведоменост както сред медицинските специалисти и изследователите, така и сред обществото. Липсата на адекватното разпознаване от страна на родителите на ранните признаци на заболяването, често води до забавено търсене на медицинска помощ, което отлага хоспитализацията и влошава прогнозата на пациентите. Анализите на тези фактори подчертават необходимостта от продължаващо обучение и усъвършенстване на диагностичните алгоритми за подобряване на навременната идентификация и лечение на сепсис в детска възраст.

- **Лечение, прогноза и хоризонти на развитие**

Необходимостта от разработване на по-специфични методи за разграничаване на септичните състояния е от особена важност, за да се намали ненужното приложение на антибиотици сред деца, при които инфекциозният процес не е потвърден. Важно е да се отбележи, че обсервационните данни, свързващи по-ниската смъртност с бързо приложение на антимикробни лекарствени средства (до 1 час от идентифицирането на сепсиса), са базирани предимно на пациенти в шок. В клиничната практика, обаче, спешните отделения и болничните звена често се сблъскват с деца, при които сепсисът е само една от няколко възможни диагнози. С оглед на потенциалните нежелани ефекти от ненужното и свръх-антибиотично лечение и дългосрочните рискове за индивидуалното и общественото здраве, прилагането на рационална антибиотична политика при болни със съмнение за сепсис представлява ключова стратегия за подобряване качеството на лечебния процес и грижата за пациентите.

Освен ранното диагностициране, ключов фактор за подобряване преживяемостта е оптимизирането на лекарствената терапия. В този контекст, проучването FEAST демонстрира повишена смъртност, свързана с прилагането на бързи болусни инфузии при деца с животозастрашаващи инфекции в държави с ограничени доходи. Тези резултати подчертават значението на хиперхлоремичната ацидоза, както и на прогресиращата дихателна и неврологична дисфункция като фактори, свързани с увеличена смъртност след приложение на болусна инфузионна терапия. За да се подобрят терапевтичните стратегии при педиатричен сепсис, се провеждат редица рандомизирани контролирани проучвания. Сред тях са PROMPT Bolus (NCT04102371), което изследва ефекта на различни инфузионни разтвори по време на ресусцитация, както и SHIPSS (NCT03401398), фокусиращо се върху потенциалния терапевтичен ефект на хидрокортизон. Въпреки тези усилия, продължават да съществуват значителни въпроси относно оптималното време и количество на инфузионна терапия, подходящото титриране на инотропи и вазопресори, както и ролята на имunosупресията в лечението на засегнатите деца.

Освен към лечението на пациентите, нарастващото внимание на медицинската общност е насочено към минимизиране на дългосрочните последици при пациенти, преминали през интензивно лечение. Това се налага поради увеличаващите се доказателства за трайни физически, когнитивни и психо-емоционални дефицити след тежко заболяване и интензивна терапия. Данни от Carlton et al. (2022) показват, че 19.4% от дехоспитализираните деца, преживели сепсис, развиват трайни усложнения. В този контекст, резултатите от настоящото проучване показват значително по-нисък процент – под 5% от хоспитализираните със сепсис са имали нужда от продължително медицинско наблюдение и специфични грижи. Тези различия вероятно се дължат на определени характеристики на изследваната популация, както и на различните стратегии за интензивно лечение и последваща рехабилитация.

Публикуваните прогностични модели и скорове интегрират в различна степен клинични, лабораторни и физиологични параметри, както и нови биомаркери. Скалите за оценка на състоянието са насочени предимно към предсказване на ранно клинично влошаване, смъртност, органна

дисфункция и продължителност на болничния престой. Примери за модели и скорове, използвани при деца със сепсис, включват различни версии на педиатричните скорове за ранно предупреждение, pSOFA, PELOD-2 и други. Освен това, Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model (PERSEVERE), разработен от Уонг и сътрудници, използва пет биомаркера за прогнозиране на 28-дневна обща смъртност и персистираща органна дисфункция при деца със септичен шок. В сравнение с моделите за прогнозиране на краткосрочни изходи, съществува очевиден недостиг на алгоритми, които предсказват дългосрочните последици при деца, включително здравословното състояние и функционалните увреждания, влияещи върху качеството на живот след интензивно лечение. Проучване от 2019 г., което изследва предикторите на общото здравословно състояние при 790 деца, преживели сепсис, средно 31 дни след изписване установява, че по-голямата възраст, имунокомпрометираният статус, септичният шок и продължителният болничен престой са свързани с влошено социално и физическо благополучие. Скорвите системи като PELOD-2 не показват връзка с понижения жизнен стандарт, което предполага, че най-често използваните модели за прогнозиране на краткосрочни изходи може да не са ефективни за предсказване на дългосрочните последици. В друго проучване, проведено в рамките на изследването Life After Pediatric Sepsis Evaluation (LAPSE), е анализирана подгрупа деца, преживели септичен шок, придобит в обществото. В него, биомаркерният модел PERSEVERE не успява да предскаже качеството на живот след интензивно лечение при пациенти, проследени три месеца след изписването им от болницата. Тези резултати подчертават ограниченията на съществуващите прогностични модели в оценката на дългосрочните последици от сепсиса и необходимостта от допълнителни изследвания, които да интегрират биомаркери и функционални показатели за по-прецизна оценка на възстановяването.

С оглед на този аспект, Gilholm и сътрудници разработват метод, базиран на изкуствен интелект (AI), който използва данни от интензивни отделения за предсказване на дългосрочните когнитивни последици при пациенти, преживели критични състояния. Този алгоритъм анализира когнитивната способност на децата да отговорят на минималните училищни изисквания в рамките на шестгодишен период на проследяване. Проучването включва различни групи деца, лекувани за сепсис, и установява, че социално-икономическият статус, съпътстващите заболявания и тежестта на болестта са предиктори за невъзможността да бъдат постигнати минималните училищни стандарти. Въпреки че дългосрочните последици все повече се признават като приоритетна изследователска област, повечето публикувани модели имат ограничения, включително малък размер на извадката, кратък период на проследяване и липса на външна валидация. Освен това, тези методи рядко се прилагат в реални клинични условия. За да се подобри точността на прогнозирането, е необходимо интегриране на големи и разнообразни клинични бази данни с прогностични модели, което да позволи индивидуализирана оценка на риска. Това би улеснило навременното взимане на решения, особено ако тези алгоритми бъдат интегрирани в системи за мониторинг в реално време.

Въпреки своя потенциал, литературните доказателства за ефективността на тези подходи в реални клинични условия са ограничени. Разработването на прогностични подходи, които са доказано полезни в практиката, остава ключова научна и клинична необходимост. Това е особено важно за разработването на стратегии, насочени към подобряване на дългосрочните резултати при пациенти с висок риск от неблагоприятни последици след преживян тежък сепсис или друго критично състояние.

В този контекст, трябва да се отбележи, че изграждането на детски интензивни отделения е ключово за цялостното подобряване на преживяемостта на педиатричните пациенти в България. Според доклада на Национална здравна стратегия на България до 2030 г., основни причини за ненавременна медицинска помощ и развитие на трайни увреждания при критично болни пациенти, са ограниченият достъп до здравни грижи в отдалечените населени места, липсата на квалифициран персонал и апаратура. В България съществуват 7 университетски звена за интензивна детска грижа, като пет от тях са със статут на ДООИЛ. Въпреки наличието на тези специализирани структури, повече от 25% от хоспитализираните деца са били приведени от лечебни заведения с по-ниско ниво на

компетентност. Това подчертава необходимостта от достатъчно наличие на материални ресурси и квалифициран медицински персонал, концентриран в интензивните звена.

Важно е да се отбележи, че в страната ни все още няма приет протокол за начална оценка на състоянието при деца в интензивни отделения. Създаването на ясни критерии за прием на критично болни пациенти ще осигури ранно идентифициране на животозастрашаващи състояния, оптимизация на терапевтичния подход, редуциране на дългосрочните последици и понижаване на детската смъртност.

Ограничения в проучването:

Проведените изследвания не могат да бъдат считани за напълно представителни за общата популация, тъй като проучването е ограничено до специфична целева група, а изследваните иновативни биомаркери са анализирани с експериментална цел. Необходимо е провеждането на по-мощни, мултицентрични и проспективни проучвания, които да включват по-широка и хетерогенна популация, за да се оцени диагностичната стойност на изследваните методи.

VI. ИЗВОДИ

1. Инфекциите на долните дихателни пътища, гастроинтестиналния тракт и нервна система са водещи причини за развитие на сепсис в проучваната група пациенти.
2. Доказва се висок относителен дял на микробиологично потвърдените инфекции при септични състояния, с доминиране на бактериалните причинители. Най-често доказваните патогени са *E. coli*, *S. pneumoniae* и *S. aureus*, което корелира с глобалните данни за етиологията на сепсиса при деца.
3. Сред проучените четири клинични скали, Phoenix Sepsis Score показва най-добра обща предиктивна стойност и най-висока надеждност в прогнозирането на усложнения при деца със септични и критични състояния.
4. sMR и presepsin показват значителна вариабилност, което подчертава необходимостта от допълнителна валидация в по-големи кохорти за потвърждение на диагностичната и прогностичната им стойност.
5. Procalcitonin и CRP се потвърждават като най-надеждни биомаркери за сепсис, докато sMR и presepsin могат да бъдат полезни като допълнителни маркери, подпомагащи диагностиката.
6. Едновременното изследване на sMR, CRP и procalcitonin е полезен диагностичен подход при клиничната оценка на пациенти със сепсис.

VII. ПРИНОСИ

- 1.** Проучването е едно от малкото в настоящата литература, което детайлно разглежда етиологичния спектър на заболяванията при деца със септични и критични състояния, хоспитализирани в интензивно отделение.
- 2.** Потвърдена е ролята на съвременните микробиологични методи за доказване на микробния причинител на септични състояния, за ограничаване на емпиричната антибиотична употреба и своевременното стартиране на етиологично лечение.
- 3.** За първи път е извършена сравнителна оценка на четири международни точкови скали за критични и септични състояния при деца, хоспитализирани в интензивно отделение.
- 4.** Оценени са нови предиктивни биомаркери за диагностициране на сепсис при деца.
- 5.** Потвърдена е комбинираната употреба на CRP и procalcitonin като надежден лабораторен подход за диагностициране на сепсис в педиатричната популация.
- 6.** Получените и анализирани резултати от проучването са основа за създаване на ефективен модел за диагностика и лечение на септични състояния в детската възраст.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разпознаването на сепсиса при деца, вкл. при такива в критично състояние, не е достатъчно добре дефиниран и проучен процес както у нас, така и в световен мащаб. Настоящият дисертационен труд е посветен на задълбочено изследване на септичните и критичните състояния при деца, лекувани в интензивно отделение, като се фокусира върху клиничния профил, ранната диагностика и прогноза на тези пациенти. Въз основа на получените резултати са формулирани редица научнообосновани заключения, които имат практическа значимост за подобряване на диагностичния процес и терапевтичното поведение при педиатрични пациенти.

Изследването установява, че най-висок относителен дял на хоспитализираните пациенти се наблюдава във възрастовата група 13–48 месеца, което подчертава специфичните особености на имунната система в тази възрастова категория и нейната повишена уязвимост към тежки инфекции. В групата на септичните пациенти се констатира доминиране на инфекциите на долния респираторен тракт, докато при децата с неинфекциозен SIRS водеща причина за хоспитализация са интоксикациите. Това наблюдение подчертава необходимостта от засилено внимание към превенцията и ранното разпознаване на тези състояния в клиничната практика.

Проучването разкрива висок относителен дял на микробиологично потвърдените инфекции (над 40%), като бактериалните причинители превалят над вирусните. Сред най-често изолираните етиологични агенти при септични пациенти са *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, което съответства на световните тенденции в разпространението на септични инфекции в детска възраст. Познаването на микробния спектър на причинителите на сепсис позволява провеждането на етиологично насочена антибиотична терапия, която е по-ефективна от емпиричния подход и намалява риска от антибиотична резистентност.

В допълнение, прилагането на съвременни диагностични методи осигурява по-бързо и прецизно идентифициране на инфекциозните причинители, което позволява навременно стартиране на терапията, персонализиран подход към всеки пациент и намаляване риска от дълготрайни усложнения. В този контекст бързите микробиологични техники, като PCR и MALDI-TOF масспектрометрия, представляват обещаващи инструменти за подобряване на диагностиката на сепсис в детска възраст.

Друго значимо постижение на изследването е сравнителният анализ на точковите скали за оценка на септични състояния при деца. Резултатите показват, че Phoenix Sepsis Score превъзхожда утвърдените скали PRISM III, PELOD-2 и pSOFA по отношение на чувствителността и специфичността за прогнозиране на септичния процес и свързаните с него усложнения.

Един от съществени резултати на дисертационния труд е доказаната клинична стойност на съвременните биохимични маркери на възпалението. Установено е, че CRP и PCT остават основни маркери в диагностиката на сепсис, но тяхната ограничена специфичност подчертава необходимостта от допълнителни методи за по-прецизно и навременно разпознаване на заболяването. В този контекст експерименталните биомаркери като presepsin (sCD14-ST) и разтворимият манозен рецептор (sMR; sCD206) показват потенциал за подобряване на ранната диагностика на сепсис, но тяхната клинична стойност изисква допълнителни проучвания и валидиране в по-големи кохорти.

Комбинацията от изброените иновативни лабораторни маркери и методи може да подобри значително диагностиката и лечението на тежки септични и критични състояния в кърмаческа и детска възраст, както и потенциално да намали асоциираната смъртност. Нови данни биха допринесли за по-голямата ефективност на антибиотичното лечение и в следствие, за превенцията на септичните състояния при деца. Не на последно място, необходимо е въвеждането на стандартизирани протоколи за персонализирано лечение, които да съчетават съвременните микробиологични и биохимични диагностични подходи, с цел подобряване на преживяемостта и намаляване на усложненията при децата със септични и критични състояния. В допълнение, бъдещите изследвания следва да се насочат към разработването и валидирането на нови биомаркери за ранна диагностика, които да надградят съществуващите методи и да позволят по-точна стратификация на риска.

IX. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- **Хаджиева-Христова А**, Стоева Т, Йотова В. Иновативни маркери на възпаление при деца със септични и критични състояния. *Педиатрия*. 2023; 4: 7-10
- **Hadzhieva-Hristova A**, Stoeva T, Niyazi D, Iotova V. Clinical profile and etiological structure of diseases in children with septic and critical conditions hospitalized in a pediatric intensive care unit in Bulgaria: a single-center study. *Scripta Scientifica Medica*. 2025;55(2):[Online first]. Available from: <http://dx.doi.org/10.14748/ssm.v55i2.10069>

Х. БЛАГОДАРНОСТИ

Огромни и незаменими благодарности отправям към моето семейството за тяхното търпение, разбиране и безусловна подкрепа през годините, които посветих на този труд. Тяхната вяра в мен беше неизменен източник на сила и вдъхновение.

Бих искала да изразя своята дълбока признателност към моите научни ръководители - Проф. Виолета Йотова и Проф. Теменуга Стоева за оказаното експертно ръководство, научна подкрепа и ценни напътствия по време на цялостния процес на разработване на този дисертационен труд.

Изказвам искрената си благодарност към екипа на ДООИЛ и Първа детска клиника, които предоставиха възможност за провеждане на изследването, оказаха съдействие в събирането на данни и подпомогнаха осъществяването на проучването.

Поднасям своите сърдечни благодарности на екипа на лаборатория „Микробиология и Вирусология“, както и на екипа на Клинична лаборатория за техния професионализъм, експертен опит и всеотдайни усилия в анализа на хемокултури и лабораторни показатели.

Съдечно благодаря на Мая Пенчева и Александър Каваев за ценните знания и насоки в областта на статистиката.