

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОВАЛЬ МАРІЯ ГЕННАДІЇВНА

УДК 614.883-083.98:612.887:616-053

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ГНІЙНО-
СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ
КАТЕГОРІЙ З ОПІКОВОЮ ХВОРОБОЮ

222 Медицина

Галузь – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії.

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

_____ Марія КОВАЛЬ

Науковий керівник: Олена СОРОКІНА, доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Коваль М.Г. Прогнозування та попередження розвитку гнійно-септичних ускладнень у дітей різних вікових категорій з опіковою хворобою.
- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія. – Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», Дніпро, 2023.

Дисертаційна робота присвячена визначенню прогностичних критеріїв перебігу опікової хвороби (ОХ) при різних ступенях термічного ураження та ефективності профілактики розвитку опікового сепсису з можливістю виявлення його ранніх прогностичних діагностичних ознак у дітей. .

Актуальність дослідження обґрунтована необхідністю виявлення чіткого алгоритму ранньої діагностики опікового сепсису та профілактики синдрому поліорганної недостатності (СПОН) у дітей з тяжкою опіковою травмою (ОТ).

Метою дослідження було покращення результатів інтенсивної терапії опіків на підставі визначення прогностичних критеріїв та діагностики розвитку гнійно-септичних ускладнень опікової хвороби шляхом вивчення динаміки синдрому системної запальної відповіді, поліорганної дисфункції та біологічних маркерів ідентифікації сепсису.

Проведено одцентрове ретроспективно-проспективне когортне дослідження на базі відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії (ВАІТ) обласного опікового відділення Комунального неприбуткового підприємства «Одеський обласний клінічний медичний центр» Одеської обласної Ради».

Дослідження проводилось у два етапи. Перший етап включав ретроспективний аналіз історій хвороб дітей з опіковою травмою, що знаходилися на лікуванні у ВАІТ з 2007 по 2017 роки.

Другий етап – проводили проспективне дослідження серед дітей, які отримали опікову травму різного ступеню тяжкості, за відкритою порівняльною методикою у період з 2018 по 2021 рр.

За нашими даними у ВАІТ опікового відділення за 10 років було проліковано 716 дітей різного віку з опіками різного ступеню тяжкості, з них 13,9% (n =98) хворих з опіками тяжкого та вкрай тяжкого ступеню, в тому числі й 1,9% (n =14) хворих що померли, які були включені в ретроспективне дослідження. В залежності від віку, пацієнти ретроспективного дослідження (Р) розподілені на 4 групи. У 1 групу (Р1) увійшли діти у віці від 6 міс. до 1 року (n=13), 2 групу (Р2) склали діти 1-5 років (n=61), 3 група (Р3) – діти від 5 до 11 років (n=12) та 4 група (Р4)- діти старше 12 років (n=12).

Критеріями стратифікації при проспективному дослідженні дітей з опіками став вік дітей та ступінь тяжкості термічного ураження за індексом тяжкості ураження (ІТУ) (Опікова травма та її наслідки : Керівництво для практичних лікарів / Козинець Г.П., Слесаренко С.В., Клигуненко О.М., Сорокіна О.Ю. //Дніпропетровськ: Преса України. 2008: 224) при надходженні: У 1 групу (П1) увійшли діти (n=29) з опіковим шоком легкого ступеня тяжкості, ІТУ склав 21,0 од (18,0; 24,0). До 2 групи (П2) увійшли діти (n=20) з опіковим шоком середнього ступеня тяжкості, ІТУ склав 34,0 од (32,0; 37,0). У 3 групу (П3) увійшли (n=14) діти з опіковим шоком тяжкого та вкрай тяжкого ступеню тяжкості, коли ІТУ склав 69,5 од., (62,5; 82,5).

Усім постраждалим після отримання термічної травми проводили розрахунок модифікованого індексу тяжкості ураження з врахуванням площі опіку, глибини опікової рани, віку хворого, супутньої патології, термоінгаляційної травми, комбінованої травми шляхом складання отриманих балів. Діагностика та лікування хворих всіх груп дослідження при госпіталізації проводили згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги постраждалим із термічними опіками (Наказ МОЗ України № 691 від 07.11.2007 р., № 838 від 30.09.2013 р.). Всім хворим проводили

моніторинг і погодинну оцінку основних показників вітальних функцій та їх корекцію.

Цілодобово проводили спостереження за вітальними функціями: частотою серцевих скорочень (ЧСС уд/хв), частотою дихання (ЧД за хв), артеріальним тиском (АТ, мм.рт.ст.), центральним венозним тиском (ЦВТ, см.вод.ст.), сатурацією (SpO_2 , %), температурою тіла (t °C), погодинним діурезом (мл/год), частотою випорожнень, зворотним викидом шлункового вмісту по зонду (мл/кг/год), патологічними втратами (блювота, діарея), оцінювали рівень свідомості (модифікована шкала ком Глазго для немовлят та дітей) та неврологічний статус постраждалих дітей.

Частота забору та оцінки клініко-лабораторних показників залежала від тяжкості опікової хвороби, але не менш ніж кожні 12 годин та включала такі показники як: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, кал на приховану кров, біохімічний аналіз крові, а саме рівень загального білка, глюкози, креатиніну, сечовини, загального білірубіну та його фракцій, трансаміназ, електролітів, за необхідності показників кислотно-лужного стану та газів крові. Стан системи гомеостазу проводився за показниками коагулограми. В дослідженні визначалася динаміка рівнів С-реактивного протеїну (СРП), прокальцитоніну (ПКТ) та лактату сироватки крові. Діагностика сепсису проводилася згідно з міжнародними рекомендації щодо лікування септичного шоку та пов'язаної із сепсисом дисфункції органів у дітей (Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children 2017), з урахуванням вікових особливостей вітальних показників пацієнтів. Для оцінки порушення імунної відповіді на опікову травму та ймовірних наслідків розвитку септичних ускладнень проводили дослідження поліморфізму генів TLR-2 та TLR-4 на базі товариства з обмеженою відповідальністю «ДЖІ-ЛАБ» м. Одеса.

В результаті проведенного дослідження, визначено, що провідним етіологічним чинником опікової травми у дітей був окроп – 70,4 % ($n=69$),

який зустрічався у дітей різної статті та мав кореляційний зв'язок з віком дитини до 5 років, тоді як лише опіки полум'ям вольтової дуги мали зв'язок зі статтю, та частіше зустрічаються у хлопчиків старше 8 років.

Виявлено, що факторами ризику розвитку сепсису в групі ретроспективного дослідження були : опік полум'ям будь-якої етіології (ВШ=3,82; $p = 0,043$) та площа глибокого опіку вище 5 % ЗПТ (ВШ= 19,37; $p < 0,001$).

Вірогідними предикторами розвитку СПОН і смерті дітей з ОХ виявились : термічне ураження полум'ям будь-якої етіології (ВШ= 3,67; $p = 0,029$), ЗПО $\geq 42,0$ % ЗПТ (ВШ= 6,27; $p = 0,008$), ПГО > 22 % ЗПТ (ВШ= 39,5; $p < 0,001$), тяжкість опікової хвороби за ІТУ > 126 од. (ВШ= 57,0; $p < 0,001$). Пороговим значенням для прогнозування ризику розвитку сепсису за показником тяжкості опікової хвороби визначено ІТУ 75 од. і більше : АУС склала $0,963 \pm 0,038$ з 95% ДІ: 0,883 – 0,995 ($p < 0,001$), чутливість та специфічність – 83,3 % та 100 %, відповідно.

З'ясовано, що у дітей ретроспективної групи тяжкий ОШ на 3-ю добу ОХ реалізувався в розвиток ускладнень, що мало несприятливий прогноз, або ускладнення які розвивалися в більш пізні строки ОХ на 14-ту добу, на тлі виснаження компенсаторних та захисних реакцій організму. Серед найпоширених ускладнень, які було діагностовано в перші 7 діб ОХ у дітей ретроспективного дослідження, визначено розвиток гострого ураження нирок (ГУН) (25,5 %), гострої печінкової недостатності (ГПечН) (13,3 %), особливо в підгрупі дітей, що померли, де частота розвитку цих ускладнень була 100 %.

Доведено, що наявність септичних ускладнень були предиктором несприятливого прогнозу для хворих з тяжкою ОТ: шанси смерті хворих збільшувався у 14,63 рази ($p = 0,065$).

У дітей ретроспективної групи з опіковою хворобою, що померли, ЗПО та ПГО в 1,5 і 3,4 рази ($p < 0,001$), відповідно, перевищували такі показники у дітей з ОХ, що вижили. При цьому, значення ЗПО не впливало на розвиток

сепсису ($r_s = 0,093$, $p = 0,436$), але вірогідно корелювало з розвитком СПОН ($r_s = 0,384$, $p < 0,001$) і летальністю ($r_s = 0,384$, $p < 0,001$), відповідно.

За даними ROC-аналізу, глибокі опіки понад 5 % ЗПТ у дітей визначено фактором ризику розвитку сепсису (площа під ROC- кривою склала $0,822 \pm 0,048$ з 95% ДІ: $0,732 - 0,892$, $p < 0,001$).

Ускладнення з боку нервової системи обумовлювали не тільки розвиток сепсису, але й мали вірогідний кореляційний зв'язок з розвитком СПОН та смертю дітей з ОХ ($p < 0,001$).

Визначено, що клінічними предикторами розвитку сепсису у дітей були непереносимість ентерального харчування та кишкова непрохідність ($r_s = 0,309$, $p = 0,017$ і $r_s = 0,308$, $p = 0,018$, відповідно). Розвиток гострої інтестинальної недостатності, що супроводжувалося непереносимістю ентерального харчування, зниженням обсягів ентерального введення рідини, корелювало з розвитком пізніх септичних ускладнень та смертю на 3-ю ($p = 0,048$), 7-у ($p = 0,035$) та 14-у добу ОХ ($p = 0,038$). Динаміка змін рівня креатиніну з 1-ї по 7- му добу ОХ мала зв'язок з розвитком сепсису, але максимальна кореляція спостерігалась на 3-ю добу ОХ ($r_s = 0,307$, $p = 0,016$). Кореляційний зв'язок між розвитком сепсису та рівнем АЛТ ($r_s = 0,314$, $p = 0,016$) та АСТ ($r_s = 0,282$, $p = 0,030$) спостерігався на 7-му добу ОХ, що відповідало таким ускладненням як печінкова недостатність ($r_s = 0,325$, $p = 0,012$ та $r_s = 0,258$, $p = 0,049$), непереносимість ентерального харчування та кишкова непрохідність ($r_s = 0,309$, $p = 0,017$ і $r_s = 0,308$, $p = 0,018$, відповідно).

Обґрунтовано, що клінічними предикторами розвитку сепсису були: анемія та гіпопротеїнемія ($r_s = 0,414$ і $r_s = 0,513$, відповідно, при $p < 0,001$), динаміка змін рівня креатиніну з 1-ї по 7- му добу ОХ ($r_s = 0,307$, $p = 0,016$), підвищення рівня АЛТ ($r_s = 0,314$, $p = 0,016$) та АСТ ($r_s = 0,282$, $p = 0,030$) на 7-му добу ОХ, підвищення рівня паличкоядерних нейтрофілів ≥ 10 % ($p = 0,002$) на 3-ю добу ОХ, зниження рівня лімфоцитів $\leq 20,0\%$, що збільшувало ризик розвитку сепсису у 32,7 рази ($p = 0,020$).

Визначено, що початок та тактика хірургічного лікування впливали на розвиток СПОН і смерть постраждалих дітей з тяжкою ОХ.

Встановлено, що біологічними маркерами розвитку сепсису з 1 по 7 добу ОХ були показники ПКТ ($R_c = 0,55$; $p = 0,011$). Медіанний рівень ПКТ у крові хворих з сепсисом перевищував такі показники у хворих без септичних ускладнень в 3,4 рази на 1-у добу ОХ ($p = 0,027$), в 2,6 рази ($p = 0,049$) – на 3-у добу і в 2 рази ($p = 0,011$) – на 7-у добу. Прогностичну цінність для оцінки ймовірності сепсису на 1-3 добу ОХ мало порогове значення ПКТ $\geq 0,86$ нг/мл, на 7-у добу ОХ при значенні показника ПКТ $> 0,51$ нг/мл. Показники ПКТ у перші 7 діб ОХ вірогідно асоціювалися з розвитком СПОН ($r_s = 0,408$, $p = 0,017$). На 1-у добу ОХ розвиток набряку легень та ШКК прогнозувалися при показниках ПКТ понад 0,81 нг/мл ($p < 0,001$), пневмонія і ГУН при ПКТ $> 0,86$ нг/мл ($p < 0,001$) з показниками чутливості 100 % в усіх випадках. Визначено, що у хворих П2 та П3 рівень лактату відображав тяжкість ОТ та не був предиктором розвитку сепсису та СПОН.

Встановлено, що значення СРП на усіх етапах гострого періоду ОХ мають добру прогностичну цінність для оцінки ймовірності розвитку сепсису ($p < 0,05$). Пороговим значенням СРП для передбачення розвитку СПОН і смерті на 7-у добу ОХ визначено показник 12,97 нг/мл. Медіанний рівень СРП у крові хворих з сепсисом перевищував такі показники у хворих без септичних ускладнень в 2,8 рази на 1-у добу ОХ ($p = 0,03$), в 2,7 рази ($p = 0,023$) – на 3-у добу і в 4,2 рази ($p = 0,02$) – на 7-у добу. Визначено, що розвиток ускладнень обумовлений інтенсивністю та тривалістю ССЗВ, маркером якого була динаміка СРП. На 7-у добу ОХ збільшувалась кількість ускладнень, які асоціювались зі збільшенням рівня СРП: токсична енцефалопатія, дистрофія міокарду ($r_s = 0,370$, $p = 0,031$), набряк легень ($r_s = 0,386$, $p = 0,024$), пневмонія ($r_s = 0,40$, $p = 0,019$), ГУН ($r_s = 0,413$, $p = 0,015$), печінкова недостатність ($r_s = 0,344$, $p = 0,046$), ДВЗ ($r_s = 0,37$, $p = 0,031$).

Виявлено, що імунну відповідь за допомогою генотипу TLR 2 було активовано при значенні СРП $> 6,43$ нг/мл, а у дітей з гетерозиготним

генотипом імуна відповідь на тяжку опікову травму не призводила до розвитку довготривалого ССЗВ. Також, з'ясовано, що активація генів вродженого імунітету, а саме гетерозиготного генотипу TLR 2, призводила до зниження рівня лімфоцитів за рахунок зрушення лейкоцитарної формули вліво та активації первинної клітинної відповіді.

Ключові слова: опікова хвороба, ускладнення, прогностичні критерії розвитку опікового сепсису та синдрому поліорганної недостатності, біологічні маркери діагностики та прогнозування септичних ускладнень, інтенсивна терапія.

ABSTRACT

Koval M.G. Forecasting and preventing the development of purulent-septic complications in different age groups of children with burn disease. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for scientific degree of Doctor of Philosophy specialty 14.01.30 - anesthesiology and intensive care. - State institution "Dnipropetrovsk State Medical University", Dnipro, 2023.

The dissertation is devoted to the determination of prognostic criteria for the course of burn disease (BD) at different degrees of thermal damage and the efficiency of preventing the development of burn sepsis with the possibility of identifying its early prognostic diagnostic signs.

The relevance of the study is justified by the need to identify a clear algorithm for the diagnosis of early burn sepsis and the prevention of multiple organ dysfunction (MOD) in patients with severe burn injury (BI).

The purpose of the study was to improve the results of intensive burn therapy based on the determination of prognostic criteria and diagnosis of the purulent-septic complications development of burn disease by studying the dynamics of the systemic inflammatory response syndrome, multiple organ dysfunction, and biological markers for the identification of sepsis.

A single-center retrospective-prospective cohort study was conducted on the basis of the anesthesiology department with intensive care beds (AD) of the regional burn department of the Municipal non-profit enterprise "Odesa Regional Clinical Medical Center" of the Odesa Regional Council.

The research was conducted in two stages. The first stage included a retrospective analysis of the medical histories of children with burn injuries who were treated at AD from 2007 to 2017.

The second stage - a prospective study was conducted among children who received various degrees severity burn injury, according to an open comparative method in the period from 2018 to 2021.

According to our data, 716 of different ages children with various degrees of severity burns were treated in the AD burn department over 10 years, in a retrospective study were included 13.9% (n = 98) patients with severe and extremely severe burns, including 1.9% (n = 14) patients who died. Depending on age, patients of the retrospective study (R) are divided into 4 groups. Group 1 (R1) included children aged from 6 months to 1 year old (n=13), the 2nd group (R2) consisted of children 1-5 years old (n=61), the 3rd group (R3) - children from 5 to 11 years old (n=12) and the 4th group (R4)- children older than 12 years (n=12).

The criteria for stratification in the prospective study of children with burns were the age of the children and the degree of severity of thermal damage according to the modified injury severity index (MISI) at admission: Group 1 (P1) included children (n=29) with mild burn shock, the MISI was 21.0 units (18, 0; 24.0). Group 2 (P2) included children (n=20) with burn shock of moderate severity, MISI was 34.0 units (32.0, 37.0). The 3rd group (P3) included (n=14) children with severe and extremely severe burn shock, when the MISI was 69.5 units, (62.5; 82.5).

After receiving a thermal injury, a MISI was calculated for all victims, taking into account the area of the burn, the depth of the burn wound, the age of the patient, concomitant pathology, thermal inhalation injury, combined injury by adding up the obtained points. Diagnosis and treatment of patients in all study

groups during hospitalization was carried out in accordance with the clinical protocol for providing medical care to victims of thermal burns (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 691 dated 07.11.2007, No. 838 dated 30.09.2013). All patients were monitored and hourly assessment of the main indicators of vital functions and their correction.

Vital functions were monitoring was carried out around the clock: heart rate (HR bpm), respiratory rate (RR per min), blood pressure (BP, mmHg), central venous pressure (CVP, centimeter of water column), saturation (SPO₂%), body temperature (°C), hourly diuresis (ml/h), frequency of defecation, reflux of gastric contents through the probe (ml/h), pathological losses (vomiting, diarrhea), the level of consciousness and neurological status.

The frequency of collection and assessment of clinical and laboratory indicators depended on the severity of the burn disease, but not less than every 12 hours and included such indicators as: general blood test, general urine test, feces for occult blood, biochemical blood test, namely the level of total protein, glucose, creatinine, urea, total bilirubin and its fractions, transaminases, electrolytes, if necessary, indicators of acid-base status and blood gases. The state of the homeostasis system was monitored by coagulogram indicators. The study determined the dynamics of serum C-reactive protein (SRP), procalcitonin (PCT) and lactate levels. Diagnosis of sepsis was carried out in accordance with the international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children (Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children 2017), taking into account the age characteristics of vital signs patients In order to assess the violation of the immune response to burn injury and the probable consequences of the development of septic complications, a study of TLR-2 and TLR-4 gene polymorphism was conducted on the basis of the limited liability company "G-LAB" in Odessa.

As a result of the research, it was determined that the most prominent etiological factor of burn injury in children was scald - 70.4% (n=69), which

occurs in children of various genders and correlates with the age of the child up to 5 years, while only flame burns of the voltaic arc are correlated with gender, and are more common in boys older than 8.

It was found that the risk factors for the development of sepsis in the group of the retrospective study were: any etiology flame burn (PC=3.82; $p = 0.043$) and the area of a deep burn above 5% of the total body surface area (TBSA) (PC= 19.37; $p < 0.001$).

Probable predictors of the development of MOD and the death of children with BD were found to be: thermal damage by any etiology flame (PC = 3.67; $p = 0.029$), total burn area (TBA) $\geq 42.0\%$ TBSA (PC = 6.27; $p = 0.008$), deep burn area (DBA) $> 22\%$ of TBSA (PC= 39.5; $p < 0.001$), severity of burn disease according to MISI > 126 units. (PC= 57.0; $p < 0.001$). The threshold value for predicting the risk of developing sepsis based on the severity of burn disease is determined by MISI to be 75 units. and more: AUC was 0.963 ± 0.038 with 95% CI: 0.883 – 0.995 ($p < 0.001$), sensitivity and specificity – 83.3% and 100%, respectively.

It was found that in the children of the retrospective group, severe burn shock on the 3rd day of BD is realized in the development of complications that have an unfavorable prognosis, or complications that develop later in BD on the 14th day, against the background of exhaustion of compensatory and protective reactions of the body . Among the most common complications that were diagnosed in the first 7 days of hospitalization in children of a retrospective study, the development of acute kidney injury (AKI) (25.5%), liver failure (13.3%), was determined, especially in the subgroup of children who died, where the frequency of these complications was 100 %.

It has been proven that the presence of septic complications is a predictor of an unfavorable prognosis for patients with severe BD: the chances of death of patients increase by 14.63 times ($p = 0.065$).

In the children of the retrospective group with burn disease who died, TBA and DBA were 1.5 and 3.4 times ($p < 0.001$), respectively, higher than those

indicators in children with BD who survived. At the same time, the value of TBA did not affect the development of sepsis ($r_s = 0.093$, $p = 0.436$), but was probably correlated with the development of MOD ($r_s = 0.384$, $p < 0.001$) and mortality ($r_s = 0.384$, $p < 0.001$), respectively.

According to ROC analysis, deep burns of more than 5% of TBSA in children are identified as a risk factor for the development of sepsis (the area under the ROC curve was 0.822 ± 0.048 with 95% CI: $0.732 - 0.892$, $p < 0.001$).

Complications from the nervous system determined not only the development of sepsis, but also had a probable correlation with the development of MOD and the death of children with BD ($p < 0.001$).

It was determined that intolerance to enteral nutrition and intestinal obstruction are clinical predictors of the development of sepsis in children ($r_s = 0.309$, $p = 0.017$ and $r_s = 0.308$, $p = 0.018$, respectively). The development of acute intestinal failure, which was accompanied by intolerance to enteral nutrition, a decrease in the volume of enteral fluid administration, correlated with the development of late septic complications and death on the 3rd ($p = 0.048$), 7th ($p = 0.035$) and 14th day of BD ($p = 0.038$). The dynamics of changes in the level of creatinine from the 1st to the 7th day of BD was related to the development of sepsis, but the maximum correlation was observed on the 3rd day of BD ($r_s = 0.307$, $p = 0.016$). A correlation between the development of sepsis and the level of ALT ($r_s = 0.314$, $p = 0.016$) and AsT ($r_s = 0.282$, $p = 0.030$) was observed on the 7th day of hospital stay, which corresponded to such complications as liver failure ($r_s = 0.325$, $p = 0.012$ and $r_s = 0.258$, $p = 0.049$), enteral feeding intolerance and intestinal obstruction ($r_s = 0.309$, $p = 0.017$ and $r_s = 0.308$, $p = 0.018$, respectively).

It is substantiated that clinical predictors of the development of sepsis are: anemia and hypoproteinemia ($r_s = 0.414$ and $r_s = 0.513$, respectively, at $p < 0.001$), the dynamics of changes in the creatinine level from the 1st to the 7th day of BD ($r_s = 0.307$, $p = 0.016$), an increase in the level of ALT ($r_s = 0.314$, $p = 0.016$) and AsT ($r_s = 0.282$, $p = 0.030$) on the 7th day of BD, an increase in the level of rod-shaped neutrophils $\geq 10\%$ ($p = 0.002$) on the 3rd day BD, a decrease in the level of

lymphocytes $\leq 20.0\%$, which increases the risk of developing sepsis by 32.7 times ($p = 0.020$).

It was determined that the beginning and tactics of surgical treatment influenced the development of MOD and the death of affected children with severe BD.

It was established that the biological markers of the development of sepsis from the 1st to the 7th day of OC are PCT indicators ($R_c = 0.55$; $p = 0.011$). The median PCT level in the blood of patients with sepsis exceeded these indicators in patients without septic complications by 3.4 times on the 1st day of BD ($p = 0.027$), by 2.6 times ($p = 0.049$) on the 3rd day and 2 times ($p = 0.011$) - on the 7th day. The prognostic value for assessing the probability of sepsis on the 1st-3rd day of BD was a threshold value of $PCT \geq 0.86$ ng/ml, on the 7th day of BD with the value of the PCT indicator > 0.51 ng/ml. PCT indicators in the first 7 days of BD were likely associated with the development of MOD ($r_s = 0.408$, $p = 0.017$). On the 1st day of BD, the development of pulmonary edema and gastrointestinal bleeding were predicted with PCT indicators over 0.81 ng/ml ($p < 0.001$), pneumonia and AKI at $PCT > 0.86$ ng/ml ($p < 0.001$) with sensitivity indicators of 100% in all cases. It was determined that the lactate level reflects the severity of BI and is not a predictor of the development of sepsis and MOD.

It was established that CRP values at all stages of the acute period of BD have a good prognostic value for assessing the probability of developing sepsis ($p < 0.05$). The threshold value of CRP for predicting the development of MOD and death on the 7th day of BD is determined to be 12.97 ng/ml. The median level of CRP in the blood of patients with sepsis exceeded such indicators in patients without septic complications by 2.8 times on the 1st day of OH ($p = 0.03$), by 2.7 times ($p = 0.023$) on the 3rd day and 4.2 times ($p = 0.02$) – on the 7th day. It was determined that the development of complications is determined by the intensity and duration of SIRS, the marker of which is the dynamics of CRP. On the 7th day of BD, the number of complications associated with an increase in CRP increased: toxic encephalopathy, myocardial dystrophy ($r_s = 0.370$, $p = 0.031$), pulmonary

edema (rs= 0.386, p = 0.024), pneumonia (rs= 0, 40, p = 0.019), AKI (rs= 0.413, p = 0.015), liver failure (rs= 0.344, p = 0.046), intravascular coagulation syndrome (rs= 0.37, p = 0.031).

It was found that the immune response with the help of the TLR 2 genotype is activated at a CRP value > 6.43 ng/ml, and in children with the heterozygous genotype, the immune response to a severe burn injury does not lead to the development of long-term SIRS. Also, it was found that the activation of the genes of innate immunity, namely the heterozygous TLR 2 genotype, leads to a decrease in the level of lymphocytes due to the shift of the leukocyte formula to the left and the activation of the primary cellular response.

Key words: : burn disease, complications, prognostic criteria for the development of burn sepsis and multiple organ failure syndrome, biological markers for diagnosis and prediction of septic complications, intensive care.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Сорокіна ОЮ, Коваль МГ. Скринінг і діагностика сепсису при тяжких опіках. Медицина невідкладних станів. 2020 16 (1):32. DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196925 *(Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, провела пошук літератури, сформулювала висновки).*
2. Koval M, Sorokina O. Peculiarities of the severe burn disease course leading to sepsis and MOD in children. Pharmacology OnLine. 2021:20-29. Режим доступу до ресурсу: <http://pharmacologyonline.silae.it>. *(Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).*
3. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ. Прогностичне значення маркерів запалення в діагностиці розвитку сепсису та синдрому поліорганної недостатності у дітей з тяжкою опіковою травмою. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022 1 (67): 73- 84. [http:// dx.doi.org/ 10.5281/ zenodo.6425815](http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6425815) *(Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).*
4. Koval M, Sorokina O. The role of TLR-2 and TLR-4 gene polymorphisms in the development of sepsis in children with severe burns. Journal of Education, Health and Sport. 2022 Apr 20;12(4):140-51. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.012> *(Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).*

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та додатково відображають наукові результати дисертації

5. Сорокіна ОЮ., Коваль МГ, Тацюк СВ. Особливості плину гнійно-септичних ускладнень у хворих з тяжкими опіками Матеріали одинадця-

того Британсько-українського симпозиуму (БУС-11) «Іноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ» 17-19 квітня 2019р. Медицина невідкладних станів. 2019 2 (97): 239. (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

6. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ, , Тацюк СВ. Порушення функції нирок у гострий період опікової хвороби і їх прогностичне значення. Медицина невідкладних станів. 2019 7(102): 52 – 55. DOI: 10.22141/2224-0586.7.102.2019.180358 (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

7. Сорокіна ОЮ, Коваль МГ, Тацюк СВ. Особливості розвитку септичних ускладнень у хворих з тяжкими та вкрай тяжкими опіками. Матеріали VIII міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» 17-19 квітня 2019 , Київ 2019: 93-94 (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

8. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ, Пихтєєва ОД. Дефіцит есенціальних елементів як предиктор плинності опікової хвороби. Матеріали дванадцятого Британсько-українського симпозиуму (БУС-12) «Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії» 15-17 жовтня 2020 р. Київ 2020 р. Медицина невідкладних станів. 2020; 3: 99. (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

9. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ, Тацюк СВ. Прогностичне значення маркерів запалення в діагностиці розвитку сепсису та синдрому поліорганної недостатності у дітей з тяжкою опіковою травмою. Матеріали Британо-українського симпозиуму (БУС-13) «Актуальні питання та іноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії" 21-24 квітня 2021 р. Київ 2021:

30-31 (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

10. Пихтєєва ОГ, Пихтєєва ОД, Коваль МГ. Дослідження мікроелементного статусу хворих опікового відділення. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» 24-25 жовтня 2019 р. Івано-Франківськ 2019: 87-88 (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	18
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСУ ПРИ ТЯЖКИХ ОПІКАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1. Особливості розвитку септичних ускладнень у дітей з опіками	33
1.2. Роль вродженої імунної системи в патофізіології сепсису	36
1.3. Особливості розвитку синдрому поліорганної недостатності у дітей з опіковою травмою	39
1.4. Критерії стратифікації ризику, діагностики сепсису у дітей різних вікових груп	46
1.5. Сучасні методи діагностики сепсису у дітей з опіковою травмою	60
1.6. Сучасні рекомендації щодо лікування опікової хвороби, профілактики розвитку та інтенсивної терапії сепсису	66
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	77
2.1. Дизайн дослідження і загальна характеристика хворих	77
2.1.1. Дизайн дослідження	77
2.1.2. Клінічна характеристика обстежених хворих із термічними опіками у групах дослідження	83
2.1.3. Стандарт лікування гострого періоду опікової хвороби	86
2.2. Методи дослідження та обґрунтування їх використання	92
2.2.1. Клінічні та лабораторні методи оцінки тяжкообпечених	92
2.2.2. Дослідження поліморфізму генів TLR-2 та TLR-4 в	94

букальному зіскрібку у пацієнтів з опіковою хворобою	
2.2.3. Статистичні методи обробки результатів дослідження	96
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ІЗ ТЯЖКИМИ ОПІКАМИ (ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ)	99
3.1. Дослідження та порівняння загальних чинників, що впливають на перебіг опікової хвороби у дітей різних вікових груп з тяжкою термічною травмою	99
3.2. Аналіз ускладнень з боку систем та органів пов'язаних з опіковим сепсисом у дітей ретроспективної групи	111
РОЗДІЛ 4 ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ФАКТОРІВ РОЗВИТКУ ТЯЖКИХ УСКЛАДНЕНЬ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ ПРОСПЕКТИВНОЇ ГРУПИ	128
4.1. Характеристика чинників опікової травми та аналіз перебігу опікової хвороби в залежності від ступеня її тяжкості	128
4.2. Визначення ролі поліморфізму генів вродженого імунітету при прогнозуванні розвитку опікового сепсису	140
РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ З ТЯЖКОЮ ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ	146
5.1. Аналіз прогностичного значення прокальцитоніну в діагностиці сепсису у дітей з опіковою травмою	146
5.2. Аналіз прогностичного значення лактату в діагностиці сепсису у дітей з опіковою травмою	154
5.3. Аналіз прогностичного значення СРП в діагностиці сепсису у хворих з опіковою травмою	159
5.4. Визначення взаємозв'язку між ПКТ, СРП й лактатом у дітей з опіковою травмою	167
РОЗДІЛ 6 ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ СЕПСИСУ ТА СПОН У ДІТЕЙ З ТЯЖКОЮ ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ	172

6.1. Порівняльна характеристика обсягу та ефективності інфузійної терапії у дітей ретроспективного дослідження з тяжкою опіковою травмою	172
6.2. Аналіз ефективності інфузійної терапії гострого періоду опікової хвороби у дітей проспективного дослідження	176
6.3. Корекція гіперметаболізму та гіперкатаболізму при опіковій травмі як шлях попередження розвитку сепсису та спон у дітей з тяжкою опіковою травмою.	184
6.4. Порівняльний аналіз строків початку хірургічного лікування та їх вплив на розвиток септичних ускладнень у дітей ретроспективної та проспективної групи дослідження	187
РОЗДІЛ 7. ВИЗНАЧЕННЯ АЛГОРИТМУ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП (АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ)	193
ВИСНОВКИ	217
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	221
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	226
ДОДАТКИ	253
ДОДАТОК А Список публікацій здобувача та апробації результатів дисертації	253
ДОДАТОК Б	256

ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АЛТ – аланінамінотрансфераза;
АСТ – аспартатамінотрансфераза;
АТ – артеріальний тиск;
ВАІТ – відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії;
ВШ – відношення шансів;
ГДН – гостра дихальна недостатність;
ГПечН – гостра печінкова недостатність;
ГРДС – гострий респіраторний дистрес синдром;
ГСН – гостра серцева недостатність;
ГУН – гостре ураження нирок;
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
ДІ – довірний інтервал;
ЕХ – ентеральне харчування;
ЗПО – загальна площа опіку;
ЛД – лішко-дні;
ІТУ – модифікований індекс тяжкості ураження;
НГ – нейтрофільні гранулоцити;
НДР – науково-дослідницька робота;
НМГ – низкомолекулярний гепарин;
НФГ – нефракціонований гепарин;
ОВ – оперативне втручання;
ОДШ – опік дихальних шляхів;
ОТ – опікова травма;
ОХ – опікова хвороба;
ОШ – опіковий шок;
ОЦК – об'єм циркулюючої крові;
ПГО – площа глибокого опіку;

РДС – респіраторний дистрес синдром;
ЛР – розчин лактату Рінгера;
сАТ – середній артеріальний тиск;
САЕ – сепсис-асоційована енцефалопатія;
САТ – систолічний артеріальний тиск;
СВ – серцевий викид;
СПОН – синдром поліорганної недостатності;
СРП – С-реактивний протеїн;
ТІ – токсична інгаляція;
ТІТ – термо-інгаляційна травма;
ССЗВ – синдром системної запальної відповіді;
УО – ударний об’єм;
ХЗН – хронічне захворювання нирок;
ЦВТ – центральний венозний тиск;
ЦНС – центральна нервова система;
ЧД – частота дихання;
ЧСС – частота серцевих скорочень;
ШВЛ – штучна вентиляція легень
ШКК – шлунково- кишкова кровотеча;
CAR - CRP/albumin ratio;
CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome;
DAMP – Damage Associated Molecular Pattern;
IL – interleukin;
IPSCC - International consensus conference on pediatric sepsis;
LPS – lipopolysaccharides;
MRSA – Methicillin-resistant Staphylococcus aureus;
mCRP – monomeric C-reactive protein;
nCRP- native C-reactive protein;
PAMP – Pathogen Associated Molecular Pattern;
PELOD-2 – Pediatric Logistic Organ Dysfunction -2;

PICS – persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome;

PRR – pathogen recognition receptor;

SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome;

SOFA – Sepsis-related Organ Failure Score;

qSOFA – quick sequential organ failure assessment;

TLR-2 – toll-like receptor -2;

TLR-4 – toll-like receptor- 4;

TNF α – tumor necrosis factor α

ВСТУП

Актуальність теми. Сепсис розглядається як загрозна для життя органна дисфункція, що викликана порушенням регуляції реакції організму пацієнта на інфекцію, що обумовлює підвищення госпітальної летальності (Evans L, Rhodes A, Alhazzani W. et al. 2021).

Міжнародні рекомендації кампанії по виживанню при сепсисі по лікуванню септичного шоку й органної дисфункції, пов'язаною з сепсисом у дітей, оновлені 7 лютого 2020 року, визначили септичний шок як тяжку інфекцію, що призводить до серцево судинної дисфункції яка супроводжується гіпотонією, порушенням дисфункції та потребою в лікуванні вазоактивними препаратами (Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al, 2020).

До факторів розвитку сепсису відносять пацієнтів із різними порушеннями цілісності шкіри - ранами, опіками, шкірними інфекціями, тощо. Такі стани як хронічні захворювання та зниження імунної відповіді є факторами які збільшують ризик розвитку сепсису (Fathi M, Markazi-Moghaddam N, Ramezankhani A. 2019). На сьогодні доведеними факторами ризику розвитку сепсису у дітей з опіками є площа глибокого опіку, інгаляційні ураження, загальна площа опіку та наявність інвазійних пристроїв (Williams, F.N., Lee, J.O., 2021).

Тяжкообпечені з 4 по 10 добу опікової хвороби (ОХ) мають високий ризик розвитку сепсису, особливо вразливими є постраждалі з численними опіками шкіри (понад 30% поверхні тіла) і тяжкими ураженнями дихальних шляхів (Zhang P, Zou B, Liou YC, Huang C., 2021). Розвиток синдрому системної запальної відповіді у дітей при термічному ураженні характеризується активацією всіх запальних шляхів, дисрегуляцією клітинного імунітету, змінами у медіаторах імунної системи, яка включає цитокіни (Korzeniowski, Tomasz, et al., 2022). Як антиген при опіковому шоку

вступають білки тканин, зруйнованих термічним антигеном, що призводить до синтезу прозапальних цитокінів- інтерлейкінів (IL - interleukin) 1, 6, 8, чинника некрозу пухлин (TNF α – tumor necrosis factor α) і інтерферону- α , які при взаємодії з ендотеліальними клітинами мікроциркуляторного русла викликають посилення експресії на їх поверхні молекул адгезії з нейтрофільними гранулоцитами і тромбоцитами, сприяють активації фагоцитів, вивільненню простагландину E₂, тромбоксанів і чинника активації тромбоцитів (Devine, R.; Diltz, Z.; Hall, M.W., 2018).

На сьогоднішній день є загальновизнаним факт складності проведення диференційованого діагнозу між синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) у пацієнтів з тяжкими опіками та розвитком сепсису. За даними авторів, при використанні критеріїв ССЗВ один з восьми випадків сепсису у дітей може бути не помічений по причині розвитку ССЗВ-негативного сепсису (Y Wang, X Lin, H Yue., 2019).

Провідна роль у формуванні критичного стану при тяжкій термічній травмі та розвитку СПОН належить генералізованій запальній реакції (Greenhalgh, David G., et al., 2023), тривалість і вираженість якої після отримання опіку залежить від адаптаційних можливостей організму.

Однією з гіпотез розвитку СПОН є мікроциркуляторна, яка доводить, що запальний процес є наслідком пошкодження судинного ендотелію при ішемії/реперфузії (Gourd, Nicholas M. et al., 2020).

Надмірна рідинна реанімація у дітей з ОТ призводить до таких ускладнень, як ГРДС, СПОН, набряк головного мозку, компартмент синдром черевної порожнини або кінцівок, при наявності циркулярних опіків останніх (A. Suman, J. Owen, 2020).

Зі збільшенням тяжкості отриманої травми закономірно зростає кількість ускладнень опікової хвороби (ОХ), в тому числі й з боку нервової системи (Obeid DA, et al., 2018). Розвиток поліорганної недостатності в період ОХ обумовлюється наявністю токсинів ураженої опіком шкіри, порушеннями мікроциркуляції в результаті гіповолемії,

мікроциркуляторними розладами і гіпоксією внутрішніх органів (Kallinen, Outi, et al., 2012).

Продовжуються дослідження клінічного застосування біологічних маркерів ідентифікації сепсису. В недавньому аналізі опікових хворих з ССЗВ, сепсисом чи септичним шоком, визначено значення С-реактивного протеїну, загального аналізу крові та прокальцитоніну для діагностики сепсису. Закладам охорони здоров'я рекомендовано розробляти і використовувати програми з підвищення ефективності терапії сепсису і септичного шоку, в тому числі проведення скринінгу пацієнтів у високій групі ризику його розвитку.

Основним критерієм сепсису історично є прогресування СПОН, що обумовлена інфекцією. Оскільки імунно-запальні чинники відіграють основну роль у локальному і системному ефектах при термічній травмі, ефективність профілактики розвитку опікового сепсису визначається можливістю виявлення його ранніх прогностичних діагностичних ознак. Тому, ключовими компонентами оцінки опікової травми є встановлення ступеню тяжкості опіку, визначення локального чи системного впливу опіків і встановлення вторинних уражень органів.

Таким чином є актуальним визначення прогностичних критеріїв перебігу опікової хвороби при різних ступенях термічного ураження та ефективності профілактики розвитку опікового сепсису з можливістю виявлення його ранніх прогностичних діагностичних ознак.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідницької роботи (НДР) кафедри медицини катастроф та військової медицини Дніпровського державного медичного університету «Оптимізація методів екстреної та невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та знеболення у хворих різних вікових категорій на етапах лікування». Шифр теми ІН.06.17. Державний реєстраційний № 0111U006507.

Мета роботи: покращення результатів інтенсивної терапії опіків на підставі визначення прогностичних критеріїв та діагностики розвитку гнійно-септичних ускладнень опікової хвороби шляхом вивчення динаміки синдрому системної запальної відповіді, поліорганної дисфункції та біологічних маркерів ідентифікації сепсису.

Для досягнення мети було поставлено наступні **завдання:**

1. Дослідити та порівняти загальні чинники, що впливають на перебіг опікової хвороби та розвиток ускладнень у дітей різних вікових категорій груп ретроспективного дослідження.
2. Визначити прогностичні критерії розвитку опікового сепсису та синдрому поліорганної недостатності у дітей різних вікових категорій ретроспективного дослідження.
3. Провести порівняльний аналіз перебігу опікової хвороби та розвиток ускладнень в залежності від тяжкості опікової травми у дітей груп проспективного дослідження.
4. Вивчити роль поліморфізму генів вродженого імунітету для прогнозування розвитку опікового сепсису у дітей груп проспективного дослідження.
5. Порівняти динаміку змін біологічних маркерів для діагностики та прогнозування септичних ускладнень у дітей з тяжкою опіковою травмою.
6. Обґрунтувати ефективність методів інтенсивної терапії для попередження розвитку сепсису та синдрому поліорганної недостатності у дітей з тяжкою опіковою травмою.

Об'єкт дослідження: прогностичні критерії перебігу опікової хвороби при різних ступенях тяжкості термічного ураження.

Предмет дослідження: динаміка показників синдрому системної запальної відповіді та органної дисфункції при термічних опіках, визначення рівня специфічних маркерів сепсису та ролі генів вродженого імунітету в розвитку опікового сепсису.

Методи дослідження: комплекс клінічних, біохімічних та генетичних досліджень і статистичних методів, спрямованих на дослідження гемодинаміки, гомеостазу, генетичних факторів вродженого імунітету, динаміки запальної та протизапальної відповідей та органної дисфункції хворих.

Наукова новизна роботи. Удосконалено комплексний підхід до критеріїв ранньої діагностики сепсису у дітей з ОХ шляхом розробки прогностичної моделі ймовірності розвитку сепсису у дітей з опіками. За отриманими даними ймовірність розвитку сепсису прогнозується при показниках ІТУ 75 од та більше, ПГО більше 5 %, показниках ПКТ $> 0,86$ нг/мл, СРП $> 6,98$ нг/мл та лімфоцитів ≤ 20 %. Враховуючи вищезазначені показники, для забезпечення своєчасної діагностики раннього опікового сепсису і підвищення якості характеристик прогнозу нами побудовано математичну модель з обчисленням для кожного предиктора прогностичного коефіцієнта (ПК). Високий ризик розвитку сепсису у дітей з ОТ прогнозується якщо сума ПК $\geq 2,6$ балів. Низький ризик розвитку сепсису у дітей при сумі балів $< 1,3$, при сумі ПК від 1,3 до 2,5 балів – прогноз сумнівний.

Вперше проведено діагностику впливу поліморфізму генів вродженого імунітету на розвиток сепсису та СПОН у дітей з ОХ. Доведено, що гетерозиготний генотип TLR 2 активувався не безпосередньо після отримання ОТ, а в більш пізні строки, що впливало на тривалість та перебіг ОХ. Виявлено активацію імунної відповіді за допомогою гетерозиготного генотипу TLR 2 при значенні СРБ $> 6,43$ нг/мл 3-тю добу ОХ, що вказувало на те, що СРБ та TLR2 приймають участь в первинній імунній відповіді при ОТ, а сила та довготривалість цієї відповіді залежать від генотипу TLR 2. Виявлено, що активація генів вродженого імунітету, а саме гетерозиготного генотипу TLR 2, призводить до розвитку лімфопенії, коли порогові значення лімфоцитів склали 21,0 % та нижче.

Обґрунтовано прогностичну цінність зміни динаміки маркерів запалення (ПКТ, СРП), лактату та їх зв'язок з іншими лабораторними та клініч-

ними показниками на різних етапах ОХ в діагностиці розвитку септичних ускладнень у дітей з ОХ. Виявлено зв'язок між маркерами запалення та тяжкістю ОТ, так при збільшенні ІТУ на 1 од. очікується збільшення ПКТ на 0,16 нг/мл, лактату на 0,013 ммоль/л та СРП на 0,064 нг/мл.

Підтверджено, що рівень лактату відображає ступінь порушення перфузії та тяжкість ОТ, але не є предиктором розвитку сепсису та СПОН у дітей з ОТ.

Визначено, що показники СРБ та ПКТ з 1-ої по 7-му добу ОХ мали прогностичне значення в розвитку сепсису, що підтверджено результатами порівняльного, канонічного і ROC-аналізу. Так, розвиток сепсису передбачався при значенні показника СРП в 1-шу добу ОХ вище за 6,98 нг/мл, на 3-ю – понад 7,43 нг/мл, на 7-у добу – понад 7,28 нг/мл. Прогностичну цінність для оцінки ймовірності сепсису мало порогове значення ПКТ 0,86 нг/мл та вище в 1-у і 3-ю добу ОХ, на 7-у добу ОХ розвиток сепсису передбачався при значенні показника ПКТ вище 0,51 нг/мл.

Підтверджено, що провідним етіологічним чинником опікової травми у дітей був окроп – 70,4 %, який зустрічається у дітей різної статі та корелює з віком дитини до 5 років, тоді як лише опіки полум'ям вольтової дуги корелюють зі статтю, та частіше зустрічаються у хлопчиків старше 8 років. Визначено, що шанси розвитку сепсису у дітей з опіками окропом в поєднанні з паром були вищі в 56,0 разів порівняно з іншими етіологічними чинниками ОТ ($p = 0,002$). Опіки полум'ям у дітей асоціюються з несприятливим перебігом ОХ, підвищують ризик розвитку сепсису в 3,82 рази ($p = 0,043$). У дітей з тяжкою і вкрай тяжкою ОТ найпоширеним ускладненням у ранні строки (до 7 доби) ОХ була ГУН (50,0 %), пневмонія – (28,6 %), ГПечН (28,6 %), кишкова непрохідність (14,3 %), непереносимість ентерального харчування (14,3 %). Розвиток пізніх септичних ускладнень та смерті корелював із гострою інтестинальною недостатністю на 7-у і 14-у добу ОХ ($p = 0,035$ і $p = 0,038$, відповідно).

Практичне значення отриманих результатів. В результаті дослідження обґрунтовано, що швидке розпізнавання сепсису за допомогою стандартизованого скринінгу та визначення пацієнтів, як групи ризику розвитку сепсису, має бути важливим компонентом програм покращення якості попередження та терапії сепсису у дітей з ОХ. Тому для забезпечення своєчасної діагностики раннього опікового сепсису у дітей з ОТ і підвищення якості характеристик прогнозу нами побудовано математичну модель, де враховували найбільш значущі показники термічного ураження (ІТУ, ЗПО, ПГО) та лабораторних маркерів крові, асоційованих з сепсисом, у відповідні періоди спостереження.

Проаналізовано вплив персоналізованого об'єму ресуситації на строки та частоту розвитку ускладнень з боку систем та органів, сепсису та СПОН у дітей з тяжкою ОХ. Визначено, що індикаторами органної перфузії при проведенні об'ємного заміщення був діурез, динаміка сироваткового лактату, кислотно-основний баланс і середній артеріальний тиск. Зокрема, за даними кореляційного аналізу виявлено вірогідні кореляції між об'ємом довенної інфузії та діурезом ($r_s = 0,271$, $p = 0,032$), сер. АТ ($r_s = 0,256$, $p = 0,043$), рівнем сироваткового лактату ($r_s = 0,339$, $p = 0,050$). Обґрунтовано, що волемічну корекцію необхідно проводити парентерально та ентерально, для мінімізації ризиків розвитку ГУН та ГПечН у дітей з тяжкою ОТ.

Підтверджено, що об'єм довенної інфузії збалансованими розчинами кристалоїдів залежав від ЗПО %, а тривалість інтенсивної терапії від стабілізації органних показників хворого, в першу чергу спираючись на відновлення погодинного діурезу, отриманого за допомогою постійного катетера сечового міхура.

Показано, що своєчасно проведений скринінг розвитку сепсису в проспективній групі дітей та персоналізована рідинна реанімація в поєднанні з заходами попередження ускладнень дозволили зменшити частоту розвитку сепсису, СПОН та летальності в порівнянні з даними ретроспективної групи дослідження майже в тричі (з 14,3 % до 3,2 % в групах дослідження).

Результати дослідження впроваджено в практику відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії (ВАІТ) обласного опікового відділення Комунального неприбуткового підприємства «Одеський обласний клінічний медичний центр» Одеської обласної Ради».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана безпосередньо автором. Дисертанткою особисто проаналізована наукова література за обраною темою, проведено інформаційно-патентний пошук по дисертаційній роботі. Разом з науковим керівником д. мед. н., професором Сорокіною О.Ю. дисертанткою сформульовані мета та завдання дослідження, обговорені отримані результати. Дисертантка брала безпосередню участь у проведенні комплексу діагностики, моніторингу та інтенсивної терапії хворих з тяжкою опіковою травмою в відділенні анестезіології та інтенсивної терапії обласного опікового відділення КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР, м. Одеса. Дисертантка самостійно провела збір та науковий аналіз даних, їх статистичну обробку, узагальнення результатів дослідження, обґрунтування висновків та практичних рекомендацій. Автором особисто написані всі розділи дисертації та автореферат. Після обговорення результатів досліджень із науковим керівником, автором підготовлено до друку наукові праці, а також повідомлення на наукових конгресах та науково-практичних конференціях.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення роботи представлені на одинадцятому Британсько-українському симпозиумі (БУС-11) «Іноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ» (м. Київ, 17-19 квітня 2019 р.), VIII міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 17-19 квітня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» (м. Івано-Франківськ 24-25 жовтня 2019 р.), Британсько-українського симпозиуму (БУС-12) «Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії» (м. Київ, 15-17 жовтня 2020 р.), Британо-українському симпозиумі (БУС-13)

«Актуальні питання та іноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії" (м. Київ, 21-24 квітня 2021 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: 5 статей у наукових фахових виданнях, із них 3 затверджених переліком МОН України, 2 - у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз Scopus.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 256 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, ілюстрована 22 рисунками та 50 таблицями. Бібліографія включає 206 джерел, з них 15 кирилицею, 191 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСУ ПРИ ТЯЖКИХ ОПІКАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Особливості розвитку септичних ускладнень у дітей з опіками

За даними ВООЗ опіки в Європі є одинадцятою по значущості причиною смерті дітей в віці від 1 до 9 років, а серед дітей усіх вікових категорій – це третя за частотою причина смерті від травм [ВООЗ, 2019].

Сепсис є основною причиною смерті опікових пацієнтів, але більшість клінічних досліджень сепсису виключали опіки. Причиною виключення є те, що сепсис, виявлений у пацієнтів з опіками, відрізняється від сепсису в загальній популяції [1]. Пацієнти з опіками втрачають свій основний бар'єр для інфекції, шкіру, і тому ризик інфікування зберігається до тих пір, поки цей бар'єр порушений.

Шкіра являє собою природній бар'єр організму який містить багато рецепторів та регулює терморегуляцію. При опіковій травмі цей бар'єр порушується й піддається колонізації бактеріями та грибками, що підвищує ризик розвитку раннього сепсису у хворих. Поряд з цим порушується цілісність бар'єру кишкового тракту, що призводить до транслокації бактерій та ендотоксинів. У пацієнтів з опіковою травмою наявність катетерів, зонду та ендотрахеальної трубки підвищує ризик розвитку внутрішньої шпитальної інфекції. На сьогоднішній день є загальновизнаним факт складності проведення диференційованого діагнозу між синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) у пацієнтів з тяжкими опіками та розвитком сепсису [2].

Однією з багато численних груп пацієнтів, які отримують термічну травму є діти у віці від 0 до 3-х років (87%), а головним етіологічним фактором є окроп (78,5%), друге місце посідають контактні опіки (16%), менш розповсюдженні опіки полум'я (3,2%), електротравма (1,3%) та хімічне

ураження (1%). Кожна п'ята дитина з ОТ потрапляє до відділення інтенсивної терапії [3].

В США опіки серед дітей від 5 до 9 років третя за частотою причина смерті та є основною причиною захворюваності серед дітей. За даними Національного реєстру травм Американського коледжу хирургів за період з 1995 по 2013 роки, серед дітей до 13 років, які отримали опікову травму ведучим етіологічним чинником був окроп – 71,1%, у підлітків від 13 до 18 років – ведучим етіологічним чинником було полум'я (53,8%) [4].

Один з найбільших мирових опікових центрів – Інститут опікових досліджень Південно-західного шпиталю Третього військового медичного університету, який знаходиться в Китаї, провів ретроспективний аналіз опікових хворих різних вікових категорій за період з 2011 по 2015 роки. За даними, ведучим етіологічним чинником опікової травми були окріп – 45,8% та полум'я – 33,5%, співвідношення чоловіки:жінки склало 2:1. Серед дітей від 0 до 6 років ведучим етіологічним чинником був окріп [5].

За даними клініко-статистичного аналізу історій хвороб дітей, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з 2015 по 2017 роки у Центрі термічної травми й пластичної хірургії Київської міської клінічної лікарні №2 м. Київ, 87% дітей отримавших травму були діти від 0 до 3 років. Головним етіологічним фактором у 78,5% постраждалих був окроп, контактні опіки склали 16%, а опіки полум'ям – 3,2% [6]. Таким чином, етіологічні фактори опікової травми різняться не тільки за статтю, але й за віком та соціальними умовами.

Фактором ризику розвитку сепсису у дітей з ОТ є загальна площа опікової поверхні, глибина опіку, наявність інгаляційної травми та судинних девайсів, а ризики смерті підвищуються у хворих з площею опіку > 40% [7].

В гострому періоді ОХ ризик розвитку ранової інфекції через втрату шкіри, як захисного бар'єру, зростає у дітей раннього віку (до 4 років), а наявність глибоких гіперметаболических реакцій, робить їх схильними до сепсису весь час до повного закриття ран.

Згідно з рекомендаціями французької асоціації анестезіологів та реаніматологів (SFAR – French Society of Anaesthesia, Critical Care and perioperative Medicine) визначено критерії діагностики тяжких опіків загрозливих для життя. У дітей такими критеріями є : ЗПО >10 %, ПГО > 5%, діти раннього віку (менше 1 року), тяжкі захворювання, термо-інгаляційна травма, глибокі опіки функціональних ділянок (лице, руки, стопи, промежина), електричні та хімічні опіки [8].

Незважаючи на однакові патофізіологічні механізми опіку у дорослих та дітей існують суттєві відмінності в розмірі тіла та метаболізмі. У відповідь на опікову травму у дітей виникає більш інтенсивна запальна реакція, що призводить до розвитку ССЗВ. Також, діти більш схильні до гіперметаболічного стану, що посилює катаболізм та заважає швидкому загоєнню ран. Втрата рідини, білку, зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та ССЗВ можуть призвести до порушення функції нирок та печінки [9].

Розвиток сепсису та летальності у хворих з тяжкою травмою за даними деяких авторів, реалізується декількома шляхами. В одному випадку масивна травма призводить до гіперімунної відповіді, а саме синдрому системної запальної відповіді (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome) та порушенню функції багатьох віддалених органів, СПОН та летальності в перші 24 години після травми. Інший шлях розвитку ускладнень у хворих з тяжкою травмою полягає у гіперімунній реакції / ССЗВ з подальшим розвитком компенсаторного синдрому протизапальної відповіді (CARS - compensatory anti-inflammatory response syndrome) та процесу імуносупресії, що призводить до неможливості повторної адекватної імунної відповіді на приєднання вторинної інфекції. Ці імунні реакції призводять до розвитку пізніх септичних ускладнень, СПОН та високого ризику летальності [10].

Тяжка опікова травма індукує системні зміни всього організму які можуть зберігатися ще декілька років після ОТ [11, 12].

Пацієнти з тяжкими опіками знаходяться у стані хронічної системної запальної стимуляції, сила та довготривалість якої призводить до розвитку СПОН, який передуює сепсису та/чи може існувати поза сепсисом. Також розвиток кахексії у хворих з сепсисом впливає на порушення клітинного імунітету, так званий синдром катаболічного подавлення імунітету (PICS – persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome) та є важливим фактором збільшення смертності [13].

Особливості дитячої імунної системи є причиною сприйнятливості до широкого спектру інфекцій. Так, летальність після отримання тяжкої опікової травми залежить від терміну ОХ. З 1-ої по 3-тю добу летальність від опіку пов'язана безпосередньо з тяжкістю отриманої травми, строками початку надання медичної допомоги та, як правило характеризується розвитком ССЗВ, респіраторного дістрес синдрому (РДС) та СПОН. Після 3-ої доби ОХ у дітей до факторів ризику розвитку септичних ускладнень та летальності відносяться розвиток бактеріальної ранової інфекції, катетер-асоційований сепсис та/або проведені хірургічне втручання [14].

1.2. Роль вродженої імунної системи в патофізіології сепсису

При ураженні шкіри внаслідок опіку активується система макрофагів, яка виявляє порушення тканин та своєчасно реагує на них. Якщо ступінь ураження висока, то макрофаги активують лейкоцити, моноцити та фібробласти, які являють собою першу ланку імунної відповіді на пошкодження та запалення. Цей процес індукується молекулами, що вивільняються з бактерій чи вірусів (PAMP – pathogen associated molecular patterns, патоген-асоційовані молекулярні патерни), та молекулами (DAMP – damage associated molecular patterns, дистрес-асоційовані молекулярні патерни), які вивільняються з пошкоджених тканин та клітин тощо. Ці молекулярні патерни розпізнаються рецепторами розпізнання образів (PRR pattern recognizing receptors) до яких відносяться толл-подібні рецептори (TLR

– toll-like receptors) які входять до складу суперсімейства інтерлейкіна-1 (IL-1R), які відповідальні за вивільнення прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин, інтерлейкінів 1, 6, 8), медіаторів запалення (фактор згортання крові, оксид азоту, комплемент) та хемокинів.

Активовані TLR також ініціюють активацію захисту від патогенів: фагоцитоз, активацію лейкоцитозів, презентацію антигену Т-клітинами. Це призводить до активації адаптивного імунітету [15]. Під впливом цих процесів розвивається CARS, який супроводжується імуносупресією та виробленням протизапальних цитокінів на тлі дефектів адаптивного імунітету [16, 17].

Опік більше 15% ЗПТ призводить до розвитку гіповолемічного шоку та, як наслідок, викликає ССЗВ з вивільненням цитокінів до кров'яного руслу з послідовною їх дисемінацією до віддалених органів та тканин. Тривалість та вираженість системної запальної відповіді залежить від вікових та адаптивних особливостей організму, тяжкості та глибини опікової травми та супутніх захворювань. Системна запальна відповідь при великих опіках включає системне запалення, реакцію ендокринного стресу та гіперметаболізм, що призводить до гіпердинаміки кровообігу, підвищенню потреби в кисні, виробництву вуглекисню, гліколізу, протеолізу, ліполізу та циклічної переробки субстрату [18].

Гіперзапалення після травми в сукупності з ішемічним/реперфузійним ураженням, опосередкована системою комплементу, активує вроджену імунну систему та ранню посттравматичну запальну реакцію, та призводить до опосередкованого ураження віддалених органів та СПОН. В цьому процесі важлива роль відводиться TLR-4, експресія якого була виявлена в печінці, легенях та міокарді при геморагічному шоці та реанімації [19].

Підвищена активація TLR призводить до системного запалення та сепсису. Важливу роль в цьому відіграють TLR-2 та TLR-4 [20]. Кожен TLR розпізнає специфічні патоген-асоційовані молекулярні патерни (PAMP). TLR4 рецептор розпізнання патогенів (PRR – pathogen recognition receptor),

який розпізнає ліпополісахарид грамнегативних бактерій, деякі структури грибкових та мікобактеріальних патогенів та ендогенних лігандів [21]. В сучасних дослідженнях встановлено, що TLR-4 розпізнає молекули, що вивільненні стресовими та некротичними клітинами, а також продукти деградації ендогенних молекул [22].

TLR2 розпізнає PAMP грампозитивних бактерій, мікобактерій, зімозан грибів й трипаносоми [23]. Дослідження недоношених дітей, виявило зв'язок між одонуклеотидним поліморфізмом TLR4 та підвищеним ризиком грамнегативних інфекцій [24].

Опікова травма у дітей призводить до масивного викиду медіаторів запалення в кровообіг та розвитку складної системної активації імунної системи з пошкоджуючим впливом на системи та органи. Відповідь та ісход цього пошкодження залежить від стану вродженого та набутого імунітету. Так при тяжких опіках цитокіни, які потрапляють до головного мозку стимулюють гіпоталамус, в свою чергу гіпофіз дає сигнал про надмірне вивільнення катехоламінів та глюкокортикоїдів наднирниками, що призводить до збільшення ЧСС, тахіпноє та прискоренню метаболізму [25].

Центральна нервова система щільно пов'язана та регулює діяльність імунної відповіді за допомогою вегетативної нервової системи, оскільки всі клітини організму мають цитозольні та мембранні рецептори до нейромедіаторів. Ураження нервової системи у відповідь на вивільнення великої кількості прозапальних медіаторів, призводить до порушення вегетативної та нейрогуморальної регуляції. В результаті це призводить до зміни імунної відповіді, порушенню обміну речовин та органної дисфункції [26, 27].

Одним з основних та розповсюджених ускладнень опікової травми у дітей є анемія, яка розвивається не тільки на тлі прямої крововтрати через пошкоджені травмою судини та зруйновані еритроцити, але й внаслідок токсичного впливу на органи кровотворення. Значні зрушення в еритропоезі полягають у виснаженні стовбурового пулу за рахунок екстреного

гранулопоезу у гострій стадії ОХ. Це входить у триаду механізмів розвитку анемії та лімфопенії, супроводжується зниженням ступеня диференціації клітин мієлопоезу, зумовлює подальшу неефективність неспецифічної клітинної резистентності, недосконалість імунної відповіді та розвиток сепсису [28].

В літературі описано, що TLR впливають на мієлопоез. Цей процес обумовлено тим, що TLR експресуються на гемопоетичних стволових клітинах (ГСК) які реагують на вивільнення прозапальних цитокінів. Вплив патогенів на ГСК знижують їх функцію та здатність до кровотворення [29].

Порушення функції нейтрофілів при сепсисі, який призводить до їх апоптозу зв'язано з активацією TLR-2 за допомогою ліпополісахаридів (LPS – lipopolysaccharides) [30]. Сепсис індукує імуносупресію за рахунок зниження здатності клітин вродженого імунітету (моноцитів, дендритних клітин) вивільняти прозапальні цитокіни, у відповідь на LPS або PAMP [31, 32].

Порушення гемодинаміки при сепсисі та розвиток, як наслідок, септичної кардіоміопатії залежить від багатьох патофізіологічних процесів пов'язаних з порушенням функції ендотеліальних клітин, кардіоміоцитів в результаті вивільнення прозапальних медіаторів та порушенню гемостаза [33]. Гіповолемія, гіперперфузія, гіпоксемія та стрес в стадії опікового шоку, а також токсемія в віддаленні строки призводять до дегенеративно–запальних змін паренхіматозних органів, гострої недостатності органів, порушенню всіх видів обміну, ендокринної функції печінки з підвищенням показників трансаміназ, а також стрес-індукованих виразок ШКТ [34].

1.3. Особливості розвитку синдрому поліорганної недостатності у дітей з опіковою травмою

Головною причиною летальності на тлі розвитку сепсису у дітей з тяжкою опіковою травмою є СПОН. Так, Американська асоціація з опіків виявила, що 50% смертей від опікових травм в педіатричній популяції

викликані СПОН, але лише в кількох дослідженнях СПОН відобразили як ускладнення опіку [35]. СПОН – це ключовий показник сепсису, проте при масивній опіковій травмі з перших днів розвивається поліорганна недостатність, що є несприятливим прогнозом для хворого. Патофізіологічні зміни при опіковій травмі відрізняються у різні фази ОХ (табл. 1.1).

Таблиця 1.1.

Патофізіологічні зміни при опіковій травмі у різні фази ОХ

Органи, системи	Ранні зміни (до 48 годин після опіку)	Пізні зміни (через 48 годин після опіку)
1	2	3
Серцево-судинні	<ul style="list-style-type: none"> - Серцевий викид зменшений - Збільшення системного судинного опору - Гіповолемія 	<ul style="list-style-type: none"> - Підвищення серцевого викиду - Тахікардія - Системна гіпертензія
Легеневі	<ul style="list-style-type: none"> - Обструкція, набряк дихальних шляхів - Отруєння СО та токсичними ціанідами - Набряк легень 	<ul style="list-style-type: none"> - Обмеження рухомості грудної клітки - Стеноз трахеї - Інфікування дихальної системи
Нирки	<ul style="list-style-type: none"> - Зменшення гломерулярної фільтраційної швидкості - Міоглобінурія 	<ul style="list-style-type: none"> - Збільшення гломерулярної фільтраційної швидкості - Збільшення тубулярної дисфункції
Печінка	<ul style="list-style-type: none"> - Зниження перфузії - Апоптоз клітин печінки з підвищенням AST, ALT, білірубину - Внутріпечінковий набряк 	<ul style="list-style-type: none"> - Підвищення перфузії - Збільшення метаболізму

Продовження табл. 1.1.

1	2	3
	- Жирова дистрофія печінки	
Нервова система	- набряк головного мозку - Підвищення внутрічерепного тиску	- Галюцинації - Ментальні зміни - Делірій - Кома
Ендокринна система і метаболізм		- Підвищення метаболічної швидкості - Підвищення температури тіла - Підвищення м'язового катаболізму - Збільшення ліполізу - Збільшення гліколізу - Підвищення інсулін-резистентності - Зниження гормонів щитовидної залози - Зниження парад-гормонів
Гематологічні	- Гемо концентрація - Гемоліз - Тромбоцитопенія	- Анемія
Шлунково-кишкові	- Знижена перфузія в слизистому шарі - Ендотоксемія	- Стрес-виразки - Адинамічна кишкова непрохідність

Тому у пацієнтів з опіками більше 10 % поверхні тіла є необхідність в проведенні періопераційного анестезіологічного менеджменту з урахуванням патофізіологічних змін у різні фази ОХ та оцінкою ефективності лікувальних заходів [36].

Погана перфузія впливає на функцію багатьох органів, призводить до зниження системного опіру та збільшення серцевого викиду, що в свою чергу перевантажує лівий шлуночок та призводить до дисфункції міокарда зі зменшенням фракції викиду, компенсаторної тахікардії чи дилатації шлуночків [37]. Перевантаження об'ємом, рефлекторний спазм судин та вивільнення великого об'єму ендотоксинів впливає на нервову систему та викликає набряк головного мозку чи токсичну енцефалопатію у хворих з масивними опіками.

Порушення з боку нервової системи є важливим предиктором розвитку сепсису та СПОН у дітей з тяжкими опіками та має декілька механізмів. Ураження головного мозку безпосередньо на тлі травматичного ушкодження в результаті вибуху чи падіння з висоти, ушкодження головного мозку в наслідок проходження електричного струма при електротравмі, також довготривалий ССЗВ ушкоджує нервові клітини порушує їх функцію та призводить до апоптозу. За даними Obeid D.A., et al (2018) при опіках > 35% ЗПТ відбувається надмірне вивільнення нейротоксичного ліпопротеїна, що призводить до розвитку периферичної полінейропатії та енцефалопатії [38].

Вторинне ураження головного мозку на тлі розвитку сепсису отримав назву сепсис-асоційованої енцефалопатії (САЕ), що характеризується зміною свідомості різного ступеню (від делірію до коми), судомами та вогнищевими неврологічними розладами [39]. Розвиток САЕ це наслідок сукупності запальних та незапальних реакцій організму, що включають реакцію мікроглії, порушення церебральної дисфункції, порушення функції гематоенцефалічного бар'єру та змінення нейротрансмісії, що є наслідком взаємодії цитокінів та ацетилхоліну. Окрім цього до факторів, що ініціюють САЕ належать гіпоксемія, гіпотензія, порушення регуляції глюкози, системне

запалення, зниження мозкового кровоплину, набряк головного мозку, аномальний склад нейротрансмітерів, порушення функції астроцитів та дегенеративні зміни нейронів [40].

Розвиток системного запалення супроводжується підвищенням запальних медіаторів таких як IL-1, TNF- α , IL-6 не тільки в крові хворих, а й крізь гематоенцефалічний бар'єр потрапляють в спинномозкову рідину та призводять до окислювального стресу, дисфункції мітохондрій, активації мікроглії. Також за рахунок прозапальних медіаторів змінюється β -адренергічна, ГАМКергічна та холінергічна нейротрансмісія та секреція кортикотропін-релізінг-фактора, адренкортикотропного гормону й вазопресину. Ці зміни призводять до замкненого кола, коли вплив медіаторів на нейроендокринні шляхи призводить до системної відповіді яка, в свою чергу посилює зміни з боку нервової системи [41].

Діти з тяжкою опіковою травмою в сукупності з термо-інгаляційною травмою схильні до розвитку ранніх ускладнень з боку дихальної системи, а вихід рідини в інтерстиціальний простір блокує транспорт кисню з альвеол в капіляри, що призводить до розвитку гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС). Розвиток септичного ураження легень та ГРДС полягає в активації альвеолярних макрофагів, вивільненні медіаторів запалення та залучення лейкоцитів крові до легень. Цей процес викликає знищення епітеліальних та ендотеліальних бар'єрів і набряку легень [42]. Пошкодження епітелію бронхів проявляється еритемою та запаленням, що супроводжується ексудативною реакцією в сукупності з бронхоспазмом, який активують нейропептиди під впливом диму та перешкоджає нормальному відходженню ексудата з легень [43]. Так, серед дітей з гострою гіпоксичною дихальною недостатністю та ГРДС на тлі сепсису спостерігається великий ризик летальності (>70%), відносний ризик смерті в 3–4 рази вище, ніж у дітей без сепсису, й переважно спостерігається у дітей до 6 років [44].

Отруєння угарним газом супроводжується системною гіпоксією і є предиктором розвитку пневмонії та смерті дітей з тяжкою ОТ. Діагностичним стандартом для встановлення діагнозу термо-інгаляційна травма є бронхоскопія та/або ксенонове сканування, а основним методом лікування – штучна вентиляція легень[45].

Гостре порушення функції нирок є достатньо раннім та частим ускладненням у дітей з тяжкою ОТ. Гостре пошкодження нирок (ГПН) в 1 добу після опіку зумовлене насамперед зниженням ниркової перфузії внаслідок гіповолемії та ішемії ренальної паренхіми, пов'язаної з порушенням тону пре- та посткапілярів під впливом вивільнених стрес-гормонів, медіаторів запалення в умовах гіперпротеїнемії, в т.ч. – підвищення вмісту денатурованого білку. Цей механізм посилюється також невчасним початком протишокової інфузійної терапії [46]. Встановлено важливу роль вродженої імунної системи на розвиток ниркової недостатності, так TLR продукуються нирковими клітинами та приймають участь у захисті від патогенів. Окрім того, було виявлено, що TLR-4 запускає активацію ендотелію, що необхідно для запалення при ішемічному пошкодженні нирок [47].

Ниркова ішемія-реперфузія призводить до збільшення перевантаження лівого шлуночка, при цьому зменшуючи фракцію викиду. Ішемія нирок викликає прозапальні зміни в непошкоджених легенях збільшуючи альвеолярну проникність. Також у хворих з гострим пошкодженням нирок спостерігається швидкий та частий розвиток бактеремії [48].

За даними Cоsa S.G., et al (2007), розвиток ГУН в гострий період опікової хвороби з урахуванням віку хворих, ступеня та площі опікової травми, наявності термо-інгаляційної травми й супутньої патології є чинником несприятливого прогнозу [49].

Останні дослідження підтвердили, що в перші 48 годин інфузійної терапії дітей з опіками цільові показники діурезу повинні сягати 0,5-1,0 мл/кг/год [50]. Групою міжнародної ініціативи по якості гострого діалізу

(ADQI) були розроблені критерії гострого пошкодження нирок Acute Kidney Injury Network (AKIN), які розпізнають раннє пошкодження нирок в умовах інтенсивної терапії. AKIN включають в себе змінення креатиніну та діурезу в залежності від часу [51].

Порушення серцевої діяльності при тяжкій ОТ розвивається в наслідок ураження мітохондрій кардіоміоцитів. Розвиток тахікардії, підвищеної потреби кисню міокардом та збільшення серцевого викиду є проявами серцевого стресу що опосередковано катехоломіновою реакцією внаслідок ОТ [52]. У відповідь на опікове ураження вивільнюється інгібітор міграції макрофагів (MIF macrophage migration inhibitor factor), який відіграє важливу роль в розвитку серцевих уражень та є медіатором пізньої та довготривалої серцевої дисфункції [53, 54].

Гіпоциркуляція крові в кишківнику призводить до ішемічних змін та зберігається близько 4 годин після ОТ. У хворих з опіками > 60% спостерігаються інтраабдомінальна гіпертензія, що призводить до абдомінального-компаратмент синдрому та, як наслідок, органної дисфункції [55, 56].

Пізнім та загрозовим ускладненням у дітей з тяжкою опіковою травмою є розвиток печінкової недостатності. У відповідь на розвиток сепсису печінка починає функціонувати як лімфоїдний орган, це з одного боку посилює імунну відповідь, а з іншого викликає запалення, імуносупресію та пошкодження органів [57].

Порушення проникненості епітелію кишківнику для ендотоксинів, які утворюються при тяжкій опіковій травмі, в печінці активуються клітини Купфера через TLR-4 рецептори, які активують прозапальні цитокіни, що вражають ендотеліальні клітини печінки та призводять до розвитку запалення (гепатиту) та фіброзу [58].

Сепсис-індукована дисфункція печінки в основному обумовлена системними або мікроциркуляторними порушеннями, бактеріємією та ендотоксикозом, подальшою активацією запальних клітинних цитокінів та

медіаторів. Реалізація флогогенного потенціалу переактивованих гепатоцитів у печінці посилюють її гостре ушкодження. Ушкодження печінки у септичних хворих розвивається у двох основних напрямках: гепатит та гепатоз.

Гіпоксичний гепатит, що розвивається внаслідок гіповолемії та гіперфузії супроводжується підвищенням рівня трансаміназ у сироватці крові на тлі гострого пошкодження клітин та мітохондрій у печінці. Ішемічний холестаза розвивається на тлі гіперфузії та ішемії внаслідок тяжкої ОТ супроводжується підвищенням показників білірубину, лужної фосфатази, гама-глутамінази та є предиктором смерті. Розвиток ішемічного гепатиту супроводжується гіперглікемією, нирковою недостатністю та зміною свідомості, але ці зміни можуть бути зворотніми впродовж 10 днів [59]. Сепсис-асоційована гостра печінкова недостатність супроводжується коагулопатією, що посилює каскад порушень у всьому організмі (серцево-судинна, ниркова та дихальна недостатність, набряк головного мозку) та призводить до розвитку СПОН [60, 61].

1.4. Критерії стратифікації ризику, діагностики сепсису у дітей різних вікових груп

Варіабільна клінічна картина педіатричного сепсису часто ускладнює його діагностику та може складатися, як з неспецифічних проявів (лихоманка, дратливість, порушення харчування) так і гемодінамічних порушень притаманних блискавичному сепсису [62].

У педіатричних пацієнтів з опіковою травмою сепсис є основною причиною летальності, що складало 54 %. Так сепсис може розвиватися у дітей з опіками різної глибини, але більш глибокі опіки є більш високим ризиком розвитку інфекції [63].

У версії 2016 року у МКХ-10 були внесені змінами, де рубрику «септіцемія» замінено на 25 рубрик (із 32) «сепсис» із вказівкою на

етіологічний чинник, додано рубрику септичний та ендотоксичний шок, ССЗВ інфекційного та неінфекційного генезу із розвитком СПОН чи без неї [64].

В 2005 році Міжнародною консенсусною конференцією по педіатричному сепсису (IPSCC - International consensus conference on pediatric sepsis) були визначенні базові вікові критерії визначення сепсису які були основані на ССЗВ та оцінці дисфункції органів [65]. Важкий сепсис визначався як усе з наступного:

- ≥ 2 вікові критерії SIRS.
- Підозрювана або доведена інвазивна інфекція.
- Серцево-судинна дисфункція, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) або ≥ 2 дисфункції органів несерцево-судинної системи

Септичний шок визначався як патологія з серцево-судинною дисфункцією, яка включає принаймні одне з наступного: гіпотензія, залежність від введення вазоактивних препаратів для підтримки нормального артеріального тиску та два або більше з ознак неадекватної тканинної перфузії (тривале заповнення капілярів, олігурія, метаболічний ацидоз, підвищений вміст лактату в крові).

Для визначення органної дисфункції у педіатричного хворого була запропонована шкала логістичної оцінки дисфункції органів у дітей (PELOD-2 - Pediatric Logistic Organ Dysfunction -2), що найбільш близька до шкали SOFA, яка була адаптована для педіатричного пацієнта (табл. 1.2).

На відміну від дорослих діти які надходять до лікарні з проявами ССЗВ мають високий ризик розвитку сепсису [66]. Також слід враховувати, що в педіатричній популяції смерть від сепсису приходиться на перші 24 години після ушпиталення [67].

Таблиця 1.2.

Шкала оцінки органної дисфункції, пов'язаної з сепсисом (Pelod-2)

Показники дисфункції органа	Бали за ступенем тяжкості			
	0	1	10	20
1	2	3	4	5
Неврологічні				
шкала Глазго	12-15 та вище	7-11	4-6	3
Реакція зіниць	Обидві реагують		Обидві фіксовані	
Серцево-судинна система:				
ЧСС, уд/хв. ≤ 12 років >12 років	≤195 ≤150		>195 >150	
САТ, мм.рт.ст. <1 міс ≥1 міс - <1 року ≥1 року- <12 р. ≥12 років	>65 >75 >85 >95		35-65 35-75 45-85 55-95	<35 <35 <45 <55
Ниркові:				
Креатинін, ммоль/л, місяці < 7 днів ≥ 7 днів < 1 року ≥1 року < 12 рр.	<140 <55 <100		≥140 ≥55 ≥100	

Продовження табл. 1.2.

1	2	3	4	5
≥ 12 років	<140		≥140	
Дихальна система:				
PaO ₂ , кПа/FiO ₂	>9,3		<9,3	
PaCO ₂ , кПа	<11,7		>11,7	
Штучна вентиляція легень (ШВЛ)	Не має	Є		
Гематологічні:				
Рівень лейкоцитів, Г/л	>4,5	1,5-4,4	<1,5	
Тромбоцити, Г/л	≥35	<35		
Печінка				
АСТ, МО\л	<950	≥950		
Протромбіновий час	<60	≥60		

Примітки: Вірогідність загибелі = $1/(1+\exp[-\text{logit}(\text{mortality})])$

$\text{Logit}(\text{mortality}) = -6,61 + 0,47 \times \text{бал за Pelod-2}$ [68, 69].

У дорослих ранньою ознакою септичного шоку є гіпотонія, в той час як у дітей гіпотонія розвивається на пізніх строках та свідчить про розвиток колапсу [70].

У липні 2016 р. побачила світ публікація [71], де наведено критерії стратифікації ризику, зокрема для дорослих та дітей різних вікових категорій (до 5 років, 5-11 років, від 12 років та дорослі) з підозрою на сепсис (табл. 1.3, 1.4, 1.5).

Таблиця 1.3.

Стратифікація ризику сепсису для дітей у віці молодше 5 років із підозрою на сепсис (NICE guidelines, 2016)

Категорія	Вік	Критерії високого ризику	Від помірного до високого ризику	Критерії низького ризику
1	2	3	4	5
Поведінка	Будь який	<ul style="list-style-type: none"> - Немає реакції на вербальні сигнали; - Медичному персоналу здається хворим; - Не просинається, а якщо розбудити, знов засинає; - Слабкий пронизливий або неспинний крик 	<ul style="list-style-type: none"> - Не реагує адекватно на вербальні сигнали; - Немає посмішки; - Прокидається тільки при тривалій стимуляції; - Зниження активності; - Батьки чи опекун занепокоєні незвичною поведінкою дитини 	Нормальна поведінка
Респіраторна система	Будь який	<ul style="list-style-type: none"> - Рохкання; - Апное; - Насичення киснем менш 90% чи підвищенна потреба в кисні по відношенню до вихідного рівня 	<ul style="list-style-type: none"> - Насичення киснем менш 92% в повітрі чи підвищенна потреба в кисні по відношенню до вихідного рівня; - Роздування носа 	Критерії високого чи помірного ризику не дотримані
	До 1 року	Підвищена частота дихання: 60 вдихів за хвилину або більше	Підвищена частота дихання: 50-59 вдихів за хвилину	

Продовження таблиці 1.3.

1	2	3	4	5
Респіраторна система	1-2 роки	Підвищена частота дихання: 50 вдихів за хвилину або більше	Підвищена частота дихання: 40-49 вдихів за хвилину	Критерії високого чи помірною ризику не дотримані
	3-4 роки	Підвищена частота дихання: 40 вдихів за хвилину або більше	Підвищена частота дихання: 35-39 вдихів за хвилину	
Циркуляція і гідратація	Будь який	Брадикардія: ЧСС менше 60 скор./ хв	<ul style="list-style-type: none"> - Час наповнення капілярів 3 секунди та більше; - Зниження діурезу; - Для катетеризованих пацієнтів, що виділяють менше 1 мл/кг сечі на годину 	Критерії високого чи помірною ризику не дотримані
	До 1 року	Тахикардія: ЧСС 160 скор./ хв і >	Підвищена ЧСС 150-159 скор./ хв	
	1-2 роки	Тахикардія: ЧСС 150 скор./ хв і >	Підвищена ЧСС 140-149 скор./ хв	
	3-4 роки	Тахикардія: ЧСС 140 скор./ хв і >	Підвищена ЧСС 130-139 скор./ хв	

Продовження таблиці 1.3.

1	2	3	4	5
Шкіра	Будь який	<ul style="list-style-type: none"> - Плямистий або попелястий вигляд; - Ціаноз шкіри, губ чи язика; - Висипка не блідніє 	<ul style="list-style-type: none"> - Блідість шкіри, губ чи язика 	Нормальний колір
Температура	Будь який	Менше 36°C		
	До 3 місяців	38°C та вище		
	3-6 місяців		39°C та вище	
Інший	Будь який		<ul style="list-style-type: none"> - Біль в ногах; - Холодні кінцівки 	Критерії високого чи помірнього ризику не дотримані

Стратифікація ризику сепсису за віковими категоріями враховує всі вікові особливості змін з боку нервової, серцево-судинної та дихальної системи та допомагає в ранні строки оцінити ризики та розпочати терапевтичні заходи спрямовані на лікування септичних станів [72].

Стратифікація ризику сепсису для дітей у віці 5-11 років із підозрою на сепсис (NICE guidelines, 2016)

Категорія	Вік	Критерії високого ризику	Від помірнього до високого ризику	Критерії низького ризику
1	2	3	4	5
Поведінка	Будь який	<ul style="list-style-type: none"> - Об'єктивні ознаки нового зміненого психічного стану; - Медичному персоналу здається хворим; - Не просинається, а якщо розбудити, знов засинає 	<ul style="list-style-type: none"> - Відхилення в поведінці; - Зниження активності; - Батьки чи опекун занепокоєні незвичною поведінкою дитини 	Нормальна поведінка
Респіраторна система	- Будь який	- Насичення киснем менш 90% в повітрі чи підвищена потреба в кисні по відношенню до вихідного рівня	- Насичення киснем менш 92% в повітрі чи підвищена потреба в кисні по відношенню до вихідного рівня	Критерії високого чи помірнього ризику не дотримані
Респіраторна система	5 років	Підвищена частота дихання: 29 вдихів за хвилину або більше	Підвищена частота дихання: 24–28 вдихів за хвилину	Критерії високого чи помірнього ризику не дотримані

Продовження таблиці 1.4.

1	2	3	4	5
Респіраторна система	6-7 років	Підвищена ЧД: 27 вдихів за хвилину або більше	Підвищена ЧД: 24–26 вдихів за хвилину	Критерії високого чи помірною ризику не дотримані
	8-11 років	Підвищена ЧД: 25 вдихів за хвилину або більше	Підвищена ЧД: 22–24 вдихів за хвилину	
Циркуляція і гідратація	Будь який	ЧСС менше 60 скор./хв.	<ul style="list-style-type: none"> - Час наповнення капілярів 3 секунди та більше; - Зниження діурезу; - Для катетеризованих пацієнтів, що виділяють менше 1 мл/кг сечі на годину 	Критерії високого чи помірною ризику не дотримані
	5 років	Підвищена ЧСС: 130 скор./хв. і >	Підвищена ЧСС 120-129 скор./хв	
	6-7 років	Підвищена ЧСС: 120 скор./хв. і >	Підвищена ЧСС 110-119 скор./хв	
	8-11 років	Підвищена ЧСС: 120 скор./хв. і >	Підвищена ЧСС 105-114 скор./хв	

Продовження таблиці 1.4.

1	2	3	4	5
Температура	Будь який		температура менше 36°C	-
Шкіра	Будь який	- Плямистий або попелястий вигляд - Ціаноз шкіри, губ чи язика - Висипка не блідніє		-
Інший	Будь який		- Біль в ногах; - Холодні кінцівки	Критерії високого чи помірною ризику не дотримані

Рівень АТ в межах вікової норми у дітей і молодих людей не виключає наявність сепсису. Щодо змін ЧСС та ЧД, то інтерпретувати серцевий ритм та частоту дихання у дітей з підозрою на сепсис треба при наявності більше двох стандартних відхилень від вікової норми або 85% максимальної частоти серцевих скорочень та дихання з поправкою на вік. Показники кількості тромбоцитів для діагностики сепсису в педіатричній популяції також повинні бути менше за два стандартні відхилення від вікової норми. Для харчової непереносимості було встановлено об'єм >150 мл/год, а для неконтрольованої діареї >400 мл/добу.

Спрощення діагностики перфузії органів, коли не можливо виконати розширений гемодінамічний моніторинг, включає вимірювання температури кінцівок, плямистості шкіри та часу наповнення капілярів та дозволяє також оцінити ефективність та безпеку об'ємного введення.

Таблиця 1.5.

**Стратифікація ризику сепсису для дорослих, дітей та молоді у віці
від 12 років із підозрою на сепсис (NICE guidelines, 2016)**

Категорія	Критерії високого ризику	Від помірнього до високого ризику	Критерії низького ризику
1	2	3	4
Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> - Об'єктивні ознаки нового зміненого психічного стану 	<ul style="list-style-type: none"> - Анамнез від пацієнта, друга або родича про нову зміну поведінки або психічного стану - В анамнезі гостре погіршення функціональної здатності - Порушення імунної системи (хвороба або наркотики, включаючи оральні стероїди) - Травми, хірургія або інвазивні процедури протягом останніх 6 тижнів 	<ul style="list-style-type: none"> - Нормальна поведінка
Респіраторна система	<ul style="list-style-type: none"> - ЧД: 25 вдихів за хв. або більше - Нова потреба в кисні (FiO₂ більш 40%) для підтримки сатурації понад 92% (або більш ніж 88% при наявності відомої хронічної обструктивної хвороби легень) 	<ul style="list-style-type: none"> - ЧД: 21-24 вдихів за хвилину 	<ul style="list-style-type: none"> - Немає критеріїв помірною або високого ризику

Продовження таблиці 1.5.

1	2	3	4
Артеріальний тиск	- Систолічний АТ 90 мм рт. ст. або менше або систолічний тиск на 40 мм рт. ст. нижче за норму	- Систолічний АТ 91-100 мм рт. ст	- Немає критеріїв помірною або високого ризику
Циркуляція і гідратація	- ЧСС: більше 130 скор./хв - Не було сечі в попередні 18 годин - Для катетеризованих пацієнтів, діурез менше ніж 0,5 мл/кг за годину	- ЧСС: 91-130 ударів в хвилину (для вагітних жінок 100-130 скор./хв.) або вперше виявлена аритмія - Не було сечі в попередні 12-18 годин - Для катетеризованих пацієнтів, діурез менше ніж 0,5-1,0 мл/кг за годину	- Немає критеріїв помірною або високого ризику
Шкіра	- Плямистий або попелястий зовнішній вигляд - Ціаноз шкіри, губ, язика - Висипка не залишає слідів	- Ознаки потенційної інфекції, включаючи почервоніння, припухлість або виділення на місці операції або рани	- Висипка залишає слід
Температура		- температура менше 36°C	-

Моніторинг психічного стану з підозрою на сепсис рекомендовано виконувати за допомогою Модифікованої шкали ком Глазго для немовлят та дітей або AVPU (Alert – орієнтується, Vocal – реагує на голос, Pain – реагує на біль, Unresponsive – не реагує на жодні подразники).

Інтерпретувати психічний стан людини пропонують у контексті його нормальної функції. Зміни когнітивної функції дуже чутливі, оцінка повинна включати анамнез пацієнта та членів його родини що забезпечує догляд.

Рекомендовано прийняти до уваги що зміни у когнітивній функції можуть проявлятися змінами у поведінці або дратуванні як у дітей так і у дорослих, що страждають на деменцію.

В 2021 році були створені рекомендації Surviving sepsis campaign (Вживання при сепсисі) які внесли зміни в « Сепсис-3» стосовно діагностиці та лікування сепсису та септичного шоку.

Консенсус Американської асоціації з опіків спираючись на те, що показники життєдіяльності дітей залежать від віку, використали діагностичні значення, запропоновані педіатричною групою по сепсису (табл. 1.6).

Також рекомендовано враховувати такі ознаки як тахікардія зі зниженням перфузії, ненормальне заповнення капілярів ≥ 3 секунди, мармурові чи прохолодні кінцівки, діурез < 1 мл/кг/год [73]. Артеріальна гіпотензія є пізньою ознакою серцево-судинної дисфункції та шоку у педіатричних пацієнтів. Наявність порушеного психічного стану дитини: дратівливість, неадекватний плач, надмірна сонливість, не може взаємодіяти з опікуном, важко пробуджується (млявий або приглушений), збентежений (не орієнтований на людину, місце чи час), повинно спонукати до швидкої клінічної оцінки сепсису.

Групою Галвестон було опубліковано огляд більше 800 дітей з опіками та СПОН з використанням визначень DENVER2. Вони з'ясували, що дихальна недостатність розвивалась в ранні строки (на 5 добу) після опікової травми. Серцева недостатність була найбільш частим ускладненням тяжкої

опікової хвороби. Ниркова недостатність розвивалась в рідких випадках та була критерієм високого рівня смертності [74, 75].

Таблиця 1.6.

Критерії діагностики сепсису в педіатричній групі з ОТ

Наявність лихоманки	Температура $>38,3$ °C для пацієнтів віком від трьох місяців або > 38 °C для немовлят віком до трьох місяців)
Гіпотермія	Внутрішня температура < 36 °C
Прогресуюча тахікардія	> 2 SD-вікової норми (85% з врахуванням віку максимальна частота серцевих скорочень)
Прогресуюче тахіпноє	> 2 SD- вікової норми (85% з врахуванням віку максимальна частота дихання)
Тромбоцитопенія	Менше 100×10^9 /л
Гіперглікемія (без існуючого сахарного діабету)	> 200 мг / дл (без лікування) чи резистентність до інсуліну: $>$ збільшення потреби в інсуліні на 25% за 24 години
Відсутність можливості продовжувати ентеральне харчування > 24 годин	Здуття живота, непереносимість ентерального харчування (залишкова > 150 мл /г), неконтрольована діарея

Ознаки сепсису у дорослих та дітей схожі та включають гіпертермію, тромбоцитопенію, зниження діурезу та гемодинамічних показників. У опікових хворих сепсис характеризується раптовим початком та стрімким плином, особливо у дітей, які мають більш глибокі реакції на сепсис. Всі пацієнти з опіками потребують ретельної уваги на ймовірність розвитку сепсису до митті повного закриття ран [76].

Таким чином, систематичний скринінг на сепсис у дітей ґрунтується на передумові, що раннє розпізнавання призведе до більш своєчасного початку

терапії та призведе до зниження захворюваності та/або смертності [77]. Швидке розпізнавання сепсису за допомогою стандартизованого скринінгу та визначення пацієнтів, як група ризику розвитку сепсису, має бути важливим компонентом програм покращення якості попередження та терапії сепсису.

1.5. Сучасні методи діагностики сепсису у хворих з опіковою травмою

В останні роки підвищену увагу приділяють розробці методів діагностики сепсису, так поряд з визначенням таких показників як рівень лейкоцитів та тромбоцитів, визначається рівень альбуміну, АЛТ (аланінамінотрансфераза), АСТ (аспартатамінотрансфераза), лактату, прокальцитоніну, СРП, інтерлейкінів ІЛ-1, 6,8,10, фактору некрозу пухлин TNF- α , інтерферону INF- γ та визначення особливостей вродженого імунітету. Більшість цих маркерів не є ранніми та надійними показниками розвитку сепсису, але деякі показники в сукупності відображають ранній розвиток ССЗВ [78, 79].

Самим простим та швидким методом в діагностиці сепсису є аналіз периферичної крові, розвиток лейкоцитозу чи лейкопенії з зростанням числа нейтрофілів та появою незрілих клітин. Медіатори запалення викликають проникненість судин, завдяки чому нейтрофіли потрапляють до тканин та вивільняють протеолітичні ферменти [80, 81].

Тромбоцити агрегують на пошкоджених судинах та створюють ланки капілярного тромбозу, що призводить до гіперперфузії та гіпоксії клітин. Теж саме відбувається й при термічному ушкодженні тканин та органів. За даними умовами клітина починає переробляти піруват в лактат, що також є основним джерелом енергії та бере участь в передачі клітинних сигналів, окисних та глюконеогенних сигналів [82]. Підвищення рівня лактату в сироватці крові є показником тривалості гіпоксії та гіперперфузії, та спостерігається на початку опікової травми як відображення її тяжкості [83].

Динаміка зміни рівня лактата до нормальних показників у хворих з тяжкою опіковою травмою є маркером виживання [84, 85]. Лактатацидоз знижує скоротливість міокарду, серцевий викид, провокує аритмії та знижує чутливість до катехоламінів [86]. Гіперлактатемія у хворих з тяжкою опіковою травмою призводить до збільшення септичних ускладнень та СПОН. В 2020 році були опубліковані оновлені рекомендації Кампанії по виживанню при сепсисі по лікуванню септичного шоку та органної дисфункції, пов'язанної з сепсисом, у дітей. В рекомендаціях зазначено, що досі не існує чіткого скринінга по виявленню раннього сепсису у дітей, також досі не існує рекомендацій щодо рівня лактата в крові у дітей з підозрою на септичний шок та органну дисфункцію. Деякі дослідження вказують на підвищення ризику смерті у дітей з септичним шоком та рівнем лактата більше 2 ммоль/л, а показники лактата в 4 ммоль/л зв'язані зі смертю дітей [87].

Рекомендації Sepsis-3 відмічають підвищення рівня лактата в сироватці крові, як критерій діагностики септичного шоку. В 2021 році дослідження лактату, як маркеру при підозрі на сепсис включили в рекомендації по діагностиці та лікуванню сепсису [88].

Рівень глюкози в крові в першу добу ОХ розглядають як прогностичний критерій летальності: що вища гіперглікемія, то вищий ризик несприятливого результату [89]. Виявлено зв'язок між розвитком сепсису, тривалістю перебування у стаціонарі у дітей з тяжкими опіками та резистентністю до інсуліну; статистично більш високу частоту фунгемії у пацієнтів з гіперглікемією. Оскільки гіперглікемія посилює глікозилювання білків, інактивація IgG при цьому супроводжується ослабленою супресією IL-2 та IL-10, що порушує функцію макрофагів та нейтрофільних гранулоцитів (НГ) та провокує розвиток загальної запальної реакції [90]. Також, у пацієнтів з опіками при гіперглікемії сповільнюється загоєння ран та знижується частота приживлення трансплантату, збільшується у ранні терміни частота розвитку легневих ускладнень, таких як пневмонія [91].

За даними авторів наявність гіпоальбумінемії в перші 24 години після отримання тяжкої опікової травми збільшує ризик розвитку ниркової недостатності та є предиктором смертності [92]. Оскільки альбумін відіграє важливу функцію в підтримці онкотичного тиску, довготривале зниження його рівня призводить до виходу рідини з судин та розвитку набряку, виснаженню та погіршенню загоєння ран. Альбумін створює комплекс асоційований РAMP та відіграє важливу роль в пригніченні запальної відповіді на бактеріальні інфекції. Таким чином, гіпоальбумінемія призводить до втрати деяких імунних функцій та в свою чергу, підвищеному ризику розвитку інфекції та сепсису [93]. Рівень альбуміну в крові відображає не тільки тяжкість опікової травми, але й на різних етапах опікової хвороби є маркером розвитку тяжких ускладнень [94].

Тяжкість системної запальної відповіді відображає також С-реактивний протеїн (СРП), який синтезується в печінці під впливом ендотоксинів та цитокінів (IL-6), а також клітинами гладкої мускулатури, макрофагами, ендотеліальними клітинами, адипоцитами та лімфоцитами. СРП відіграє важливу роль не тільки в запальних процесах, а й в реакції господаря на інфекцію, запускає класичний шлях компліменту, апоптоз, фагоцитоз, провокує вивільнення оксиду азота (NO) та стимулює синтез IL-6 й TNF- α [95].

Багато досліджень спрямовано на вивчення ролі ізомерів СРП в захворюваннях, які супроводжуються запаленням. Так, за даними дослідників нативний ізомер СРП (nCRP) активує класичний шлях комплементу, фагоцитоз та апоптоз, в той час як мономерний СРП (mCRP) активує хемотаксис, рекрутинг лейкоцитів до очагу запалення, синтез інтерлейкіну-8 (IL-8) та інгибує апоптоз. Також, mCRP не розчиняється в плазмі, вона концентрується в запальних тканинах та стимулює прозапальну відповідь [96].

Рівень СРП корелює з площею ураження та тяжкістю опіку й відображає гомеостаз пацієнтів з опіками [97]. В дослідженні Gulhan et al.

продемонстровано, що рівень СРП більше 6 мг/дл є фактором ризику розвитку сепсису у дітей з тяжкими опіками [98]. Згідно з деякими дослідженнями рівень СРП у виживших пацієнтів, які отримали тяжкі опіки та у яких було діагностовано сепсис до 15 доби не відрізнявся від рівня СРП у пацієнтів які померли [99]. У пацієнтів з тяжкою опіковою травмою високий рівень СРП відмічався з першої доби опікової хвороби та залишався підвищеним кілька місяців після виписки зі стаціонару. Зростання рівня СРП через 48 годин після отримання тяжкої опікової травми пов'язані з більш високим ризиком смертності[100].

Визначена роль СРП в розвитку первинної імунної відповіді, так за рахунок активації TLR з метою стимуляції виробки TNF, IL 1 β , IL-23 та активації запальних макрофагів [101]. Таким чином, роль СРП в первинній імунній відповіді пояснює посилення та підтримку системного запалення за рахунок постійної стимуляції Toll-like рецепторів та синтезу прозапальних цитокінів.

Особливість діагностики опікового сепсису полягає в тому, що показники СРП які є предикторами важкої інфекції та/або сепсису в популяції в цілому, у пацієнтів з тяжкою опіковою травмою є показниками ступеня ССЗВ та порушення гомеостазу. Збереження ССЗВ у пацієнтів з тяжкою опіковою травмою понад 3 дні пов'язане з ризиком розвитку СПОН та високою смертністю [102]. Якщо СРП окремо не має точної прогностичної цінності для опікового сепсиса, то в сукупності з іншими факторами вони більш значущі в оцінюванні пацієнтів з тяжкими опіками [103].

В своєму дослідженні запропонували використання співвідношення СРП до альбуміну (CAR - CRP/albumin ratio) в якості прогностичного фактора при тяжких опіках. В результаті дослідження було виявлено, що більш високий рівень CAR ($\geq 1,66$) в першу добу після отримання тяжкої опікової травми є предиктором більш низького 30-денного виживання після опіку [104].

Збільшення рівня цитокінів, ендотоксинів та прозапальних інтерлейкінів IL-6, IL-10 та TNF- α індукує посилений синтез прокальцитонину (ПКТ) в клітинах кишківника, легенів, печінки, нирках та адипоцитах при інфекціях, опіках, травмі, хірургічному втручанні, тепловому ударі. Таким чином ПКТ являє собою вторинний медіатор запалення, який підсилює запальну реакцію та покращує вивільнення оксиду азоту індукованого TNF- α та INF- γ , що призводить до розширення судин та гіпотензії [105]. На ранній стадії інфекційного процесу ПКТ відіграє прозапальну захисну роль, але в подальшому він діє як запальний біомаркер [106].

Підвищення рівня ПКТ на початку опікової хвороби вказує на тяжкість травми та несприятливий прогноз для життя [107, 108]. Визначення рівня ПКТ в крові можливо використовувати для контролю адекватності антибіотикотерапії та діагностики вторинної бактеріальної інфекції у опікових хворих [109]. За даними літератури, ПКТ є доступним маркером сепсису у дітей, який має високу чутливість та специфічність для діагностики генералізованого інфекційного процесу, хоча для первинного виявлення наявності бактеріального запалення він має нижчу чутливість та специфічність [110, 111].

В рекомендаціях виживання при сепсисі (Sepsis surviving) запропонували визначення рівня ПКТ з метою контролю адекватності та тривалості антимікробної терапії [112].

Незважаючи на те, що існують відмінні критерії для діагностики інфекції, вивчаються деякі клінічні параметри та біомаркери, важко діагностувати опіковий сепсис дітей. В опублікованих результатах проспективного обсерваційного дослідження Ummuhan Oncul et al (2023) у дітей з опіками $\leq 30\%$ загальної поверхні тіла для розрізнення сепсису досліджували прогностичну роль С-реактивного білка (СРП) і ПКТ [113]. Зроблені висновки, що рівні ПКТ можуть розрізняти сепсис у дітей з ОТ, показуючи кращі показники, ніж рівні СРП. Необхідні підтверджуючі

дослідження для оцінки розвитку сепсису та ролі ПКТ у діагностиці сепсису у педіатричних пацієнтів з опіками. Дані цього дослідження показали, що рівень прокальцитоніну є кращим, ніж рівень СРП, як біомаркер для розрізнення сепсису від синдрому системної запальної відповіді (SIRS) у дітей з опіковими травмами.

Вміст інтерлейкінів 6 та 10 (IL-6, IL-10) в крові відіграє важливу роль в патогенезі сепсису при тяжких опіках. За даними авторів, рівень IL-10, що перевищує 77 нг/мл на ранніх стадіях опікової хвороби є предиктором неблагоприємного ісходу [114]. Зміни показників IL-6 в крові впливають на скоротливість міокарду та загальну гемодинаміку. Також рівень IL-6 підвищує рівень показників АЛТ та АСТ та рівень креатиніну в крові при сепсисі [115].

Тяжка опікова травма викликає активацію вродженої імунної системи, що представлено рецепторами TLR-2 та TLR-4 в різних органах за рахунок гіперзапальної відповіді та викликає післяопікові ускладнення в легенях, нирках та печінці [116]. Також, TLR-2 та TLR-4 рецептори відіграють важливу роль в розвитку міокардиту та порушенню серцевого ритму при сепсисі [117].

Було виявлено збільшення експресії рецепторів TLR на моноцитах у хворих з сепсисом та супроводжується зниженням продукції прозапальних цитокінів, що вказує на зниження здатності мононуклеарними клітинами крові реагувати на вторинний запальний сигнал [118].

В деяких дослідженнях вказано, що асоціація поліморфізмів в TLR-4, A1287G/Asp299Gly та C13174T/Thr399Ile, змінюють позаклітинну структуру, що роблять відповідь на ліпополісахариди повільною та збільшує частоту септичного шоку [119]. Lorenz et al. в своєму дослідженні виявили, що рідкісна мутація Asp299Gly гена TLR-4 призводить до посилення запальних реакцій та ризику розвитку сепсису та Грам-негативної інфекції [120]. Поліморфізм Arg753Gln гена TLR-2 був описаний в 2000 році, характеризується заміною аргініна на глютамін в залишку 753 та асоціюється

з підвищеною сприйнятливістю до стафілококкових інфекцій та кандидозу [121]. Повна мутація Arg753Gln гена TLR-2 при стимуляції імунних клітин призводить до вивільнення меншої кількості цитокінів ніж при дикому типі розподілу генів [122].

Порушення експресії генів вродженого протимікробного імунітету впливають на клінічний ісход захворювання. Рання діагностика цих вад дозволить своєчасно та більш успішно корегувати імунітет, тому що експресія гена змінюється в залежності від тяжкості стану пацієнта, тяжкості інфекції та стану харчування. В останній час багато досліджень пов'язано з геномікою сепсису, що в майбутньому дозволить використовувати більш точні та своєчасні методи діагностики сепсису.

Критерії діагностики сепсису АВА включає також позитивний посів крові, але нещодавні дослідження виявили, що у деяких пацієнтів які отримують лікування з приводу сепсису в ВАІТ не було зросту на посівах культур [123].

В наш час не існує чітких прогностичних та діагностичних критеріїв, які можуть передбачати розвиток інфекції та сепсису, що залишається не вирішеною проблемою до тепер [124].

1.6. Сучасні рекомендації щодо лікування опікової хвороби у дітей, профілактики розвитку та інтенсивної терапії сепсису

Лікування тяжкої ОТ починається на етапі невідкладної допомоги та продовжується у ВАІТ. Початкова оцінка опікового пацієнта ідентична до іншої травми: розпізнати та лікувати загрозу життю. Первинне обстеження складається з підтримки прохідності дихальних шляхів із захистом шийного відділу хребта, забезпеченні оксигнації та вентиляції, контролю кровотечі та проведення рідинної ресусцитації на тлі гемодинамічного моніторингу, оцінки неврологічного дефіциту в контролі впливу навколишнього середовища [125].

Вторинний огляд проводиться після закінчення первинного та на фоні проведення рідинної реанімації.

Опіки понад 20% загальної площі поверхні тіла пов'язані з підвищеною проникністю капілярів і дефіцитом внутрішньосудинного об'єму.

Рідинна реанімація залежить від віку хворого, розміру опіку, наявності термо-інгаляційної травми, супутніх захворювань, ознак органної недостатності та спрямована на підтримку належної перфузії в органах-мішенях. Розрахунок об'єму рідини для інфузії в першу добу опікового шоку в залежності від віку пацієнта:

- Немовлята та маленькі діти (< 30кг) – $3 \text{ мл РЛ} \times \text{маса тіла в кг} \times \% \text{ опіків}$ другого та третього ступенів, з введенням половини загальної рідини протягом перших 8 год. Додатково D₅РЛ (5% декстроза в розчині лактату Рінгера) за нормою використання.
- Діти (<14 років) – $3 \text{ мл РЛ} \times \text{маса тіла в кг} \times \% \text{ опіків}$ другого та третього ступенів, з введенням половини загальної рідини протягом перших 8 год.
- Дорослі та діти (> 14 років) – $2 \text{ мл РЛ} \times \text{маса тіла в кг} \times \% \text{ опіків}$ другого та третього ступенів, з введенням половини загальної рідини протягом перших 8 год.

Необхідно контролювати погодинний темп діурезу та фізіологічну реакцію пацієнта, щоб визначити подальшу кількість необхідної рідини для в/в введення доки перфузія органів і тканин не буде адекватно відновлена.

Погодинний діурез, отриманий за допомогою постійного катетера сечового міхура, є найбільш доступним і загалом надійним засобом щодо адекватності реанімації у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Цільовими показниками погодинного діурезу у дорослих є – 0,5 мл/кг/год (або 30-50 мл/год), у дітей молодшого віку (масою ≤ 30 кг) – 1 мл/кг/год, дітей з вагою > 30 кг (до 17 років) – 0,5 мл/кг/год.

При виборі розчину для первинної реанімації перевага віднадається розчину Рінгера лактату [126, 127, 128]. Додавання розчину Альбуміну 5%

через 8 годин після отримання ОТ дозволило скоротити об'єм кристалоїдів в перші 24 години. Також, як альтернативу розчину Альбуміну, рекомендовано використовувати плазму, що також знижує об'єм кристалоїдів які необхідно вводити в перші 24 години та знижує внутрішньочеревний тиск, попереджує розвиток абдомінального компартмент синдрому [129, 130].

Для дітей, особливо раннього віку, у яких хрипи часто відсутні навіть на тлі вираженого набряку легенів, є проблемою раннє розпізнавання перевантаження рідиною шляхом клінічного обстеження. Це утруднює випадки коли слід припинити терапію болюсним введенням рідини, якщо є/або розвиваються ознаки перевантаження рідиною. Погіршення респіраторного статусу, зокрема збільшення частоти дихання, рентгенологічні ознаки набряку легенів у інтубованого пацієнта або нова чи розширена гепатомегалія можуть бути єдиними ознаками розвитку перевантаження рідиною. Ультразвукове дослідження біля ліжка також може бути корисним для оцінки перевантаження рідиною, оскільки з'являються докази того, що «повна» нижня порожниста вена з мінімальними варіаціями дихального циклу, продемонстрована на УЗД, вказує на насичену рідиною циркуляцію [131].

Менеджмент тяжкої ОХ включає забезпечення оксигенації та вентиляції, мультимодальне знеболення, профілактику стресової виразки, тромбопрофілактику, контроль рівня глікемії, місцеве та хірургічне лікування опікових ран, нутритивну підтримку, контроль гіперметаболізму та профілактику інфекційних ускладнень.

Антибіотикотерапія є ключовою в лікуванні тяжких опікових уражень та повинна призначатися не пізніше ніж через 1 годину після опікової травми з антибіотиків широкого спектру дії з подальшим виявленням, контролем джерела інфекції та визначенням антибіотикорезистентності [132]. При підозрі на розвиток сепсису або септичного шоку рекомендована негайна перестановка катетерів для внутрисудинного доступу [133].

Проблема резистентності мікробних агентів до багатьох

антибактеріальних препаратів є актуальною проблемою сьогодення, тому до початку призначення антибактеріальної терапії в Sepsis-3 та рекомендаціях 2021 року рекомендовано провести повний скрінінг на наявність інфекції [134]. Також, рекомендовано введення препаратів з покриттям метицилін-резистентного золотистого стафілокока (MRSA - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) хворим з сепсисом або септичним шоком з підозрою чи підтверженою інфекцією викликаною MRSA на яку припадає 5% інфекцій [135, 136].

До факторів ризику інфекції викликаної MRSA відносять: перенесені інфекції або колонізації MRSA, рецидивні шкірні інфекції або довготривалі рани, наявність інвазивних пристроїв, внутришньовенна антибіотикотерапія на передодні, хворі які постійно потребують гемодіалізу, тяжко хворі або хворі, які були нещодавно госпіталізовані [137]. Багато досліджень спрямованих на оцінку використання антибактеріальних препаратів з покриттям MRSA в терапії у хворих з невиявленим збудником або негативним ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції) до MRSA виявили, шкідливість такої терапії та високий ризик летальності у хворих [138].

Згідно рекомендаціям кампанії виживання при сепсисі 2021 року хворим з сепсисом або септичним шоком до визначення збудника та його чутливості до антибактеріальних препаратів, але з підозрою на інфекцію, викликану мікроорганізмами з множинною лікарняною стійкістю, рекомендовано включення в терапію двох протимікробних препаратів з грамнегативним покриттям [139]. Дорослим з сепсисом або септичним шоком та ризиком грибкової інфекції рекомендовано емпіричну протигрибкову терапію. За даними деяких авторів, ранній початок протигрибкової терапії (до результатів посіву) у септичних хворих з опіками зменшує ризик смерті [140, 141].

В 2016 році американські інфекціоністи розробили керівництво щодо лікування кандидоза, так в якості початкової терапії рекомендован ехінокандин (мікафунгін 100 мг на добу). Використання Флуконазолу (в

навантажувальній дозі 12 мг/кг в подальшому 6 мг/кг/добу) можливо лише при відсутності резистентності до препарату [142].

Строки введення антибактеріальних препаратів рекомендується мінімізувати, та при отриманні результатів бактеріального посіву скоротити кількість антимікробних препаратів або замінити на більш ефективний [143, 144]. Також для максимального ефекту антибактеріальної терапії з урахуванням фармакокінетики та фармакодинаміки рекомендовано змінити інтервальне болюсне введення антибіотику на пролонговані схеми: введення антибіотику протягом 3-4 годин чи безперервну 24 годинну інфузію [145].

Профілактика інфекційних ускладнень включає в себе місцеве лікування ран антисептичними засобами, хірургічне лікування ран, аутодермопластика або ксенопластика. Згідно з даними міжнародних рекомендацій кампанії виживання при сепсисі 2021 року, екстрене втручання з контролю джерела потрібно впровадити якнайшвидше. Так за даними авторів, рання некректомія є золотим стандартом лікування опіків та знижує ризик розвитку сепсису за рахунок послаблення гіперметаболічного стану й видалення біологічного джерела інфекції. Рання аутодермопластика дозволяє покращувати стан хворих за рахунок висічення некрозу, закриття ран, що знижує ризик розвитку інфекції, зменшення болю та дозволяє мобілізувати хворого в ранні строки. Однак строки початку «ранньої» некректомії та аутодермопластики залишаються дискутабельними [146].

Опіки полум'ям ускладнені термо-інгаляційною травмою (ТІТ) призводять до розвитку пневмонії та є фактором ризику смерті [147]. Пацієнти з тяжкими опіками ускладненими ТІТ потребують респіраторної підтримки. Новітні стратегії вентиляції легень дозволяють уникнути ускладнень пов'язаних з вентиляційним ушкодженням легень [148]. Пацієнтам у яких на фоні сепсису розвивається ГРДС рекомендовано ШВЛ з низьким дихальним об'ємом 6 мл/кг та підтримкою тиску плато ≤ 30 см.вод.ст. як фактор що знижує смертність хворих [149, 150]. Для хворих з гіпоксичною дихальною недостатністю, викликаною сепсисом, яка не

потребує інтубації та ШВЛ, пропонується використовувати назальний кисень з високою швидкістю потоку замість неінвазивної вентиляції [151].

Гіперметаболічний стан у хворих з тяжкими опіками призводить до втрати білку та гіперглікемії, що веде до порушення загоєння ран, сприятливості до інфекції, збільшенню строків ушпиталення, СПОН та смерті. У опікових хворих септичний стан супроводжується кахексією, тому має місце ймовірне зниження експресії генів протимікробного імунітету, для кращого функціонування клітин імунної системи необхідна компенсація енергії, білка та інших поживних речовин шляхом ентерального харчування [152].

Було відмічено, що ранній початок (з перших годин) тяжкої опікової травми, ентерального харчування шляхом назогастрального або назоєюнального зонду покращує результати лікування та знижує ризик тяжких ускладнень [153]. Одномоментне використання ентерального та парентерального типів харчування може бути використане для покриття потреби в білку та калоріях. Введення білку починають поступово, з 0,8 г/кг/добу з подальшим збільшенням до 1,3 г/кг/добу після виведення хворого зі стану шока [154].

При виборі типу харчування перевагу краще віддавати ентеральному харчуванню, як найбільш фізіологічному та безпечному ніж парентеральне харчування. Парентеральне харчування потребує центрального доступу, що може стати причиною інфікування та призводить до гіперглікемії, гіперліпідемії, жирової дистрофії печінки та інших ускладнень [155].

Ентеральне харчування попереджує бактеріальну транслокацію кишкової флори та розвиток стресових виразок за рахунок поліпшення шлунково-кишкового кровотоку, зберігає слизову оболонку кишківника, стимулює ферментативні процеси та посилює системну імунну відповідь [156]. Однак, нерівномірне всмоктування як наслідок ішемії, порушення функції привратника, що супроводжується повільним пасажем шлункового вмісту або кишковою непрохідністю збільшують ризик аспірації [157, 158].

З терапевтичною метою до основного харчування рекомендовано додавання глютаміну, що за результатами багатьох досліджень впливає на інтенсивність імунної активності при різноманітних тяжких травмах, опіках та сепсисі. Доведено, що глютамін підтримує бар'єрну функцію кишківника, стимулює синтез нуклеотидів, зберігає загибель нейтрофілів при бактеріальній інфекції, стимулює проліферацію та секрецію лімфоцитів та макрофагів, виявляє антиоксидантну та цитопротекторну дію [159].

Пацієнти з сепсисом чи септичним шоком, які мають фактори ризику шлунково-кишкових кровотеч потребують призначення препаратів з метою профілактики стресових виразок [160, 161].

Включення в терапію сепсису та септичного шоку препаратів інсуліну починається при персистуючій гіперглікемії ≥ 180 мг/дл (10 ммоль/л) та в межах 140-180 мг/дл, згідно з даними Американської асоціації з діабету [162]. Для лікування септичного шоку у дітей не рекомендовано інсулінову терапію для підтримання показника рівня глюкози в крові вище 140 мг / дл (7,8 ммоль / л) [163].

Хворим з сепсисом та септичним шоком необхідно проводити фармакологічну профілактику венозної тромбоемболії з використанням препаратів низкомолекулярних гепаринів (НМГ). Використання нефракціонованих гепаринів (НФГ) та механічних методів профілактики венозної тромбоемболії не рекомендована [164]. Данні клінічних досліджень показали, що використання НФГ та НМГ однаково знижували ризик тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії у хворих в критичному стані, однак використання НМГ більш результативне [165].

Пацієнти з сепсисом мали низький рівень вітаміну С не зважаючи на ентеральне чи парентеральне питання, тому доцільне введення вітаміну С позитивно впливало на ступінь органної недостатності, біомаркери запалення та пошкодження ендотелію [166].

Нещодавні дослідження показали, що використання N-ацетилцистеїну в терапії опікової травми підвищує рівень ендогенних антиоксидантів та

знижувало вироблення інтерлейкінів TNF- α , IL-1 β и IL-8 в гострій фазі ОХ [167]. Tsai at all. показали що використання 3,0% N-ацетилцистеїну покращувало реепітелізацію [168].

Клінічно було підтвердження, що включення протизапальних препаратів на основі 5-аміносаліцилової кислоти, попереджує проникність кишківника та нормалізує рівень прозапальних цитокінів у хворих з тяжкою опіковою травмою [169].

Методи детоксикації у хворих з тяжкою опіковою травмою включають гемосорбцію та гемофільтрацію. За даними авторів, використання гемофільтрації у хворих з тяжкою опіковою травмою ускладненою сепсисом, покращує функцію органів, корегує порушення внутрішньої середи та допомагає контролювати запалення [170].

Проникливість кишківнику та транслокація патогенної флори при тяжких опіках, а також довготривала антибактеріальна терапія сприяє необхідності призначення пробіотиків. Пробіотична терапія пригнічує накопичення патогенів в органах та інфекційно-залежну індукцію TNF- α та IL-6, IL-10 в печінці [171, 172].

Розвиток сепсису та септичного шоку характеризується гіперперфузією тканин, що потребує негайної інфузійної терапії (не пізніше 1 години) збалансованими розчинами кристалоїдів з розрахунку 30 мл/кг протягом перших 3 годин. Згідно з міжнародними рекомендації щодо лікування септичного шоку та пов'язаної із сепсисом дисфункції органів у дітей (Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children 2020) пропонується введення альбуміну для скорочення необхідного об'єму кристалоїдів та не рекомендовано введення розчинів крохмалю та желатинів для реанімації [173]. Однак, клінічні випробування з використанням кристалоїдів та альбуміну не показав кращих результатів у хворих з діагностованим септичним шоком ніж з сепсисом [174].

Надмірне введення рідини може спричиняти шкідливий вплив на серце та нирки, так депресія роботи міокарда за рахунок набряку кардіоміоцитів, інтестіціальний набряк легень з порушенням оксигенації виникають тоді, коли хворий припиняє реагувати на вводимий об'єм рідини. Розчин з надмірним вмістом хлоридів погіршує пошкодження нирок, що в сукупності призводить до смерті хворого. Тому основним напрямком в рідинній реанімації сепсису в останій час вибирають пізню консервативну інфузійну терапію з можливістю «де-реанімації» [175].

Повторні болюси рідини можна вводити на підставі змін показників ударного об'єму (УО) та/або серцевого викиду (СВ); збільшення пульсового тиску $> 15\%$ може вказувати на чутливість пацієнта до рідини з використанням тесту пасивного підйому ніг протягом 60-90 секунд [176, 177].

Для лікування септичного шоку у дітей рекомендовано використання адреналіну або норадреналіну, але не дофаміну. Це обгрунтовано індивідуальною фізіологією пацієнта та місцевими системними факторами [178, 179, 180]. При довготривалому використанні норадреналіну рецептори стають рефрактерними, тому доцільно титрування препарату або використання вазопресину, але не гідрокортизону, при постійному контролі рівня кальцію в сироватці крові та цільовому MAP між 5-м та 50-м перцентилем для віку [181, 182].

Гемотрансфузія еритроцитів у дітей з сепсисом або септичним шоком не рекомендована при показниках концентрації гемоглобіну 70 г/л або більше та стабільних показниках гемодінаміки [183].

Також, для лікування септичного шоку у дітей не рекомендовано інсулінову терапію для підтримання показника рівня глюкози в крові нижче 140 мг / дл (7,8 ммоль / л) [184].

За даними міжнародних рекомендацій ранній початок ентерального харчування (через 48 годин після стабілізації стану) мало переваги та було

рекомендовано годування сумішшю, за допомогою назогастрального зонду, навіть під час введення вазоактивно-інотропних препаратів [185].

В рекомендаціях Кампанії по виживанню при сепсисі по лікуванню септичного шоку та органної дисфункції, пов'язанної з сепсисом, у дітей було відмічено, що використання протоколів по лікуванню дітей з септичним шоком або органною дисфункцією пов'язаною з сепсисом збільшувало шанси одужання [186].

Новітні технології та дослідження в лікуванні опікової хвороби та сепсису покращили виживання та скоротили строки одужання хворих, але все ще потребують вдосконалення [187].

На сьогодні продовжують вивчатися критерії для педіатричного сепсису, визначається зв'язок демографічних, клінічних, лабораторних значень змінної дисфункції органів і тяжкості захворювання з сепсисом, важким сепсисом або септичним шоком у дітей з інфекцією та СПОН або смертю у дітей із сепсисом, важким сепсисом або септичним шоком [188].

Таким чином, сепсис у пацієнтів з опіками має багато відмінностей, ніж сепсис у пацієнтів без опіків. Усі пацієнти з опіками потребують ретельного спостереження, доки рана залишається відкритою. В наш час не існує точного стандарту діагностики опікового сепсису тому багато наукових робіт спрямовано на пошук та розробку точного алгоритму діагностики. Розвиток генетичних методів дослідження схильності до сепсису в тому числі й опікового, один з перспективних напрямків в прогнозуванні та попередженні тяжких ускладнень, що дозволить своєчасно спрогнозувати та корегувати розвиток сепсису.

Тому наша робота є актуальною і була спрямована на виявлення прогностичних факторів розвитку тяжких ускладнень ОХ, таких як сепсис, СПОН та смерть. Нами була проведена оцінка прогностичної цінності та специфічності, в розвитку ускладнень ОХ, динаміки маркерів запалення та перфузії, таких як СРП, прокальцитонін, лактат на різних етапах опікової хвороби. Також була визначена динаміка змін факторів органної

недостатності на різних етапах ОХ та їх зв'язок зі строками розвитку тяжких ускладнень ОХ. Визначено розподіл поліморфізмів генів вродженого імунітету у дітей з тяжкою ОТ та їх зв'язок з динамікою змін маркерів запалення, розвитком ускладнень та результатом лікування.

Публікації за темою розділу:

1. Сорокіна ОЮ, Коваль МГ. Скринінг і діагностика сепсису при тяжких опіках. Медицина невідкладних станів. 2020 16 (1):32. DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196925 *(Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, провела пошук літератури, сформулювала висновки).*
2. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ, , Тацюк СВ. Порушення функції нирок у гострий період опікової хвороби і їх прогностичне значення. Медицина невідкладних станів. 2019 7(102): 52 – 55. DOI: 10.22141/2224-0586.7.102.2019.180358 *(Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).*
3. Сорокіна ОЮ, Коваль МГ, Тацюк СВ. Особливості розвитку септичних ускладнень у хворих з тяжкими та вкрай тяжкими опіками. Матеріали VIII міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» 17-19 квітня 2019 , Київ 2019: 93-94 *(Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).*

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження і загальна характеристика хворих

З метою визначення прогностичних критеріїв та попередження розвитку гнійно-септичних ускладнень у хворих з термічною травмою проведено одцентрове ретроспективно-проспективне когортне дослідження на базі відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії (ВАІТ) обласного опікового відділення Комунального неприбуткового підприємства «Одеський обласний клінічний медичний центр» Одеської обласної Ради». Шифр Т20-Т25 за МКХ-10-АМ: опіки зовнішньої поверхні тіла, з уточненою локалізацією.

У відповідності до протоколу № 13 від 08.11.2023 року засідання комісії з питань біомедичної етики ДДМУ наукове дослідження визнається таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання права, інтересів та особистої гідності учасників дослідження.

2.1.1. Дизайн дослідження. Для реалізації мети роботи та рішення поставлених завдань було проведено ретроспективне та проспективне дослідження.

Проведено ретроспективний аналіз 716 історій хвороб постраждалих опіками, що знаходились на лікуванні в ВАІТ опікового відділення у період з 2007 по 2017 рр. Для подальшого аналізу розвитку перебігу опікової хвороби відібрано 98 історій хвороб дітей різних вікових категорій з тяжкою та вкрай тяжкою опіковою травмою.

Проспективне дослідження проводили серед 63 дітей віком від 1 до 5 років, які отримали опікову травму різного ступеню тяжкості та відповідали

критеріям включення в дослідження, за відкритою порівняльною методикою у період з 2018 по 2021 рр.

Усі пацієнти та їх батьки були проінформовані про характер клінічного дослідження, дали письмову інформаційну згоду на обробку інформаційних даних, проведення досліджень та лікування у відповідності до зазначеної нозології, що була підписана батьками дитини.

Критерії включення у проспективне дослідження: діти віком від 6 місяців до 18 років із термічною травмою, яких було госпіталізовано на першу добу після термічного опіку, які не мали тяжких вад розвитку чи супутньої патології в стадії декомпенсації, батьки чи опікуни яких дали згоду на включення у дослідження.

Критерії виключення із проспективного дослідження: вік понад 18 років, відмова батьків чи опікунів хворого від участі у дослідженні, супутні захворювання в стадії декомпенсації, тяжкі вади розвитку, наявність хімічного опіку, термоінгаляційного ураження з супутнім отруєнням чадним газом або ціанідом водню.

З метою визначення тяжкості термічного ураження в усіх хворих проведено оцінку модифікованого індексу тяжкості ураження (ІТУ, од.), площі глибокого опіку (ПГО, %), загальної площі опіку (ЗПО, %), опіку дихальних шляхів (ОДШ), вік постраждалого (місяці, роки). Оцінка ЗПО проводилась за допомогою оцінки за Lund-Browder, що включала вікові особливості пропорцій тіла (табл. 2.1) [189].

Розрахунок індексу тяжкості ураження проводили з врахуванням загальної площі опіку (табл. 2.2), глибини опікової рани, супутньої патології, термоінгаляційної травми (ТІТ), комбінованої травми, строків надання та якості надання першої медичної допомоги) шляхом складання отриманих балів – [190].

Залежно від оцінки ІТУ перебіг ОХ поділений на такі ступені:

- легкий опіковий шок, прогноз сприятливий – ІТУ від 10 до 30 од., тривалість шоку 24 – 36 год;

Таблиця 2.1

Оцінка площі опікової поверхні за Lund-Browder, % поверхні тіла

Частина тіла	0 - 1 рік	1 – 4 роки	5 - 9 років	10 - 14 років	15 років	Дорослі
1/2 голови	9,5	8,5	6,5	5,5	4,5	3,5
1/2 шії	2	2	2	2	2	2
1/2 тулуба	13	13	13	13	13	13
Ягодиця	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Геніталії	1	1	1	1	1	1
1/2 плеча (кожного)	2	2	2	2	2	2
1/2 передпліччя (кожного)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
1/2 кисті (кожної)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
1/2 стегна (кожного)	2,75	3,25	4	4,25	4,5	4,75
1/2 голені (кожної)	2,5	2,5	2,75	3	3,25	3,5
1/2 стопи (кожної)	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75

- середньої тяжкості опіковий шок, прогноз відносно сприятливий – ІТУ від 31 до 60 од., триває 36 - 48 год;

- тяжкий опіковий шок, прогноз сумнівний – ІТУ від 61 до 90 од., тривалість близько 64 год;
- вкрай тяжкий опіковий шок, прогноз несприятливий – ІТУ >91 од., може тривати понад 72 год.

Таблиця 2.2

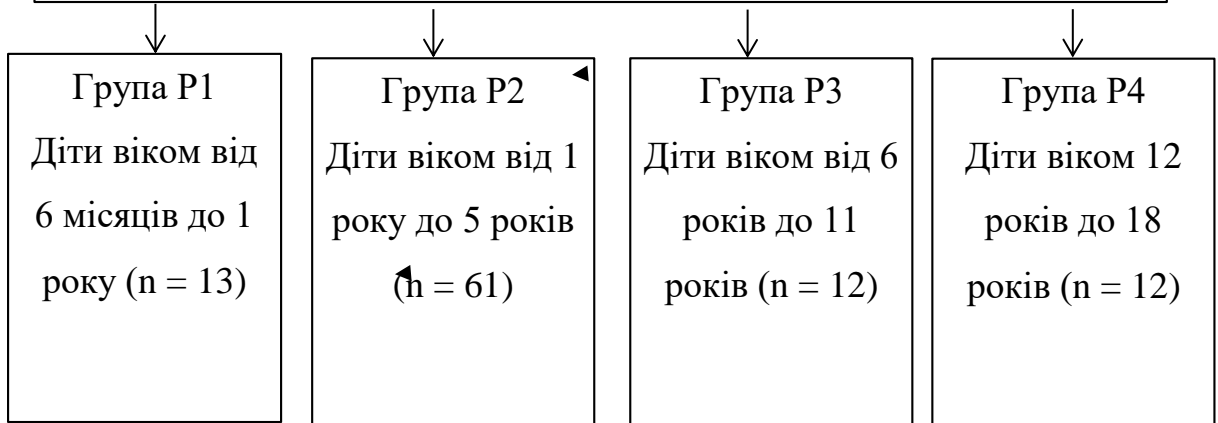
Шкала оцінки тяжкості ураження хворого з ОТ

Показники оцінки	Одиниці оцінки
1% опіку I ст.	1 бал ІТУ
1% опіку IIa ст.	2 бали ІТУ
1% опіку IIб ст.	3 бали ІТУ
1% опіку III ст.	4 бали ІТУ
ТІТ легкого ст.	15 балів ІТУ
ТІТ середнього ст. тяжкості	30 балів ІТУ
ТІТ тяжкого ст.	45 балів ІТУ
Комбінація з механічною травмою середнього ст. тяжкості	10 балів ІТУ
Комбінація з механічною травмою тяжкого ст. тяжкості	30 балів ІТУ
Супутні хвороби в стадії компенсації	10 балів ІТУ
Супутні хвороби в стадії декомпенсації	30 балів ІТУ
При ураженні понад 30 балів ІТУ та пролонгації терапії більш 8 годин	15 балів ІТУ
При ураженні понад 30 балів ІТУ та пролонгації терапії понад 24 годин	20 балів ІТУ
На кожен рік постраждалого старше 60 років	1 бал ІТУ

Блок 1 – До ретроспективної групи (Р) увійшли діти у віці від 6 міс. до 18 років (n=98) з тяжкою та вкрай тяжкою опіковою травмою, які за віком були поділені на 4 групи (рис. 2.1):

Блок 1. Ретроспективний аналіз 716 історій хвороб постраждалих опіками, що знаходились на лікуванні у ВАІТ опікового відділення у період з 2007 по 2017 рр.

Розподіл пацієнтів ретроспективної (Р) групи дослідження з тяжкою та вкрай тяжкою опіковою травмою (n=98)



Блок 2. Проспективне дослідження дітей з термічними опіками віком з 6 місяців до 18 років (n=90)

Розподіл дітей проспективної (П) групи дослідження вікової групи з 1 року до 5 років в залежності від тяжкості термічного ураження (n=63)

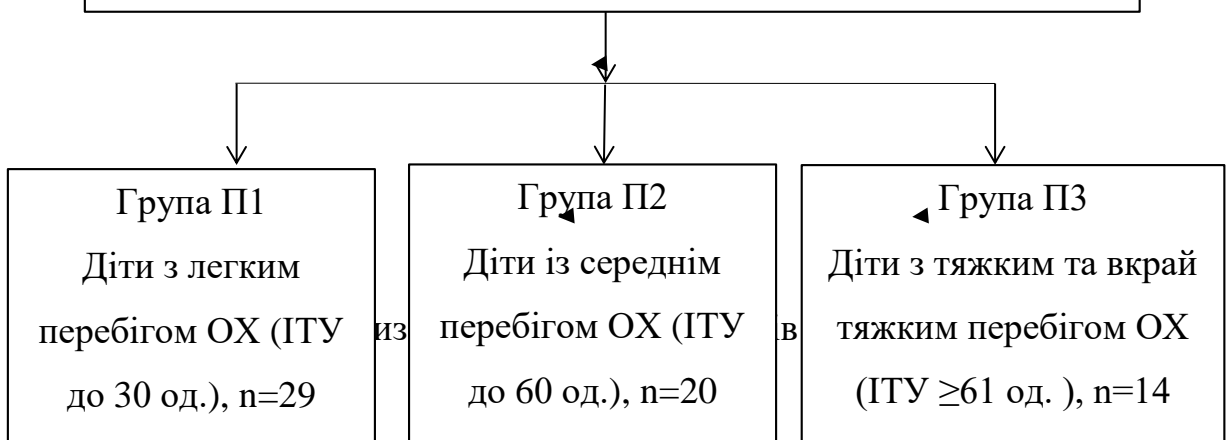


Рис. 2.1. Схема дизайну аналізу результатів дослідження

- Група P1 – діти (n=13) у віці 6 міс. – 1 рік з опіковим шоком тяжкого та вкрай тяжкого ступеню.
- Група P2 – діти (n=61) у віці 1-5 років з опіковим шоком тяжкого та вкрай тяжкого ступеню.
- Група P3 – діти (n=12) у віці 5-11 років з опіковим шоком тяжкого та вкрай тяжкого ступеню.
- Група P4 – діти (n=12) у віці 11-18 років з опіковим шоком тяжкого та вкрай тяжкого ступеню.

Блок 2 – проспективне дослідження проведено у дітей віком від 6 міс. до 18 років (n=90) за період з 2018 по 2021 рр. Враховуючи етіологічні, фізіологічні та метаболічні вікові особливості плину ОХ у дітей віком від 1 року до 5 років, проспективне дослідження проводилось у дітей данної вікової категорії. Критеріями стратифікації при проспективному дослідженні дітей з опіками став вік дітей та ступінь тяжкості термічного ураження за ІТУ при надходженні.

Діти вікової групи з 1 року до 5 років, що увійшли до проспективного дослідження (П) поділені на 3 групи в залежності від тяжкості термічного ураження:

У 1 групу (П1) увійшли діти (n=29) з опіковим шоком легкого ступеня тяжкості, ІТУ склав 21,0 од. (18,0; 24,0).

До 2 групи (П2) увійшли діти (n=20) з опіковим шоком середнього ступеня тяжкості, ІТУ склав 34,0 од. (32,0; 37,0).

У 3 групу (П3) увійшли (n=14) діти з опіковим шоком тяжкого та вкрай тяжкого ступеню тяжкості, коли ІТУ склав 69,5 од. (62,5; 82,5).

Етапами дослідження стали 1-ша доба – при надходженні у ВАІТ, 3-я доба – вихід з опікового шоку (високий ризик розвитку СПОН у перші 72 години після отримання тяжкої ОТ) та перехід до гострої опікової токсемії; 7-а доба – у П1 та П2 групах – етап переходу із гострої опікової токсемії до одужання, у П3 групі – ризики розвитку раннього опікового сепсису; 14-а

доба – у П1 та П2 групах – одужання, в П3 групі — розвиток септикотоксемії; 21-а доба — розвиток пізніх септичних ускладнень в П3 групі чи одужання.

2.1.2. Клінічна характеристика обстежених хворих із термічними опіками у групах дослідження. До ретроспективного дослідження увійшли (n=98) хворих з опіками тяжкого та вкрай тяжкого ступеню (ІТУ 61,0 од та вище), що склало 13,9% від загальної чисельності (n=716) дітей, що знаходились на лікуванні у ВАІТ опікового відділення за період з 2007 по 2017 роки (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Загальна характеристика дітей з опіками тяжкого та вкрай тяжкого ступеню (за даними ретроспективного дослідження), Me (25%; 75%)

Показник	Р1 група (n=13)	Р2 група (n=61)	Р3 група (n=12)	Р4 група (n=12)	Міжгрупові відмінності (p_{Kw-H})
Вік, роки	0,75 * (0,67; 0,83)	2,5 * (1,6; 3,0)	8,0 * (5,8; 9,0)	14,5 * (13,5; 15,5)	<0,001
ІТУ, од.	86,0 (70,0; 100,0)	85,0 (70,0; 110,0)	91,5 (65,0; 182,5)	118,5 (66,0; 147,0)	0,698
ЗПО, %	40,0 (35,0; 43,0)	40,0 (30,0; 50,0)	40,0 (27,5; 75,0)	56,0 (35,0; 67,5)	0,333
ПГО, %	15,0 (8,0; 20,0)	12,0 (7,0; 20,0)	15,0 (12,5; 45,0)	15,0 (8,5; 18,5)	0,427
Ліжко-дні	27,0 (21,0; 35,0)	30,0 (19,0; 40,0)	19,5 ** (5,5; 27,0)	39,0 ** (27,5; 45,5)	0,023

Примітки: Показники представлені у вигляді Me (25%; 75%); p_{Kw-H} – рівень статистичної значущості відмінностей показників між 4-мя групами в цілому (за критерієм Крускала-Уолліса); * – $p < 0,001$ (** – $p = 0,013$) між відповідними групами (за критерієм Данна)

З них 60,2 % (n=59) хлопчиків й 39,8 % (n=39) – дівчаток; у віковій категорії від 6 міс. до 18 років, медіана віку – 2,8 років (1,3; 4,7). Померли 14 хворих, що складало 14,3 % від кількості дітей з опіками тяжкого та вкрай тяжкого ступеню. З них хлопчики склали 57,1 % (n=8), дівчатка – 42,9 % (n=6), вік – 3,0 роки (1,9; 5,8).

Серед дітей Р1 групи (n=13) було 69,2 % (n=9) хлопчиків й 30,8 % (n=4) дівчаток віком від 6 міс. (0,5 років) до 11 міс. (0,92 роки), з медіаною – 9 міс. (8,0; 10,0) або 0,75 років (0,67; 0,83).

У Р2 групі (n=61) хлопчики склали 55,7 % (n=34), а дівчатка – 44,3 % (n=27) віком від 1 до 4,7 років, середній вік – 2,5 років (1,6; 3,0).

Р3 групу склали 12 дітей віком від 5 до 11 років, середній вік – 8,0 (5,8; 9,0) років, з яких хлопчики склали 58,3 % (n=7), дівчатка – 41,7 % (n=5).

Серед дітей Р4 групи (n=12) було 75,0 % (n=9) хлопців й 25,0 % (n=3) дівчат віком від 12 до 17 років, з медіаною – 14,5 років (13,5; 15,5).

Слід відзначити, що виділені за віковими характеристиками групи дітей з термічною травмою були статистично зіставними ($p > 0,05$) за статтю пацієнтів ($p = 0,559$), а також за показниками ЗПО ($p = 0,333$), ПГО ($p = 0,427$) та ІТУ ($p = 0,698$).

При проспективному дослідженні у період з 2018 по 2021 рр. проліковано 90 дітей з термічною травмою віком від 6 місяців до 18 років, з яких 75 дітей відповідали критеріям включення в дослідження.

Визначено, що діти віком від 1 до 5 років з опіковим шоком різного ступеня тяжкості склали 84,0% (n= 63), інші 16,0% (n= 12) складали діти до 1 року та старше 5 років, тому в дослідження було стратифіковано хворих віком від 1 до 5 років (n= 63), які в залежності від тяжкості ОТ були поділені на 3 групи.

У пацієнтів П1 групи (n=29) ІТУ склав 21,0 од. (18,0; 24,0), що відповідало опіковому шоку легкого ступеня тяжкості. При цьому, загальна площа опіку склала 8,0 % (7,0; 10,0) загальної поверхні тіла (ЗПТ), площа

глибоких опіків – 0 % (0; 1) ЗПТ (табл. 2.4). Середній вік дітей групи П1 – 1,4 роки (1,1; 2,0), з них хлопчики склали 58,6 % (n=17), дівчатка – 41,4 % (n=12).

Таблиця 2.4.

Загальна характеристика дітей з опіковою хворобою вікової групи з 1 року до 5 років (за даними проспективного дослідження), Me (25%; 75%)

Показник	П1 група (n=29)	П2 група (n=20)	П3 група (n=14)	Міжгрупові відмінності (p)
ІТУ, од.	21,0 (18,0; 24,0)	34,0 (32,0; 37,0)	69,5 (62,5; 82,5)	$p_{KW-H} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ЗПО, %	8,0 (7,0; 10,0)	12,0 (10,0; 15,0)	25,0 (18,0; 27,0)	$p_{KW-H} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{1-3} < 0,001$
ПГО, %	0 (0; 1,0)	0 (0; 3,5)	15,0 (3,0; 20,0)	$p_{KW-H} = 0,003$ $p_{1-2} = 1,0$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$
Ліжко-дні	11,0 (8,0; 16,0)	17,0 (11,0; 22,0)	16,5 (10,0; 31,0)	$p_{KW-H} = 0,212$ $p_{1-2} = 0,379$ $p_{2-3} = 0,834$ $p_{1-3} = 0,516$

Примітки: Показники представлені у вигляді Me (25%; 75%); p_{KW-H} – рівень статистичної значущості відмінностей показників між 3-ма групами в цілому (за критерієм Крускала-Уолліса); p – рівень статистичної значущості відмінностей показників між відповідними групами (за критерієм Данна).

До П2 групи увійшли діти (n=20) з опіковим шоком середнього ступеня тяжкості, ІТУ склав 34,0 од. (32,0; 37,0). Середній вік дітей склав 1,4 роки (1,1; 3,6), хлопчики склали 55,0 % (n=11), дівчатка – 45,0 % (n=9). Загальна площа опіку склала 12,0 % (10,0; 15,0) ЗПТ, площа глибоких опіків – 0 % (0; 3,5) ЗПТ.

ПЗ групу склали 14 дітей віком 1,5 роки (1,0; 4,5), з опіковим шоком тяжкого та вкрай тяжкого ступеню тяжкості, коли ІТУ склав 69,5 од. (62,5; 82,5). При цьому ЗПО склали 25,0 % (18,0; 27,0) ЗПТ, площа глибоких опіків – 15,0 % (3,0; 20,0) ЗПТ. За статтю хлопчики склали 71,4 % (n=10), дівчатка – 28,6 % (n=4).

Таким чином, пацієнти проспективних груп дослідження П1, П2 і ПЗ були статистично зіставними ($p > 0,05$) за статтю ($p = 0,609$) і віком дітей ($p = 0,976$), але вірогідно відрізнялися за ІТУ ($p < 0,001$), ЗПО ($p < 0,001$) і ПГО ($p = 0,003$).

2.1.3. Стандарт лікування гострого періоду опікової хвороби.

Діагностика та лікування хворих всіх груп дослідження при госпіталізації проводили згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги постраждалим із термічними опіками (Наказ МОЗ України № 691 від 07.11.2007 р., № 838 від 30.09.2013 р.) [191, 192].

Всі постраждалі з опіковою травмою знаходились на ліжку-сітці при оптимальному температурному режимі (34-36°C), також всім хворим проводили моніторинг і погодинну оцінку основних показників вітальних функцій та їх корекцію.

Лікування інгаляційного ураження легень та дихальної недостатності. Проводилась оцінка порушення дихальних шляхів, оксигенації та вентиляції легень. Наявність сажи на лиці, в верхніх дихальних шляхах, в ротовій порожнині, обпалене волосся, вії, брові, тривале знаходження в задимлених приміщеннях, опіки лица та циркулярні опіки шиї вказували на опіки дихальних шляхів різного ступіню тяжкості та потребували заходів спрямованих на відновлення дихальних шляхів. Симптомами дихальної недостатності вважались осиплість голосу, слинотеча, візінг та стридор.

Усім хворим з опіковим шоком проводилася інсуфляція зволоженого кисню. Хворим з легким ураженням дихальних шляхів, які не потребували інтубації проводилась інгаляційна терапія з Сальбутамолом чи Епінефріном.

Показниками для інтубації трахеї та переводу хворого на штучну вентиляцію легень були:

- опіки 3 ступеню з площею ураження більше 40%;
- глибокі опіки обличчя та шкіри з загрозою розвитку набряку м'яких тканин та асфіксії;
- відсутність свідомості;
- розвиток дихальної недостатності.

Штучна вентиляція проводилася за допомогою апарату штучної вентиляції HAMILTON, вибір режиму та параметрів вентиляції для кожного хворого проводився індивідуально та регулювався згідно з лабораторними показниками.

Лікування отруєння угарним газом проводилось за допомогою інсуфляції 100% зволоженого кисню під контролем лабораторних показників до повного зниження рівня карбоксигемоглобіну.

Лікування отруєння ціанідами проводилось введенням гідроксікобаламіна в дозі 70 мг/кг чи тіосульфата натрію для дорослих в дозі до 15 г/сут до повної елімінації токсину [193].

Для хворих з тяжкими опіками дихальних шляхів проводилась бронхоскопія з бронхіальним лаважем розчинами з ацетилцистеїном чи антибактеріальними препаратами.

Рідинна ресуситація. Корекцію гіповолемії в першу та другу добу інтенсивної терапії опікового шоку починали з внутрішньовенної інфузії електролітних розчинів (розчину Рингера, Трисоль, Рингера-лактату). Розрахунок необхідного об'єму рідини визначали за формулою Паркланда-3,0 мл x масу (кг) x %·ЗПО опіку в перші 24 год з врахуванням патологічних втрат у дітей [194].

В перші 8 годин вводили 50% необхідного об'єму, в подальшому зі швидкістю 25% розрахованого об'єму кожні 8 годин. Добовий об'єм інфузії у другі 24 години після опіку зменшували на $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ від об'єму першої доби.

До розчинів електролітів додавалися, донорський сироватковий альбумін 5% розчин не раніше ніж через 12 годин після ураження та свіжозаморожена плазма.

За даними Nunnally M.E., Patel A. (2019), надлишок інфузії негативно впливає на фізіологію серця та нирок. Під час ресусцитації, коли кровообіг пацієнта більше не реагує на рідину, небезпека переважає користь. Кардіоміоцити надмірно розтягуються, що призводить до погіршення роботи міокарда. набряк легень впливає на оксигенацію артерій, а інтерстиціальний набряк погіршує оксигенацію клітин [195]. Тому, контроль об'єму інфузії та ентерального введення проводився з погодинною переоцінкою за рахунок темпу погодинного діурезу, реакції хворого на об'ємну ресусцитацію (показники гемодинаміки, перенавантаження), під контролем показників електролітів та КЩС, лактату крові та газового складу крові. На об'єм ентерального введення, що вводився, впливало наявність остаточного об'єму шлункового вмісту, переносимість ентерального введення рідини з наступним початком трофічного ЕХ та можливість переходу на харчування збалансованими сумішами.

В подальшому об'єм інфузії коригувався в залежності від показників перфузії, ЦВТ, АТ, об'єму патологічних втрат рідини з блюванням чи діареєю, температури тіла, сатурації, а також погодинного діурезу, який у дітей повинен складати не менш ніж 1-2 мл/кг/годину у дітей з вагою менше 30 кг, та 1 мл/кг/год для дітей чия вага більше 30 кг, згідно з Clinical Practice Guidelines: Burn Patient Management [196]. Якщо діурез <1 мл/кг/год утримувався протягом 1-2 год об'єм інфузійної рідини збільшували на $\frac{1}{3}$ поточного. Якщо швидкість діурезу утримувалася >1 мл/кг/год, тоді об'єм інфузії знижувався на $\frac{1}{3}$ поточного.

Лікування опікових ран. Лікування опікових ран починали після стабілізації стану пацієнтів та включали очищення ранової поверхні, обробку опікової рани антисептичними засобами та закриття ран пов'язками з використанням антимікробних місцевих засобів. Процедура зміни пов'язок виконувалась кожен день. За необхідності проводилася декомпресійна неротомія в перші 12 годин після отримання травми та некрофасциотомія, для попередження синдрому здавлення м'яких тканин, судин та нервових волокон навколо опікового струпу.

Основними методами хірургічного лікування були некректомія, що проводилася в ранні строки опікової хвороби (до 3-ї доби), етапна некректомія, аутодермопластика та ксенопластика опікових ран.

Знеболення. Менеджмент знеболення проводився з урахуванням тяжкості опікового ураження, стану хворого та оцінки інтенсивності болю. Так, хворим з опіками легкого ступеню тяжкості з проявами легкого опікового шоку проводилось знеболення з використанням ненаркотичних анальгетиків, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – ібупрофен 10 мг/кг або парацетамол 15 мг/кг.

З метою знеболення хворих, що отримали тяжку ОТ в гострому періоді ОХ та при виконанні недовготривалих хірургічних маніпуляцій використовувались агоністи опіоїдних рецепторів промедол в дозуванні 0,003-0,01г або 0,1 мг/рік життя для дітей та кетамін в дозі 0,5-1,0 мг/кг. В якості премедикації при довготривалих хірургічних втручаннях використовували бензодіазепіни (сибазон в дозі від 500 мкг до 10 мг для дітей та дорослих), холіноміметики атропін в дозі 0,1-0,6 мг в залежності від віку хворого. Для індукції в наркоз використовували тіопентал натрію 3-5 мг/кг чи пропофол 2-2,5 мг/кг. Основним препаратом знеболення інтраопераційно використовували фентаніл 0,5-1,0 мкг/кг.

Профілактика ускладнень. В гострому періоді ОХ з метою профілактики тромбоутворень призначали гепарин 100 од/кг внутрішньовенно болісно у дітей з легким опіковим шоком, 200 Од/кг – при

шоці середньої ступені тяжкості та 300 Од/кг – при тяжкому та вкрай тяжкому опіковому шоці.

У випадку вкрай тяжкої опікової травми використовувались глюкокортикоїди преднізолон в розрахунку 3-8 мг/кг/добу.

Хворим з гіперглікемією ≥ 10 ммоль/л проводили інфузію інсуліну, початкова доза складала 0,5 – 1 Од (для дітей до 6 років) з контрольним вимірюванням глікемії через годину. При незмінній динаміки глікемії дозу інсуліну підвищували на 50%, якщо глікемія наростала, то дозу збільшували на 100%.

Якщо рівень глікемії становив < 4 ммоль/л інфузію призупиняли та болюсно внутрішньовенно вводили 10 % розчин глюкози з розрахунку 3,0 мл/кг з подальшим контролем глікемії кожну годину.

З метою профілактики стресових виразок та, як наслідок, шлунково-кишкової кровотечі призначалися інгібітори протонної помпи омепразол. Діти з вагою 10-20 кг отримували 10 мг омепразолу 1 раз на добу, діти з масою більше 20 кг отримували 20 мг омепразолу на добу. Профілактика транслокації кишкової флори також включала призначення препаратів до складу яких входили пре- та пробіотики.

Антибіотикотерапія. З метою профілактики виникнення та генералізації інфекції використовували емпіричну антибіотикотерапію. Хворим з легким та середнім опіковим шоком використовували монотерапію цефалоспорінами чи комбінацію двох антибактеріальних препаратів широкого спектру дії, де-ескалаційну антибіотикотерапію карбопенемами призначали хворим з тяжкими та вкрай тяжкими опіками.

Гастропротекція та нутрітивна підтримка. Хворим з тяжкими та вкрай тяжкими опіками встановлювали назогастральний зонд для евакуації застійного шлункового вмісту, декомпресії шлунку, попередження кишкової непрохідності та забезпечення адекватної нутрітивної підтримки шляхом ентерального харчування. Для нутрітивної підтримки використовувались збалансовані суміші для ентерального харчування, які відповідали віковим

потребам дитини, початкова швидкість подачі суміші складала 20 мл/год на добу з подальшим досягненням цільового калоражу з розрахунку 25-30 ккал/кг та 1,5 – 2,0 г/кг білку на добу (максимум до 3,0 г/кг). Контроль залишкового об'єму в шлунку проводився кожні 4 години.

Введення Метоклопраміду в дозі 5-20 мг/кг/добу в залежності від віку хворих полегшувало пасаж суміші по шлунково-кишковому тракту та запобігало розвитку атонії кишківника та блюванню.

Лікування септичних ускладнень. Лікування сепсису проводилася згідно з міжнародними рекомендації щодо лікування септичного шоку та пов'язаної із сепсисом дисфункції органів у дітей [197] з урахуванням вікових особливостей вітальних показників пацієнтів. При розвитку ускладнень спирались на наказ МОЗ № 437 від 31.08.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги при невідкладних станах у дітей на шпитальному і до шпитальному етапах». При погіршенні стану хворого та підозрою на розвиток сепсису або септичного шоку проводився негайний перегляд інфузійної терапії з розрахунку 30 мл/кг збалансованих розчинів кристалоїдів (рингер лактат, розчин Рингера, трисоль) та розчину альбуміну 5 % 1-2 мл/кг чи разова доза 100 мл.

Проводилась оцінка та корекція антибактеріальної терапії по ескалаційній схемі чи з додаванням протигрибкових препаратів.

Підтримка гемодинаміки проводилась шляхом безперервної інфузії Адреналіну 0,1 мкг/кг/хв та/або Добутаміну 2,5-10 мкг/кг/хв за допомогою інфузомату під контролем СерАТ.

Також продовжувалося введення розчину гепаріну. Хворих у яких спостерігався розвиток гострої дихальної недостатності переводили на ШВЛ, перевагу віддавали режимама з контролем за тиском (РС) або за об'ємом (VC). Для корекції гемостатичних порушень проводилась інфузія СЗП (свіжозамороженої плазми) з розрахунку 15 мл/кг. Хворим з розвитком шлунково-кишкової кровотечі інтенсивну терапію проводили за алгоритмом

лікування геморагічного шоку. Трансфузію еритроцитів проводили при рівні гемоглобіну 70 г/л.

Проводили контроль глікемії та при гіперглікемії >10 ммоль/л відновлювали інфузію інсуліну по вище зазначеній схемі.

Хворим з тяжкою метаболічною ацидемією ($\text{pH} \leq 7,15$, $\text{BE} > 5$ ммоль/л) в терапію включали внутрішньовенну інфузію бікарбонату натрію (ммоль) з розрахунку: $4,2\% \text{ NaHCO}_3$ (мл) = $(\text{HCO}_3 \text{ бажаний} - \text{HCO}_3 \text{ пацієнта}) \times \text{MT} \times \text{K}_{\text{пкр}}$ (коефіцієнт позаклітинної рідини). Половину розрахованої кількості вводили одразу та після контрольного аналізу крові на газів – вводили решту.

2.2. Методи дослідження та обґрунтування їх використання

2.2.1. Клінічні та лабораторні методи оцінки тяжкообпечених.

Динамічне спостереження та корекцію функціонального стану важких пацієнтів проводили у відділенні анестезіології з ліжками інтенсивної терапії (ВАІТ).

Цілодобово проводили спостереження за вітальними функціями: частотою серцевих скорочень (ЧСС скор/хв), частотою дихання (ЧД за хв), артеріальним тиском (АТ, мм.рт.ст.), центральним венозним тиском (ЦВТ, см.вод.ст.), сатурацією ($\text{SPO}_2\%$), температурою тіла ($^{\circ}\text{C}$), погодинним діурезом (мл/год), частотою випорожнень, зворотним викидом шлункового вмісту по зонду (мл/год), патологічними втратами (блювота, діарея), оцінювали неврологічний статус і рівень свідомості за допомогою модифікованої шкали ком Глазго для немовлят та дітей (Додаток В).

Частота забору та оцінки клініко-лабораторних показників залежала від тяжкості опікової хвороби, але не менш ніж кожні 12 годин та включала такі показники як: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (рівень загального білка, сечовина та креатинін сироватки крові, білірубін сироватки прямий та непрямий, АЛТ, АСТ), рівень глюкози крові, електроліти сироватки (Na^+ , K^+ , Cl^-); показники кислотно-лужного балансу крові та газів

крові. Стан системи гомеостазу проводився за показниками коагулограми. Аналізували показники загального аналізу сечі та аналіз калу на приховану кров.

Оцінку вищевказаних клініко-лабораторних показників проводили на базі клініко-діагностичної лабораторії КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР.

Скринінг динаміки маркерів сепсису проводили на всіх етапах ОХ, що дозволило регулювати показники запалення та катаболізму. В дослідженні визначалася динаміка рівнів С-реактивного протеїну (СРП), прокальцитоніну (ПКТ) та лактату сироватки крові дітей з різною тяжкістю опікової хвороби на базі клініко-діагностичної лабораторії ТОВ «Медичний центр «Медікап» (м. Одеса). Всі дослідження проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі Beckman Coulter AU (США).

Для дослідження кров хворих в кількості 5 мл, відбирали до пробірок з діоксином кремнію, перемішували та транспортували до лабораторії.

Рівень СРП, як показника тяжкості системного запалення, визначали автоматизованим імунотурбідиметричним методом з використанням реагентів Beckman Coulter серії UA. С-реактивний протеїн сироватки викликає аглютинацію частинок латексу вкритих антитілами до людського С-реактивного протеїну. Аглютинація латексних частин пропорціональна концентрації С-реактивного протеїну та вимірюється турбометрично з використанням світлофільтру на 536 нм.

Рівень прокальцитоніну (ПКТ), визначали автоматизованим імунотурбідиметричним методом з використанням реагентів DIAZYME. Визначення рівню ПКТ в сироватці крові заснований на реакції за типом антиген-антитіло, та базується на аглютинації частинок латексу вкритих антитілами до людського ПКТ. Аглютинація латексних частин пропорціональна концентрації ПКТ та вимірюється турбометрично з використанням світлофільтру на 536 нм.

Рівень лактату визначався як маркер тканинної гіперперфузії за допомогою ферментативного тесту Beckman Coulter серії UA, який базується на каталітичній дії ферментів лактат оксидази та пероксидази.

Лактатоксидаза каталізує окислення молочної кислоти в піруват та перекис водню. Потім пероксидаза каталізує реакцію перекису водню з донором водню в присутності 4-амінофеназона з утворенням барвника. Інтенсивність кольору вимірюється при 550 нм, та пропорційна концентрації лактату в зразку.

Діагностика сепсису проводилася згідно з гайдлайн Sepsis-3, з урахуванням вікових особливостей вітальних показників пацієнтів [198]. Враховуючи, що вік хворих в нашому дослідженні був в межах 6 місяців-6 років, то оцінка за шкалою SOFA та qSOFA недоцільна, тому для оцінки ризику розвитку СПОН й смертності внаслідок сепсису використовували шкалу оцінки Pelod-2 (Pediatric logistic organ dysfunction-2). Критерії шкали Pelod-2 наведені в табл. 2.4.

2.2.2. Дослідження поліморфізму генів TLR-2 та TLR-4 в букальному зіскрібку у пацієнтів з опіковою хворобою. Інтенсивність та тяжкість системної запальної реакції на опікову травму різного ступеню тяжкості залежить від імунної відповіді. Вроджена імунна система відіграє важливу роль у розвитку сепсису за рахунок TLR (Toll-like receptor) які беруть участь в розпізнанні та відповіді на запалення викликане Гр⁺ та Гр- патогенами. Тому для оцінки порушення імунної відповіді на опікову травму та ймовірних наслідків розвитку септичних ускладнень проводили дослідження поліморфізму генів TLR-2 та TLR-4 на базі товариства з обмеженою відповідальністю «ДЖІ-ЛАБ» м. Одеса .

Дослідження поліморфізму генів TLR-2 та TLR-4 проводилося в декілька етапів:

1. Взяття матеріалу: проводилось натще, шляхом букального зіскрібку зі слизової оболонки правої та лівої щоки ватним аплікатором.

2. Виділення ДНК: з букального епітелію проводилося 5% розчином Chelex. В окрему пробірку відбиралося 200 мкл 5% розчину Chelex куди розміщувався аплікатор з біоматеріалом та інкубувалося на термошейкері за температурою 60°C впродовж 30 хвилин, а потім за температурою 95°C – 30 хвилин. Охолоджену пробірку центрифугували 2 хвилини на 12 тис. обертів за хвилину. Відібрану надосадову рідину, переносили до нової пробірки та визначали концентрацію ДНК на спектрофотометрі Implen. Після цього, проводили розведення рідини стерильною дистильованою водою до концентрації 60-70 мг/мкл. Отриманий розчин перемішується центрифугою Vortex.

3. Виділення ДНК з клітин епітелію: проводилося шляхом ПЛР реакції на ампліфікаторі Терцик ТП-4 ПЦР01, виробництва «ДНК-технологія». Для підготовки реакційної суміші пробірки для ПЛР поміщали на льодову баню та додавали дистильовану воду деіонізовану, ДНК-матрицю, 0.5mM dNTP суміші, праймери прямий та зворотній, 10X Taq буфер, 25mM MgCl₂, Taq ДНК-полімераза (виробництво «Сінтол»). М'яко перемішували зразок і коротко відцентрифугували для збору всіх крапель зі стін пробірки. Зразок покривали мінеральним маслом (три чверті обсягу зразка) та поміщали в ампліфікатор для виконання ПЛР.

Програма ПЛР реакції:

- для TLR-2: 95°C – 5 хвилин, 95°C – 15 хвилин, 65°C – 30 сек, 72°C – 40 сек.

- для TLR-4: 95°C – 5 хвилин, 95°C – 15 хвилин, 60°C – 30 сек, 72°C – 40 сек.

4. Рестрикція:

Після завершення програми ампліфікації зразки підлягали рестрикції ферментами: для TLR-2 фермент MSP1, для TLR-4 фермент HINF1.

3.1. Електрофорез:

Поділ продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2% агарозному гелі, приготованому на одноразовому трис-боратному буфері

(1xTBE). Маркер молекулярної ваги- ДНК pUC19: MspI. Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували у прохідному ультрафіолетовому світлі. До отримання кінцевих продуктів. При нормі TLR-2 довжина фрагменту 129 bp, при мутації фрагмент в результаті рестрикції розрізається на 2 фрагменти довжиною 104 та 25 bp.

При нормі TLR-4 фрагмент в результаті рестрикції розрізається на 2 фрагменти довжиною 98 та 26 bp, при мутації фрагмент в результаті рестрикції не розрізається, а його довжина складає 124 bp.

Дослідження виконувались на базі випробувальної лабораторії ТОВ «ДЖІ-ЛАБ», м. Одеса (акредитація ДСТУ EN ISO 15189:2015).

2.2.3. Статистичні методи обробки результатів дослідження.

Статистичну обробку і аналіз отриманих даних проводили з використанням методів описової і аналітичної статистики [199]. Для кількісних даних гіпотезу про нормальний закон розподілу випадкової величини перевіряли за критеріями Шапіро-Уїлка (при $n < 50$) або Колмогорова-Смирнова з поправкою Лілієфорса (при $n \geq 50$).

Отримані кількісні дані, що мали нормальний розподіл, об'єднувались у варіаційні рядки та проводився розрахунок: середніх арифметичних (M), стандартних похибок середнього ($\pm m$) та меж 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). У випадку відхилення гіпотези про нормальний розподіл кількісні дані описувались за допомогою медіани (Me) й нижнього та верхнього кватилей (25%; 75% персентилі). Категоріальні дані описувались із зазначенням абсолютних значень та процентних часток.

Для порівняння статистичних характеристик центральної тенденції у нормально розподілених незалежних вибірках використовувався t-критерій Стьюдента, у випадку відсутності ознак нормального розподілу даних або у малих вибірках – U-критерій Манна-Уїтні; для залежних вибірок використовували критерій Вілкоксона (W). Множинне порівняння показників у 3-4-х групах ретроспективного і проспективного дослідження проводили

за непараметричним дисперсійним аналізом Крускала – Уолліса (KW-H) з подальшим використанням апостеріорного критерію Данна. Порівняння категоріальних даних проводили за допомогою критерію χ^2 Пірсона або двостороннього точного критерію Фішера (ТКФ).

Для оцінки взаємозв'язку між ознаками проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s) та коефіцієнтів канонічної кореляції (R_c , r_c), а також лінійний регресійний аналіз з розрахунком коефіцієнтів регресії. Для якісної оцінки сили зв'язку між досліджуваними ознаками використовувалася шкала Чеддока : при $0,1 \leq |r| < 0,3$ – слабкий зв'язок, при $0,3 \leq |r| < 0,5$ – помірний, при $0,5 \leq |r| < 0,7$ – помітний, при $0,7 \leq |r| < 0,9$ – сильний, при $|r| \geq 0,9$ – дуже сильний зв'язок [200].

Визначення предикторів опікової травми (вік, стать, етіологічний фактор), розвитку септичних ускладнень, СПОН та летального наслідку у пацієнтів з опіковою хворобою проводили за допомогою ROC-аналізу з розрахунком площі під ROC-кривою з похибкою ($AUC \pm SE$) і 95% довірчим інтервалом (ДІ), визначенням точки відсікання та стандартних операційних характеристик (чутливість, специфічність); уніваріантного і мультіваріантного логістичного регресійного аналізу з розрахунком показників відношення шансів (ВШ) з 95% ДІ. Діагностичну (прогностичну) здатність показника оцінювали за величиною площі під ROC-кривою за такою шкалою : 0,9 – 1,0 – відмінна, 0,8 – 0,9 – дуже добра, 0,7 – 0,8 – добра, 0,6 – 0,7 – середня, 0,5 – 0,6 – незадовільна; значення 0,5 вказує на непридатність методу [201].

Обчислення вагових прогностичних коефіцієнтів (ПК) для кожного предиктора проводили за допомогою методики Вальда, заснованої на теорії Байєса, з розрахунком інформаційної міри Кульбака (I).

Результати перевірки нульових гіпотез для усіх видів аналізу вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Статистичну обробку і аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакетів програм STATISTICA v.6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA), StatTech v. 2.5.9 (розробник - ТОВ "Статтех", номер реєстрації 2020615715, дата реєстрації 29.05.2020) та пакету MedCalc Statistical Software trial v.20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium), який є у відкритому доступі на сайті <https://www.medcalc.org>; 2023.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ РОЗВИТКУ СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА ЛЕТАЛЬНОСТІ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ІЗ ТЯЖКИМИ ОПІКАМИ (ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ)

Аналіз 98 історій хвороб пацієнтів з опіковою травмою ретроспективного дослідження був спрямований на визначення факторів ризику, які ймовірно впливали на розвиток гнійно-септичних ускладнень та летальності, оцінки їх прогностичної цінності, та проводився з урахуванням віку, статі, етіологічного чинника опікової травми, тяжкості ураження, супутньої патології, термінів розвитку ускладнень, СПОН та хірургічного лікування ран.

3.1. Дослідження та порівняння загальних чинників, що впливають на перебіг опікової хвороби у дітей різних вікових груп з тяжкою термічною травмою

Встановлено, що провідним етіологічним чинником опікової травми у дітей був окріп – 70,4 % (n=69) випадків. Опіки відкритим полум'ям (при пожежі, загоранні тощо) склали 15,2 % (n=15), полум'ям вольтової (електричної) дуги – 10,2 % (n=10), гарячею їжею – 2,0 % (n=2), паром – 1,0 % (n=1).

При оцінці залежності етіологічного чинника опіку від віку дітей було виявлено, що вікова категорія дітей до 5 років була більш вразливою до опіків окріпом ($r_s = -0,541$, $p < 0,001$) – 83,8 % дітей до 5 років проти 50,0 % дітей віком від 5 до 11 років ($p = 0,008$) і 8,3 % старше 12 років ($p < 0,001$) (табл. 3.1).

У половини дітей віком від 5 до 11 років (50,0 %) ОТ була спричинена

окріпом, в інших – дією відкритого полум'я (25,0 %) та полум'я вольтової дуги (25,0 %). Дія останнього була переважною причиною ОТ у дітей 12 років і старше – 58,3 %, що вірогідно перевищувало такий показник в групі дітей до 5 років (0 %, $p < 0,001$) та віком від 5 до 11 років (25,0 %, $p = 0,002$). При порівнянні зв'язку отримання травми полум'ям, гарячою їжею чи паром від віку постраждалих нам не вдалося виявити значущих відмінностей ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1

Розподіл етіологічних чинників опікової травми у пацієнтів ретроспективної групи за віковими категоріями

Етіологічний чинник	Вікові категорії дітей, n (%)				Міжгрупові відмінності (p) *	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s, p)
	6 міс. до 1 року (n=13)	1- 5 років (n=61)	від 5 до 11 років (n=12)	12 років і старше (n=12)		
Окріп, n (%)	11 (83,8)	51 (83,6)	6 (50,0)	1 (8,3)	<0,001	$r_s = -0,541$; $p < 0,001$
Полум'я, n (%)	2(15,4)	7 (11,5)	3 (25,0)	3 (25,0)	0,316	$r_s = 0,152$; $p = 0,136$
Полум'я вольтової дуги, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (25,0)	7 58,3%)	<0,001	$r_s = 0,624$; $p < 0,001$
Пар, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	0,118	$r_s = 0,167$; $p = 0,10$
Гаряча їжа, n (%)	0 (0)	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0,718	$r_s = -0,081$; $p = 0,426$
Окріп + пар, n (%)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0,849	$r_s = -0,057$; $p = 0,575$

Примітка. * – відмінності між групами в цілому (за критерієм χ^2 Пірсона)

Аналіз зв'язку етіологічного чинника, який призвів до опікового ураження, та статтю пацієнтів показав, що опіки полум'ям вольтової дуги більш притаманні хлопцям аніж дівчаткам – 9 (15,3 %) проти 1 (2,6 %) випадків ($p = 0,042$) (табл. 3.2). Водночас, ОТ відкритим полум'ям дещо частіше отримували дівчатка – 9 (23,1 %) проти 6 (10,2 %) випадків ($p = 0,082$).

Таблиця 3.2

**Спектр етіологічних чинників опікової травми у пацієнтів
ретроспективної групи різної статі, n (%)**

Етіологічний чинник	Стать		Міжгрупові відмінності (p)
	Хлопці (n=59)	Дівчатка (n=39)	
Полум'я	6 (10,2)	9 (23,1)	0,082
Окріп	41 (69,5)	28 (71,8)	0,807
Гаряча їжа	1 (1,7)	1 (2,6)	1,00*
Полум'я вольтової дуги	9 (15,2)	1 (2,6)	0,048*
Окріп + пар	2 (3,4)	0 (0)	1,00*

Примітка. * – за точним критерієм Фішера (ТКФ), в інших випадках – за критерієм χ^2 Пірсона.

Оцінюючи взаємозв'язок етіологічного чинника з віком дітей з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ за допомогою ROC-аналізу було отримано наступні результати (табл. 3.3). Встановлено, що критичним значенням, коли зберігається високий ризик опіків окріпом у дітей, є вік $\leq 4,1$ років, а для опіків полум'ям вольтової дуги критичним є вік 8 років і старше ($p < 0,001$).

Сепсис діагностовано у 70 (71,4%) дітей ретроспективної групи, в тому числі у 39 із 59 хлопчиків (66,1 %) та у 31 із 39 дівчаток (79,5 %) при $p = 0,151$.

При оцінці залежності розвитку сепсису від віку дітей ретроспективної групи з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ було виявлено, що незважаючи на високу вразливість вікової категорії дітей до 5 років (11,4 % хворих з

сепсисом складають діти від 6 міс. до 1 року та 60,0 % хворих від 1 до 5 років), частота розвитку сепсису зростала з віком пацієнтів – $rs = 0,178$; $p = 0,080$.

Таблиця 3.3.

Показники ROC-аналізу оцінки залежності етіологічного чинника ОТ від віку пацієнтів ретроспективної групи

Етіологічний чинник	Площа під ROC- кривою			ПЗ, роки	ЧТ/ СП (%)
	AUC±SE	95% ДІ	<i>p</i>		
Окроп	0,775±0,06	0,679 – 0,853	< 0,001	≤ 4,1	87,0/ 69,0
Полум'я	0,601±0,088	0,497 - 0,698	0,215	> 4,1	60,0/ 75,9
Полум'я вольтової дуги	0,960±0,019	0,899 – 0,989	<0,001	≥ 8,0	100,0/ 89,8
Гаряча їжа	0,599±0,095	0,495 – 0,697	0,297	< 2,8	100,0/ 51,0

Примітки: AUC ± SE – площа під ROC- кривою з похибкою; 95% ДІ – 95% довірчий інтервал для AUC); *p* – рівень прогностичної значущості AUC; ЧТ / СП – показники чутливості / специфічності; ПЗ – порогове значення для віку (точка відсікання)

Зокрема, сепсис діагностований у всіх дітей старше 12 років ($n = 12$). За результатами ROC-аналізу порогове значення віку дитини з високою ймовірністю розвитку сепсису становило більше 2,6 років. Площа під ROC-кривою склала $0,659 \pm 0,06$ з 95% ДІ: $0,557 - 0,752$ при $p = 0,008$. Чутливість та специфічність критерію – 60,0 % і 67,9 %, відповідно. За таких умов, ризик (шанси) розвитку сепсису при ОТ зростають у 3,17 разу порівняно з дітьми молодше за 2,7 років – відношення шансів ВШ=3,17; 95% ДІ (1,25 – 7,99), $p = 0,015$.

Аналіз розподілу етіологічних чинників опікової травми у дітей з діагностованим сепсисом показав, що провідним чинником ОТ у них був окроп – 45 (64,3 %) випадків (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Демографічні та етіологічні чинники, асоційовані з розвитком сепсису у пацієнтів ретроспективної групи з опіковою травмою, n (%)

Показник		Сепсис		Міжгрупові відмінності (p)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs, p)
		є (n=70)	ні (n=28)		
Стать	хлопці, n (%)	39 (55,7)	20 (71,4)	0,151	rs= 0,145; p = 0,154
	дівчатка, n (%)	31 (44,3)	8 (28,6)		
Вік, роки	від 6 міс. до 1 року	8 (11,4)	5 (17,9)	0,397	rs= 0,178; p = 0,080
	від 1 до 5 років	42 (60,0)	19 (67,8)	0,469	
	від 5 до 11 років	8 (11,4)	4 (14,3)	0,697	
	12 років і старше	12 (17,2)	0 (0)	0,017*	
Етіологічний чинник	окріп	45 (64,3)	24 (85,7)	0,036	rs= -0,212; p = 0,036
	полум'я будь-якої етіології, в т.ч.:	22 (31,4)	3 (10,7)	0,034	rs= 0,215; p = 0,034
	- відкрите полум'я	13 (18,6)	2 (7,1)	0,156	rs= 0,143; p = 0,159
	- полум'я вольтової дуги	9 (12,9)	1 (3,6)	0,170	rs= 0,139; p = 0,174
	пар	1 (1,4)	0 (0)	1,00*	rs= 0,064; p = 0,53
	гаряча їжа	2 (2,9)	0 (0)	1,00*	rs= 0,091; p = 0,371
	окріп + пар	0 (0)	1 (3,6)	0,286*	rs= -0,161; p = 0,114

Примітка. Міжгрупові відмінності оцінено за критерієм χ^2 Пірсона або ТКФ (*)

Опіки від відкритого полум'я спостерігалися у 13 (18,6 %) пацієнтів, від полум'я вольтової дуги – у 9 (12,9 %), ще у 3 випадках причиною ОТ були гаряча їжа та пар. Проте, на відміну від пацієнтів з септичними ускладненнями абсолютна більшість постраждалих дітей зі сприятливим перебігом ОХ була травмована саме окропом – 24 (85,7 %) випадки, що вірогідно перевищувало вищезазначений показник ($p = 0,036$).

Навпроти, майже у третини постраждалих з опіковим сепсисом причиною ОТ було полум'я будь-якої етіології (при пожежі, загоранні, від дії електричної дуги тощо), в той час як серед пацієнтів без септичних ускладнень таких випадків було втричі менше – 31,4 % ($n=22$) проти 10,7 % ($n=3$) при $p = 0,034$. Тобто ОТ полум'ям підвищує ризик розвитку сепсису в 3,82 рази – ВШ=3,82; 95% ДІ (1,04 – 14,01) при $p = 0,043$. За даними ROC-аналізу, прогностична цінність зазначеного критерію для визначення ймовірності розвитку сепсису у дітей відповідає середнім оцінкам – AUC= 0,604 ± 0,041 з 95% ДІ: 0,500 – 0,701 ($p = 0,011$), чутливість та специфічність критерію – 31,4 % і 89,3 %, відповідно.

Докладний аналіз факторів, що призвели до летальних наслідків ОХ у дітей ретроспективної групи виявив, що хворі з тяжкою та вкрай тяжкою ОХ, які виписані з одужанням склали 85,7% ($n=84$), а діти з тяжкою термічною травмою та опіковим сепсисом, що померли – 14,3% ($n=14$).

Аналіз вікової структури дітей з ОТ показав, що серед померлих пацієнтів було втричі більше дітей у віці від 5 до 11 років – 28,6 % ($n=4$) проти 9,5 % ($n=8$) при $p = 0,044$ (табл. 3.5). Це вказує на підвищений ризик летального наслідку ОХ серед дітей даної вікової категорії – ВШ= 3,80; 95 % ДІ (0,97 – 14,95).

Встановлено відсутність значущих відмінностей між хворими що виписані з одужанням та тими, що померли за гендерною ознакою та середнім віком дітей з ОХ (табл. 3.5). Серед пацієнтів що одужали було 60,7 % хлопчиків і 39,3 % дівчаток, середній вік – 2,7 років (1,3; 4,5).

Таблиця 3.5

Демографічні та етіологічні чинники, асоційовані з летальним наслідком опікової хвороби у пацієнтів ретроспективної групи, n (%)

Показник		Діти, що виписані з одужанням (n=84)	Діти, що померли (n=14)	Міжгрупові відмінності (p)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs, p)
Стать	хлопці, n (%)	51 (60,7)	8 (57,1)	0,80	rs= 0,026; p = 0,803
	дівчатка, n (%)	33 (39,3)	6 (42,9)		
Вік, роки	від 6 міс. до 1 року	11 (13,1)	2 (14,3)	0,903	rs= 0,012; p = 0,905
	від 1 до 5 років	54 (64,3)	7 (50,0)	0,307	rs= -0,103; p = 0,321
	від 5 до 11 років	8 (9,5)	4 (28,6)	0,044	rs= 0,203; p = 0,045
	12 років і старше	11 (13,1)	1 (7,1)	1,00*	rs= -0,064 ; p = 0,534
Етіологічний чинник	окріп	63 (75,0)	6 (42,9)	0,015	rs= -0,246; p = 0,014
	полум'я будь-якої етіології, в т.ч.:	18 (21,4)	7 (50,0)	0,023	rs= 0,229; p = 0,023
	- відкрите полум'я	11 (13,1)	4 (28,6)	0,136	rs= 0,15; p = 0,139
	- полум'я вольтової дуги	7 (8,3)	3 (21,4)	0,134	rs= 0,151; p = 0,137
	окріп + пар	1 (1,2)	0 (0)	1,00*	rs= -0,041; p = 0,685

Примітка. Міжгрупові відмінності оцінено за критерієм χ^2 Пірсона або ТКФ (*)

Серед померлих хлопчики склали 57,1 %, дівчатка – 42,9 % ($p = 0,80$ між підгрупами за критерієм χ^2), а медіанний вік пацієнтів склав 3,0 роки (1,9; 5,8) ($p = 0,355$ за U-критерієм).

Ведучим етіологічним чинником опікової травми у хворих виписаних з одужанням був окріп – 75,0 %, опік полум'ям склав 13,1 %, опіки полум'ям вольтової дуги – 8,3 % і по одному випадку (1,2 %) склали опіки паром, гарячею їжею та окропом з паром. Середній вік дітей з опіками окропом склав 2,5 років (1,2; 3,4), з опіками полум'ям – 4,7 років (1,9; 11,0), з опіками полум'ям вольтової дуги – 14,0 років (13,5; 15,0).

Ведучим етіологічним чинником ОТ у померлих пацієнтів також був окріп, проте, на відміну від хворих, що виписані з одужанням цей чинник зустрічався в 1,7 рази рідше – 42,9 % випадків проти 75,0 %, $p = 0,015$ (табл. 3.5).

Більш значущими чинниками ОТ, які асоціюються з несприятливим прогнозом ОХ у дітей, є ураження полум'ям будь-якої етіології – 50,0 % випадків ($n = 7$) у хворих, що померли проти 21,4 % ($n=18$) у хворих, що виписані з одужанням ($p = 0,023$). За даними ROC-аналізу, прогностична цінність цього показника для визначення ймовірності летального ісходу у дітей з ОТ відповідала середнім оцінкам – $AUC = 0,643 \pm 0,073$ з 95% ДІ: 0,540 – 0,737 при $p = 0,049$; чутливість – 50,0 %, специфічність – 78,6 %. Показник відношення шансів – $ВШ = 3,67$; 95% ДІ (1,14 – 11,82) при $p = 0,029$.

Серед хворих, що померли внаслідок тяжкої ОТ середній вік дітей з опіками окропом склав 2,6 (1,4; 3,0) років, дітей з опіком полум'ям – 3,2 (1,6; 4,9) років, дітей з опіками полум'ям вольтової дуги – 11,0 (9,5; 14,0) років.

Сепсис діагностовано у 56 (66,7 %) пацієнтів виписаних з одужанням та у 14 (100 %) померлих пацієнтів ($p = 0,025$ за критерієм ТКФ). Отже, наявність септичних ускладнень є предиктором несприятливого прогнозу для хворих з тяжкою ОТ: шанси смерті хворих збільшуються у 14,63 рази (95% ДІ (0,84 – 254,2)) при $p = 0,065$. Площа під ROC-кривою – $AUC = 0,667 \pm$

0,026 з 95% ДІ: 0,564 – 0,759 при $p < 0,001$; чутливість – 100 %, специфічність – 33,3 %.

За даними кореляційного аналізу у дітей ретроспективної групи значення ЗПО не впливало на розвиток сепсису ($r_s = 0,093$, $p = 0,436$), але вірогідно корелювало з розвитком СПОН ($r_s = 0,384$, $p < 0,001$) і летальністю дітей з ОТ ($r_s = 0,384$, $p < 0,001$), відповідно (табл. 3.6). ЗПО пацієнтів без СПОН і виписаних з одужанням складала 40,0 % (30,0; 50,0) загальної поверхні тіла (ЗПТ), що в 1,4 рази менше ЗПО померлих пацієнтів – 56,0 % (42,0; 80,0) ЗПТ ($p < 0,001$).

Ризик розвитку СПОН збільшувався при показниках ЗПО 42,0 % та більше : ВШ= 6,27; 95% ДІ (1,62 – 24,21) при $p = 0,008$. Прогностична цінність зазначеного критерію у передбаченні розвитку СПОН при опікових травмах у дітей відповідає добрим оцінкам (площа під ROC- кривою склала $0,765 \pm 0,078$ з 95% ДІ: 0,613 – 0,917), чутливість та специфічність склали 78,6 % та 63,1 %, відповідно (рис. 3.1А). Як видно з таблиці 3.6, найбільш вразливими групами до розвитку СПОН і летального ісходу були діти від 5 до 18 років з показниками ЗПО 80,0 (70,0; 83,0) % ЗПТ (коефіцієнт кореляції – $r_s = 0,603$; $p = 0,002$).

Середній рівень ПГО у хворих, що померли, в 3,3 рази перевищував показники ПГО хворих без СПОН, виписаних з одужанням, та становив 41,0 (25,0; 50,0) % ЗПО проти 12,5 (6,0; 15,0) % ЗПТ ($p < 0,001$).

Ризик розвитку СПОН і смерті хворих дітей з ОХ збільшувався при показниках ПГО понад 22,0 % : ВШ= 39,5; 95% ДІ (9,08 – 171,8) при $p < 0,001$. Прогностична цінність зазначеного критерію у передбаченні розвитку СПОН та летального наслідку при опікових травмах у дітей відповідає дуже добрим оцінкам (площа під ROC- кривою склала $0,842 \pm 0,074$ з 95% ДІ: 0,755 – 0,908), чутливість та специфічність склали 71,4 % та 94,0 %, відповідно (рис. 3.1Б).

Таблиця 3.6

Порівняльна характеристика показників площі та глибини ураження, асоційованих з розвитком сепсису, СПОН та летальністю, у дітей різних вікових груп ретроспективного дослідження

Група	Категорія	ЗПО, %		ПГО, %	
		Me (25%; 75%)	rs, <i>p</i>	Me (25%; 75%)	rs, <i>p</i>
Вся вибірка (n=98)	Сепсис: є	40,0 (30,0; 50,0)	rs= 0,093; <i>p</i> = 0,436	15,0 (10,0; 22,0)	rs= 0,507; <i>p</i> < 0,001
	ні	37,5 (32,5; 50,0)		7,5 (2,5; 10,0)	
Діти віком до 5 років (n=74)	Сепсис: є	40,0 (30,0; 45,0)	rs= -0,042; <i>p</i> = 0,725	15,0 (10,0; 20,0)	rs= 0,344; <i>p</i> = 0,010
	ні	40,0 (35,0; 50,0)		5,5 (1,5; 15,0)	
Діти віком від 5 до 18 років (n=24)	Сепсис: є	62,0 (30,0; 70,0)	rs= 0,349; <i>p</i> = 0,075	15,0 (12,0; 26,0)	rs= 0,295; <i>p</i> = 0,162
	ні	30,0 (20,5; 40,0)		12,5 (7,0; 15,0)	
Вся вибірка (n=98)	СПОН / смерть: так	56,0 (42,0; 80,0)	rs= 0,384; <i>p</i> < 0,001	41,0 (25,0; 50,0)	rs= 0,479; <i>p</i> < 0,001
	ні	40,0 (30,0; 50,0)		12,5 (6,0; 15,0)	
Діти віком до 5 років (n=74)	СПОН / смерть: так	45,0 (40,0; 50,0)	rs= 0,190; <i>p</i> = 0,105	33,0 (13,5; 42,0)	rs= 0,376; <i>p</i> = 0,005
	ні	40,0 (30,0; 45,0)		12,0 (6,0; 20,0)	
Діти віком від 5 до 18 років (n=24)	СПОН / смерть: так	80,0 (70,0; 83,0)	rs= 0,603; <i>p</i> = 0,002	50,0 (40,0; 60,0)	rs= 0,699; <i>p</i> < 0,001
	ні	40,0 (25,0; 65,0)		15,0 (5,0; 15,0)	

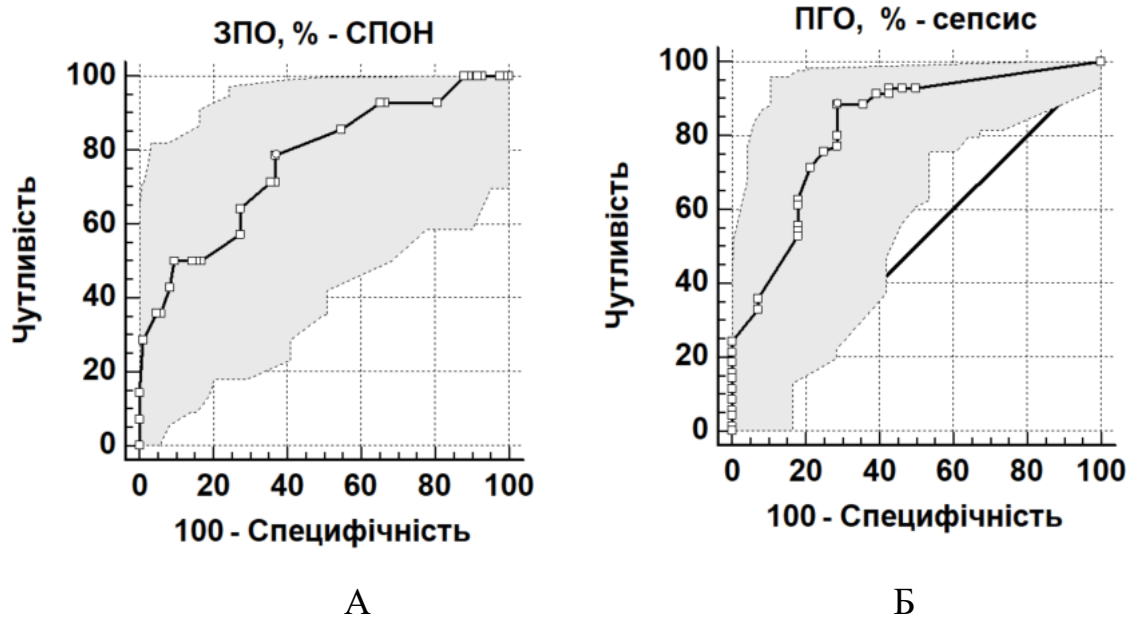


Рис. 3.1. ROC-криві залежності ймовірності розвитку СПОН від розміру ЗПО (А) та ймовірності розвитку сепсису від ПГО (Б)

Зв'язок між ПГО (%) та розвитком сепсису виявив статистично значущі відмінності ($r_s = 0,507$, $p < 0,001$) та згідно з даними ROC-аналізу, глибокі опіки понад 5 % ЗПТ у дітей визначено фактором ризику розвитку сепсису (площа під ROC-кривою склала $0,822 \pm 0,048$ з 95% ДІ: $0,732 - 0,892$, $p < 0,001$) (рис. 3.2). Чутливість критерію дорівнювала 88,6 %, специфічність – 71,4 %, показник ВШ= 19,37; 95% ДІ (6,44 – 58,32) при $p < 0,001$. При цьому виразнішим цей зв'язок був у дітей віком до 5 років ($r_s = 0,344$; $p = 0,010$), де медіанний рівень ПГО при сепсисі складав 15,0 (10,0; 20,0) % ЗПТ, тобто в 2,7 рази перевищував відповідне значення ПГО у дітей без септичних ускладнень ($p = 0,010$) (див. табл. 3.6).

Таким чином, в результаті аналізу отриманих даних було виявлено, що лише опіки полум'ям вольтової дуги корелювали зі статтю ($r_s = 0,205$, $p = 0,043$), та частіше зустрічалися у хлопчиків старше 8 років ($r_s = 0,624$, $p < 0,001$). Опіки окропом однаково часто зустрічалися у дітей різної статі ($p = 0,807$), корелювали з віком дитини до 5 років ($r_s = -0,541$, $p < 0,001$), що є наслідком збільшення пізнавальної та рухової активності дитини, але не слід

також виключати жорстокого поводження з дитиною чи нехтування батьківськими обов'язками. Тому необхідно розробляти алгоритм заходів, що спрямовані на попередження опікової травми у дітей різних вікових груп.

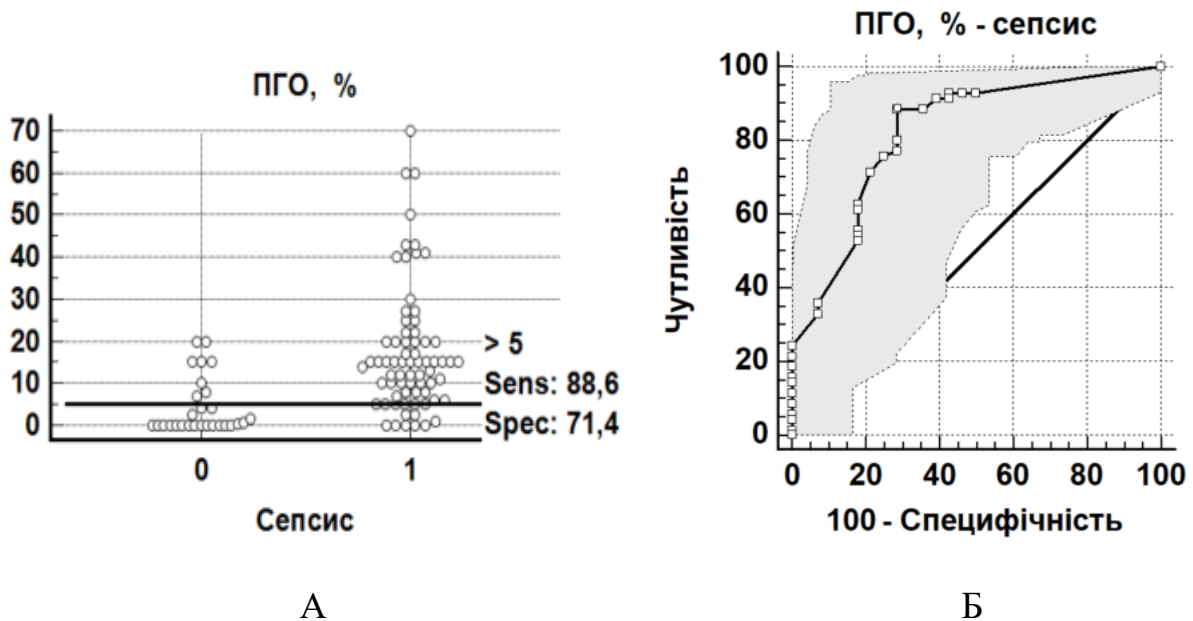


Рис. 3.2. Оптимальна точка відсікання (А) та ROC-крива (Б) залежності ймовірності розвитку СПОН та смерті хворих дітей від показників ПГО

Термічне ураження полум'ям будь-якої етіології у дітей вірогідно асоціювалось з високим ризиком септичних ускладнень ($rs = 0,215$, $p = 0,034$) та летальністю ($rs = 0,229$, $p = 0,023$). Опік полум'ям у дітей підвищує ризик розвитку сепсису в 3,82 рази ($p = 0,043$), прогностична цінність зазначеного критерію для визначення ймовірності розвитку сепсису у дітей характеризувалася високою специфічністю (89,3 %). Наявність ОДШ може бути причиною ускладнень, які призводять до запальних уражень дихальних шляхів.

Не встановлено значущих відмінностей за гендерною ознакою та середнім віком дітей з ОХ між підгрупами дітей з ОТ, які виписані з одужанням, до підгрупи дітей з опіковим сепсисом, що померли.

У дітей ретроспективної групи з опіковою хворобою, що померли, ЗПО та ПГО в 1,5 і 3,4 рази ($p < 0,001$), відповідно, перевищували такі показники

у дітей з ОХ, що вижили. При цьому, значення ЗПО не впливало на розвиток сепсису ($r_s = 0,093$, $p = 0,436$), але вірогідно корелювало з розвитком СПОН ($r_s = 0,384$, $p < 0,001$) і летальністю ($r_s = 0,384$, $p < 0,001$), відповідно.

Ризик розвитку СПОН збільшувався при показниках ЗПО $\geq 42,0\%$ ($p = 0,008$). Наявність глибоких опіків $> 5\%$ ЗПТ у дітей було фактором ризику розвитку сепсису ($p < 0,001$).

3.2. Аналіз ускладнень з боку систем та органів пов'язаних з опіковим сепсисом у дітей ретроспективної групи

Проведено аналіз термінів розвитку ускладнень та порівняння динаміки показників, які відображали розвиток органної дисфункції / недостатності. Оцінка розвитку ускладнень виконувалась за допомогою педіатричної шкали органних уражень, пов'язаних з розвитком сепсису.

Тяжкість опікової травми за ІТУ у дітей різних вікових груп ретроспективної групи наведена у табл. 3.7.

Зв'язок між тяжкістю опікової травми за ІТУ та розвитком СПОН з летальним кінцем виявив статистично значущі відмінності ($r_s = 0,452$, $p < 0,001$) та згідно з даними ROC- аналізу, тяжкість опікової травми за ІТУ > 126 од. у дітей визначено фактором ризику (площа під ROC- кривою склала $0,872 \pm 0,078$ з 95% ДІ: $0,790 - 0,931$, $p < 0,001$) (рис. 3.3). Чутливість критерію дорівнювала 85,7 %, специфічність – 90,5 %, показник ВШ= 57,0; 95% ДІ (10,79 – 301,2) при $p < 0,001$.

Порівняння показників ІТУ у вікових групах ретроспективного дослідження (P1, P2, P3, P4) не виявило суттєвих розбіжностей (див. табл. 2.2), але тяжкість опікової травми у дітей різних вікових груп вірогідно корелювала з розвитком СПОН та смертю. Так, у дітей молодше 5 років, що були виписані з одужанням, середній показник ІТУ складав 83,0 од. (70,0; 100,0), що в 2,2 рази було менше показників у померлих дітей – 182,0 од. (130,0; 210,0) при $p = 0,003$ ($r_s = 0,350$).

Таблиця 3.7.

Порівняльний аналіз тяжкості ОТ (за ІТУ, од.) в різних вікових групах дітей в залежності від результату ОХ

Група	Виписані з одужанням	Померлі	Міжгрупові відмінності (<i>p</i>)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (<i>rs, p</i>)
Вся вибірка (n=98)	83,0 (68,5; 102,0)	186,0 (142,0; 230,0)	< 0,001	rs= 0,452; <i>p</i> < 0,001
Діти віком до 5 років (n=74)	83,0 (70,0; 100,0)	182,0 (130,0; 210,0)	0,003	rs= 0,350; <i>p</i> = 0,002
Діти віком від 5 до 18 років (n=24)	83,0 (65,0; 135,0)	223,0 (170,0; 230,0)	0,002	rs= 0,660; <i>p</i> < 0,001

Примітка. Показники представлені у вигляді Me (25%; 75%); *p* – рівень статистичної значущості відмінностей показників між групами (за критерієм Манна-Уїтні)

В групі дітей старше 5 років, що були виписані з одужанням, середній показник ІТУ складав 83,0 од. (65,0; 135,0), що в 2,7 рази було менше показників у померлих дітей – 223,0 од. (170,0; 230,0) при *p* = 0,002 (*rs*= 0,660).

За даними кореляційного аналізу встановлено, що тяжкість опікової травми не залежала від віку чи статі дитини, але вірогідно асоціювалася зі збільшенням відсотку ЗПО (*rs* = 0,716, *p* < 0,001) і ПГО (*rs* = 0,607, *p* < 0,001).

Встановлено вірогідні асоціації тяжкості ОТ з розвитком ускладнень, що розвивалися як в ранню фазу після опікової травми (24-48 годин), так і протягом гіперметаболічної фази ОХ (> 48 годин). Впродовж 1-ої – 7-ої доби опікової хвороби тяжкість ОТ корелювала з ГСН (*rs* = 0,437, *p* < 0,001), ГДН (*rs* = 0,485, *p* < 0,001), набряком легень (*rs* = 0,479, *p* < 0,001), ГУН (*rs* = 0,455, *p* < 0,001), гострою печінковою недостатністю (*rs* = 0,437, *p* < 0,001).

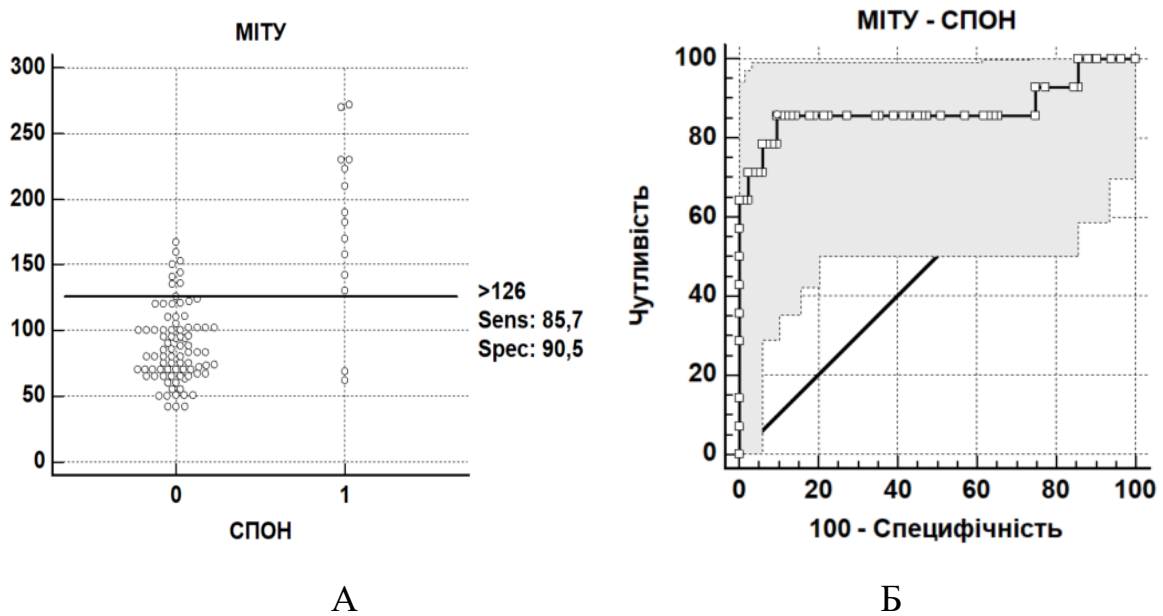


Рис. 3.3. Оптимальна точка відсікання (А) і ROC-крива (Б) залежності ймовірності розвитку СПОН та смерті хворих дітей від тяжкості опікової травми за ІТУ

Серед найпоширених ускладнень, які було діагностовано в перші 7 діб ОХ у дітей ретроспективного дослідження, визначено розвиток гострого ураження нирок у 25 (25,5 %) пацієнтів, гострої печінкової недостатності – у 13 (13,3 %) пацієнтів, особливо в підгрупі дітей, що померли, де частота розвитку цих ускладнень коливалась від 71,4 до 100 % (табл. 3.8).

Серед ускладнень у дітей що померли з 1 по 7 добу ОХ також діагностовано: ГСН – у 11 (78,6 %) хворих, ГДН і набряк легень – у 12 (85,7 %) хворих в кожному випадку ($p < 0,001$ порівняно з хворими що виписані з одужанням).

З 7 по 13 добу тяжкий перебіг ОХ супроводжувався розвитком пневмонії ($rs= 0,394$, $p < 0,001$), ШКК ($rs= 0,370$, $p < 0,001$). При цьому, частота розвитку пневмонії у померлих дітей усіх вікових груп була у 4,3 рази більше порівняно з хворими усіх вікових груп, що були виписані з одужанням і склала 71,4 % і 16,7 %, відповідно ($p < 0,001$). Частота розвитку ШКК спостерігалась у 14,3 % хворих усіх вікових груп, що були виписані з

одуженням та вірогідно не відрізнялась від частоти розвитку ШКК у померлих хворих всіх вікових груп – 40,0 % дітей ($p = 0,181$).

Таблиця 3.8.

**Поширені ускладнення у дітей ретроспективної групи
з тяжкою ОХ, n (%)**

Ускладнення	Строки перебігу ОХ	Вся вибірка (n=98)	Виписані з одужанням (n=84)	Померлі (n=14)	Міжгрупові відмінності (p)
ГУН	1-7 доба	25 (25,5)	14 (16,7)	11 (78,6)	< 0,001
Гостра печінкова недостатність	1-7 доба	13 (13,3)	3 (3,6)	10 (71,4)	< 0,001
Пневмонія	7-14 доба	24 (24,5)	14 (16,7)	10 (71,4)	< 0,001
ШКК	7-14 доба	16 (16,3)	12 (14,3)	4 (40,0)	0,181
ГСН	3-10 доба	11 (11,2)	0 (0)	11 (78,6)	< 0,001
Токсична енцефалопатія	5-14 доба	8 (8,2)	3 (3,6)	5 (35,7)	< 0,001

Примітка. Міжгрупові відмінності оцінено за критерієм χ^2 Пірсона або ТКФ (*)

У гострому періоді ОХ аналіз виявив слабку, але вірогідну кореляцію між сепсисом та ускладненнями у дітей з тяжкими та вкрай тяжкими опіками з ГСН ($rs = 0,225$, $p = 0,026$), ГДН ($rs = 0,247$, $p = 0,014$), набряку легень ($rs = 0,236$, $p = 0,019$), печінкової недостатності ($rs = 0,247$, $p = 0,014$), в більш пізній період ОХ статистично значущі зв'язки з сепсисом мала пневмонія ($rs = 0,255$, $p = 0,011$).

Ускладнення з боку нервової системи обумовлювали не тільки розвиток сепсису, але й мали вірогідний кореляційний зв'язок з розвитком СПОН та смертю дітей з ОХ. Згідно з отриманими даними, судомний синдром, який було діагностовано у 4 (28,6 %) померлих хворих переважно

віком від 1 до 5 років, та опікова енцефалопатія, що спостерігалася у 3 (3,6 %) хворих, що виписані з одужанням і 5 (35,7 %) померлих хворих старше 5 років прямо корелювали з розвитком СПОН та смертю дітей з ОХ ($rs= 0,505$, $p < 0,001$ і $rs= 0,411$, $p < 0,001$, відповідно).

Оцінка неврологічного статусу хворих з ОХ в залежності від віку та стану мала прогностичну цінність. За даними модифікованої шкали ком Глазго стан всіх дітей, що виписані з одужанням, з 1-ої доби ОХ та в подальшому періоді спостереження був оцінений в середньому не менше 14 балів – від $14,5 \pm 0,1$ балів у 1-шу добу до $15,0$ балів на 21-у добу. Водночас у померлих хворих середній бал за модифікованою шкалою ком Глазго у 1-шу добу становив $10,5 \pm 0,9$ балів ($p < 0,001$) з подальшою негативною динамікою (рис. 3.4).

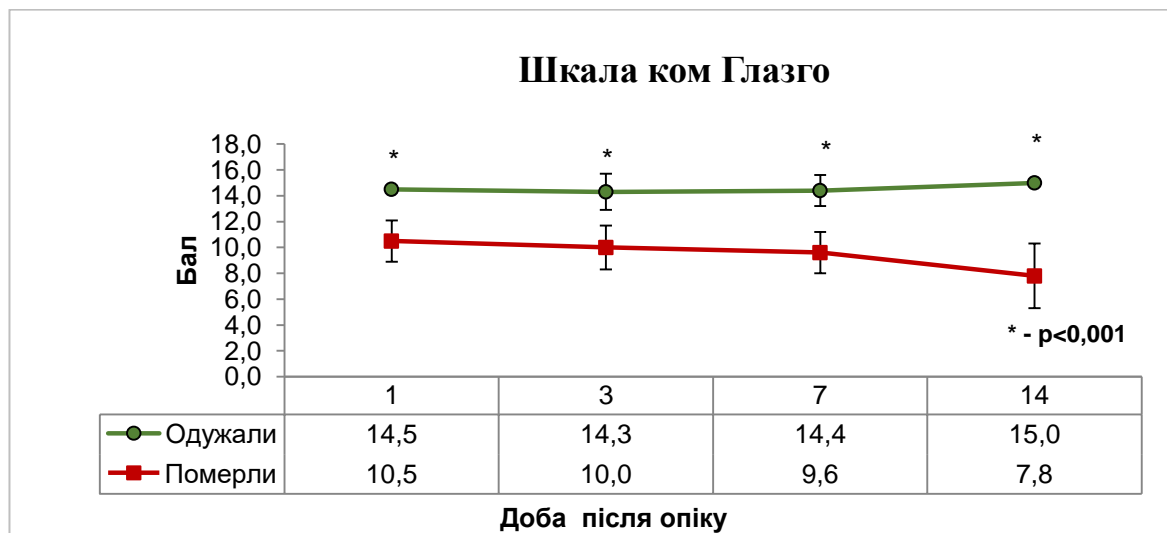


Рис. 3.4. Динаміка середніх показників (М, 95% ДІ) неврологічного статусу за шкалою ком Глазго у хворих ретроспективної групи на етапах дослідження

З боку серцево-судинної системи поряд з ГСН також відмічався розвиток токсичної кардіоміопатії у 3 (3,6 %) хворих, що виписані з одужанням та у 6 (42,9 %) хворих, що померли ($p < 0,001$). За даними кореляційного аналізу було виявлено зв'язок середньої сили між розвитком токсичної кардіоміопатії та показниками СПОН і смертю ($rs= 0,476$, $p < 0,001$

та $rs = 0,476$, $p < 0,001$, відповідно), що потрібно враховувати при обстеженні хворих з тяжкою ОХ та своєчасно виявляти зміни з боку серцево-судинної системи.

Аналіз динаміки ЧСС у гострому періоді ОХ виявив підвищення його значення у хворих всіх вікових категорій, що померли та в середньому становив – $126,8 \pm 4,3$ скор./хв. Так в Р1 групі хворих, що померли в 1-шу добу ОХ медіанні показники ЧСС становили 145,5 (140,3; 150,8) скор./хв, в Р2 групі – 132,0 (129,0; 136,0), в Р3 групі медіанні показники склали 122,0 (116,0; 127,5) скор./хв та у одного померлого пацієнта в Р4 ЧСС складала 92 скор./хв. У хворих, що одужали суттєвих відхилень від норми не спостерігалось, середні показники становили – $119,2 \pm 1,8$ скор./хв., і вірогідно не відрізнялися від показників померлих хворих ($p = 0,119$). В Р1 ЧСС в середньому складала 125,5 (116,5; 130,0) скор./хв, в Р2 групі – 126,0 (124,0; 133,0) скор./хв, в Р3 групі – 121,0 (114,0; 124,5) скор./хв та в Р4 – 92,0 (82,0; 108,0) скор./хв.

Динаміка показників ЧСС у хворих виписаних з одужанням суттєво не змінювалась впродовж 7 діб ОХ, з подальшим поступовим зменшенням на 21 добу ОХ.

У дітей, що померли, спостерігалось підвищення ЧСС в різні строки ОХ в залежності від вікової групи. Так, максимальне підвищення показників ЧСС спостерігалось на 7-му добу ОХ в Р1 групі, що становило - 138,0 (132,0; 144,0) скор./хв та в Р3 групі – 127,0 (124,5; 129,5) скор./хв. Підвищення ЧСС на 3-тю добу ОХ спостерігалось в Р2 групі - 135,0 (117,0; 139,5) скор./хв, що ймовірно вказувало на строки розвитку ускладнень.

Одним з факторів, що впливав на тяжкість ОХ і призводив до ускладнень з боку дихальної системи був ОДШ. Визначено, що частота розвитку ОДШ у дітей померлих від ускладнень тяжкої опікової травми була в 2,6 рази більше порівняно з дітьми, що одужали, та складала, відповідно, 21,4 % ($n=7$) і 8,3 % ($n=3$), проте без вірогідних відмінностей ($p = 0,134$). З них ОДШ, який ускладнився пневмонією, було діагностовано у 42,9 %

хворих, що одужали (3 із 7) та у 66,7 % (2 із 3) померлих хворих відповідно ($p = 0,49$). Загалом пневмонію з 7 по 14 добу ОХ було діагностовано у 24 (24,5 %) пацієнтів, в тому числі у 14 (16,7 %) хворих, що одужали та 10 (71,4 %) померлих хворих ($p < 0,001$).

Виявлено взаємозв'язок між розвитком пневмонії та наявністю ОДШ у дітей з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ ($rs = 0,278$, $p = 0,006$) – пневмонія розвинулась у 6 із 10 хворих з ОДШ (60,0 %) і у 18 з 88 пацієнтів без ОДШ (20,5 %). Тобто, шанси розвитку пневмонії у хворих, які отримали ОДШ, були вище в 5,83 рази ($ВШ = 5,83$; 95% ДІ (1,49 - 22,89)) в порівнянні з хворими, в яких не було ОДШ ($p = 0,006$). Проведений нами аналіз зв'язку між ОДШ у дітей з ОТ та розвитком сепсису, СПОН чи летальністю не виявив статистично значущих залежностей ($p = 0,174$, $p = 0,137$, $p = 0,137$).

Таким чином, можна припустити, що наявність ОДШ не є предиктором розвитку сепсису, СПОН чи летальності, але може бути причиною ускладнень, які призводять до запальних уражень дихальних шляхів.

Серед хворих, що отримали тяжкі опіки в поєднанні з ОДШ середнього ступеню тяжкості з 1-ої доби ШВЛ потребували тільки 2 хворих, у яких були глибокі опіки голови та шиї, ризик розвитку асфіксії та вкрай тяжкий стан при госпіталізації. Оцінка за модифікованою шкалою ком Глазго таких хворих не перевищувала 8 балів, що потребувало інтубації та переводу на ШВЛ. Основна когорта пацієнтів, що були ушпиталені з тяжкими опіками, отримували зволожений кисень через лицеву маску чи носові канюлі та знаходились на спонтанному диханні.

Порівнюючи показники ЧД та $SatO_2$ було виявлено, що у померлих, на 7 добу ОХ спостерігалось виражене збільшення ЧД до $31,2 \pm 3,3$ за хвилину ($p = 0,004$ між групами) та зменшення $SatO_2$, яка в середньому складала $95,2 \pm 1,1$ % ($p = 0,003$) (рис. 3.5А, Б). Показники ЧД у всіх вікових групах дітей з ОХ, що були виписані з одужанням не перевищували вікової норми та суттєво не змінювались на всіх етапах ОХ. У померлих хворих, показники ЧД в 1-шу добу ОХ в Р1 групі складала 27,0 (22,5; 31,5) за хв., з

максимальним підвищенням на 7-му добу ОХ 45,0 (40,5; 49,5) за хв.. В Р2 групі ретроспективного дослідження ЧД в 1-шу добу становила 29,0 (27,0; 32,0) за хв. з незначним зменшенням на 3-ю добу і підвищенням на 7-му добу ОХ до 28,0 (25,8; 31,3) за хв. Р3 група хворих, що померли внаслідок тяжкої ОТ відрізнялась середніми показниками, що не перевищували вікової норми в 1-шу добу ОХ – 20,8 (23,0; 24,5) за хвилину з поступовим підвищенням медіанних показників до 27,0 (26,5; 27,5) за хвилину на 7-му добу ОХ.

Хвилеподібні зміни динаміки ЧД та SatO₂ відображали тяжкість перебігу ОХ та строки розвитку ускладнень. Визначено наявність кореляційного зв'язку між збільшенням ЧД та ускладненнями, які розвивалися на різних етапах ОХ, зокрема з анемією ($r_s = 0,287, p = 0,005$) з 1-ї доби, ГСН ($r_s = 0,223, p = 0,032$), ГДН ($r_s = 0,269, p = 0,01$), набряком легень ($r_s = 0,220, p = 0,033$) з 14 доби ОХ.

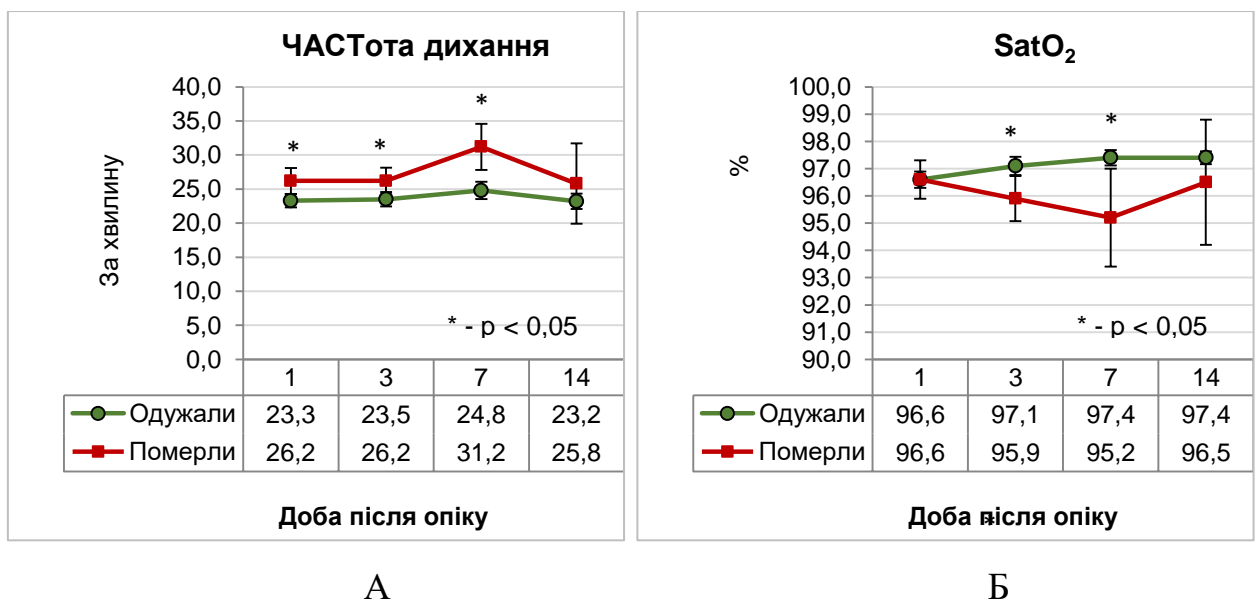


Рис. 3.5. Динаміка показників (М, 95% ДІ) частоти дихання (А) та SatO₂ (Б) у хворих ретроспективної групи на етапах дослідження

Зміни динаміки SatO₂ корелювали з розвитком СПОН ($r_s = -0,291, p = 0,002$) та смертю ($r_s = -0,291, p = 0,002$) хворих з 3 доби ОХ. Кореляційний аналіз проведений між динамікою рівня SatO₂ та ускладненнями в різні періоди ОХ виявив вірогідний зв'язок між зниженням значень SatO₂ з 3 доби

ОХ та набряком головного мозку ($rs = -0,251, p = 0,013$), ГСН ($rs = -0,233, p = 0,021$), ГДН ($rs = -0,209, p = 0,040$), набряком легень ($rs = -0,291, p = 0,004$), анемією ($rs = -0,239, p = 0,019$), що вказувало на ранній розвиток СПОН та було прогностично несприятливою ознакою.

Більш раннім ускладненням ОХ був розвиток ГУН, що корелювало зі смертю дітей з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ ($rs = 0,497, p < 0,001$). Розвиток ГУН спостерігався з 1-ої доби ОХ у хворих, що померли на фоні гіповолемічного шоку у 11 (78,6 %) хворих і супроводжувався підвищенням рівня креатиніну сироватки крові до 88,5 мкмоль/л (73,0; 98,8). Це перевищувало показники регіонарної норми ($37,5 \pm 3,2$ мкмоль/л) при $p < 0,001$ (рис. 3.6А).

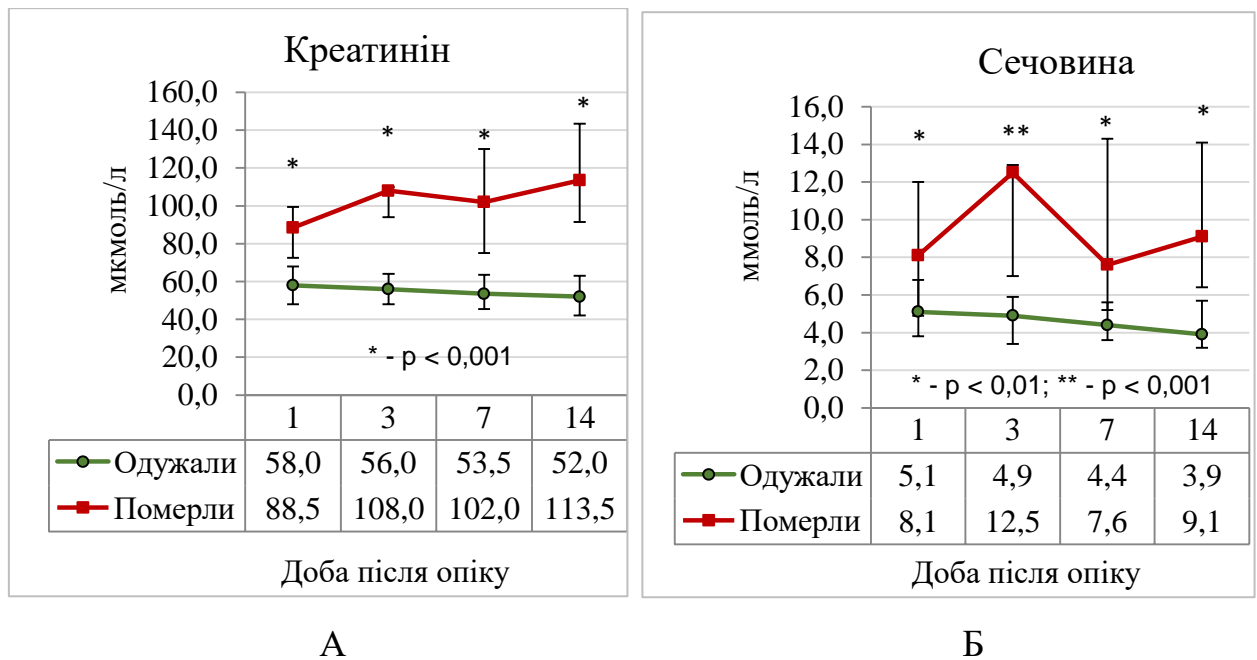


Рис. 3.6. Порівняльна динаміка середніх рівнів (Me (25%; 75%)) креатиніну (А) та сечовини сироватки крові (Б) у хворих ретроспективної групи на етапах дослідження

У 14 (16,7 %) дітей, що виписані з одужанням в 1-у добу ОХ було діагностовано ГУН, при цьому середній рівень креатиніну становив 58,0 мкмоль/л (47,8; 67,8), що незначно відрізнялось від норми. Міжгрупові

відмінності були вірогідними ($p < 0,001$). З 7 по 21 добу відмічалось поступове зниження рівня креатиніну в сироватці крові.

На 3 добу ОХ у хворих, що померли спостерігалось подальше підвищення креатиніну порівнянно з попереднім етапом ($p < 0,001$) і становило 108,0 мкмоль/л (94,0; 110,0). Поступове зниження рівня креатиніну сироватки крові спостерігалось до 21 доби, однак на відміну від дітей, що виписані з одужанням рівень креатиніну на 21 добу у дітей, що померли все ще перевищував регіонарну норму та становив 75,0 мкмоль/л (64,5; 111,0) відповідно ($p < 0,001$). Дослідження MoRan та MayeRs (2004) продемонструвало, що в критично хворих пацієнтів рівні креатиніну в сироватці крові зазвичай відстають від строків пошкодження й відновлення нирок [202].

Ще одним показником, що відображає функцію нирок є рівень сечовини в сироватці крові, який був підвищений в обох групах з 1 доби порівнянно з регіонарною нормою ($4,2 \pm 1,1$ ммоль/л). Так у дітей, що померли на 1 добу рівень сечовини склав 8,1 ммоль/л (5,2; 11,9), що на 58,8 % перевищувало показники сечовини дітей, що виписані з одужанням – 5,1 ммоль/л (3,8; 6,8) відповідно, міжгрупові відмінності були вірогідними ($p = 0,007$). Максимальний рівень сечовини в сироватці крові у хворих, що померли спостерігався на 3 добу ОХ (12,5 ммоль/л (6,8; 12,9)) з поступовим зниженням до 21 доби (8,3 ммоль/л (4,8; 11,6)), але залишався вищим від середньої регіонарної норми (рис. 3.6Б).

На нашу думку, динаміка сечовини сироватки крові вказувала на ураження в гострий період тяжкої ОХ не тільки нирок, але й печінки, в якій синтезується сечовина, що підтвердилося кореляційним зв'язком між показниками рівня сечовини та розвитком печінкової недостатності ($r_s = 0,363, p < 0,001$) з 1 доби ОХ.

Також одним з показників ризиків розвитку гострого ураження нирок була протеїнурія, що може використовуватися для визначення прогнозу захворювання й виявлення пацієнтів, яким необхідна інтенсивна терапія.

Наявність протеїнуриї вказує на пошкодження ниркових каналців і порушення абсорбції білка, що супроводжується викидом каналцевих білків у фільтраті [203]. Так, у групах, що досліджувалися, протеїнурія спостерігалась з першої доби після термічного ураження й сягала максимуму на 7 добу ОХ у дітей, що померли ($0,32 \pm 0,2$ г/л), що вірогідно відрізнялось від показників дітей, що виписані з одужанням $0,07 \pm 0,01$ г/л ($p = 0,008$). Динаміка змін концентрації білку в сечі вказувала на раннє порушення функції нирок, яке зберігалось майже до одужання у дітей з тяжкою ОХ, чи раннє та незворотне прогресування змін, що призвели до смерті.

Загрозливим ускладненням ОХ був розвиток печінкової недостатності, який складав 3,6 % ($n=3$) у дітей, що виписані з одужанням та 71,4 % ($n=10$) – у померлих ($p < 0,001$). Зміни функції печінки спостерігаються з перших днів ОХ за рахунок порушення мікроциркуляції, яке призводить до цитолізу та підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові хворих з тяжкою ОТ.

В 1-шу добу ОХ у дітей, що померли спостерігалось підвищення рівня АЛТ до 322,0 Од (130,0; 579,0), що в 4 рази перевищувало показники дітей, що виписані з одужанням – 80,0 Од (55,0; 120,0), міжгрупові відмінності були вірогідними ($p < 0,001$) (рис. 3.7А).

З 3 доби відбувалося поступове зниження рівня АЛТ у дітей, що виписані з одужанням до 21 доби та склало 40,0 Од (34,0; 80,0). У дітей, що померли рівень АЛТ залишався в 14 разів вище за показники регіонарної норми і на 3 добу ОХ складав 310,0 Од (178,0; 440,0) з поступовим зниженням на 7 добу до 222,0 Од (130,0; 292,0) з повторним підвищенням на 21 добу ОХ відповідно (відмінності між підгрупами були вірогідними $p < 0,001$).

Динаміка показників АСТ була схожою з показниками АЛТ: в 1-у добу ОХ показник у дітей, що виписані з одужанням склав 60,0 Од (40,0; 120,0), що було в 3 рази менше ніж у померлих – 200,0 Од (160,0; 320,0) при $p < 0,001$ між підгрупами (рис. 3.7Б).

На 3 добу ОХ у дітей, що виписані з одужанням відбувалось незначне підвищення показників АСТ та склало 70,5 Од (40,0; 87,5), що вказувало на ранні запальні ураження печінки та розвиток септичних ускладнень. У дітей, що померли рівень АСТ суттєво не відрізнявся від показників на 1 добу ($p = 0,151$). В подальшому відбувалось поступове зниження рівня АСТ, але на 14 добу спостерігалось повторне підвищення показників АСТ та на 21 добу рівень показників в сироватці крові становив 361,5 Од (202,3; 520,8), що вірогідно відрізнялось від показників дітей, що виписані з одужанням ($p < 0,001$).

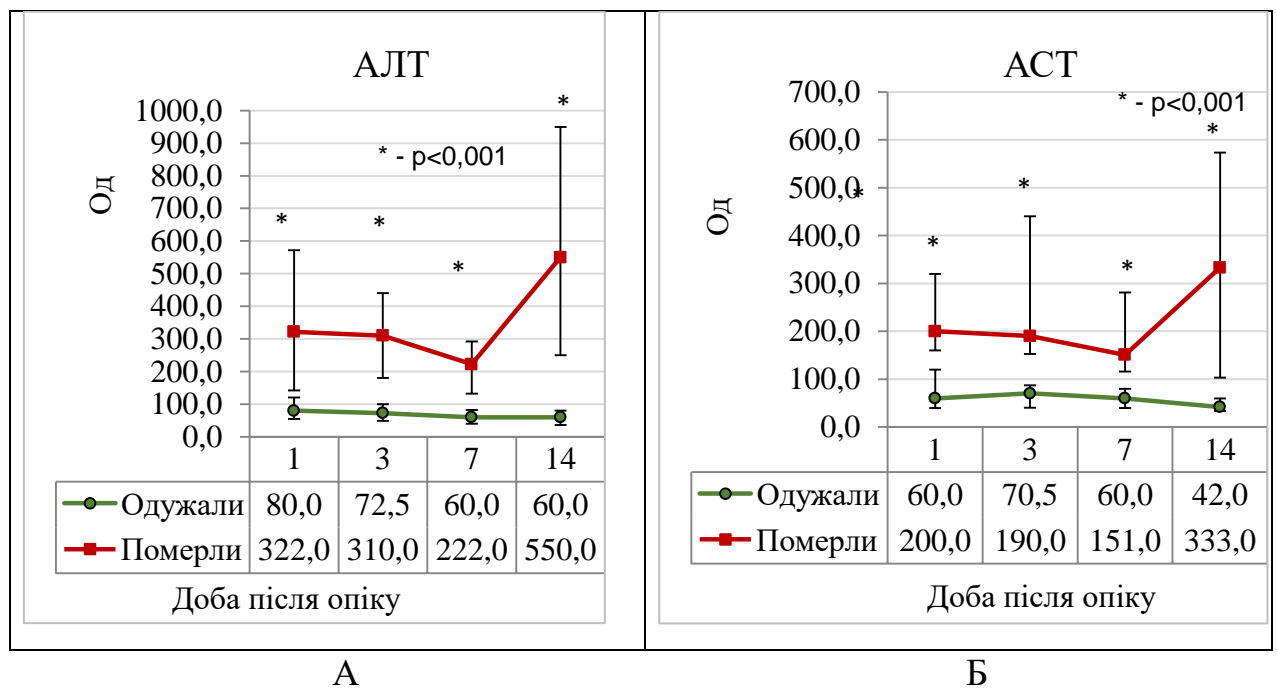


Рис. 3.7. Динаміка середніх рівнів (Me (25%; 75%)) АЛТ (А) і АСТ (Б) у хворих ретроспективної групи на етапах дослідження

В сукупності з іншими показниками високий та стійкий рівень трансаміназ в сироватці крові в період з 1 по 9 добу ОХ вказував на раннє ураження печінки, розвиток СПОН та смерті, що відмічалось у 71,4 % хворих, що померли в перші 7 днів після отримання тяжкої ОТ. Перевищення показників трансаміназ регіонарної норми на 21 добу вказувало на те, що системні запальні зміни в органах зберігаються до одужання хворих з тяжкою ОХ та можуть бути причиною розвитку віддалених ускладнень.

Спираючись на шкалу оцінки органних уражень, пов'язаних з сепсисом, нами також була проаналізована динаміка змін показників лейкоцитів в крові хворих з ОХ (табл. 3.9).

Підвищення рівня лейкоцитів в обох групах в першу добу після опікової травми відображало інтенсивність запалення та відповідало тяжкості ураження, становило у дітей, що виписані з одужанням – 14,2 Г/л (11,6; 18,3), та померлих – 17,9 Г/л (13,8; 22,6) при $p = 0,090$.

Таблиця 3.9

Порівняльна динаміка рівня лейкоцитів в крові хворих ретроспективної групи на різних етапах ОХ, Me (25 %; 75 %)

Доба спостереження	Виписані з одужанням	Померлі	Відмінності між підгрупами (p)
1 доба	14,2 (11,6; 18,3)	17,9 (13,8; 22,6)	0,090
3 доба	11,9 (8,2; 14,8)***	10,8 (8,0; 19,1)**	0,498
7 доба	12,1 (9,7; 17,4)**	18,2 (11,5; 25,6)*	0,102
14 доба	11,5 (8,9; 14,5)	13,6 (10,8; 16,3)	0,249
21 доба	8,7 (6,9; 11,9)**	8,6 (8,5; 13,9)	0,270

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ відносно попереднього етапу.

На 3 добу опікової хвороби відбувалося поступове вірогідне зменшення рівня лейкоцитів в крові пацієнтів, що одужали та померли, відповідно, до 11,9 Г/л (8,2; 14,8) при $p < 0,001$ до попереднього етапу і 10,8 Г/л (8,0; 19,1) при $p = 0,01$. Міжгрупові відмінності не були вірогідними $p = 0,498$.

Підвищення рівня лейкоцитів в крові на 7 добу відображало інтенсивність ССЗВ та склало у дітей, що виписані з одужанням - 12,1 Г/л (9,7; 17,4) при $p = 0,005$ до попереднього етапу, у дітей, що померли – 18,2 Г/л (11,5; 25,6) при $p = 0,034$, з тенденцією до вірогідних відмінностей між підгрупами $p = 0,102$. На 21 добу кількість лейкоцитів у дітей, що виписані з

одужанням знизилась до 8,7 Г/л (6,9; 11,9), $p < 0,01$, у померлих – до 8,6 Г/л (8,5; 13,9) при $p = 0,270$ між підгрупами, що вказувало на зниження запалення та ефективність антибактеріальної терапії.

Аналіз зв'язку динаміки змін показників лейкоцитів на різних етапах ОХ та розвитком сепсису виявив статистично значущі взаємозалежності: на 1 добу ($r_s = 0,272$, $p = 0,007$), на 7 добу ($r_s = 0,366$, $p < 0,001$) і на 14 добу ОХ ($r_s = 0,276$, $p = 0,010$).

Таким чином, у дітей з тяжкими опіками серед найпоширених ускладнень в перші 7 діб ОХ визначено розвиток ГУН (25,5 %) і ГПечН (13,3 %). Розвиток ГУН був раннім ускладненням ОХ, що корелювало зі смертю дітей з тяжкою ОТ ($r_s = 0,497$, $p < 0,001$).

Оцінка неврологічного статусу хворих з ОХ в залежності від віку та стану мала прогностичну цінність. Ускладнення з боку нервової системи обумовлювали не тільки розвиток сепсису, але й мали вірогідний кореляційний зв'язок з розвитком СПОН та смертю дітей з ОХ. Діагностований судомний синдром у 28,6 % і токсична енцефалопатія у 35,7 % дітей з ОХ, що померли, вірогідно корелювали з розвитком СПОН та смертю ($r_s = 0,505$, і $r_s = 0,411$, $p < 0,001$).

Обґрунтовано, що клінічними предикторами розвитку сепсису була: анемія та гіпопротеїнемія ($r_s = 0,414$ і $r_s = 0,513$, відповідно, при $p < 0,001$), динаміка змін рівня креатиніну з 1-ї по 7-му добу ОХ ($r_s = 0,307$, $p = 0,016$), підвищення рівня АЛТ ($r_s = 0,314$, $p = 0,016$) та АСТ ($r_s = 0,282$, $p = 0,030$) на 7-му добу ОХ, підвищення рівня паличкоядерних нейтрофілів ≥ 10 % ($p = 0,002$) на 3-ю добу ОХ, зниження рівня лімфоцитів $\leq 20,0\%$, що збільшує ризик розвитку сепсису у 32,7 рази ($p = 0,020$).

Таким чином, нами було виявлено, що ризик (шанси) розвитку сепсису при ОТ зростають у 3,17 рази порівняно з дітьми молодше за 2,7 років –95% ДІ (1,25 – 7,99 при $p = 0,015$). Аналіз розподілу етіологічних чинників опікової травми у дітей з діагностованим сепсисом показав, що провідним чинником ОТ у них був окроп – 64,3 % випадків, але 85,7 % постраждалих

дітей з опіками окропом мали сприятливий перебіг ОХ. Термічне ураження полум'ям будь-якої етіології у дітей вірогідно асоціювалось з високим ризиком септичних ускладнень ($rs = 0,215$, $p = 0,034$) та летальністю ($rs = 0,229$, $p = 0,023$). Майже у третини постраждалих з опіковим сепсисом причиною ОТ було полум'я будь-якої етіології (при пожежі, загоранні, від дії електричної дуги тощо), в той час як серед пацієнтів без септичних ускладнень таких випадків було втричі менше – 31,4 % проти 10,7 % ($p = 0,034$).

У дітей ретроспективної групи з ОХ, що померли, ЗПО та ПГО в 1,4 і 3,4 рази ($p < 0,001$), відповідно, перевищували такі показники у дітей з ОХ, що вижили. При цьому, значення ЗПО не впливало на розвиток сепсису ($rs = 0,093$, $p = 0,436$), але вірогідно корелювало з розвитком СПОН ($rs = 0,384$, $p < 0,001$) і летальністю ($rs = 0,384$, $p < 0,001$), відповідно. Ризик розвитку СПОН збільшувався при показниках ЗПО $\geq 42,0$ % ($p = 0,008$). Наявність глибоких опіків > 5 % ЗПТ у дітей підвищувало шанси розвитку сепсису в 17,2 рази (95% ДІ 5,58 – 53,0 $p < 0,001$).

Встановлено вірогідний зв'язок тяжкості перебігу ОХ з розвитком ускладнень, що розвивалися як в ранню фазу після опікової травми (24-48 годин), так і протягом гіперметаболічної фази (> 48 годин).

Підтверджено, що ускладнення з боку нервової системи, зміни динаміки ЧСС, ЧД та SatO₂, розвиток гострої ниркової недостатності, печінкової недостатності та інтестинальної недостатності, наявність ШКК обумовлювали розвиток сепсису, СПОН та смерті у дітей з ОХ. Визначено, що початок та тактика хірургічного лікування впливали на шанси розвитку сепсису у дітей з тяжкою ОХ.

Таким чином, тяжкість ОТ обумовлювала розвиток таких ранніх (перші 7 діб) ускладнень, як ГУН, печінкова недостатність, набряк головного мозку, ГСН, набряк легень, ГДН та пізніх ускладнень (7-13 доба) – пневмонія, ШКК, які за даними аналізу мали вірогідний кореляційний зв'язок з розвитком сепсису. Прогностичну цінність в прогнозуванні розвитку сепсису мала

також оцінка неврологічного статусу, а такі ускладнення з боку нервової системи як судомний синдром та токсична енцефалопатія мали прямий кореляційний зв'язок зі СПОН та летальністю у дітей з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ.

Динаміка змін ЧСС у дітей різних вікових груп відображала тяжкість стану хворого, а розвиток таких ускладнень як ГСН та токсична кардіоміопатія мали середньої сили зв'язок між розвитком СПОН та смертю хворого з тяжкою ОТ ($r_s = 0,476, p < 0,001$ та $r_s = 0,476, p < 0,001$, відповідно). Зміни динаміки показників ЧД та SatO_2 відображали розвиток ускладнень якими супроводжувався СПОН що мало несприятливий прогноз. Наявність ОДШ у хворих з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ не є предиктором розвитку сепсису, СПОН чи летальності, але призводить до розвитку пневмонії в 5,83 разів частіше в порівнянні з хворими які не отримували термічну травму дихальних шляхів.

Раннім та прогностично несприятливим ускладненням була ГУН, яка корелювала зі смертю дітей з тяжкою та вкрай тяжкою ОХ ($r_s = 0,497, p < 0,001$) та спостерігалася з 1-ої доби опікової хвороби на фоні гіповолемії та шоку. Динаміка змін креатиніну, сечовини, наявності та кількості білку в сечі хворих з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ більш інформативно ніж показники діурезу відображали терміни початку та ступінь ураження нирок.

Високий рівень трансаміназ в сукупності зі змінами сечовини в ранньому періоді ОХ вказував на розвиток печінкової недостатності, СПОН та був предиктором смерті хворих з тяжким плином ОХ, а збереження підвищеного рівня показників на пізніх сроках ОХ є причиною розвитку віддалених ускладнень.

Динаміка змін лейкоцитів прогнозувала розвиток сепсису на різних етапах ОХ та відображала ефективність антибактеріальної терапії.

Публикации за темою розділу:

1. Koval M, Sorokina O. Peculiarities of the severe burn disease course leading to sepsis and MOD in children. Pharmacology OnLine. 2021:20-29. Режим доступу до ресурсу: <http://pharmacologyonline.silae.it>. *(Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).*

РОЗДІЛ 4
ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ФАКТОРІВ
РОЗВИТКУ ТЯЖКИХ УСКЛАДНЕНЬ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ
ПРОСПЕКТИВНОЇ ГРУПИ

4.1. Характеристика чинників опікової травми та аналіз перебігу опікової хвороби в залежності від ступеня її тяжкості

Визначено, що вікова категорія дітей до 5 років є більш вразливою до опіків окропом ($r_s = -0,495, p < 0,001$) – 85,7 % дітей до 5 років проти 50,0 % дітей старше 5 років ($p = 0,005$) (табл. 4.1). Проте, окріп у поєднанні з паром та гаряча їжа частіше були причиною ОТ у дітей старше 5 років – 25,0 % проти 6,3 % у групі молодше 5 років ($p = 0,042$) і 16,7 % проти 3,2 % ($p = 0,057$, відповідно).

Таблиця 4.1

**Розподіл етіологічних чинників опікової травми у дітей при
 проспективному дослідженні**

Етіологічний чинник	Вікові категорії дітей, n (%)		p*
	Від 1 до 5 років (n=63)	5 років і більше (n=12)	
Окріп	54 (85,7)	6 (50,0)	0,005
Окріп + пар	4 (6,3)	3 (25,0)	0,042
Полум'я	3 (4,8)	1 (8,3)	0,614
Гаряча їжа	2 (3,2)	2 (16,7)	0,057

Примітка. * p – відмінності між віковими групами (за критерієм χ^2 Пірсона)

Враховуючи все вищезазначене, для проспективного дослідження нами було стратифіковано дітей з опіковою травмою різного ступеня тяжкості у

віці від 1 року до 5 років з подальшим вивченням діагностичної та прогностичної цінності показників маркерів запалення та вродженого імунітету в розвитку ускладнень опікової хвороби.

До проспективного дослідження увійшли діти ($n=63$) віком від 1 до 5 років з ОТ, які були поділені на 3 групи в залежності від ІТУ: до П1 групи увійшли діти ($n=29$) з опіковим шоком легкого ступеня тяжкості, ІТУ склав 21,0 од. (18,0; 24,0). Середній вік дітей П1 групи склав 1,4 років (1,1; 2,0), з них 58,6 % ($n=17$) хлопчиків та 41,4 % ($n=12$) – дівчат.

До групи П2 увійшли 20 дітей з опіковим шоком середнього ступеня тяжкості, ІТУ склав 34,0 од. (32,0; 37,0). Середній вік дітей склав 1,4 років (1,1; 3,6), частка хлопців склала 55,0 % ($n=11$) та 45,0 % дівчат ($n=9$).

П3 групу склали 14 дітей з опіковим шоком важкого та вкрай важкого ступеня тяжкості, коли ІТУ становив в середньому 69,5 од. (62,5; 82,5). Середній вік дітей склав 1,5 (1,0; 4,5) роки, частка хлопців склала 71,4 % ($n=10$), дівчат – 28,6 % ($n=4$).

При порівняльній характеристиці груп проспективного дослідження не було виявлено суттєвої різниці між ними за віком (за критерієм Крускала-Уолліса $H=0,049$, $p=0,976$) та статтю ($\chi^2=0,99$, $p=0,609$) дітей з ОТ.

Ведучим етіологічним чинником опікової травми у дітей проспективної групи був окріп, в тому числі у сполученні з паром (табл. 4.2). Нами не виявлено вірогідного зв'язку етіологічного чинника, який призвів до опікового ураження, та статтю пацієнтів (коефіцієнти кореляції не перевищували значення $r_s=0,078$, $p>0,05$), чи ступенем тяжкості ОТ (від $r_s=0,066$ до $r_s=-0,187$, $p>0,05$).

Опік дихальних шляхів (ОДШ) спостерігався у 4 (6,3 %) пацієнтів проспективної групи, в тому числі по одному випадку ОДШ 1 ступеню було діагностовано у хворих П1 і П2 груп, та ОДШ 1 ст. ($n=1$) і 3 ст. ($n=1$) у хворих з тяжкою ОТ ($p=0,376$ між групами). В 3 із 4 випадків ОДШ (75,0 %) етіологічним чинником ОТ було полум'я, в одному – окріп в поєднанні з паром.

Таблиця 4.2

**Розподіл етіологічних чинників опікової травми у дітей
проспективної групи**

Етіологічний чинник	Групи пацієнтів, n (%)			<i>p</i> *	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs, <i>p</i>)
	П1 (n = 29)	П2 (n = 20)	П3 (n = 14)		
Окріп	27 (93,1)	16 (80,0)	11 (78,6)	0,300	rs= -0,187; <i>p</i> = 0,142
Окріп + пар	1 (3,4)	1 (5,0)	2 (14,3)	0,376	rs= 0,152; <i>p</i> = 0,233
Полум'я	1 (3,4)	1 (5,0)	1 (7,1)	0,866	rs= 0,066; <i>p</i> = 0,606
Гаряча їжа	0 (0)	2 (10,0)	0 (0)	0,109	rs= 0,081; <i>p</i> = 0,530

Примітки: * *p* – відмінності між групами пацієнтів в цілому (за критерієм χ^2 Пірсона)

Сепсис діагностовано у 6 (9,5 %) пацієнтів проспективної групи, в тому числі в одному випадку в П2 групі (5,0 %) і в 5 випадках в П3 групі (35,7 %), міжгрупові відмінності були вірогідними ($p < 0,001$) (табл. 4.3).

Розвиток сепсису спостерігався на 7,0 добу (5,0; 12,0) ОХ у дітей з опіками та тісно корелював з тяжкістю ОТ за ІТУ (rs = 0,417, $p < 0,001$) та відсотком ЗПО (rs = 0,461, $p < 0,001$). Летальність склала 3,2% (n= 2) від 63 хворих, які були стратифіковані до проспективної групи дослідження та спостерігалась в середньому на $8,0 \pm 0,5$ добу ОХ.

За даними ROC-аналізу було визначено, що високий ризик розвитку сепсису прогнозувався при показниках ЗПО $\geq 25,0$ %. Площа під ROC-кривою склала $0,95 \pm 0,063$ з 95% ДІ: 0,864 – 0,989 при $p < 0,001$. Чутливість критерію склала 83,3 %, специфічність – 94,7 %, показник ВШ= 90,0; 95% ДІ (7,83 – 1034,3), $p < 0,001$. Пороговим значенням для прогнозування ризику розвитку сепсису за показником тяжкості опікової хвороби визначено ІТУ 75

од. і більше : AUC склала $0,963 \pm 0,038$ з 95% ДІ: 0,883 – 0,995 ($p < 0,001$), чутливість та специфічність – 83,3 % та 100 %, відповідно.

За даними кореляційного аналізу встановлено вірогідний зв'язок між сепсисом та ОДШ ($r_s = 0,359$; $p = 0,004$). ОДШ спостерігався у 2 з 6 хворих з сепсисом (33,3 %), в той час як у хворих з гладким перебігом ОХ ОДШ зафіксовано лише в 3,5 % випадків ($n=2$ з 57) при $p = 0,004$. Шанси розвитку сепсису у хворих з ОДШ були вищі в 13,7 рази (95% ДІ: 1,5 – 125) порівняно відсутністю даної ознаки у пацієнтів з ОТ ($p = 0,02$).

Демографічні та етіологічні чинники, асоційовані з розвитком сепсису у пацієнтів проспективної групи з опіковою травмою, представлені у таблиці 4.3.

Таблиця.4.3

Демографічні та етіологічні чинники, асоційовані з розвитком сепсису у пацієнтів проспективної групи з опіковою травмою, n (%)

Показник		Сепсис		Міжгрупові відмінності (p)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s, p)
		ні ($n=57$)	є ($n=6$)		
Стать	хлопці	32 (56,1)	6 (100,0)	0,073*	$r_s = 0,263$; $p = 0,037$
	дівчатка	25 (43,9)	0 (0)		
Групи	П1	29 (50,9)	0 (0)	0,027*	$r_s = 0,417$; $p < 0,001$
	П2	19 (33,3)	1 (16,7)	0,655*	
	П3	9 (15,8)	5 (83,3)	< 0,001	
Етіологічний чинник	окріп	52 (91,2)	2 (33,3)	< 0,001	$r_s = -0,486$; $p < 0,001$
	відкрите полум'я	2 (3,5)	1 (16,7)	0,263*	$r_s = 0,181$; $p = 0,155$
	гаряча їжа	2 (3,5)	0 (0)	1,00*	$r_s = -0,059$; $p = 0,647$
	окріп + пар	1 (1,8)	3 (50,0)	0,002*	$r_s = 0,581$; $p < 0,001$

Примітка. Міжгрупові відмінності оцінено за критерієм χ^2 Пірсона або ТКФ (*)

Аналіз даних таблиці 4.3 показав, що розвиток сепсису вірогідно частіше відзначався у хворих, які отримали опіки окропом в поєднанні з паром ($rs = 0,581$; $p < 0,001$). Такий чинник був причиною опікового ураження у 3 з 6 хворих (50,0 %) з сепсисом, в той час як у хворих з гладким перебігом ОХ зафіксований лише 1 випадок з 57 (1,8 %) при $p = 0,002$ (за ТКФ). Шанси розвитку сепсису у хворих з опіками окропом в поєднанні з паром були вищі в 56,0 разів (95% ДІ: 4,4 – 712,8) порівняно з іншими етіологічними чинниками ОТ ($p = 0,002$).

Крім того виявилось, що усі випадки септичних ускладнень зареєстровано серед хлопчиків ($rs = 0,263$; $p = 0,037$), що здебільшого було обумовлено поєднанням у дитини різних факторів ризику (опік окропом з паром, ОДШ, ЗПО $\geq 25,0$ %, ПГО $\geq 25,0$ %).

Встановлено вірогідні асоціації тяжкості ОТ з розвитком ускладнень, що розвивалися як в ранню фазу після опікової травми (24-48 годин), так і протягом гіперметаболічної фази ОХ (понад 48 годин). Впродовж перших 7 діб опікової хвороби у хворих, що померли, тяжкість ОТ корелювала з ГСН, ГДН, токсичною енцефалопатією ($rs = 0,339$, $p = 0,007$), набряком легень ($rs = 0,418$, $p = 0,001$), ГУН ($rs = 0,418$, $p = 0,001$), гострою печінковою недостатністю ($rs = 0,487$, $p < 0,001$).

У хворих П1 групи з легким опіковим шоком відмічалися ускладнення з боку дихальної системи, а саме : пневмонія у 3,5 % ($n=1$), бронхіт 3,5 % ($n=1$), ГУН 3,5 % ($n=1$), анемія 13,8 % ($n=4$) та гіпопротеїнемія 3,5 % ($n=1$).

Серед ускладнень, які розвилися на тлі ОХ середнього ступеню тяжкості, у хворих П2 групи були : бронхіт – 10,0 % ($n=2$), ГУН - 5,0 % ($n=1$), анемія - 45,0 % ($n=9$) та гіпопротеїнемія - 35,0 % ($n=7$) хворих (табл.4.4).

У групі хворих з тяжкою і вкрай тяжкою ОТ (П3) найпоширеним ускладненням з боку систем та органів у ранні строки (до 7 доби) ОХ була ГУН – 50,0 % ($n=7$) випадків. З 3-ї по 7-у добу спостерігались ускладнення з боку ШКТ у вигляді печінкової недостатності 28,6 % ($n=4$), кишкової

непрохідності 14,3 % (n=2) та непереносимості ентерального харчування – 14,3 % (n=2), відповідно.

Таблиця .4.4.

Поширені ускладнення у дітей проспективної групи з тяжкою ОХ, n (%)

Ускладнення	Строки перебігу ОХ	П1 (n=29)	П2 (n=20)	П3 (n=14)	Міжгрупові відмінності (p)
ГУН	1-7 доба	1 (3,5)	1 (5,0)	7 (50,0)	< 0,001
Гостра печінкова недостатність	3-7 доба	0 (0)	0 (0)	4 (28,6)	< 0,001
Бронхіт	3-7 доба	1 (3,5)	2 (10,0)	0 (0)	< 0,001
Пневмонія	5-10 доба	1 (3,5)	0 (0)	4 (28,6)	< 0,001
ШКК	7-14 доба	0 (0)	0 (0)	4 (28,6)	< 0,001
ГСН	3-7 доба	0 (0)	0 (0)	2 (14,3)	< 0,001
Опікова енцефалопатія	3-11 доба	0 (0)	0 (0)	2 (14,3)	< 0,001

Примітка. Міжгрупові відмінності оцінено за критерієм χ^2 Пірсона або ТКФ (*)

З боку дихальної системи поширеними була пневмонія – 28,6 % (n=4) випадків, дихальна недостатність – 14,3 % (n=2) та набряк легень – 21,4 % (n= 3) хворих, що розвивалися з 5-ої по 10-ту добу ОХ. Також ранніми були такі ускладнення як анемія у 78,6 % (n=11) хворих та гіпопротеїнемія – 71,4% (n=10), відповідно.

Оцінка стану хворих за допомогою шкали органної дисфункції, пов'язаної з сепсисом, для дітей включала моніторинг показників нервової системи, сатурації, дихання, серцево-судинної системи, показників ниркової та печінкової дисфункції.

Встановлено, що стан хворих за шкалою ком Глазго, вихідні рівні основних показників серцево-судинної (ЧСС) і дихальної (ЧД, SatO₂) систем, та їх зміни у динаміці на різних етапах ОХ у хворих з легким і середнім ступенем тяжкості ОТ (П1 і П2 групи) незначно відрізнялись від показників норми, що вказувало на успішний та вчасний менеджмент з їх нормалізації.

У групі хворих дітей з тяжкими та вкрай тяжкими опіками в 1-шу добу ОХ показники модифікованої шкали ком Глазго становили $11,9 \pm 0,4$ балів, що відповідало стану хворих в гострому періоді ОХ. На 7-му добу ОХ показники модифікованої шкали ком Глазго склали $12,9 \pm 0,7$ балів ($p = 0,043$ за W-критерієм Вілкоксона) з поступовою позитивною динамікою, починаючи з 14-ї доби ОХ – $14,1 \pm 0,1$ балів.

Розлади з боку дихальної системи спостерігались у хворих П2 та П3 групи на тлі ОДШ, а також опіків паром та полум'ям, що проявлялося розвитком бронхіту, пневмонії, а в більш тяжких випадках набряком легень та ГДН, що призводило до розвитку сепсису, СПОН та смерті.

Тільки у 14,3 % пацієнтів ($n=2$) П3 групи відмічався розвиток ГРДС, що було показанням до переведу на ШВЛ.

Такі ускладнення як ГУН розвивалися до 7-ї доби ОХ у хворих з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ та відображали ступінь та тривалість ішемічного ураження нирок у гострому періоді ОХ. Зокрема, ГУН була діагностована у 50,0 % пацієнтів ($n=7$) П3 групи і супроводжувалася підвищенням рівня креатиніну з 1-ої доби до $59,7 \pm 3,9$ мкмоль/л (медіана 62,0 (48,0; 72,0) мкмоль/л), що перевищувало середні показники регіонарної норми ($37,5 \pm 3,2$ мкмоль/л) у 1,6 рази ($p < 0,001$). У 2 пацієнтів (14,3 %) пацієнтів у подальшому розвинулася СПОН з летальним наслідком, а рівень креатиніну перевищував 100 мкмоль/л.

Аналіз зв'язку показників креатиніну з розвитком ускладнень і сепсису показав вірогідну кореляцію рівнів креатиніну в 1-у добу з розвитком ГУН : $rs = 0,289$, $p = 0,021$). За даними ROC-аналізу, розвиток ГУН прогнозувався при показниках креатиніну 59,0 мкмоль/л і вище, площа під ROC-кривою

склала $0,804 \pm 0,068$ з 95%ДІ: 0,684-0,893 при $p < 0,001$. Чутливість критерію дорівнювала 85,7 %, специфічність – 67,9 %. Динаміка змін рівня креатиніну з 1-ї по 7- му добу ОХ мала зв'язок з розвитком сепсису, але максимальна кореляція спостерігалась на 3-ю добу ОХ ($r_s = 0,307$, $p = 0,016$). При пороговому значенні рівня креатиніну 56,0 мкмоль/л і вище розвиток сепсису у дітей з ОХ середнього і тяжкого ступеня ОТ прогнозується з чутливістю 83,3 % і специфічністю 71,9 %.

Розвиток ГУН та змін з боку нирок відображається також показниками сечовини, наявності білку в сечі хворих та добовим діурезом. Динаміка показників сечовини на різних етапах ОХ в усіх групах не перевищувала показники регіонарної норми ($4,2 \pm 1,1$ ммоль/л), досягаючи максимальних значень у хворих ПЗ групи на 1-у добу ОХ (4,6 ммоль/л (3,6; 5,4)), і підвищення рівнів у померлих пацієнтів понад 15 ммоль/л. Рівень сечовини на ранньому етапі ОХ асоціювався з розвитком сепсису ($r_s = 0,283$, $p = 0,025$), ГУН ($r_s = 0,335$, $p = 0,007$) та печінкової недостатності ($r_s = 0,351$, $p = 0,005$).

Ознакою порушення фільтраційної функції нирки була протеїнурія, яка спостерігалася з першої доби ОХ й була максимальною в ПЗ групі ($0,15 \pm 0,1$ г/л). Динаміка змін концентрації білку в сечі у пацієнтів 3 групи вказує на раннє порушення функції нирок, яке зберігається майже до одужання у дітей з тяжкою ОХ, чи раннє та незворотне прогресування змін, що призвели до смерті.

З 1-ї доби ОХ показники добового діурезу в групах дослідження відображали незначне зниження, особливо в ПЗ групі у хворих з тяжкою ОТ (685 мл (250; 875)), що відповідало стану опікового шоку та гіперперфузії зі зменшенням ниркового кровотоку в той чи іншій мірі. В подальшому за рахунок адекватної ресуситації об'єм діурезу збільшився в усіх групах дослідження пропорційно.

Печінкова недостатність спостерігалась у 28,6 % хворих ($n=4$) з тяжкими та вкрай тяжкими опіками (ПЗ група) та супроводжувалась

високими показниками АСТ (40,0 Од (29,3; 50,0)) з 1-ї доби ОХ, що відображало ступінь гіперперфузії на тлі ОШ.

Кореляційний зв'язок між розвитком сепсису та рівнем АЛТ ($r_s = 0,314$, $p = 0,016$) та АСТ ($r_s = 0,282$, $p = 0,030$) спостерігався на 7-му добу ОХ, що відповідало таким ускладненням як печінкова недостатність ($r_s = 0,325$, $p = 0,012$ та $r_s = 0,258$, $p = 0,049$), непереносимість ентерального харчування та кишкова непрохідність ($r_s = 0,309$, $p = 0,017$ і $r_s = 0,308$, $p = 0,018$, відповідно).

Таким чином, такі ускладнення як ГУН та печінкова недостатність розвивалися з 1-ї доби ОХ на тлі зниження мікроциркуляції та гіповолемії як показники тяжкості ОТ. Ознаки ГУН та печінкової недостатності, що зберігалися та поглиблювалися після 3-ї доби вказували на розвиток СПОН, сепсису та були прогностичною ознакою смерті хворих.

До показників оцінки розвитку уражень, пов'язаних з сепсисом, також входили показники рівня лейкоцитів та їх форм, а також тромбоцитів на різних етапах ОХ. Загальний рівень лейкоцитів був вище норми з 1-ї доби ОХ в усіх групах хворих у відповідь на ОТ, у середньому складаючи 9,9 (7,2; 12,6) Г/л в П1 групі, 10,7 (7,2; 13,6) Г/л в П2 групі і 12,8 (11,7; 18,8) у пацієнтів П3 групи (за критерієм Краскела-Уоліса: $KW-H=8,26$, $p = 0,016$; за критерієм Данна: $p_{1-2} = 1,0$, $p_{1-3} = 0,016$, $p_{2-3} = 0,064$).

На 3-ю добу після проведеної ресусцитації та розпочатої антибіотикотерапії спостерігалось зниження рівня показників лейкоцитів до 8,8 (7,1; 10,8) Г/л в П1 групі, до 9,5 (6,8; 12,1) Г/л в П2 групі та до 8,5 (6,0; 15,0) Г/л в П3 групі (без вірогідних відмінностей між групами $KW-H=0,10$, $p = 0,952$). В подальшому спостерігалось поступове зниження рівня лейкоцитів на різних етапах ОХ в усіх групах дослідження.

Нами не виявлено вірогідних кореляцій між рівнем лейкоцитів у сироватці крові та сепсисом ($p > 0,05$), проте цей показник у перші доби асоціювався з розвитком СПОН ($r_s = 0,279$, $p = 0,028$). Зокрема, у 2 пацієнтів зі СПОН та подальшим летальним наслідком рівні лейкоцитів на 1-шу добу дорівнювали 18,8 Г/л і 38,0 Г/л відповідно.

Більш виражена динаміка показників у групах дослідження відмічена для окремих форм лейкоцитів, зокрема нейтрофілів (рис. 4.1).

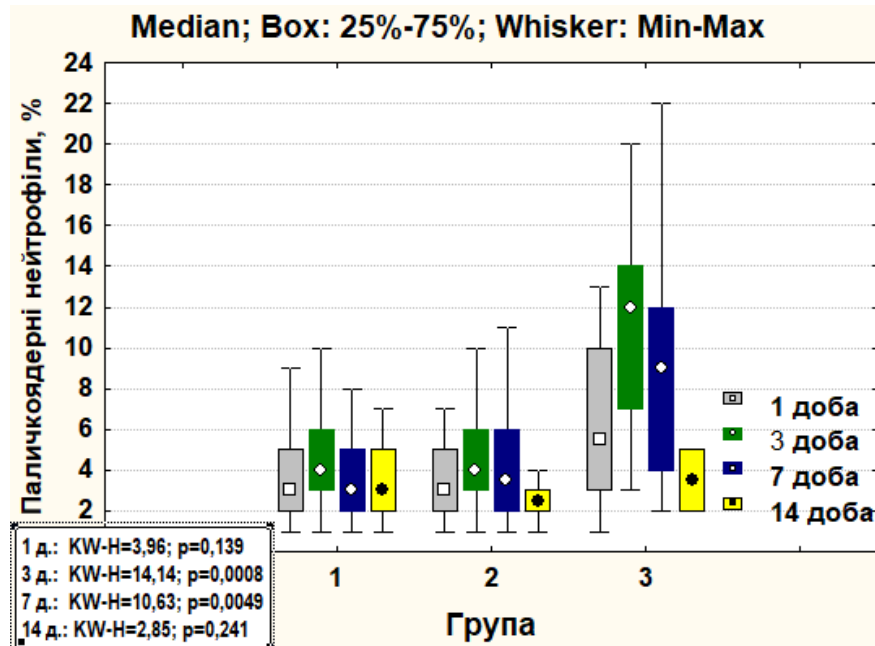


Рис. 4.1. Порівняльна динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у крові дітей П1, П2 та П3 груп на етапах дослідження

З 1-ї доби ОХ відсоток паличкоядерних нейтрофілів у середньому не перевищував 10% та складав у П1 і П2 групі 3,0 % (2,0; 5,0), а в П3 групі – 5,5 % (3,0; 10,0) від загальної кількості лейкоцитів, без вірогідних розбіжностей між групами (KW-H=3,96, $p = 0,139$).

На 3-ю добу ОХ відмічався максимальний підйом показників паличкоядерних нейтрофілів, особливо у пацієнтів П3 групи – 12,0 (7,0; 14,0) %, що втричі перевищувало відповідні показники в П1 та П2 групах – 4,0 (3,0; 6,0) % при $p = 0,002$ за критерієм Данна. В подальшому відбувалось поступове зниження показників паличкоядерних нейтрофілів, але у пацієнтів П3 групи динаміка показника була повільнішою. Виявлено зв'язок розвитку сепсису та показників паличкоядерних нейтрофілів з 1-ї по 7-у добу ОХ – коефіцієнт канонічної кореляції $R_c = 0,50$, $p = 0,001$, з найбільшою кореляцією на 3-ю добу ОХ: на 1-у добу – $r_c = 0,314$, на 3-ю добу – $r_c = 0,439$, на 7-у добу – $r_c = 0,401$.

За даними ROC-аналізу, розвиток сепсису у дітей з ОХ легкого - тяжкого ступеня тяжкості прогнозувався за показників паличкоядерних нейтрофілів на 3-ю добу вище 10 %, ВШ= 20,8; 95% ДІ (3,02 – 143,2) при $p = 0,002$ (рис. 4.2А). Площа під ROC-кривою склала $0,827 \pm 0,096$ з 95% ДІ: 0,711 – 0,911, $p < 0,001$, чутливість та специфічність критерію склали 66,7 % та 91,2 %, відповідно.

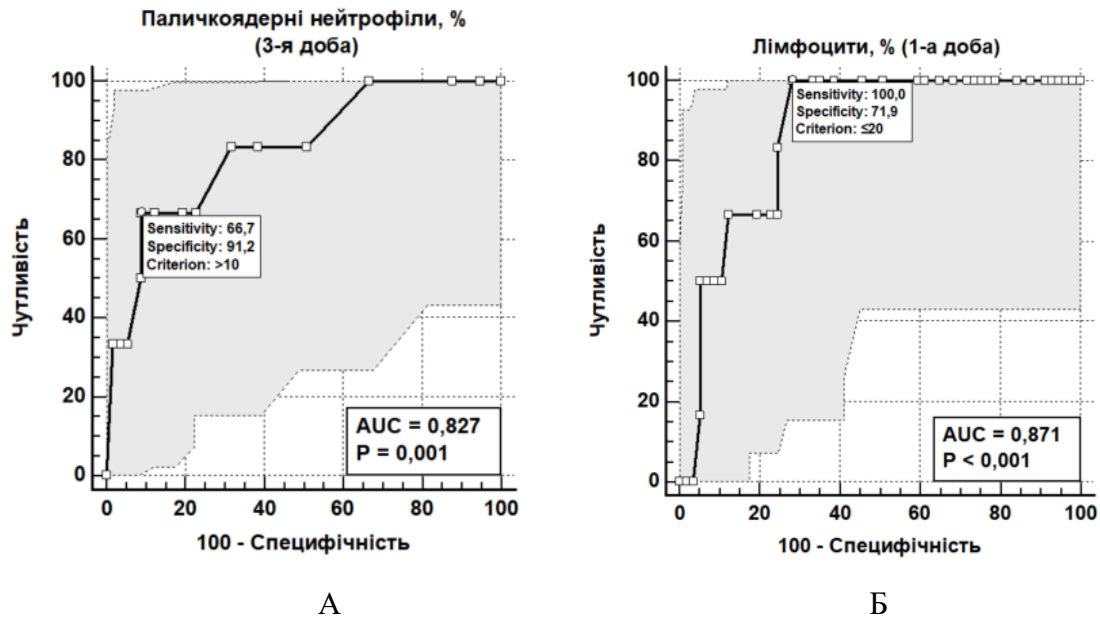


Рис. 4.2. ROC-криві залежності ймовірності розвитку сепсису у дітей від рівня паличкоядерних нейтрофілів на 3-ю добу ОХ (А) та рівня лімфоцитів на 1-у добу ОХ (Б)

Рівень лімфоцитів в 1-у добу ОХ в П1 та П2 групах не відрізнявся від референтних значень та складав 30,0 % (21,0; 42,0) та 26,0 % (19,5; 38,5), без вірогідних відмінностей між групами ($p = 1,0$ за критерієм Данна) (рис. 4.3). В П3 групі медіанний рівень лімфоцитів складав 15,5 % (8,0; 24,0) і був знижений в 1,9 рази порівняно з групою П1 ($p = 0,002$) і в 1,7 рази відносно показників групи П2 ($p = 0,017$).

Поступове збільшення кількості лімфоцитів до максимальних значень відбувалось на 7-у добу ОХ в П2 групі (44,0 (29,5; 59,0) %), на 14-ту добу в П1 групі (44,0 (32,0; 60,0) %) та на 21-у добу в П3 групі (47,0 (33,5; 59,5) %)

без вірогідних відмінностей показників між групами на цих етапах дослідження (рис. 4.3).

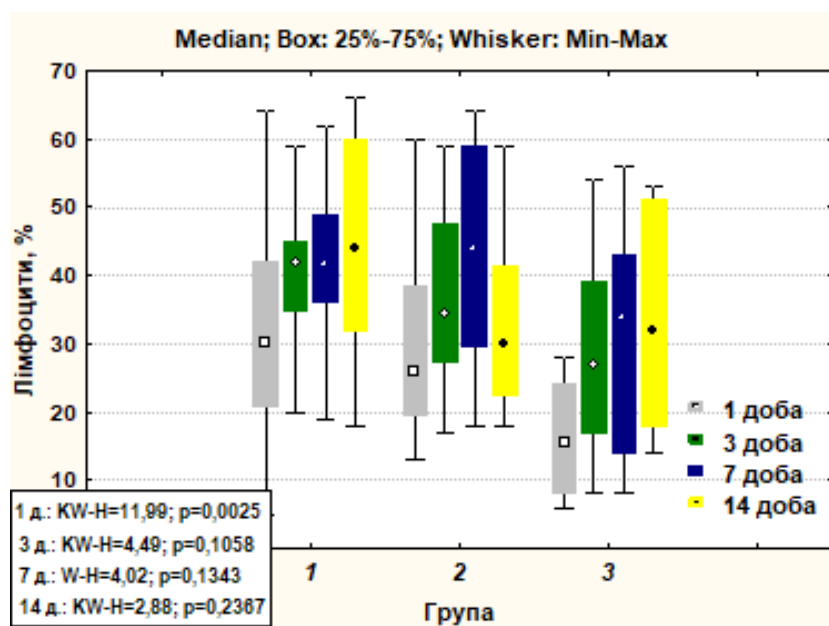


Рис. 4.3. Порівняльна динаміка рівня лімфоцитів у крові дітей П1, П2 та П3 груп на етапах дослідження

Вірогідний зв'язок між розвитком сепсису та рівнем лімфоцитів у крові хворих дітей виявлено з 1-ї по 7-у добу ОХ – коефіцієнт канонічної кореляції $R_c = 0,36$, $p = 0,05$, з найбільшою кореляцією у 1-у ($r_c = -0,338$) і 7-у добу ОХ ($r_c = -0,270$). За допомогою ROC-аналізу було виявлено прогностичну цінність показників лімфоцитів 20,0% та нижче в розвитку сепсису. Площа під ROC-кривою склала $0,871 \pm 0,053$ з 95% ДІ: 0,763 – 0,942, $p < 0,001$. За таких умов ризик розвитку сепсису збільшувався у 32,7 рази 95% ДІ (1,74 – 613,9), $p = 0,020$, а чутливість і специфічність критерію становили 100,0 % та 71,9 %, відповідно (рис. 4.2Б).

Рівні тромбоцитів суттєво не відрізнялись від референтних значень на 1-у добу ОХ в усіх досліджуваних групах, складаючи в середньому в П1 групі 276,0 (248,0; 314,0) Г/л, в П2 групі – 260,5 (239,0; 289,0) Г/л та 299,0 (270,0; 321,0) Г/л в П3 групі (KW-H=4,46, $p = 0,108$). В подальшому, зміни показників тромбоцитів у динаміці статистично не відрізнялись від попереднього етапу та між групами дослідження ($p > 0,05$).

Нами не виявлено вірогідних кореляцій між рівнем тромбоцитів у сироватці крові та сепсисом ($p > 0,05$), проте цей показник на 3-ю - 7-у добу ОХ асоціювався з розвитком СПОН та смертю ($r_s = -0,304$, $p = 0,016$ і $r_s = -0,314$, $p = 0,015$, відповідно). Так, рівень тромбоцитів у 2 хворих з вкрай тяжкою ОХ складав 117 Г/л і 129 Г/л на 3-у добу, і 126 Г/л та 84 Г/л на 7-у добу, що було предиктором смерті.

4.2. Визначення ролі поліморфізму генів вродженого імунітету при прогнозуванні розвитку опікового сепсису

Вроджена імунна система активує відповідь організму на отриману ОТ, інтенсивність якої залежить від ряду факторів, в тому числі й від типу розподілу амінокислот в генах вродженого імунітету. Тому, проведено вивчення розподілу поліморфізмів генів вродженого імунітету у дітей з тяжкою ОТ як прогностичного фактору розвитку тяжких ускладнень ОХ таких як сепсис, СПОН та смерть.

Дослідження генотипів TLR-2 ARg 753 Gln та TLR-4 ThR399 Ile проведено серед 21 дітей з ОХ середнього (33,3 %), тяжкого (52,4 %) і вкрай тяжкого (14,3 %) ступеня. Серед пацієнтів було 13 (61,9 %) хлопчиків і 8 (38,1 %) дівчаток. Сепсис було діагностовано у 6 (28,6 %) хворих, в тому числі з подальшим розвитком СПОН – у 2 (9,5 %).

За результатами дослідження гетерозиготний генотип TLR-2 ARg 753 Gln виявлено у 14 (66,7 %) хворих, у 7 (33,3 %) хворих з опіковою травмою поліморфізму не виявлено. В 4 випадках поліморфізм був асоційований з сепсисом, що становить 19,0 % серед усіх досліджених хворих і 80,0 % серед хворих з діагностованим сепсисом, в тому числі у всіх (100 %) хворих зі СПОН. Гетерозиготний генотип TLR-4 ThR399 Ile спостерігався у 4 (19,0 %) хворих, з них тільки в одному випадку (4,8 %) відмічався поліморфізм, асоційований з сепсисом та СПОН.

Аналіз розподілу поліморфізмів генів TLR-2 ARg 753 Gln та TLR-4 ThR399 Ile у хворих з тяжкими опіками в залежності від статі виявив, що серед хлопців частіше зустрічався гетерозиготний тип розподілу алелей в гені TLR-2 – 76,9 % (n= 10) та гомозиготний тип TLR-4 – 84,6% (n= 11) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Аналіз розподілу поліморфізму генів в залежності від статі хворих з тяжкою ОТ

Показник	Категорії	Стать		Відмінності між групами (p)
		хлопці (n=13)	дівчатка (n=8)	
TLR-2 ARg753 Gln	норма	3 (23,1 %)	4 (50,0 %)	0,346
	гетерозигота	10 (76,9 %)	4 (50,0 %)	
TLR-4 ThR399 Ile	норма	11 (84,6 %)	6 (75,0 %)	0,618
	гетерозигота	2 (15,4 %)	2 (25,0 %)	

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей показників між групами (за критерієм ТКФ)

Водночас серед дівчаток розподіл алелей в гені TLR-2 був рівноцінним – 50,0 % (n= 4) складав гетерозиготний тип та 50,0 % (n= 4) приходилось на гомозиготний тип, а в розподілі алелей в гені TLR-4 превалував гомозиготний тип – 75,0 % (n= 6) Проте, нами не встановлено статистично значущих відмінностей між розподілами поліморфізму генів TLR-2 ARg 753 Gln та TLR-4 ThR399 Ile в залежності від статі пацієнтів з опіковою хворобою ($p > 0,05$).

При співставленні частоти розвитку сепсису в залежності від типу поліморфізму TLR-2, нам не вдалося виявити статистично значущих відмінностей – гетерозиготний тип розподілу алелей в гені TLR 2 реєструвався в 4 із 5 випадках розвитку сепсису (80 %) і в 10 із 16 випадках (62,5 %) ОХ, без септичних ускладнень ($p = 0,624$ за ТКФ).

При аналізі частоти розвитку сепсису в залежності від генотипу TLR 4 нам також не вдалось встановити статистично значущі відмінності – гетерозиготний тип розподілу алелей в гені TLR-4 реєструвався в 2 із 5 випадках розвитку сепсису (40 %) і в 2 із 16 випадках (12,5 %) ОХ, без септичних ускладнень ($p = 0,228$ за ТКФ).

Аналіз зв'язку генотипів TLR 2 та маркерів гострого запалення виявив статистично значущі відмінності між гетерозиготним генотипом TLR 2 ARg 753 Gln та рівнями СРП в крові хворих на 1-у і 3-ю добу ОХ (табл. 4.6).

Враховуючи виявлену вірогідну асоціацію гетерозиготного генотипу TLR 2 з рівнем СРП на 1-у і 3-ю добу ОХ, був проведений ROC-аналіз.

Таблиця 4.6

Аналіз динаміки показників СРП в залежності від генотипу TLR 2 у хворих з тяжкою ОХ

Доба спостереження	Категорії TLR 2	СРП, нг/мл		Відмінності між групами (p)
		Me	25 % - 75 %	
1 доба	Норма	4,05	1,17 – 4,78	0,031
	Гетерозигота	6,11	3,29 – 8,33	
3 доба	Норма	3,87	2,11 - 7,60	0,037
	Гетерозигота	8,01	7,03 – 9,52	
7 доба	Норма	2,89	1,87 – 14,37	0,371
	Гетерозигота	8,74	5,23 – 12,54	
14 доба	Норма	13,90	1,42 – 14,65	0,57
	Гетерозигота	7,94	2,81 – 10,89	
21 доба	Норма	7,13	0,53 – 9,76	1,0
	Гетерозигота	4,93	1,54 – 8,32	

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей показників між групами (за U-критерієм Манна-Уїтні)

За результатами ROC-аналізу, маркером гетерозиготного генотипу TLR 2 у хворих дітей на 1-у добу ОХ визначено рівень СРП вище 4,78 нг/мл – площа під ROC-кривою склала $0,796 \pm 0,103$ з 95% ДІ: 0,566 – 0,938 ($p = 0,004$), чутливість та специфічність – 64,3 % та 85,7 %, відповідно (рис. 4.4А).

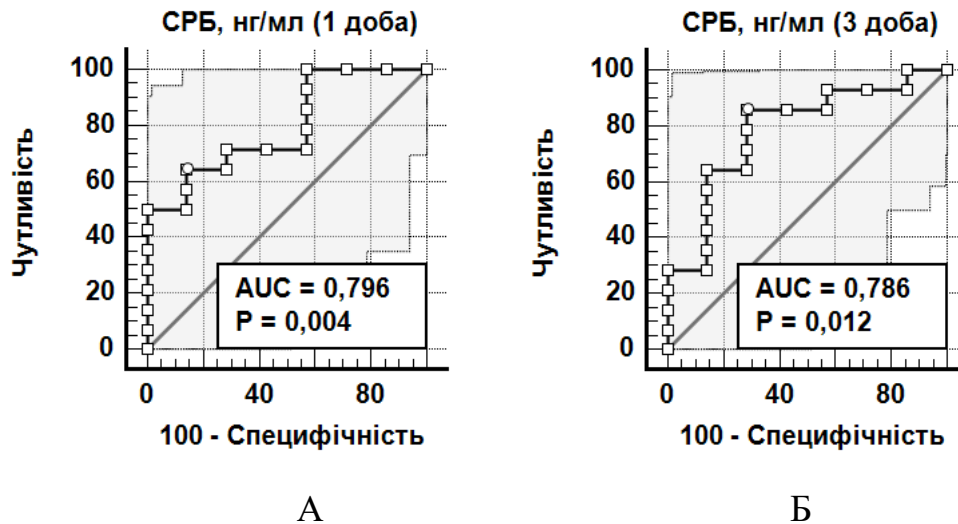


Рис. 4.4. ROC-криві залежності гетерозиготного генотипу TLR 2 від показників СРП на 1-у (А) і 3-ю (Б) добу ОХ

На 3-ю добу ОХ пороговим значенням показника СРП, якому відповідали оптимальні операційні характеристики ROC-кривої, визначено рівень $> 6,43$ нг/мл. Площа під ROC-кривою склала $0,786 \pm 0,114$ з 95% ДІ: 0,554 – 0,932 ($p = 0,012$); чутливість та специфічність критерію – 85,7 % та 71,4 %, відповідно (рис. 4.4Б). Отримані данні вказували на активацію імунної відповіді за допомогою гетерозиготного генотипу TLR 2 при значенні СРП $> 6,43$ нг/мл.

Також було виявлено статистично значущі розбіжності між динамікою паличкоядерних нейтрофілів та генотипом TLR 2 на 1-у добу ОХ – медіана нейтрофілів при гетерозиготному генотипі TLR 2 складала 4 % (3; 10), при гомозиготному типі – 2 % (1; 6) ($p = 0,045$, U-критерій Манна-Уїтні).

Згідно з даними ROC-аналізу, порогові значення паличкоядерних нейтрофілів, на які впливала активація імунної відповіді за допомогою

гетерозиготного генотипу TLR2, складала 3,0 % та вище. Площа під ROC-кривою склала $0,770 \pm 0,118$ з 95% ДІ: 0,538 – 0,923, отримана модель була статистично значущою ($p = 0,021$) (рис. 4.5А). Чутливість та специфічність критерію склали 85,7 % та 71,4 %, відповідно.

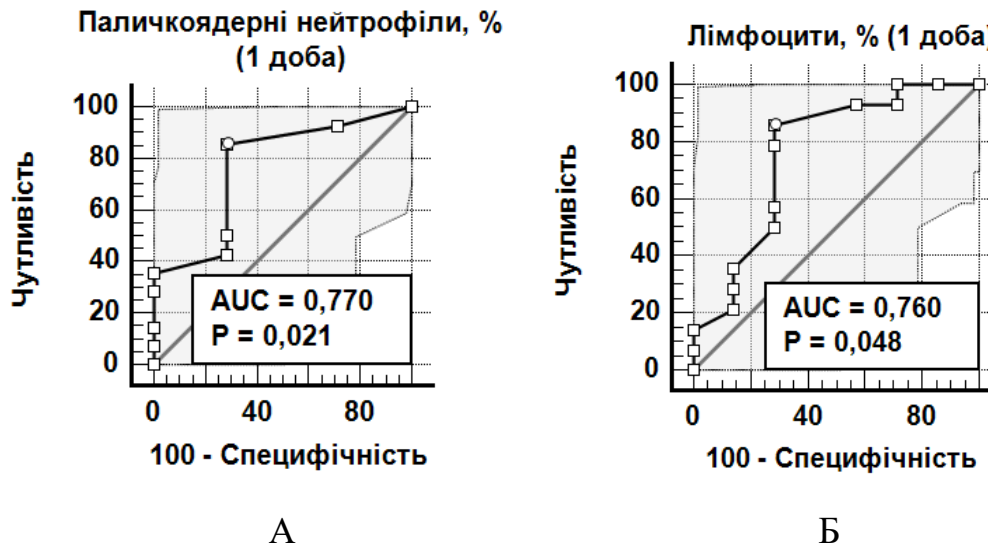


Рис. 4.5. ROC-криві залежності гетерозиготного генотипу TLR 2 від показників паличкоядерних нейтрофілів (А) та лімфоцитів (Б) на 1-у добу ОХ

При співставленні показників лімфоцитів з генотипом TLR 2 в 1-у добу ОХ були виявлені статистично значущі відмінності – медіана лімфоцитів при гетерозиготному генотипі TLR 2 складала 16 % (12; 20), при гомозиготному типі – 27 % (15; 42) ($p = 0,048$, U-критерій Манна-Уїтні). Згідно з даними ROC-аналізу, порогові значення лімфоцитів склали 21,0 % та нижче. Площа під ROC-кривою склала $0,760 \pm 0,132$ з 95% ДІ: 0,527 – 0,917 (рис. 4.5Б). Чутливість та специфічність моделі склали 85,7 % та 71,4 %, відповідно. Таким чином, активація генів вродженого імунітету, а саме гетерозиготного генотипу TLR 2, призводить до зниження рівня лімфоцитів за рахунок зрушення лейкоцитарної формули вліво та активації первинної клітинної відповіді.

Спостерігалось вірогідне зростання показників тромбоцитів з 1-ї доби ОХ під впливом гетерозиготного генотипу TLR 2: 299 Г/л (270; 387) проти

254 Г/л (235; 286) ($p = 0,033$, U-критерій Манна-Уїтні). Данні, отримані за допомогою ROC-аналізу, вказували на порогові значення тромбоцитів 263,0 Г/л та вище. Площа під ROC-кривою склала $0,791 \pm 0,11$ з 95% ДІ: 0,560 – 0,935 ($p = 0,008$). Чутливість та специфічність критерію склали 92,9 % та 57,1 %.

Між іншими показниками запалення та генотипами TLR 2 та TLR 4 не було виявлено статистично значущих розбіжностей.

Таким чином, аналіз розподілу поліморфізмів генів TLR-2 ARg 753 Gln та TLR-4 ThR399 Ile у хворих з тяжкими опіками в залежності від статі виявив, що серед хлопців частіше зустрічався гетерозиготний тип розподілу алелей в гені TLR-2 – 76,9 % та гомозиготний тип TLR-4 – 84,6%. Але не встановлено статистично значущих відмінностей між розподілами поліморфізму генів TLR-2 ARg 753 Gln та TLR-4 ThR399 Ile в залежності від статі пацієнтів з ОХ ($p > 0,05$). Обґрунтовано, що СРП та TLR2 беруть участь в первинній імунній відповіді при ОТ, а сила та довготривалість цієї відповіді, як і ССЗВ, залежать від генотипу TLR 2. Гетерозиготний генотип TLR 2 активується не безпосередньо після отримання ОТ, а виходячи з отриманих результатів в більш пізні строки, що може впливати на тривалість та перебіг ОХ.

Публікації за темою розділу:

1. Koval M, Sorokina O. The role of TLR-2 and TLR-4 gene polymorphisms in the development of sepsis in children with severe burns. Journal of Education, Health and Sport. 2022 Apr 20;12(4):140-51. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.012> (Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ З ТЯЖКОЮ ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ

Проведена оцінка прогностичної цінності динаміки маркерів запалення та перфузії в розвитку ускладнень ОХ на різних етапах опікової хвороби. Моніторинг показників ПКТ, лактату та СРП проводили у дітей з опіковим шоком середнього ступеню тяжкості (П2 група), тяжкими та вкрай тяжкими опіками (П3 група), як таких що знаходилися у групі ризику розвитку сепсису та СПОН.

5.1. Аналіз прогностичного значення прокальцитоніну в діагностиці сепсису у дітей з опіковою травмою

У П2 групі відзначалося незначне підвищення рівня ПКТ у 1-у добу та становило 0,49 нг/мл (0,38; 0,60), що вказувало на ризик розвитку сепсису, проте з 3-ї доби рівень ПКТ у пацієнтів групи знижувався та не перевищував референтних значень до одужання хворого (табл. 5.1). Частота розвитку септичних ускладнень у П2 групі становила 0,5 % (n=1).

В П3 групі рівень ПКТ у крові хворих з тяжкою та вкрай тяжкою опіковою травмою на 1-у добу був високим, варіював від 0,77 нг/мл до 58,94 нг/мл, з медіаною 2,01 (1,27; 4,31) нг/мл, що в 4,1 рази перевищувало такий показник в групі П2 ($p < 0,001$).

В подальшому відбувалося поступове зниження рівня ПКТ до 0,81 (0,58; 1,30) нг/мл на 7-у добу ($p < 0,05$ відносно 3-ї доби), проте середній показник залишався суттєво більшим (в 2,5 рази) порівняно з рівнем ПКТ в П2 групі ($p = 0,001$).

Таблиця 5.1.

**Порівняльна динаміка рівня ПКТ (нг/мл) у крові хворих дітей
з опіковою хворобою, Me (25 %; 75 %)**

Доба спостереження	Група П2 (n=20)	Група П3 (n=14)	Відмінності між групами (p)
1 доба	0,49 (0,38; 0,60)	2,01 (1,27; 4,31)	< 0,001
3 доба	0,45 (0,37; 0,58)	1,65 (0,86; 2,60)	< 0,001
7 доба	0,32 (0,21; 0,55)	0,81 * (0,58; 1,30)	0,001
14 доба	0,28 (0,17; 0,45)	0,47 * (0,24; 0,63)	0,231
21 доба	0,20 * (0,13; 0,27)	0,38 (0,27; 0,46)	0,049

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей показників між групами (за U-критерієм Манна-Уїтні); * – вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показником на попередньому етапі спостереження (за W - критерієм Вілкоксона).

Проведений аналіз зв'язку між тяжкістю отриманої ОТ та рівнем ПКТ в 1-у добу після ОТ підтвердив наявність прямої кореляції між ними ($r_s = 0,621$, $p < 0,001$) та показав, що при збільшенні ІТУ на 1 од. слід очікувати збільшення рівня ПКТ на 0,16 нг/мл.

Показники ПКТ з 1-ої по 7-му добу ОХ мали прогностичне значення в розвитку сепсису, що підтверджено результатами порівняльного, канонічного і ROC-аналізу. Так, медіанний рівень ПКТ у крові хворих з сепсисом перевищував такі показники у хворих без септичних ускладнень в 3,4 рази на 1-у добу ОХ ($p = 0,027$), в 2,6 рази ($p = 0,049$) – на 3-у добу і в 2 рази ($p = 0,011$) – на 7-у добу (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

**Динаміка рівня ПКТ (нг/мл) у крові хворих дітей з опіковою хворобою,
асоційована з розвитком сепсису, Me (25 %; 75 %)**

Доба спостереження	Сепсис		Відмінності між групами (p)
	є (n=6)	немає (n=28)	
1 доба	2,06 (0,86; 10,90)	0,60 (0,40; 1,25)	0,027
3 доба	1,56 (0,86; 22,74)	0,59 (0,39; 0,97)	0,049
7 доба	0,90 (0,61; 8,37)	0,44 (0,25; 0,71)	0,011
14 доба	0,47 (0,21; 0,56)	0,33 (0,17; 0,52)	0,560

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей показників між групами (за U-критерієм Манна-Уїтні)

Загальний коефіцієнт канонічної кореляції між сепсисом і показниками ПКТ з 1-ої по 7-му добу ОХ становив $R_c = 0,55$ ($p = 0,011$), що свідчить про наявність помітного зв'язку між ними, з найбільшою кореляцією на 3-ю ($r_c = 0,469$) і 1-у добу ОХ ($r_c = 0,456$).

За даними ROC-аналізу було встановлено, що прогностичну цінність для оцінки ймовірності сепсису мало порогове значення ПКТ 0,86 нг/мл та вище на 1-у або 3-ю добу ОХ (табл. 5.3).

На 7-у добу ОХ розвиток сепсису передбачався при значенні показника ПКТ вище 0,51 нг/мл. При цьому чутливість методу прогнозування розвитку сепсису за рівнем ПКТ в крові хворих зростала та склала 100 %, в той час як специфічність знижувалася до 64,3%. Крім того, подальше зниження рівня ПКТ в крові хворих суттєво знижувало чутливість та специфічність методу, та на 14-ту добу показники ПКТ не мали вірогідного зв'язку з ускладненнями та сепсисом ($p > 0,05$).

Показники ПКТ у перші 7 діб ОХ вірогідно асоціювалися з розвитком СПОН ($r_s = 0,408$, $p = 0,017$). Зокрема, у 2 пацієнтів зі СПОН та подальшою смертю рівні ПКТ у сироватці крові на 1-у добу ОХ дорівнювали 58,94 нг/мл

і 10,9 нг/мл, на 3-ю добу – 32,41 нг/мл і 22,74 нг/мл, на 7-у добу – 8,37 нг/мл і 25,47 нг/мл, відповідно.

Таблиця 5.3.

Прогностичне значення показників ПКТ у розвитку сепсису у дітей з 1-ої по 7-му добу опікової хвороби (за даними канонічного і ROC-аналізу)

Доба спостереження	Коефіцієнт канонічної кореляції (rс)	Площа під ROC- кривою		ПЗ, нг/мл	ЧТ/ СП (%)
		AUC (95% ДІ)	<i>p</i>		
1 доба	0,456	0,792 (0,618-0,911)	0,013	≥ 0,86	83,3/ 71,4
3 доба	0,469	0,759 (0,582-0,888)	0,044	≥ 0,86	83,3/ 71,4
7 доба	0,383	0,836 (0,670-0,940)	< 0,001	> 0,51	100/ 64,3

Примітки: AUC (95% ДІ) – площа під ROC- кривою з 95% довірчим інтервалом;

p – рівень прогностичної значущості AUC; ЧТ / СП – показники чутливості / специфічності;

ПЗ – порогове значення показника (точка відсікання).

Встановлено, що ускладнення, які були ознаками розвитку сепсису, корелювали з показниками ПКТ з 1-ї по 7-му добу ОХ. Так, розвиток набряку легень та ШКК прогнозувалися при показниках ПКТ понад 0,81 нг/мл на 1-у добу ОХ ($p < 0,001$) з показниками чутливості критерію – 100 % в обох випадках, специфічності – 67,7 % й 70,0 %, відповідно. Пневмонія і ГУН прогнозувалися при пороговому значенні ПКТ на 1-у добу понад 0,86 нг/мл ($p < 0,001$) з чутливістю та специфічністю критерію для пневмонії – 100 % та 73,3 %, відповідно, для ГУН – 83,3 % і 75,0 %.

Згідно з критеріями розвитку поліорганної недостатності, пов'язаної з сепсисом для педіатричної групи пацієнтів, нами було проведено аналіз взаємозв'язку динаміки ПКТ, як лабораторного маркера розвитку сепсису та показниками розвитку сепсису у дітей з тяжкими опіками. Основні результати цього аналізу наведено у табл. 5.4.

Таблиця 5.4.

Аналіз взаємозв'язку між рівнями прокальцитоніну та іншими показниками у хворих дітей з 1-ої по 7-му добу опікової хвороби (за даними канонічного і лінійного регресійного аналізу)

Показник	Канонічний аналіз				Лінійний регресійний аналіз
	коефіцієнт кореляції (R _c , p)	частка впливу показників на ПКТ (%)	частка впливу ПКТ на показники (%)	значуща доба (rc)	зміни ПКТ (нг/мл) на 1 од. показника
ЧСС, скор/хв.	0,544 (p = 0,05)	23,0%	22,9%	3 (0,476)	0,225 **
				7 (0,492)	0,160 **
Температура тіла, °С	0,521 (p = 0,045)	17,6%	15,8%	3 (0,281)	4,56 *
Лейкоцити, Г/л	0,636 (p = 0,013)	23,1%	30,9%	1 (0,240)	0,327 *
Паличкоядерні нейтрофіли, %	0,626 (p = 0,023)	26,2%	31,5%	1 (0,420)	1,375 *
				3 (0,480)	0,606 **
Лімфоцити, %	0,377 (p = 0,107)	11,1%	10,1%	1 (-0,210)	-0,163 *
Тромбоцити, Г/л	0,604 (p = 0,038)	14,5%	25,5%	3 (-0,411)	-0,029 *
				7 (-0,418)	-0,020 *
АСТ, Од.	0,977 (p < 0,001)	69,4%	82,3%	1 (0,520)	0,253 ***
				7 (0,963)	0,12 ***
АЛТ, Од.	0,992 (p < 0,001)	67,3%	60,5%	3 (0,581)	0,143 ***
				7 (0,969)	0,067 ***
Креатинін, мкмоль/л	0,896 (p < 0,001)	39,3%	48,6%	3 (0,596)	0,258 ***
				7 (0,796)	0,198 ***

Примітка. Статистична значущість показника: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p < 0,001.

За результатами канонічного аналізу, встановлено прямі асоціативні зв'язки показників ПКТ зі змінами ЧСС впродовж гострого періоду ОХ – загальний коефіцієнт канонічної кореляції ($R_c = 0,544$; $p = 0,05$), з найсильнішою кореляцією на 3-ю ($r_c = 0,476$) і 7-ю ($r_c = 0,492$) добу ОХ. Із табл. 5.4 також можна побачити, що показники ЧСС на 23,0 % пояснювали мінливість рівнів ПКТ, а зміни ПКТ впродовж цього періоду ОХ, в свою чергу, пояснювали мінливість ЧСС на 22,9 %.

Згідно з результатами лінійного регресійного аналізу, при збільшенні ЧСС на 1 скор/хв. на 3-ю добу ОХ прогнозувалось збільшення рівня ПКТ на 0,225 нг/мл, а на 7-ю добу – збільшення рівня ПКТ на 0,16 нг/мл ($p < 0,01$).

Вірогідний асоціативний зв'язок спостерігався також між показниками температури тіла хворих та ПКТ ($R_c = 0,521$; $p = 0,045$), насамперед починаючи з 3-ої доби ОХ ($r_c = 0,281$). У цей період при підвищенні температури тіла на 1°C прогнозувалось підвищення рівня ПКТ на 4,56 нг/мл ($p < 0,05$).

Розглядаючи динаміку показників температури тіла хворих дітей, слід відзначити, що з 1-ї доби ОХ показники температури суттєво не відрізнялися у П2 і П3 групах досліджень. На 3-ю добу ОХ відмічалось підвищення показників температури в П3 групі, які в середньому склали $38,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$; на 7-му добу та в подальшому ці тенденції зберігалися ($37,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$), що вказувало на продовження плину запального процесу до 21-ї доби ОХ.

Лабораторними ознаками запалення та розвитку сепсису є зміни динаміки лейкоцитів та тромбоцитів, які відображали строки початку та розвиток поліорганних ускладнень.

Аналіз зв'язку рівнів ПКТ та лейкоцитів впродовж гострої фази ОХ виявив помітної щільності прямий зв'язок між ними ($R_c = 0,636$; $p = 0,013$), починаючи з 1-ої доби ОХ ($r_c = 0,240$). При цьому, рівні лейкоцитів з 1-ої по 7-му добу ОХ здатні на 30,9 % пояснити мінливість ПКТ, а зміни рівнів ПКТ на 23,1 % обумовлюють зміни лейкоцитів. Лінійний регресійний аналіз

показав, що на 1-у добу при збільшенні рівня лейкоцитів на 1,0 Г/л спостерігалось підвищення рівня ПКТ на 0,327 нг/мл ($p < 0,05$).

Зміни рівня паличкоядерних нейтрофілів також мали вірогідний зв'язок зі змінами рівня ПКТ ($R_s = 0,626$, $p = 0,023$), особливо на 1-у ($r_s = 0,420$) і 3-ю ($r_s = 0,480$) добу ОХ (табл. 5.4).

Встановлено, що при збільшенні рівня паличкоядерних нейтрофілів на 1% слід очікувати збільшення ПКТ на 1-у добу на 1,375 нг/мл ($p < 0,05$), на 3-ю добу – на 0,606 нг/мл ($p < 0,01$).

Встановлено, що зміни рівня лімфоцитів негативно впливали на зміни показників ПКТ ($R_s = 0,377$; $p = 0,107$), починаючи з 1-ої доби ОХ ($r_s = -0,210$), і при збільшенні показників лімфоцитів на 1% очікувалось зменшення рівня ПКТ на 0,163 нг/мл.

Таким чином, зміни динаміки нейтрофілів та лімфоцитів відображали етапи опікової хвороби, коли в гострому періоді за рахунок запальних процесів спостерігалось зрушення лейкоцитарної формули вліво та збільшення відсотку паличкоядерних нейтрофілів, що відображало інтенсивність запалення й в свою чергу стимулювало підвищення рівня ПКТ та зниження рівня лімфоцитів. Починаючи з 14-ї доби ОХ спостерігалось поступове зростання рівня лімфоцитів, що вказувало на перевагу гуморальної імунної відповіді на пізніх етапах ОХ.

Реакція тромбоцитів у відповідь на ОТ включає їх агрегацію та створення тромбів у мікроцируляторному руслі під впливом прозапальних цитокінів, які також стимулюють вивільнення ПКТ. За даними канонічного кореляційного аналізу встановлено зв'язок між показниками тромбоцитів та ПКТ у крові дітей впродовж гострого періоду ОХ ($R_s = 0,604$, $p = 0,038$), з негативними кореляціями на 3-ю ($r_s = -0,411$) і 7-у ($r_s = -0,418$) добу ОХ. Відповідно до результатів лінійного регресійного аналізу при зменшенні рівня тромбоцитів на 1 Г/л очікувалось збільшення рівня ПКТ на 3-у добу ОХ на 0,029 нг/мл, а на 7-у добу – збільшення рівня ПКТ на 0,02 нг/мл ($p < 0,05$).

Таким чином, зміни динаміки ПКТ та тромбоцитів відображали відповідні зміни у хворих з тяжкими опіками в гострому періоді та в подальшому при розвитку ускладнень.

Як вже було зазначено, при запаленні активується синтез ПКТ в компетентних органах та тканинах, тому при розвитку ускладнень внаслідок тяжкої ОТ нами було проаналізовано зв'язок ПКТ зі змінами лабораторних показників органних ускладнень. Аналіз зв'язку між динамікою печінкових трансаміназ та ПКТ виявив прямий дуже сильний зв'язок між рівнем АСТ та ПКТ з 1-ої по 7-му добу ОХ ($R_c = 0,977$; $p < 0,001$), з найсильнішою кореляцією на 7-у добу ($r_c = 0,963$) і помітними кореляціями на 1-у ($r_c = 0,520$) і 3-ю ($r_c = 0,501$) добу ОХ. Саме ці показники АСТ обумовлювали 82,3 % змін сироваткового ПКТ у хворих дітей з тяжкою ОХ, а отже дозволили оцінити рівень ПКТ на різних етапах плину ОХ. Зокрема, при збільшенні рівня АСТ на 1 Од очікувалося підвищення рівня ПКТ у 1-у добу ОХ на 0,253 нг/мл ($p < 0,001$), на 3-у добу – на 0,079 нг/мл ($p < 0,01$), на 7-у добу – на 0,12 нг/мл ($p < 0,001$).

Такі ж закономірності визначено відносно зв'язку між динамікою показників АЛТ та ПКТ впродовж гострого періоду ОХ: прямий дуже сильний зв'язок в цілому ($R_c = 0,992$; $p < 0,001$), і найсильнішою кореляцією на 7-у добу ($r_c = 0,969$) та помітною кореляцією на 3-ю добу ОХ ($r_c = 0,581$). Виявлено, що при збільшенні рівня АЛТ на 1 Од слід очікувати збільшення рівня ПКТ на 0,458 нг/мл на 1-у добу ($p < 0,01$), на 0,143 нг/мл – на 3-ю добу ($p < 0,001$) і на 0,067 нг/мл – на 7-у добу ($p < 0,001$) ОХ (табл. 5.4).

Показники креатиніну, що відображали розвиток ГУН, мали сильний прямий зв'язок з показниками ПКТ з 3-ої до 7-ої доби ОХ ($R_c = 0,896$; $p < 0,001$), з найсильнішою кореляцією на 7-у добу ($r_c = 0,796$) і помітною кореляцією на 3-ю ($r_c = 0,596$) добу ОХ. При збільшенні рівня креатиніну на 1 мкмоль/л очікувалося збільшення рівня ПКТ на 0,258 нг/мл на 3-ю добу ($p < 0,001$) і на 0,198 нг/мл – на 7-у добу ОХ ($p < 0,001$).

З метою визначення діагностичної цінності ми оцінювали також зв'язок динаміки ПКТ з різними видами хірургічного втручання. Було виявлено помірний зворотній зв'язок між рівнем ПКТ та ранньою некретомією ($rs = -0,392, p = 0,022$), що характеризувало зниження показників ПКТ у хворих, яким було проведено ранню некретомію.

Таким чином, рівень ПКТ в гострий період ОХ відображав тяжкість опікової травми та був прогностичним критерієм розвитку ускладнень, таких що були предикторами розвитку СПОН й сепсису. Водночас, подальше зниження рівня ПКТ у крові хворих знижувало чутливість та специфічність методу та на 14-ту добу показники ПКТ не мали зв'язку з ускладненнями. Також, впродовж цього періоду динаміка показників ПКТ відображала зміни з боку систем та органів при сепсисі. Так, ЧСС та температура тіла є критеріями, що характеризують розвиток запалення, яке лабораторно підтверджується змінами ПКТ.

Прогресування тахікардії корелювало зі збільшенням показників ПКТ, що відображали розвиток запальних септичних ускладнень у дітей з тяжкою ОХ. Отримані результати вказували на те, що підвищення рівня ПКТ в першу добу ОХ відображало тяжкість отриманої ОТ. Високий рівень ПКТ у перші 7 діб ОХ є предиктором розвитку септичних ускладнень та СПОН, що корелювало з клінічними та лабораторними показниками.

5.2. Аналіз прогностичного значення лактату в діагностиці сепсису у дітей з опіковою травмою

Рівень лактату в крові відображає ступінь порушення перфузії тканин та вказує на тяжкість ураження при ОТ. Показники лактату в П2 групі на 1-у добу склали 2,94 ммоль/л (2,39; 3,45) з поступовим зниженням на 7-у добу до 2,27 ммоль/л (1,73; 2,82), але все ще залишались підвищеними у деяких хворих. В П3 групі на 1-у добу показники лактату майже в 1,5 рази перевищували показники в П2 групі та склали 4,24 ммоль/л (3,24; 5,47) (p

$< 0,01$) та залишалися підвищеними до 7-ої доби ОХ – 2,92 ммоль/л (2,69; 3,56) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5.

Порівняльна динаміка рівня лактату (ммоль/л) в крові хворих дітей з опіковою хворобою, Me (25 %; 75 %)

Доба спостереження	Група П2 (n=20)	Група П3 (n=14)	Відмінності між групами (p)
1 доба	2,94 (2,39; 3,45)	4,24 (3,24; 5,47)	0,006
3 доба	2,75 (2,27; 3,27)	4,03 (3,39; 5,81)	0,005
7 доба	2,27 * (1,73; 2,82)	2,92 * (2,69; 3,56)	0,054
14 доба	1,76 * (1,46; 2,11)	1,89 * (1,45; 2,45)	0,877
21 доба	1,35 * (1,23; 1,78)	1,29 * (1,15; 1,81)	0,734

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей показників між групами (за U-критерієм Манна-Уїтні); * – вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показником на попередньому етапі спостереження (за W - критерієм Вілкоксона).

Кореляційний аналіз взаємозв'язку показників ІТУ та рівнем лактату в 1-у добу після отримання ОТ вказував на помірну кореляцію між ними ($r_s = 0,392$, $p = 0,022$). При цьому, збільшення показника ІТУ на 1 Од. призводить до збільшення рівня лактату в середньому на 0,013 ммоль/л.

За результатами кореляційного аналізу між динамікою лактату на різних етапах ОХ та розвитком СПОН, сепсису та смертю хворих нами не виявлено статистично значущих зв'язків ($p > 0,05$). Отже, рівень лактату відображав тяжкість ОТ та не є предиктором розвитку сепсису та СПОН.

Аналіз взаємозв'язку показників лактату на різних етапах ОХ та розвитком ускладнень виявив, що підвищення рівнів лактату в гострому періоді ОХ з 1-ої по 3-ю добу понад 4 ммоль/л може бути предиктором розвитку пневмонії у хворих з тяжкою ОТ: площа під ROC-кривою склала $0,825 \pm 0,074$ з 95% ДІ: 0,656 – 0,933, $p < 0,001$, чутливість та специфічність критерію склали 100,0 % та 70,0 %, відповідно.

Проведений канонічний кореляційний аналіз динаміки різних лабораторних показників периферичної крові та лактату впродовж гострої фази ОХ (табл. 5.6).

Виявлено помірний кореляційний зв'язок між рівнем лактату та лейкоцитами – $R_c = 0,446$ ($p = 0,063$), починаючи з 1-ої доби ОХ ($r_c = 0,311$, $p < 0,05$).

За даними лінійного регресійного аналізу встановлено, що при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л очікується збільшення рівня лейкоцитів на 1,56 Г/л ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що на 3-ю добу ОХ не відмічалось вірогідного кореляційного зв'язку між показниками лейкоцитів та лактатом, що можна пояснити результатами вчасно розпочатої та успішної протишокової інтенсивної терапії. Проте, починаючи з 7-ї доби ОХ, знов спостерігалися вірогідні зміни взаємозв'язку між динамікою лактату та іншими показниками крові, що відображало розвиток ранніх ускладнень ОХ.

Зміни рівня паличкоядерних нейтрофілів також мали вірогідний зв'язок зі змінами рівня лактату ($R_c = 0,416$, $p = 0,014$) на 1-у добу ОХ. Встановлено, що при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л слід очікувати збільшення рівня паличкоядерних нейтрофілів на 0,87 % ($p < 0,05$).

Встановлено помітний кореляційний зв'язок між лактатом і динамікою сегментоядерних нейтрофілів – $R_c = 0,529$, $p = 0,040$), особливо виражений на 7-у добу тяжкої ОХ ($r_c = 0,513$, $p < 0,01$). Передбачається підвищення середнього рівня сегментоядерних нейтрофілів на 5,44 % при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л ($p < 0,01$).

Таблиця 5.6.

Аналіз взаємозв'язку між рівнями лактату та іншими показниками у хворих дітей з 1-ої по 7-му добу опікової хвороби (за даними канонічного і лінійного регресійного аналізу)

Показник	Канонічний аналіз				Лінійний регресійний аналіз
	коефіцієнт кореляції (Rc, p)	частка впливу показників на лактат (%)	частка впливу лактату на показники (%)	значуща доба (гс)	зміни показника на 1 ммоль/л лактату
Лейкоцити, Г/л	0,446 (p = 0,063)	15,9%	15,0%	1 (0,311)	1,56 *
				7 (0,383)	1,06 *
Паличкоядерні нейтрофіли, %	0,416 (p = 0,014)	17,3%	17,3%	1 (0,416)	0,87 *
Сегментоядерні нейтрофіли, %	0,529 (p = 0,040)	24,5%	19,0%	3 (0,290)	3,06
				7 (0,513)	5,44 **
Лімфоцити, %	0,451 (p = 0,061)	16,0%	16,4%	1 (-0,351)	-3,11 *
				7 (-0,405)	-4,73 *
Сечовина, ммоль/л	0,330 (p = 0,047)	10,9%	10,9%	7 (0,330)	0,756 *
АСТ, Од.	0,618 (p = 0,004)	32,0%	21,6%	3 (0,311)	8,74 *
				7 (0,507)	12,58 **
АЛТ, Од.	0,647 (p = 0,002)	33,6%	27,9%	3 (0,372)	6,76 *
				7 (0,619)	27,8 ***
Креатинін, мкмоль/л	0,593 (p = 0,01)	32,2%	24,9%	3 (0,35)	3,6 *
				7 (0,585)	7,24 ***

Примітка. Статистична значущість показника: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

У вищезазначені періоди плинущ ОХ також спостерігався помірний зворотній зв'язок між показниками рівня лактату та лімфоцитів у хворих з тяжкими опіками – $R_s = 0,451$, $p = 0,061$), в тому числі в 1-у добу ОХ ($r_s = -0,351$, $p < 0,05$) при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л очікувалося зменшення рівня лімфоцитів на 3,11 %; на 7-у добу – показник в середньому зменщувався на 4,73 % на кожен доданий 1 ммоль/л лактату ($p < 0,05$).

Таким чином, рівень лактату, який підвищувався пропорційно тяжкості ОТ, впливав на підвищення рівня лейкоцитів та зниження рівня лімфоцитів за рахунок зрушення лейкоцитарної формули у бік сегментоядерних лейкоцитів та активації клітинного захисту. Отримані результати підтверджують, що при тяжкій ОТ на тлі токсемії підвищувалась продукція сегментоядерних нейтрофілів, а гіперперфузія тканин викликала апоптоз лімфоцитів.

Порушення перфузії в паренхімі нирок відмічалася на 7-у добу ОХ та відображалася залежністю показника рівня сечовини в сироватці крові у хворих з опіками від показника рівня лактату ($r_s = 0,33$, $p = 0,047$). При збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л слід очікувати збільшення рівня сечовини на 0,756 ммоль/л ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлені данні кореляційного зв'язку лактату з іншими показниками крові в гострому періоді ОХ вказували не тільки на тяжкість отриманої ОТ, але й дозволяли контролювати реанімаційні протишокові заходи.

Довготривала гіпоксія тканин й гіперлактатемія призводять до порушення функції багатьох органів, а запальні процеси, які розвиваються в органах посилюють продукцію лактату у хворих з тяжкою ОТ, що створює так зване «замкнене коло».

Так, аналіз зв'язку між динамікою печінкових трансаміназ та лактату виявив прямий помітний зв'язок між рівнем АСТ та лактату, починаючи з 3-ої доби ОХ – $R_s = 0,618$ ($p = 0,004$), з найбільшою кореляцією на 7-у добу ($r_s = 0,507$) ОХ. Як видно з табл. 6.6, зміни вмісту лактату у крові обумовлюють

21,6 % змін АСТ у хворих дітей з тяжкою ОХ, що дозволяє оцінювати рівень АСТ на різних етапах плину ОХ. Зокрема, при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л слід очікувати збільшення рівня АСТ в середньому на 12,58 Од. ($p < 0,01$). Такі ж закономірності визначено відносно зв'язку між динамікою показників АЛТ та лактату, починаючи з 3-ої доби ОХ : прямий помітний зв'язок в цілому – $R_s = 0,647$ ($p = 0,002$), з найбільшою кореляцією на 7-у добу ($r_c = 0,619$) та помірною кореляцією на 3-ю добу ОХ ($r_c = 0,372$). Виявлено, що при збільшенні показника лактату на 1 ммоль/л слід очікувати збільшення показника АЛТ на 7-у добу в середньому на 27,8 Од, $p < 0,001$).

Нами було виявлено помітний прямий кореляційний зв'язок між показниками порушення функції нирок та розвитку ниркової недостатності, такими як креатинін, та рівнем лактату в крові хворих з тяжкими опіками – $R_s = 0,593$ ($p = 0,01$), з найбільшою кореляцією на 7-у добу ($r_c = 0,585$). При збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л слід очікувати збільшення рівня креатиніну на 7,24 мкмоль/л ($p < 0,001$).

Таким чином, отримані результати вказують на невід'ємну роль гіперлактатемії в розвитку ранніх ускладнень у хворих з тяжкою ОТ. Ступінь та тривалість порушення перфузії тканин впливала на інтенсивність запалення, що підтверджується результатами аналізу зв'язку між рівнем лактату та рівнями СРП й ПКТ, який вказував на високий кореляційний зв'язок між показниками на всіх етапах ОХ.

5.3. Аналіз прогностичного значення СРП в діагностиці сепсису у дітей з опіковою травмою

В 1-шу добу ОХ спостерігалось підвищення показників СРП у ПЗ групі до 6,65 нг/мл (4,28; 8,33), які в 3,9 рази перевищували показники СРП в П2 групі, що відповідало ступеню тяжкості ОТ ($p < 0,001$) (табл. 5.7). В П2 групі

максимальне підвищення рівня СРП спостерігалось на 3-ю добу й склало 2,07 нг/мл (1,46; 3,33) з поступовим зниженням до референтних значень.

Таблиця 5.7.

Порівняльна динаміка рівня СРП (нг/мл) в крові хворих дітей з опіковою хворобою, Me (25 %; 75 %)

Доба спостереження	Група П2 (n=20)	Група П3 (n=14)	Відмінності між групами (p)
1 доба	1,69 (1,14; 3,08)	6,65 (4,28; 8,33)	< 0,001
3 доба	2,07 * (1,46; 3,33)	8,28 * (7,62; 9,51)	< 0,001
7 доба	1,94 (1,28; 2,85)	11,39 (6,76; 12,97)	< 0,001
14 доба	1,47 (1,20; 2,89)	9,44 (5,63; 14,26)	0,004
21 доба	0,99 * (0,53; 2,08)	9,04 (4,93; 9,94)	0,017

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей показників між групами (за U-критерієм Манна-Уїтні); * – вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показником на попередньому етапі спостереження (за W - критерієм Вілкоксона).

В П3 групі максимальне підвищення показників СРП спостерігалось на 7-у добу ОХ й склало 11,39 нг/мл (6,76; 12,97) та вказувало на те, що пацієнти знаходяться в стані постійної стимуляції системної запальної відповіді. Це було пов'язано з розвитком сепсису у 35,7 % (n=5), СПОН у 14,3 % (n=2) та смертю хворих в ранні строки ОХ.

Нами проведено аналіз кореляційного зв'язку між тяжкістю ОТ (за ІТУ) та рівнем СРП, який показав помітний зв'язок між показниками ($r_s = 0,637$, $p < 0,001$) та згідно з лінійним регресійним аналізом при збільшенні ІТУ на 1 Од слід очікувати збільшення рівня СРП на 0,064 нг/мл.

Показники СРП з 1-ої по 7-му добу ОХ мали прогностичне значення в розвитку сепсису, що підтверджено результатами порівняльного, канонічного і ROC-аналізу (рис. 5.4).

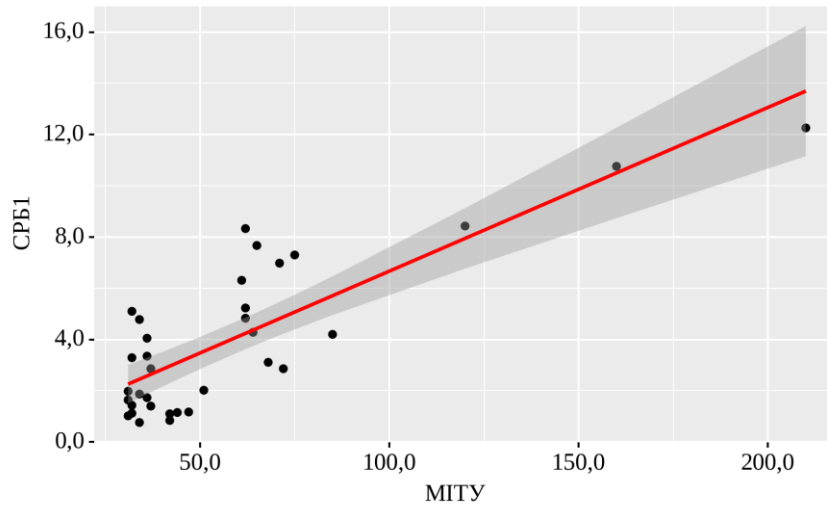


Рис. 5.4. Графік регресійної функції, що відображає залежність рівнів СРП від тяжкості ОТ

Так, медіанний рівень СРП у крові хворих з сепсисом перевищував такі показники у хворих без септичних ускладнень в 2,8 рази на 1-у добу ОХ ($p = 0,03$), в 2,7 рази ($p = 0,023$) – на 3-у добу і в 4,2 рази ($p = 0,02$) – на 7-у добу (табл. 5.8).

Таблиця 5.8.

Динаміка рівня СРП (нг/мл) у крові хворих дітей з опіковою хворобою, асоційована з розвитком сепсису, Me (25 %; 75 %)

Доба спостереження	Сепсис		Відмінності між групами (p)
	є (n=6)	немає (n=28)	
1 доба	7,87 (4,20; 10,76)	2,86 (1,42; 4,81)	0,030
3 доба	8,86 (7,60; 14,50)	3,33 (1,81; 7,23)	0,023
7 доба	11,91 (10,20; 12,97)	2,85 (1,66; 6,04)	0,020
14 доба	7,98 (3,10; 14,65)	2,67 (1,41; 7,94)	0,153

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей показників між групами (за U-критерієм Манна-Уїтні)

Коефіцієнт канонічної кореляції між сепсисом і показниками СРП з 1-ої по 7-му добу ОХ становив $R_c = 0,534$ ($p = 0,017$), що свідчить про наявність помітного зв'язку між ними, з вірогідною кореляцією на 1-у ($r_c = 0,452$), 3-ю ($r_c = 0,506$) і 7-у ($r_c = 0,526$) добу ОХ.

За даними ROC-аналізу було встановлено, що значення СРП на усіх досліджуваних етапах гострого періоду ОХ мають добру прогностичну цінність для оцінки ймовірності сепсису (AUC у діапазоні 0,7 - 0,8) без статистично значущих відмінностей ($p < 0,05$) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9.

Прогностичне значення показників СРП у розвитку сепсису у хворих дітей віком 1-5 років з 1-ої по 7-му добу опікової хвороби (за даними ROC-аналізу)

Доба спостереження	Площа під ROC- кривою		ПЗ, нг/мл	ЧТ/ СП (%)
	AUC (95% ДІ)	<i>p</i>		
1 доба	0,786 (0,612-0,907)	0,050	> 6,98	66,7/ 92,7
3 доба	0,801 (0,628-0,917)	0,021	> 7,43	83,3/ 78,6
7 доба	0,807 (0,635-0,921)	0,002	> 7,28	83,3/ 82,1

Примітки: AUC (95% ДІ) – площа під ROC- кривою з 95% довірчим інтервалом; *p* – рівень прогностичної значущості AUC; ЧТ / СП – показники чутливості / специфічності / точності; ПЗ – порогове значення показника (точка відсікання).

На 1-у добу ОХ розвиток сепсису передбачався при значенні показника СРП вище за 6,98 нг/мл, на 3-ю – рівень СРП понад 7,43 нг/мл, на 7-у добу – понад 7,28 нг/мл. При цьому чутливість методу прогнозування розвитку сепсису за рівнем СРП була вище на 3-ю та 7-у добу (83,3 %), а специфічність – на 1-у добу.

Таким чином, можна зробити висновок, що показники СРП є маркерами розвитку сепсису, та чим довше цей показник залишається підвищеним, тим довше триває ССВЗ та ймовірність розвитку СПОН та сепсису.

Аналіз взаємозв'язку показників СРП у перші 7 діб ОХ та летальністю вказував на специфічність цього маркера в прогнозуванні смерті хворих з тяжкою ОХ ($r_s = 0,370$, $p = 0,031$). Зокрема, у 2 пацієнтів зі СПОН та подальшою смертю рівні СРП у сироватці крові на 1-у добу ОХ дорівнювали 10,76 нг/мл і 12,26 нг/мл, на 3-ю добу – 14,52 нг/мл і 14,5 нг/мл, на 7-у добу – 12,97 нг/мл і 16,26 нг/мл, відповідно.

За даними ROC-аналізу, пороговим значенням СРП для передбачення розвитку СПОН і смерті на 7-у добу ОХ визначено показник 12,97 нг/мл. Чутливість та специфічність критерію склали 100,0 % та 90,6 %, відповідно.

Визначено, що розвиток ускладнень обумовлений інтенсивністю та тривалістю ССЗВ, маркером якого є динаміка СРП. Так, з 1-ї доби ОХ відмічався вірогідний кореляційний зв'язок між значним підвищенням рівня СРП та розвитком ГСН і ГДН ($r_s = 0,408$, $p = 0,017$), набряком легень ($r_s = 0,460$, $p = 0,006$), печінковою недостатністю ($r_s = 0,409$, $p = 0,016$), гіпопротеїнемією ($r_s = 0,309$, $p = 0,046$), відповідно. На 7-у добу ОХ збільшувалась кількість ускладнень, які асоціювались зі збільшенням рівня СРП: опікова енцефалопатія, набряк легень ($r_s = 0,386$, $p = 0,024$), пневмонія ($r_s = 0,40$, $p = 0,019$), ГУН ($r_s = 0,413$, $p = 0,015$), печінкова недостатність ($r_s = 0,344$, $p = 0,046$), ДВЗ ($r_s = 0,37$, $p = 0,031$).

В подальші періоди ОХ відмічалось послаблення або відсутність вірогідного кореляційного зв'язку між показниками СРП та розвитком ускладнень у хворих з тяжкою ОХ. Таким чином, можна зробити висновок, що критичним періодом в розвитку ускладнень та смерті у дітей з тяжкою ОХ є термін з 3-ї по 9-у добу ОХ.

Спираючись на критерії шкали поліорганної недостатності, пов'язаної з сепсисом, проведено аналіз зв'язків між СРП та динамікою показників, що характеризують зміни з боку різних систем та органів. Основні результати цього аналізу наведено у табл. 5.10.

Таблиця 5.10.

**Аналіз взаємозв'язку між рівнями СРП та іншими показниками у
хворих дітей з 1-ої по 7-му добу опікової хвороби
(за даними канонічного і лінійного регресійного аналізу)**

Показник	Канонічний аналіз				Лінійний регресійний аналіз
	коефіцієнт кореляції (R_c, p)	частка впливу показників на СРП (%)	частка впливу СРП на показники (%)	значуща доба (гс)	зміни показника на 1 нг/мл СРП
Лейкоцити, Г/л	0,687 ($p = 0,012$)	14,5%	37,3%	1 (0,572)	1,40 ***
Паличкоядерні нейтрофіли, %	0,718 ($p = 0,007$)	30,5%	35,7%	1 (0,484)	0,49 **
				3 (0,568)	0,77 ***
				7 (0,341)	0,32 ***
Сегментоядерні нейтрофіли, %	0,406 ($p = 0,017$)	16,5%	16,5%	1 (0,406)	1,74 *
Лімфоцити, %	0,539 ($p = 0,019$)	23,5%	28,3%	1 (-0,504)	-2,19 **
				7 (-0,388)	-1,27 *
ЧСС, скор./хв.	0,596 ($p = 0,031$)	16,4%	10,2%	1 (0,306)	1,47 *
				3 (0,321)	1,17 *
ЧД, за хв.	0,336 ($p = 0,05$)	11,3%	11,3%	1 (0,336)	0,60 *
Сечовина, ммоль/л	0,725 ($p = 0,003$)	41,4%	37,8%	1 (0,501)	0,25 **
				3 (0,588)	0,27 ***
				7 (0,439)	0,28 **
АСТ, Од.	0,640 ($p = 0,025$)	19,2%	31,8%	3 (0,317)	3,43 *
				7 (0,332)	2,30 *
АЛТ, Од.	0,488 ($p = 0,079$)	16,0%	20,0%	3 (0,335)	2,35 *
				7 (0,365)	4,58 *
Креатинін, мкмоль/л	0,648 ($p = 0,029$)	19,8%	34,9%	3 (0,532)	2,11 **
				7 (0,395)	1,37 *

Примітка. Статистична значущість показника: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

За результатами канонічного аналізу, встановлено прямі асоціативні зв'язки показників СРП зі змінами лейкоцитів впродовж гострого періоду ОХ – загальний коефіцієнт канонічної кореляції $R_c = 0,572$ ($p = 0,012$), з найбільшою кореляцією на 1-у ($r_c = 0,572$) добу ОХ. За даними канонічного аналізу із табл. 5.10 видно, що зміни СРП впродовж цього періоду ОХ пояснюють мінливість лейкоцитів на 37,3 %.

Згідно з результатами лінійного регресійного аналізу, при збільшенні СРП на 1 нг/мл у 1-у добу ОХ прогнозується збільшення рівня лейкоцитів на 1,40 Г/л ($p < 0,001$).

На всіх етапах ОХ відмічався зв'язок змін показників СРП та паличкоядерних нейтрофілів – $R_c = 0,718$, $p = 0,007$, особливо на 1-у ($r_c = 0,484$) і 3-ю ($r_c = 0,568$) добу ОХ. При збільшенні показника СРП в 1-у добу ОХ на 1 нг/мл слід очікувати збільшення показника паличкоядерних нейтрофілів на 0,49 % ($p < 0,01$), а на 3-ю добу очікується збільшення паличкоядерних нейтрофілів на 0,77 % ($p < 0,001$) та на 0,32 % на 7-му добу ОХ ($p < 0,001$) при підвищенні СРП на 1 нг/мл.

Максимальний зв'язок між показниками сегментоядерних нейтрофілів та СРП спостерігався на 1-у добу ОХ ($r_c = 0,406$, $p < 0,05$) і при підвищенні показника СРП на 1 нг/мл очікується підвищення рівня сегментоядерних нейтрофілів на 1,74 %.

У вищезазначені періоди плин ОХ також спостерігався помітний зворотній зв'язок між показниками СРП та лімфоцитів у хворих з тяжкими опіками ($R_c = 0,539$, $p = 0,019$), в тому числі в 1-у добу ОХ ($r_c = -0,504$, $p < 0,01$) при збільшенні рівня СРП на 1 нг/мл очікувалося зменшення рівня лімфоцитів на 2,19 %; на 7-у добу – показник в середньому зменшувався на 1,27 % при збільшенні рівня СРП на 1 нг/мл ($p < 0,05$).

Інтенсивність ССЗВ характеризується змінами температури тіла, ЧСС та ЧД. Проведений кореляційний зв'язок між динамікою показників СРП та ЧСС виявив прямий зв'язок між показниками на 1-у і 3-ю добу ОХ – $R_c =$

0,596, $p = 0,031$. Встановлено, що при збільшенні рівня СРП на 1 нг/мл на 1-у добу ОХ очікувалось підвищення ЧСС на 1,47 скор/хв. ($p < 0,05$), на 3-ю добу очікуване підвищення ЧСС становить 1,17 скор./ хв. ($p < 0,05$). Вірогідного зв'язку між змінами СРП і температурою тіла хворих впродовж гострого періоду ОХ нами не виявлено ($p > 0,05$).

Лабораторні показники розвитку ниркової та печінкової недостатності мали тісний кореляційний зв'язок з показниками СРП впродовж гострого періоду ОХ. Так, про порушення перфузії в паренхімі нирок вже з 1-ої доби ОХ свідчила вірогідна залежність рівня сечовини крові від показника СРП (частка впливу СРП на зміни рівня сечовини становить 37,8 %). Визначено, що при збільшенні рівня СРП на 1 нг/мл слід очікувати збільшення рівня сечовини у 1-у добу на 0,25 ммоль/л ($p < 0,01$), на 3-ю добу – на 0,27 ммоль/л ($p < 0,001$), на 7-у добу – на 0,28 ммоль/л ($p < 0,01$).

Аналіз зв'язку між динамікою печінкових трансаміназ та СРП також виявив прямий вірогідний зв'язок, починаючи з 3-ої доби ОХ, між рівнем СРП та АСТ – $R_s = 0,640$ ($p = 0,025$). Встановлено, що при збільшенні рівня СРП на 1 нг/мл слід очікувати підвищення рівня АСТ в середньому на 3,43 Од. ($p < 0,05$) на 3-у добу, і на 2,3 Од. – на 7-у ($p < 0,05$). Подібні залежності встановлені для показників АЛТ і СРП на 3-ю і 7-у добу ОХ. Визначено, що при збільшенні СРП на 1 нг/мл рівень АЛТ може в середньому підвищитися на 7-у добу на 4,58 Од ($p < 0,05$).

Таким чином, чим довший термін підвищення СРП в крові хворих з тяжкою ОТ, тим більше вірогідність розвитку ускладнень з боку багатьох органів та систем, що підтверджує тривалість ССЗВ та прогнозує розвиток сепсису та смерть. Проведений аналіз залежності динаміки СРП від типів та строків хірургічного лікування на різних етапах ОХ не виявив вірогідного зв'язку.

5.4. Визначення взаємозв'язку між ПКТ, СРП й лактатом у дітей з опіковою травмою

У відповідь на тяжку ОТ в 1-шу добу спостерігалось критичне підвищення рівня ПКТ в крові хворих з поступовим зниженням на 9-10 добу. Водночас, максимальне підвищення рівня СРП спостерігалось на 7-му добу після отримання ОТ. Проведений нами аналіз виявив наявність прямої взаємозалежності між показниками ПКТ та СРП з 1-ої до 7-ої доби ОХ (табл. 5.11).

З 1-ї доби ОХ визначався помітний зв'язок між показниками СРП та ПКТ ($r_s = 0,528$, $p = 0,001$) та при збільшенні рівня СРП на 1 нг/мл очікувалося підвищення рівня ПКТ у середньому на 1,769 нг/мл.

Таблиця 5.11

Аналіз взаємозв'язку між рівнями ПКТ і СРП у хворих дітей на різних етапах опікової хвороби

Доба спостереження	Канонічний аналіз		Лінійний регресійний аналіз
	коефіцієнт кореляції, r_s	p	зміни ПКТ (нг/мл) при збільшенні СРП на 1 нг/мл
1 доба	0,528	0,001	1,769
3 доба	0,664	< 0,001	1,142
7 доба	0,445	0,008	0,384
14 доба	0,250	0,287 *	0,009
21 доба	0,247	0,438 *	0,008
В цілому за 1-7 добу ОХ	$R_s = 0,723$ ($p = 0,029$); частка впливу СРП на мінливість ПКТ – 40,4%; частка впливу ПКТ на мінливість СРП – 42,7%		

Примітка. * – $p > 0,05$

Максимальне підвищення показника ПКТ, що залежало від збільшення рівня СРП, спостерігалось на 3-ю добу ОХ. Відзначено зменшення

залежності показників ПКТ від СРП на 7-у добу ОХ ($r_c = 0,445$, $p = 0,008$) і втрата вірогідного взаємозв'язку між показниками в подальшому. Отримані дані вказують на високу діагностичну цінність цих показників при запальних реакціях та здатність регулювати рівень один одного за рахунок стимуляції протизапальних інтерлейкінів.

Також нами було виявлено, що ступінь та тривалість порушення перфузії тканин впливає на інтенсивність запалення. Так, визначено тісний кореляційний зв'язок між між рівнями лактату та ПКТ ($r_c = 0,621$; $p < 0,001$) і СРП ($r_c = 0,621$; $p < 0,001$) (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

**Аналіз взаємозв'язку між рівнями ПКТ і лактату у хворих дітей
на різних етапах опікової хвороби**

Доба спостереження	Канонічний аналіз		Лінійний регресійний аналіз
	коефіцієнт кореляції, r_c	p	зміни ПКТ (нг/мл) при збільшенні лактату на 1 ммоль/л
1 доба	0,394	0,021	2,697
3 доба	0,299	0,086 *	1,329
7 доба	0,621	< 0,001	1,914
14 доба	0,121	0,612 *	0,031
21 доба	0,056	0,862 *	-0,015
В цілому за 1-7 добу ОХ	$R_c = 0,726$ ($p < 0,001$); частка впливу лактату на мінливість ПКТ – 33,3%; частка впливу ПКТ на мінливість лактату – 31,2%		

Примітка. * – $p > 0,05$

Проведений канонічний кореляційний аналіз динаміки показників ПКТ та лактату впродовж гострої фази ОХ виявив помірний зв'язок між ними на 1-у добу ОХ ($r_c = 0,394$, $p = 0,021$), слабку кореляцію на 3-ю добу ($r_c = 0,299$, $p = 0,086$) та максимальне підвищення рівнів обох показників на 7-у добу ОХ ($r_c = 0,621$, $p < 0,001$). За даними лінійного регресійного аналізу встановлено,

що при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л очікується підвищення рівня ПКТ у середньому на 2,697 нг/мл на 1-добу ОХ та на 1,914 нг/мл на 7-у добу.

Згідно з даними лінійного регресійного аналізу залежності показників СРП від зміни динаміки лактату на різних етапах ОХ встановлено, що в 1-у добу при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л очікується збільшення рівня СРП на 1,076 нг/мл. Показники СРП в залежності від динаміки лактату поступово зростали, досягаючи максимуму на 7-у добу ОХ (табл. 5.13).

Таблиця 5.13.

Аналіз взаємозв'язку між рівнями СРП і лактату у хворих дітей на різних етапах опікової хвороби

Доба спостереження	Канонічний аналіз		Лінійний регресійний аналіз
	коефіцієнт кореляції, r_c	p	зміни СРП (нг/мл) при збільшенні лактату на 1 ммоль/л
1 доба	0,527	< 0,001	1,076
3 доба	0,513	0,002	1,327
7 доба	0,528	< 0,001	1,888
14 доба	0,479	0,032	3,335
21 доба	0,002	0,995 *	-0,017
В цілому за 1-7 добу ОХ	$R_c = 0,672$ ($p = 0,004$); частка впливу лактату на мінливість СРП – 34,0%; частка впливу СРП на мінливість лактату – 36,1%		

Примітка. * – $p > 0,05$

Аналіз отриманих результатів показників ПКТ, лактату та СРП у досліджуваних дітей обох груп підтвердив, що існує прямий зв'язок між тяжкістю опікової травми зі ступенем та тривалістю ССВО. Так, підвищення показників ПКТ, лактату та СРП відзначалося в 1-у добу ОХ в усіх групах. Також, виявлено зв'язок між тривалістю та інтенсивністю перфузії, яке впливало та потенціювало системне запалення, що відображалось зміною показників ПКТ та СРП на різних етапах ОХ.

Таким чином встановлено, що біологічними маркерами розвитку сепсису з 1 по 7 добу ОХ є показники ПКТ ($p = 0,011$). Рівень ПКТ у крові хворих з сепсисом перевищував такі показники у хворих без септичних ускладнень в 3,4 рази на 1-у добу ОХ ($p = 0,027$), в 2,6 рази ($p = 0,049$) – на 3-у добу і в 2 рази ($p = 0,011$) – на 7-у добу. Прогностичну цінність для оцінки ймовірності сепсису на 1-3 добу ОХ мало порогове значення ПКТ $\geq 0,86$ нг/мл, на 7-у добу ОХ при значенні показника ПКТ $> 0,51$ нг/мл. Показники ПКТ у перші 7 діб ОХ дуже сильно асоціювалися з розвитком СПОН ($R_c = 0,99$ ($p < 0,001$)). На 1-у добу ОХ розвиток набряку легень та ШКК прогнозувалися при показниках ПКТ понад 0,81 нг/мл ($p < 0,001$), пневмонія і ГУН при ПКТ $> 0,86$ нг/мл ($p < 0,001$) з показниками чутливості 100 % в усіх випадках.

Визначено, що рівень лактату відображає тяжкість ОТ та не є предиктором розвитку сепсису та СПОН.

Встановлено, що значення СРП на усіх етапах гострого періоду ОХ мають добру прогностичну цінність для оцінки ймовірності розвитку сепсису ($p < 0,05$). Пороговим значенням СРП для передбачення розвитку СПОН і смерті на 7-у добу ОХ визначено показник 12,97 нг/мл. Медіанний рівень СРП у крові хворих з сепсисом перевищував такі показники у хворих без септичних ускладнень в 2,8 рази на 1-у добу ОХ ($p = 0,03$), в 2,7 рази ($p = 0,023$) – на 3-у добу і в 4,2 рази ($p = 0,02$) – на 7-у добу. Визначено, що розвиток ускладнень обумовлений інтенсивністю та тривалістю ССЗВ, маркером якого є динаміка СРП. На 7-у добу ОХ збільшувалась кількість ускладнень, які асоціювались зі збільшенням рівня СРП: опікова енцефалопатія, набряк легень ($r_s = 0,386$, $p = 0,024$), пневмонія ($r_s = 0,40$, $p = 0,019$), ГУН ($r_s = 0,413$, $p = 0,015$), печінкова недостатність ($r_s = 0,344$, $p = 0,046$), ДВЗ ($r_s = 0,37$, $p = 0,031$).

Обґрунтовано зв'язок між тяжкістю ОТ за ІТУ та рівнями ПКТ, лактату крові та СРП. Визначено, що при збільшенні ІТУ на 1 од. слід очікувати

збільшення рівнів ПКТ крові на 0,16 нг/мл, лактату на 0,013 ммоль/л, СРП на 0,064 нг/мл.

Проведений аналіз виявив наявність прямої взаємозалежності між біомаркерами запалення з 1 до 7 доби ОХ. Визначався вірогідний зв'язок між показниками СРП та ПКТ ($p = 0,001$), при збільшенні рівня СРП на 1 нг/мл очікувалося підвищення рівня ПКТ у середньому на 1,769 нг/мл. Обґрунтовано, що ступінь та тривалість порушення перфузії тканин впливає на інтенсивність запалення. Визначено тісний кореляційний зв'язок з 1 до 7 доби ОХ між рівнями лактату та ПКТ ($p < 0,001$) і СРП ($p < 0,001$). За даними лінійного регресійного аналізу встановлено, що при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л в 1-у добу очікується збільшення рівня СРП на 1,076 нг/мл, на 3-ю добу – підвищення на 1,327 нг/мл, на 7-у добу – на 1,888 нг/мл.

Публікації за темою розділу:

1. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ. Прогностичне значення маркерів запалення в діагностиці розвитку сепсису та синдрому поліорганної недостатності у дітей з тяжкою опіковою травмою. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022 1 (67): 73- 84.[http:// dx.doi.org/ 10.5281/ zenodo.6425815](http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6425815) (Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).

2. Коваль МГ. Прогностичне значення маркерів запалення в діагностиці розвитку сепсису та синдрому поліорганної недостатності у дітей з тяжкою опіковою травмою / М.Г. Коваль, О.Ю. Сорокіна, С.В. Тацюк // Матеріали Британо-українського симпозиуму (БУС-13) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії» 21-»4 квітня 2021 р. – Київ 2021. – С. 30-31 (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

РОЗДІЛ 6

ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ СЕПСИСУ ТА СПОН У ДІТЕЙ З ТЯЖКОЮ ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ

Менеджмент тяжкої ОХ включає забезпечення оксигенації та вентиляції, проведення рідинної ресусцитації, мультимодальне знеболення, профілактику стресової виразки, тромбопрофілактику, місцеве та хірургічне лікування опікових ран, нутритивну підтримку, контроль гіперметаболізму та профілактику інфекційних ускладнень.

6.1. Порівняльна характеристика обсягу та ефективності інфузійної терапії у дітей ретроспективного дослідження з тяжкою опіковою травмою

Опіковий шок характеризується розвитком гіповолемічного шоку, що обумовлює початок реанімаційних заходів, які спрямовані на відновлення водного балансу. Ефективність інфузійної терапії оцінювали, спираючись на відновлення діурезу з урахуванням його погодинних показників. Розрахунок об'єму інфузійної терапії проводився за формулою Паркланда: $4 \text{ мл} \times \text{ЗПО, \%} \times \text{масу тіла, кг}$, з них 50 % розрахованого об'єму рідини вводилось в перші 8 годин після ОТ, а інші 50 % вводили протягом 16 годин, спираючись на погодинний діурез та стан хворого.

У постраждалих дітей різних вікових груп з ОТ обсяг інфузії з 1-ї доби вірогідно не залежав від віку та результатів лікування ($p > 0,05$). Також нами був проведений аналіз між наявним середнім об'ємом в різних вікових категоріях дітей та середнім об'ємом, розрахованим за формулою Паркланда, з врахуванням показників ЗПО % у дітей різних вікових категорій (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Показники загального об'єму ресуспитації та діурезу в 1-шу добу ОХ у дітей різних вікових груп ретроспективного дослідження

Група		Загальний об'єм ресуспитації розрахований, мл/добу	Загальний об'єм ресуспитації отриманий, мл/добу		Діурез мл/кг/год
			Об'єм інфузійної терапії, мл/добу	Об'єм ентерального харчування, мл/добу	
P1 (6 міс. – 1 рік)	виписані	1540,0 (1024,0; 1824,0)	1600,0 (752,0; 2100,0)	600,0 (300,0; 900,0)	2,1 (1,8; 2,3)
		<i>p=0,103</i>			
	померлі	1344,0; 2052,0	550,0; 1400,0	500,0; 1750,0	2,1; 2,7
-					
P2 (1 – 5 років)	виписані	2390,0 (1656,0; 2760,0)	1400,0 (800,0; 1800,0)	500,0 (300,0; 850,0)	2,2 (1,1; 2,8)
		<i>p=0,236</i>			
	померлі	2820,0 (2080,0; 4680,0)	1600,0 (1400,0; 2450,0)	440,0 (220,0; 670,0)	0,7 (0,6; 1,5)
		<i>p=0,128</i>			
P3 (6 – 11 років)	виписані	3670,0 (2070,0; 4400,0)	1700,0 (1012,5; 1950,0)	350,0 (125,0; 725,0)	0,9 (0,7; 1,1)
		<i>p=0,017</i>			
	померлі	8292,0 (5636,0; 14360,0) *	1900,0 (1150,0; 2375,0)	360,0 (110,0; 572,5)	0,8 (0,4; 1,3)
<i>p=0,010</i>					
P4 (> 12 років)	виписані	10200,0 (6960,0; 13144,0)	2300,0 (1600,0; 3500,0)	900,0 (740,0; 1500,0)	0,5 (0,4; 0,7)
		<i>p< 0,001</i>			
	померлі	20720,0	5600,0	800,0	0,4

Примітка. Відмінності між фактичними і розрахованими показниками (р) оцінено за критерієм Манна-Уїтні; * – $p < 0,05$ порівняно з групою дітей, яких виписано з одужанням (за критерієм Манна-Уїтні)

В Р1 групі (6 міс. - 1 рік) в гострому періоді ОХ у дітей, що були виписані з одужанням, ІТУ складав 86,0 од. (70,0; 100,0), ЗПО – 40,0 % (32,0; 43,0), середній об'єм ресуспитації склав 2200,0 мл (1662,0; 2460,0), з них середній об'єм інфузії склав 72,7 % (1600,0 мл (752,0; 2100,0) та об'єм ентерального харчування – 27,3 % (600,0 мл (300,0; 900,0), при показниках діурезу 2,1 мл/кг/год (1,8; 2,3).

У 2 померлих дітей Р1 групи ІТУ склав 69,0 і 158,0 од., ЗПО – 35,0 і 45,0 %, загальний середній об'єм ресуспитації становив 1050,0 і 3150,0 мл, з них об'єм інфузії складав 52,4 % і 44,4 % (550,0 і 1400,0 мл), ентеральне харчування – 47,6 % і 55,6 % (500,0 і 1750,0 мл) при середніх показниках діурезу 2,1 і 2,7 мл/кг/год, відповідно.

У дітей Р2 групи (1 - 5 років), виписаних з одужанням, ІТУ становив 80,0 од. (70,0; 102,0), при ЗПО – 40,0 % (30,0; 45,0) середній загальний об'єм ресуспитації складав 1900 мл (1285; 2460), з них 73,7 % (1400,0 мл (800,0; 1800,0) – інфузійна терапія та 26,3 % (500,0 мл (300,0; 850,0) – ентеральне введення, показники діурезу склали – 2,2 мл/кг/год (1,1; 2,8).

Хворі, що померли, мали ІТУ 190,0 од. (130,0; 270,0), та ЗПО 47,0 % (40,0; 65,0); загальний об'єм ресуспитації складав – 2040,0 мл (1940,0; 2760,0), з них інфузійна терапія складала 78,4 % (1600,0 мл (1400,0; 2450,0) та ентеральне введення – 21,6 % (440,0 мл (220,0; 670,0), при показниках діурезу 0,7 мл/кг/год (0,6; 1,5).

Виписані з одужанням діти Р3 групи мали ІТУ 75,0 од. (48,5; 91,5) та ЗПО – 30,0 % (20,0; 40,0), середні показники загальної ресуспитації становили 2050,0 мл (1600,0; 2450,0), з них об'єм інфузії склав 82,9 % (1700,0 мл (1012,5; 1950,0), а частка ентерального харчування складала 17,1 % (350,0 мл (125,0; 725,0) при показниках діурезу 0,9 мл/кг/год (0,7; 1,1).

Діти Р3 групи, що померли, характеризувалися такими показниками: ІТУ – 226,5 од. (182,5; 230,0), та ЗПО – 81,5 % (71,0; 86,5) ЗПТ, середні показники загального об'єму ресуспитації становили 2260,0 мл (1510,0; 2698,0), з яких на інфузійну терапію приходилось 84,1 % (1900,0 мл (1150,0;

2375,0), а ентеральне харчування складало 15,9 % (360,0 мл (110,0; 572,5,0) при середніх показниках діурезу 0,8 мл/кг/год (0,4; 1,3).

Р4 група включала дітей, що виписані з одужанням, з показниками ІТУ – 102,0 од. (65,0; 144,0) та ЗПО – 50,0 % (30,0; 65,0), середній об'єм ресуситації становив 3200,0 мл (1900,0; 3900,0), з яких частка об'єму інфузійної терапії складала 71,9 % (2300,0 мл (1600,0; 3500,0), решта об'єму – 28,1 % (900,0 мл (740,0; 1500,0) складало ентеральне введення рідини, а середній діурез становив 0,5 мл/кг/год (0,4; 0,7). У померлого хворого Р4 групи ІТУ – 170,0 од, ЗПО – 70,0 %, середній об'єм ресуситації склав 6400,0 мл з них 87,5 % (5600,0 мл) складала інфузійна терапія, ентеральне харчування складало – 12,5 % (800,0 мл), добовий діурез становив 0,4 мл/кг/год.

В групах дітей молодшого віку загальний об'єм ресуситації перевищував розрахований об'єм з переважною долею інфузійної терапії, а у дітей старшої вікової категорії, а саме в групах Р3 та Р4 загальний об'єм ресуситації мав суттєву різницю з розрахованим об'ємом ($p < 0,05$ vs $p < 0,001$) за рахунок недостатнього об'єму ентерального харчування.

Вірогідний кореляційний зв'язок між об'ємом інфузійної терапії та розвитком ГУН спостерігався на 1-шу ($r_s = 0,243$, $p = 0,016$), 3-ю ($r_s = 0,282$, $p = 0,005$) та 7-му ($r_s = 0,209$, $p = 0,046$) добу ОХ, відповідно.

Незважаючи на показники об'єму інфузії у дітей до 1 року, що не перевищували розрахований об'єм, та адекватний діурез, розвиток ГУН відмічався у 46,2% ($n = 6$) дітей з ОХ. Водночас, діурез у дітей 5-11 та старше 12 років був повністю співставний з об'ємом інфузійної терапії та відображав розвиток ГУН у 100,0 % ($n = 4$) хворих 5-11 років та старше 12 років.

Так, аналіз залежності добового діурезу від обсягу інфузійної терапії виявив вірогідну кореляцію на 3-ю ($r_s = 0,206$, $p = 0,045$), 7-у ($r_s = 0,332$, $p = 0,001$) та 14-у добу ОХ ($r_s = 0,337$, $p = 0,004$).

Також, одним з показників недостатньої ресуситації є підвищення показників сечовини, що спостерігалось з 1-ї доби ОХ у дітей вікової

категорії 5-11 років (12,85 ммоль/л) та старше 12 років (14,2 ммоль/л), що померли. Аналіз строків початку інфузійної терапії розчином Альбуміну 5 % показав, що 57,1 % (n =56) дітей з тяжкою ОТ отримували розчин Альбуміну 5 % в середньому на $2,1 \pm 0,7$ добу.

6.2. Аналіз ефективності інфузійної терапії гострого періоду опікової хвороби у дітей проспективного дослідження

На сьогодні визнано, що метою рідинної ресусцитації є підтримка адекватної перфузії тканин і функціонування органів, уникаючи при цьому ускладнень, пов'язаних як з перебільшенням, так і з недостатністю інфузії [204].

Лікування гострого періоду ОХ розпочинали з довенної інфузії збалансованими сольовими розчинами з урахуванням фізіологічних та патологічних втрат, а також об'єму ентерального харчування. Об'єм ресусцитації розраховувався за формулою Паркланда для дітей ($m < 30$ кг) – 3 мл РЛ x маса тіла в кг x % опіків другого та третього ступенів, з введенням половини загальної рідини протягом перших 8 год., з урахуванням фізіологічних та патологічних втрат.

В П1 групі в гострому періоді ОХ при ІТУ 21,0 од. (18,0; 24,0) та ПГО – 0 % (0; 1,0) середній об'єм ресусцитації склав 1050,0 мл (940,0; 1348,0), з них середній об'єм інфузії склав 35,2 % (370,0 мл (300,0; 600,0) та об'єм ентерального харчування склав 64,8 % (680,0 мл (560,0; 900,0) при показниках діурезу 2,2 (1,8; 2,7)мл/кг/год (табл. 6.2).

В П2 групі загальний об'єм ресусцитації склав 1025,0 мл (850,0; 1382,5) при ІТУ – 34,0 од. (32,0; 37,0) та ПГО – 0 % (0; 3,5). На об'єм довенної інфузії приходилось 46,3 % (475,0 мл (370,0; 625,0), а об'єм ентерального харчування склав 53,7 % (550,0 мл (350,0; 775,0), швидкість діурезу склала 1,5 (1,1; 2,4) мл/кг/год.

Таблиця 6.2

**Порівняльна характеристика відновлення водного балансу у дітей
проспективної групи в гострому періоді ОХ, Ме мл (25 %; 75 %)**

Доба спостереження	Група П1 (n=29)	Група П2 (n=20)	Група П3 (n=14)	Відмінності між групами (p)
1	2	3	4	5
<i>Об'єм інфузійної терапії, мл</i>				
1 доба	370,0 (300,0; 600,0)	475,0 (370,0; 625,0)	820,0 (695,0; 1300,0)	$p_{KW-H} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,486$ $p_{2-3} = 0,047$ $p_{1-3} < 0,001$
2 доба	275,0 (150,0; 435,0)	310,0 (252,5; 460,0)	590,0 (450,0; 890,0)	$p_{KW-H} = 0,002$ $p_{1-2} = 0,848$ $p_{2-3} = 0,040$ $p_{1-3} < 0,001$
3 доба	300,0 (150,0; 450,0)	330,0 (250,0; 510,0)	620,0 (468,0; 810,0)	$p_{KW-H} = 0,005$ $p_{1-2} = 0,748$ $p_{2-3} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,004$
7 доба	200,0,0 (100; 295,0)	200,0 (180,0; 420,0)	390,0 (230,0; 504,0)	$p_{KW-H} = 0,020$ $p_{1-2} = 1,0$ $p_{2-3} = 0,094$ $p_{1-3} = 0,021$
<i>Об'єм ентерального введення, мл</i>				
1 доба	680,0 (560,0; 900)	550,0 (350,0; 775,0)	590,0 (450,0; 650,0)	$p_{KW-H} = 0,140$ $p_{1-2} = 0,170$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,696$

Продовження табл. 6.2.

1	2	3	4	5
3 доба	950,0 (850,0; 1060,0)	870,0 (750,0; 1010,0)	920,0 (750,0; 1050,0)	$p_{KW-H} = 0,467$ $p_{1-2} = 0,658$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 1,0$
7 доба	1080,0 (950,0; 1185,0)	965,0 (900,0; 1125,0)	1075,0 (965,0; 1130,0)	$p_{KW-H} = 0,556$ $p_{1-2} = 0,889$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 1,0$

Примітки: Показники представлені у вигляді Me (25%; 75%); p_{KW-H} – рівень статистичної значущості відмінностей показників між 3-мя групами в цілому (за критерієм Крускала-Уолліса); p – рівень статистичної значущості відмінностей показників між відповідними групами (за критерієм Данна).

Різниця показників між групами П1 та П2 була не вірогідною ($p = 0,486$ для об'єму інфузії та $p = 0,170$ для об'єму ентерального харчування).

В П3 групі показники тяжкості опіку склали ІТУ 69,5 (62,5; 82,5) од. та ПГО – 15,0 % (3,0; 20,0), що обумовлювало об'єм ресуститації, який складав 1410,0 мл (1285,0; 1890,0) з них 58,2 % (820,0 мл (695,0; 1300,0) приходилось на інфузійну терапію, а решту 41,8 % складало ентеральне введення 590,0 мл (450,0; 650,0), показники діурезу склали 1,8 (1,1; 2,8) мл/кг/год (див. табл. 6.3). Показники довенної ресуститації в П3 групі перевищували в 2,2 рази показники П1 групи ($p < 0,001$) та в 1,7 рази – показники в П2 групі ($p = 0,047$).

Через 24 години після отримання ОТ та початку інфузійної терапії об'єм інфузійної терапії зменшився на 25,7 % від попереднього об'єму – до 275,0 мл (150,0; 435,0) в П1 групі у дітей з легким ОШ, на 34,7 % до 310,0 мл (252,5; 460,0) в П2 групі дітей з середнім ОШ та на 28,0 % від попереднього

об'єму в групі ПЗ, дітей з тяжким та вкрай тяжким ОШ, до 590,0 мл (450,0; 890,0).

Оцінка відновлення водного балансу в 1-у добу ОХ показала ефективність об'єму ресуситації в усіх групах, у тому числі й за показниками погодинного діурезу (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Динаміка добового діурезу в гострому періоді ОХ у дітей проспективної групи, Ме мл (25 %; 75 %)

Група	Добовий діурез		
	1 доба	2 доба	Відмінності між 1-ю і 2-ю добою (<i>p</i>)*
П1, мл	2,2 (1,8; 2,7)	2,6 (1,6; 3,1)	< 0,001
П2, мл	1,5 (1,1; 2,4)	1,8 (2,4; 3,3)	< 0,001
ПЗ, мл	1,8 (1,1; 2,8)	2,8 (1,6; 3,4)	< 0,001

Примітка. Відмінності між 1-ю і 2-ю добою оцінено за критерієм Вілкоксона

Так, у хворих показники діурезу через 24 години після початку рідинної ресуситації збільшились в усіх групах спостереження ($p < 0,001$). В П1 групі діурез збільшився на 25,7 % від попередніх показників та склав 880,0 мл (750,0; 980,0) або 2,6 (1,6; 3,1) мл/кг/год, в П2 – на 42,1 % та становив 810,0 мл (695,0; 920,0) або 1,8 (2,4; 3,3) мл/кг/год та на 36,5 % від попереднього етапу в ПЗ, що становило 935,0 мл (840,0; 1100,0) або 2,8 (1,6; 3,4) мл/кг/год.

Показники діурезу на 3-ю добу ОХ збільшились у середньому в 1,4-1,6 рази порівняно з початковим рівнем, що вказувало на успішне відновлення

об'єму з покращенням мікроциркуляції в органах ретенції та складало в П1 групі 3,1 мл/кг/год, в П2 групі 2,4 мл/кг/год та в П3 групі 2,6 мл/кг/год.

З 3-ї доби змінювалися не тільки загальний об'єм ресуститації, але й відношення довенного об'єму та ентерального введення. Так, у П1 групі об'єм довенної інфузії складав 24,0 % від загального об'єму з подальшим поступовим зниженням ($p < 0,001$) по відношенню до попереднього періоду. В П2 групі розподіл об'єму ресуститації склав 27,5 % довенної інфузії та 72,5 % приходилось на ентеральне введення. В П3 групі об'єм довенної інфузії скоротився в 1,3 ($p < 0,001$) рази та складав 40,3 % від загального об'єму ресуститації.

Об'єм збалансованих розчинів кристалоїдів відповідав розрахованому за формулою Паркланда об'єму та суттєво не відрізнявся між групами П1 та П2, хворими з легким та середнім опіковим шоком ($p > 0,05$). Проте, показники об'єму збалансованих розчинів кристалоїдів, розраховані за формулою Паркланда, вірогідно відрізнялись від фактичних об'ємів інфузії в групі П3 у дітей з тяжким та вкрай тяжким ОШ ($p = 0,046$) (табл. 6.4).

Важливим вважався не тільки об'єм, але й склад довенної інфузії, в якій в 1-шу добу ОХ переважали розчин Рингера-лактат та інші збалансовані розчини кристалоїдів, а через 8 годин після отримання ОТ за показаннями до терапії додавали розчин Альбуміну 5 %.

Показники складу інфузійної терапії гострого періоду ОХ у пацієнтів проспективних груп наведено у табл. 6.5. Історично розчини Рінгера або Хартмана найчастіше використовувалися для рідинної реанімації. Це збалансовані кристалоїдні розчини, що характеризуються концентрацією електролітів, близькою до плазмової, особливо щодо концентрацій натрію та хлоридів [205, 206].

Об'єм розчину Рінгера-лактату та збалансованих кристалоїдів у гострому періоді ОХ залежав від ЗПО % ($r_s = 0,402$, $p < 0,001$ та $r_s = 0,454$, $p < 0,001$) та в середньому складав 2,2 мл та 4,3 мл на 1 % опікової поверхні, відповідно.

Таблиця 6.4

**Порівняльна характеристика середнього об'єму ресусцитації у дітей
проспективної групи в гострому періоді ОХ, Me (25 %; 75 %), мл**

Групи	Об'єм ресусцитації, мл			Відмінності між отриманим і розрахованим об'ємом, <i>p</i>
	Отриманий		Розрахований за ф. Паркланда	
	Внутрішньвенний об'єм	Об'єм ентрального введення		
П1	370,0 * (300; 600)	680,0 (560,0; 900,0)	384,0 * (288,0; 604,0)	0,929
П2	475,0 * (370,0; 625,0)	550,0 (350,0; 775)	547,0 * (420,0; 732,0)	0,642
П3	820,0 (695,0; 1300,0)	590,0 (450,0; 650,0)	994,0 (744,0; 2745,0)	0,046

Примітки: *p* – рівень статистичної значущості відмінностей показників отриманого і розрахованого об'єму ресусцитації (за критерієм Манна-Уїтні);

* – $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником у П3 групі (за критерієм Данна)

Запалення збільшує втрату альбуміну крізь порозні капіляри, що призводить до розширення інтерстиціального простору. Гіпопротеїнемія розвивається на тлі пригнічення синтезу альбуміну в печінці та поряд з недостатнім харчуванням призводить до розвитку ускладнень. За нашими даними гіпоальбумінемія є предиктором сепсису в гострому періоді ОХ.

Загальний об'єм довенної інфузії включав не тільки розчини збалансованих кристалоїдів, але й в залежності від тяжкості ОТ та стану хворих розчин Альбуміну 5 %, який вводили через 12 годин після отриманої ОТ з метою профілактики перевантаження об'ємом та розвитку ранніх ускладнень. Строк початку введення та об'єм розчину Альбуміну залежали від ПГО% ($r_s = 0,645$, $p < 0,001$), застосовувалися з 1-ї доби ОХ, а об'єм розчину складав у середньому 1,3 мл на 1% опікової поверхні.

В П1 групі з 1-ї доби ОХ розчин Альбуміну отримували 2 хворих (6,9 %) з ПГО 8% і 15% в об'ємі 4,8 мл/кг (Me =50 мл), тривалість введення в

середньому складала 1 і 7 діб, а етіологічними чинниками опіку були окріп та полум'я.

Таблиця 6.5

**Якісний склад інфузійної терапії гострого періоду ОХ в
проспективній групі**

Доба спостереження	Група П1 (n=29)	Група П2 (n=20)	Група П3 (n=14)
1	2	3	4
<i>Збалансовані кристалоїди, мл</i>			
1 доба, n (%) Ме (25%; 75%)	28 (96,6%) / 275,0 (100,0; 310,0)	20 (100,0%) / 835,0 (237,5; 512,5)	14 (100,0%) / 500,0 (400,0; 575,0)
3 доба, n (%) Ме (25%; 75%)	19 (65,5%) / 150,0 (75,0; 250,0)	19 (95,0%)*/ 200,0 (150,0; 290,0)	14 (100,0%) */ 300,0 (250,0; 380,0)
7 доба, n (%) Ме (25%; 75%)	7 (24,1%) / 100,0 (75,0; 225,0)	9 (45,0%) / 100,0 (100,0; 100,0)	11 (78,6%) * **/ 100,0 (100,0; 150,0)
<i>Альбумін, мл</i>			
1 доба, n (%) Ме (25%; 75%)	2 (6,9%) / 50,0 і 50,0	9 (45,0%) */ 50,0 (50,0; 50,0)	12 (85,7%) * **/ 50,0 (50,0; 75,0)
3 доба, n (%) Ме (25%; 75%)	1 (3,4%) / 50,0 (50,0; 50,0)	8 (40,0%) */ 50,0 (50,0; 50,0)	11 (78,6%) * **/ 50,0 (50,0; 100,0)
7 доба, n (%) Ме (25%; 75%)	1 (3,4%) / 50,0	3 (15,0%) / 50,0 (50,0; 50,0)	4 (28,6%) */ 50,0 (50,0; 75,0)
<i>Розчини амінокислот, мл</i>			
3 доба	2 (6,9%) / 125,0 і 125,0	5 (25,0%) / 50,0 (50,0; 100,0)	5 (35,7%) */ 125,0 (125,0; 125,0)

Продовження таблиці 6.5

7 доба, n (%) Me (25%; 75%)	3 (10,3%) / 125,0 (50,0; 125,0)	5 (25,0%) / 50,0 (50,0; 100,0)	10 (71,4%) * **/ 125,0 (100,0; 125,0)
--------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	---

Примітки:

У чисельнику наведено кількість пацієнтів, які отримували терапію таким препаратом; у знаменнику (/) – середній рівень препарату у вигляді Me (25 %; 75 %);

вірогідні відмінності показників кількості пацієнтів ($p < 0,05$) порівняно з П1 групою (*) або з П2 групою (**)

В П2 групі розчин Альбуміну з 1-ї доби ОХ отримували 9 хворих (45,0 %), в об'ємі 3,6 мл/кг (у середньому 50,0 мл), етіологічними чинниками були окріп ($n=8$) та гаряча їжа ($n=1$), ЗПО складала 15,0 % (12,0; 15,0), а тривалість введення в середньому складала $3,6 \pm 0,6$ діб.

Розчин Альбуміну в 1-у добу ОХ отримували 12 хворих (85,7 %) в П3 групі в об'ємі 4,4 мл/кг (у середньому – 50,0 (50,0; 75,0) мл), ЗПО – 25,0 % (21,0; 38,5), ведучим етіологічним чинником був опік окропом, а середня тривалість введення складала $4,7 \pm 0,5$ діб, що суттєво не відрізнялось від термінів у П2 групі ($p = 0,140$).

Лікування свіжозамороженою плазмою було призначено лише 2 хворим в П3 групі з вкрай тяжкими опіками в 1-у добу через 12 годин після ОТ в об'ємі 8,8 мл/кг.

Проведений кореляційний аналіз між показниками загального білку та інфузією розчином Альбуміну показав наявність вірогідного зворотного зв'язку між ними, починаючи з 1-ої доби – $rs = -0,415$, $p = 0,049$.

Так, корекція альбумінемії в сукупності зі збалансованим ентеральним харчуванням в більшості випадків скорочував тривалість системного запалення та запобігав розвитку септичних ускладнень у хворих з ОТ.

За нашими даними одним з основних маркерів, що більш пріоритетний для загальної оцінки системного відновлення перфузії, ніж ізольована оцінка

діурезу, були показники лактату. Динаміка показників лактату в 1-у добу ОХ була індикатором тяжкості ОТ (збільшення показника ІТУ на 1 Од. призводив до збільшення рівня лактату в середньому на 0,013 ммоль/л), а підвищення рівнів лактату з 1-ої по 3-ю добу понад 4 ммоль/л було предиктором розвитку пневмонії у хворих з тяжкою ОТ ($p < 0,001$).

Таким чином, визначено, що індикаторами органної перфузії при проведенні об'ємного заміщення був діурез, динаміка сироваткового лактату, кислотно-основний баланс, середній артеріальний тиск і газовий склад крові. Зокрема, за даними кореляційного аналізу виявлено вірогідні кореляції між об'ємом довенної інфузії та діурезом ($r_s = 0,271$, $p = 0,032$), сер. АТ ($r_s = 0,256$, $p = 0,043$), рівнем сироваткового лактату ($r_s = 0,339$, $p = 0,050$).

При цьому, якщо можливо, волемічну корекцію необхідно проводити парентерально та ентерально.

Таким чином, об'єм довенної інфузії збалансованими розчинами кристалоїдів залежав від ЗПО %, а тривалість інтенсивної терапії від стабілізації органних показників хворого, в першу чергу спираючись на відновлення погодинного діурезу, отриманного за допомогою постійного катетера сечового міхура.

Строки початку введення розчину Альбуміну та препаратів СЗП залежали від загальної площі опіку, стану хворого, ускладнень та лабораторних показників, що потребували корекції.

Таким чином, об'єм інфузійної терапії в гострому періоді ОХ впливає на стан хворого та розвиток ранніх ускладнень у вигляді ГУН, що має несприятливий прогноз. Показники інфузії корелюють з показниками діурезу, але не завжди відображають порушення функції нирок, а саме ГУН.

6.3. Корекція гіперметаболізму та гіперкатаболізму при опіковій травмі як шлях попередження розвитку сепсису та СПОН у дітей з тяжкою опіковою травмою

Гіпердинамічна та гіперметаболічна фаза розвивається до 3 годин після опіку та асоціюється із вторинною гіперглікемією, значення глюкози в крові понад 10 ммоль/л пов'язані з уповільненим загоєнням ран, інфекційними ускладненнями, СПОН та вищою смертністю. У пацієнтів із гіперглікемією пришвидшується руйнування м'язових протеїнів та відмічається тривала лактатемія.

Важкі опіки спричиняють інсулінорезистентність і глибокі зміни в метаболізмі глюкози, тому проводився суворий контроль рівня глюкози сироватки крові та підтримка нормоглікемії у пацієнтів у критичному стані за рахунок введення інсуліну.

Під час гіперметаболічної фази пацієнт втрачає значну м'язову масу тіла, а втрати 10-15 % м'язової маси підвищують ризик інфекційних ускладнень і значно уповільнюють регенерацію тканин.

Проводилась оцінка строків початку та динаміки добового об'єму ентерального харчування, як фактора профілактики багатьох ускладнень та джерелом регідратації. Ентеральне харчування проводилось у пацієнтів ретроспективної групи сумішами домашнього виготовлення в середньому в перші 24 години після отримання ОТ.

Аналіз динаміки змін об'єму ентерального харчування у дітей різних вікових категорій ретроспективного дослідження на різних етапах ОХ показав, що найбільший об'єм спостерігався в групі дітей від 6 міс. до 1 року на всіх етапах спостереження (табл. 6.6). Проводилась оцінка строків початку та динаміки добового об'єму ентерального харчування, як фактора профілактики багатьох ускладнень та джерелом регідратації.

Найменший об'єм ентерального харчування спостерігався у дітей вікових категорій 5-11 років та старше 12 років, які померли внаслідок тяжкої та вкрай тяжкої ОХ, що може бути предиктором розвитку ускладнень та на 3-ю та 7-му добу мав зворотній кореляційний зв'язок зі СПОН ($r_s = -0,201$, $p = 0,048$) і ($r_s = -0,221$, $p = 0,035$), відповідно.

Таблиця 6.6

**Динаміка змін добового об'єму ентерального харчування у дітей
ретроспективної групи ОХ, Ме (25 %; 75 %)**

Група	Результат	Об'єм ентерального харчування мл/кг			
		1 доба	3 доба	7 доба	14 доба
P1 (6 міс. – 1 рік)	виписані	80,0 (39,4; 93,0)	104,2 (59,2; 125,2)	122,8 (99,9; 188,0)	122,1 (103,5; 167,3)
	померлі	100,9; 157,8	141,9; 150,2	73,1; 91,8	88,3; 91,2
P2 (1 – 5 років)	виписані	35,0 (21,8; 54,2)	58,2 (45,7; 88,0)	69,4 (56,2; 99,6)	76,9 (60,6; 99,0)
	померлі	29,3 (18,0; 38,4)	39,4 (30,3; 56,4)	62,5 (57,4; 65,3)	69,2 (67,1; 71,3)
P3 (6 – 11 років)	виписані	12,5 (7,3; 22,0)	30,2 (22,6; 38,3)	32,2 (26,2; 43,4)	36,6 (30,9; 54,2)
	померлі	6,5 (4,7; 14,7)	20,4 (11,3; 34,0)	31,3 (20,4; 42,2)	-
P4 (старше 12 років)	виписані	6,9 (4,3; 13,3)	18,9 (17,7; 28,0)	20,7 (16,4; 23,7)	22,6 (17,0; 28,5)
	померлі	10,8	12,8	-	-

Внаслідок проведеного аналізу зв'язку між показниками ентерального харчування на різних етапах ОХ та розвитком ускладнень, нами було виявлено вірогідний зв'язок між зниженим об'ємом ЕХ на 3-ю добу ОХ та розвитком печінкової недостатності ($r_s = -0,224$, $p = 0,028$), що найчастіше спостерігалась у дітей 5-11 та старше 12 років, що померли внаслідок тяжкої ОХ.

Недостатній об'єм ЕХ у дітей ретроспективної групи дослідження в сукупності з пізнім початком годування впливав на розвиток ускладнень з

боку травної системи, що реалізувалось у вигляді печінкової недостатності.

ЕХ у всіх групах проспективного дослідження складало майже 2/3 від загальної інфузійної ресуситації та було розпочате в гострому періоді ОХ збалансованими сумішами, що поступово досягало віковим потребам дитини за цільовими показниками. Початкова швидкість подачі суміші складала 20 мл/год на добу з подальшим досягненням цільового калоражу з розрахунку 25-30 ккал/кг та 1,5 – 2,0 г/кг білку на добу (максимум до 3,0 г/кг). Контроль залишкового об'єму в шлунку проводився кожні 4 години. Так, швидкість подачі ЕХ в 1-шу добу ОХ складала в П1 групі 2,4 мл/кг/год, в П2 – 1,7 мл/кг/год та в П3 групі – 1,9 мл/кг/год.

Лише у 14,3 % (n=2) хворих П3 групи з вкрай тяжкими опіками незважаючи на своєчасне ентеральне введення та профілактику ускладнень з боку ШКТ спостерігався розвиток динамічної кишкової непрохідності та непереносимості ентерального харчування, що мали кореляційний зв'язок з розвитком сепсису ($r_s = 0,309, p = 0,017$ і $r_s = 0,308, p = 0,018$), відповідно.

6.4. Порівняльний аналіз строків початку хірургічного лікування та їх вплив на розвиток септичних ускладнень у дітей ретроспективної та проспективної групи дослідження

Контроль джерела інфекції проводився за допомогою дренируючих операцій, висічення нежиттєздатних тканин з обов'язковим тимчасовим закриттям ран біологічними та синтетичними покриттями (алло- або ксенодермоїплантати).

Опікова рана більше 5 % ЗПТ є потенційно небезпечним джерелом для розвитку сепсису та ускладнень. Тому одним з факторів, що попереджають розвиток септичних ускладнень у опікових хворих, є хірургічне лікування ран, що включає ранню некректомію, етапну некректомію, некрфасциотомію, закриття ран ксено- та аутоотрансплантатом.

Лікування опікових ран у дітей ретроспективної групи включало різні види хірургічного втручання. Так, рання некректомія була проведена у 34 (34,7 %) хворих у середньому на $1,6 \pm 0,1$ добу (медіана – 1 доба) ОХ; етапна некректомія – у 40 (40,8 %) хворих на $9,9 \pm 0,7$ добу (Ме – 10,5 діб); аутодермопластика – у 61 (62,2 %) пацієнта на $13,5 \pm 0,7$ добу (Ме – 14 діб), ксенопластика – у 11 (11,2 %) пацієнтів на $6,7 \pm 1,9$ добу (Ме – 6 діб).

Проведений однофакторний аналіз взаємозв'язку різних видів хірургічного лікування й розвитком сепсису у хворих з тяжкими опіками виявив, що розвиток опікового сепсису вірогідно корелював із строками проведення ранньої некректомії ($rs = 0,271, p = 0,007$), етапної некректомії ($rs = 0,433, p < 0,001$), аутодермопластики ($rs = 0,486, p < 0,001$).

Так, рання некректомія проведена у 42,9 % дітей ретроспективної групи дослідження з діагностованим сепсисом і лише у 14,3 % постраждалих зі сприятливим перебігом ОХ ($p = 0,007$). Етапна некректомія та аутодермопластика також виконані вірогідно частіше у дітей з опіковим сепсисом – 54,3 % проти 7,1 % випадків ($p < 0,001$) та 77,1 % проти 25,0 % випадків ($p < 0,001$), відповідно (табл. 6.7).

При цьому строки виконання хірургічних втручань у пацієнтів з опіковим сепсисом і без нього були статистично зіставними ($p > 0,05$).

Враховуючи наявність інших факторів, що сприяють розвитку сепсису, (зокрема, глибокі опікові рани > 5 % ЗПТ) та задля уточнення шансів (ймовірності) впливу хірургічних втручань на його розвиток, було проведено мультіваріантний (багатофакторний) логістичний регресійний аналіз (табл. 6.8).

Встановлено, що в усіх моделях логістичної регресії, де розглядаються різні види хірургічних втручань, провідним прогностичним предиктором розвитку сепсису у дітей з ОХ виявляється наявність глибоких опіків понад 5 % ЗПТ ($p < 0,001$). Такі рани збільшують ризик (шанси) розвитку сепсису в 17,2 рази (95% ДІ 5,58 – 53,0), в той час як вплив проведеної ранньої некректомії (на що могли впливати тривалість знеболення, операційний

стрес, можливі крововтрати та післяопераційний період відновлення) був на рівні тенденції – $ВШ=3,33$; 95% ДІ (0,86-12,81) при $p = 0,081$.

Таблиця 6.7

**Аналіз зв'язку сепсису з різними видами хірургічного лікування
у дітей ретроспективної групи з тяжкою ОХ**

Хірургічне втручання	Сепсис		Міжгрупові відмінності (p)
	є (n=70)	немає (n=28)	
<i>Рання некретомія</i>			
- n (%)*	30 (42,9)	4 (14,3)	0,007
- М ± m, доба**	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,3	0,862 °
<i>Етапна некретомія</i>			
- n (%)*	38 (54,3)	2 (7,1)	< 0,001
- М ± m, доба**	9,9 ± 0,8	8,5 ± 2,5	0,677 °
<i>Аутодермопластика</i>			
- n (%)*	54 (77,1)	7 (25,0)	< 0,001
- М ± m, доба**	13,8 ± 0,7	10,9 ± 1,3	0,169 °
<i>Ксенопластика</i>			
- n (%)*	10 (14,3)	1 (3,6)	0,129
- М ± m, доба**	6,9 ± 2,1	5,0 ± 0,0	0,792 °

Примітки:

* – кількість пацієнтів, яким виконано вказане втручання;

** – середній показник строків проведення втручання; міжгрупові відмінності оцінено за критерієм χ^2 Пірсона або за t-критерієм Стьюдента (°)

В цілому обидва параметри пояснюють 45,4 % дисперсії (за коефіцієнтом Nagelkerke R^2) оціювання ризику розвитку сепсису у дітей з тяжкою ОХ і забезпечують 100 % чутливість прогнозу.

Початок та тактика хірургічного лікування впливали на розвиток ускладнень та сепсису.

Таблиця 6.8

Параметри мультиваріантних логістичних регресій для визначення предикторів розвитку сепсису у дітей з тяжкою ОХ

Модель, предиктори	Коефіцієнт регресії (b)	p*	ВШ (95% ДІ)	Коефіцієнт Nagelkerke (R ²)**	AUC (95% ДІ)
<i>Модель 1</i>					
- ПГО > 5 % ЗПТ	2,845	<0,001	17,2 (5,58-53,0)	0,454	0,845 (0,758-0,911)
- Рання некретомія	1,202	0,081	3,33 (0,86-12,81)		
<i>Модель 2</i>					
- ПГО > 5 % ЗПТ	2,303	<0,001	10,0 (2,97-33,65)	0,459	0,846 (0,759-0,911)
- Етапна некретомія	1,558	0,069	4,75 (0,89-25,49)		
<i>Модель 3</i>					
- ПГО > 5 % ЗПТ	2,324	<0,001	10,22 (2,99-34,89)	0,460	0,847 (0,760-0,912)
- Аутодермопластика	1,271	0,042	3,56 (1,05-12,14)		

Примітки: * – статистична значущість коефіцієнта регресії; ** – псевдо-коефіцієнт детермінації

У дітей з тяжкою ОТ, що включала глибокі опіки понад 5% ЗПТ та загрозу розвитку ускладнень з боку систем та органів проведення етапної некретомії збільшує ризик розвитку септичних ускладнень у 4,75 рази при $p = 0,069$. Відзначено, що при оцінці впливу етапної некретомії з урахуванням ПГО на шанси розвитку сепсису при тяжкій ОХ: за наявності глибоких опіків

понад 5 % ЗПТ шанси розвитку сепсису в 10 разів (95% ДІ 2,97 - 33,65) вищі порівняно з опіковими ранами менше 5 % ЗПТ ($p < 0,001$). Наслідки проведення етапної некротомії збільшують цей ризик у 4,75 рази при $p = 0,069$.

Частота і терміни проведення хірургічних втручань у дітей проспективної групи з різним ступенем тяжкості ОХ були статистично зіставними ($p > 0,05$). Так, у П1 групі рання некротомія проводилась в середньому на $1,1 \pm 0,11$ добу ОХ у 19 (65,5 %) хворих, строки проведення аутодермопластики у 5 (17,2 %) пацієнтів склали $19,6 \pm 1,4$ доби.

У П2 групі строки проведення ранньої некротомії у 15 дітей (75,0 %) склали $1,3 \pm 0,2$ доби, аутодермопластику перенесли 3 (15,0 %) хворих на $16,3 \pm 2,3$ добу. В П3 групі рання некротомія була проведена на $1,3 \pm 0,3$ добу ОХ у 8 (57,1 %) хворих, а аутодермопластика – у 2 (14,3 %) хворих на 21-у добу ОХ. Двом хворим П3 групи, в яких у гострий період ОХ було діагностовано сепсис та СПОН хірургічного лікування ран не проводилось.

Таким чином, виявлено, що об'єм інфузійної терапії у дітей ретроспективної групи віком від 1 до 5 років перевищувала інфузійну терапію у дітей з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ проспективного дослідження в 1,7 разів. Об'єм ентерального харчування не відрізнявся між групами та складав в Р2 500,0 мл/добу (300,0; 850,0) та в П3 590,0 мл/добу (450,0; 650,0).

Не зважаючи на те, що діурез в першу добу ОХ у дітей проспективної групи з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ становив 685,0 мл/добу (250,0; 875,0), що було в 1,2 рази менше ніж у дітей віком 1-5 років Р2 - 750,0 мл/добу (400,0; 850,0), частота розвитку ГУН була в 1,8 разів частіше у дітей ретроспективної групи. Можна зробити висновок, що збалансований об'єм ресуститації в гострому періоді ОХ призводить до скорочення частоти ускладнень ОХ.

Публікації за темою розділу:

1. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ, Пихтєєва ОД. Дефіцит есенціальних елементів як предиктор плинну опікової хвороби. Матеріали дванадцятого Британсько-українського симпозиуму (БУС-12) «Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії» 15-17 жовтня 2020 р. Київ 2020 р. Медицина невідкладних станів. 2020; 3: 99. (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

2. Пихтєєва ОГ, Пихтєєва ОД, Коваль МГ. Дослідження мікроелементного статусу хворих опікового відділення. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» 24-25 жовтня 2019 р. Івано-Франківськ 2019: 87-88 (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

РОЗДІЛ 7

ВИЗНАЧЕННЯ АЛГОРИТМУ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА
ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ
У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП
(АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ).

Тяжка опікова травма індукує системні зміни всього організму та характеризується запаленням, гіперметаболізмом, кахексією та резистентністю до інсуліну. Ці зміни можуть зберігатися ще декілька років після ОТ (Begum S, Johnson BZ et al., 2022). Тривалість та вираженість системної запальної відповіді залежить від вікових та адаптивних особливостей організму, тяжкості та глибини опікової травми та супутніх захворювань (Hill DM, Percy MD, Velamuri SR et al., 2018).

Гіперзапалення після травми в сукупності з ішемічним/реперфузійним ураженням, опосередкована системою комплементу, активує вроджену імунну систему та ранню посттравматичну запальну реакцію, та призводить до опосередкованого ураження віддалених органів та синдрому поліорганної недостатності (L. J. McGhan and D. E. Jaroszewski, 2012). Порушення перфузії призводить до зниження системного опіру та збільшення серцевого викиду, що в свою чергу перевантажує лівий шлуночок та призводить до дисфункції міокарда зі зменшенням фракції викиду, компенсаторної тахікардії чи дилатації шлуночків (Martin, Lukas, et al., 2019). Перевантаження об'ємом, рефлекторний спазм судин та вивільнення великого об'єму ендотоксинів впливає на нервову систему та викликає розвиток енцефалопатії у хворих з масивними опіками (Dittrich MH, Hosni ND, de Carvalho WB., 2020).

Хворі з тяжкою опіковою травмою в сукупності з термо-інгаляційною травмою схильні до ранніх ускладнень з боку легеневої системи, а вихід рідини в інтерстиціальний простір блокує транспорт кисню з альвеол в

капіляри, що призводить до розвитку гострого респіраторного дистрес синдрому (РДС).

Гостре порушення функції нирки є достатньо раннім та частим ускладненням при тяжкій опіковій травмі. За даними авторів, розвиток гострого порушення функції нирок у гострий період ОХ з урахуванням віку хворих, ступеня та площі опікової травми, наявності термо – інгаляційної травми й супутньої патології є чинником несприятливого прогнозу (Kimmel LA, Wilson S, Walker RG, Singer Y, 2018).

Пізнім та загрозовим ускладненням у хворих з тяжкою опіковою травмою є розвиток печінкової недостатності. У відповідь на розвиток сепсису печінка починає функціонувати як лімфоїдний орган, це з одного боку посилює імунну відповідь, а з іншого викликає запалення, імуносупресію та пошкодження органів (Nabila M, Vauchel T, Chaussard M, et al., 2019). Сепсис-асоційована гостра печінкова недостатність супроводжується коагулопатією, що посилює каскад порушень у всьому організмі (серцево-судинна, ниркова та дихальна недостатність, набряк головного мозку) та призводить до розвитку СПОН (Jeschke MG, Lopez ON, Finnerty CC., 2018).

У опікових хворих сепсис характеризується раптовим початком та стрімким плином, особливо у дітей, які мають більш глибокі реакції на сепсис. Всі пацієнти з опіками потребують ретельної уваги на ймовірність розвитку сепсису до митті повного закриття ран (Williams FN, Lee JO., 2020). На відміну від дорослих діти які надходять до лікарні з проявами ССЗВ мають високий ризик розвитку сепсису (Dvorak JE, Khandelwal A et al., 2020).

Самим простим та швидким методом в діагностиці сепсису є аналіз периферичної крові, розвиток лейкоцитозу чи лейкопенії з зростанням числа нейтрофілів та появою незрілих клітин (Martins EC, Silveira LD, 2019).

Гіперлактатемія у хворих з тяжкою опіковою травмою призводить до збільшення септичних ускладнень та СПОН. Наявною гіперлактатемією вважається рівень лактату до 4 ммоль/л, а тяжкою – більше 4 ммоль/л (Sommerhalder C, Blears E. Et al., 2020). Рівень глюкози в крові в першу добу

опікової хвороби розглядають як прогностичний критерій летальності: що вища гіперглікемія, то вищий ризик несприятливого результату (Güldoğan CE, Kendirci M, Gündoğdu E, et al., 2019).

Наявність гіпоальбумінемії в перші 24 години після отримання тяжкої опікової травми збільшує ризик розвитку ниркової недостатності та є предиктором смертності (de Tymowski C, Pallado S, et al., 2020). Особливість діагностики опікового сепсису полягає в тому, що показники СРП які є предикторами важкої інфекції та/або сепсису в популяції в цілому, у пацієнтів з тяжкою опіковою травмою є показниками ступеня ССВО та порушення гомеостазу.

Збереження ССВО у пацієнтів з тяжкою опіковою травмою понад 3 дні пов'язане з ризиком розвитку СПОН та високою смертністю (Torres MJ, Peterson JM, Wolf SE, 2021). За даними Пипа Л. В., Мургіна М. М. (2017), ПКТ є доступним маркером сепсису у дітей, який має високу чутливість та специфічність для діагностики генералізованого інфекційного процесу, хоча для первинного виявлення наявності бактеріального запалення він має нижчу чутливість та специфічність.

Тяжка опікова травма викликає активацію вродженої імунної системи представленою рецепторами TLR-2 та TLR-4 в різних органах за рахунок гіперзапальної відповіді та викликає післяопікові ускладнення в легенях, нирках та печінці (Sierawska O, Małkowska P, et al., 2022).

Лікування тяжкої опікової травми починається на етапі невідкладної допомоги та продовжується у відділенні інтенсивної терапії. Рідинна реанімація залежить від віку хворого, розміру опіку, наявності термоінгаляційної травми, супутніх захворювань, ознак органної недостатності та спрямована на підтримку належної перфузії в органах – мішенях (Rae, L., Fidler, P. & Gibran, N., 2016).

Надмірне введення рідини може спричинити шкідливий вплив на серце та нирки, так депресія роботи міокарда за рахунок набряку кардіоміоцитів, інтестіціальний набряк легень з порушенням оксигенації виникають тоді,

коли хворий припиняє реагувати на вводимий об'єм рідини. Розчин з надмірним вмістом хлоридів погіршує пошкодження нирок, що в сукупності призводить до смерті хворого (Cartotto R, Burmeister DM, Kubasiak JC.,2022)

Розчин Альбуміну 5% та СЗП рекомендовано використовувати для зниження об'єму кристалоїдів які необхідно вводити в перші 24 години, також введення розчину Альбуміну та СЗП знижує внутрішньочеревний тиск, попереджує розвиток абдомінального компартмент синдрому (Laura Evans, Andrew Rhodes et. al., 2021).

Подальший менеджмент тяжкої ОХ включає знеболення, тромбопрофілактику, місцеве та хірургічне лікування опікових ран, нутритивну підтримку, контроль гіперметаболізму та профілактику інфекційних ускладнень. Рання некректомія є золотим стандартом лікування опіків та знижує ризик розвитку сепсису за рахунок послаблення гіперметаболічного стану й видалення біологічного джерела інфекції. Однак строки початку «ранньої» некректомії та аутодермопластики залишаються дискутабельними (Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S., 2020).

Таким чином є актуальним визначення прогностичних критеріїв перебігу ОХ при різних ступенях термічного ураження у дітей різних вікових категорій та ефективності профілактики розвитку опікового сепсису з можливістю виявлення його ранніх прогностичних діагностичних ознак.

З метою визначення прогностичних критеріїв та попередження розвитку гнійно-септичних ускладнень у хворих з термічною травмою проведено одцентрове ретроспективно-проспективне когортне дослідження на базі відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії (ВАІТ) обласного опікового відділення Комунального неприбуткового підприємства «Одеський обласний клінічний медичний центр» Одеської обласної Ради».

Для реалізації мети роботи та рішення поставлених завдань було проведено ретроспективне та проспективне дослідження.

Проведено ретроспективний аналіз 716 історій хвороб постраждалих опіками, що знаходились на лікуванні в ВАІТ опікового відділення у період з 2007 по 2017 рр. До ретроспективного дослідження увійшли ($n=98$) хворих з опіками тяжкого та вкрай тяжкого ступеню (ІТУ 61,0 од та вище), що склало 13,9% від загальної чисельності ($n=716$) дітей, що знаходились на лікуванні у ВАІТ опікового відділення за період з 2007 по 2017 роки. Померли 14 хворих, що складало 14,3 % від кількості дітей з опіками тяжкого та вкрай тяжкого ступеню.

Ретроспективна група дітей (Р) була поділена на 4 групи в залежності від віку хворих. Група Р1 – діти ($n=13$) у віці 0,75 роки (0,67; 0,83). Група Р2 – діти ($n=61$) у віці 2,5 роки (1,6; 3,0). Група Р3 – діти ($n=12$) у віці 8,0 років (5,8; 9,0). Група Р4 – діти ($n=12$) у віці 14,5 років (13,5; 15,5).

Виділені за віковими характеристиками групи дітей з термічною травмою були статистично зіставними ($p > 0,05$) за статтю пацієнтів ($p = 0,559$), а також за показниками ЗПО ($p = 0,333$), ПГО ($p = 0,427$) та ІТУ ($p = 0,698$).

При проспективному дослідженні у період з 2018 по 2021 рр. проліковано 90 дітей з термічною травмою віком від 6 місяців до 18 років, з яких 75 дітей відповідали критеріям включення в дослідження. Визначено, що діти віком від 1 до 5 років з опіковим шоком різного ступеня тяжкості склали 84,0% ($n= 63$), інші 16,0% ($n= 12$) склали діти до 1 року та старше 5 років, тому в дослідження було стратифіковано хворих віком від 1 до 5 років ($n= 63$), які в залежності від тяжкості ОТ були поділені на 3 групи.

У 1 групу (П1) увійшли діти ($n=29$) з опіковим шоком легкого ступеня тяжкості, ІТУ склав 21,0 од. (18,0; 24,0). До 2 групи (П2) увійшли діти ($n=20$) з опіковим шоком середнього ступеня тяжкості, ІТУ склав 34,0 од. (32,0; 37,0). У 3 групу (П3) увійшли ($n=14$) діти з опіковим шоком тяжкого та вкрай тяжкого ступеню тяжкості, коли ІТУ склав 69,5 од. (62,5; 82,5).

Пацієнти проспективних груп дослідження П1, П2 і П3 були статистично зіставними ($p > 0,05$) за статтю ($p = 0,609$) і віком дітей (p

=0,976), але вірогідно відрізнялися за ІГУ ($p < 0,001$), ЗПО ($p < 0,001$) і ПГО ($p = 0,003$).

Діагностика та лікування хворих всіх груп дослідження при госпіталізації проводили згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги постраждалим із термічними опіками (Наказ МОЗ України № 691 від 07.11.2007 р., № 838 від 30.09.2013 р.).

В результаті аналізу отриманих даних було виявлено, що лише опіки полум'ям вольтової дуги корелювали зі статтю ($r_s = 0,205$, $p = 0,043$), та частіше зустрічалися у хлопчиків старше 8 років ($r_s = 0,624$, $p < 0,001$). Опіки окропом однаково часто зустрічалися у дітей різної статі ($p = 0,807$), корелювали з віком дитини до 5 років ($r_s = -0,541$, $p < 0,001$) (рис. 7.1).

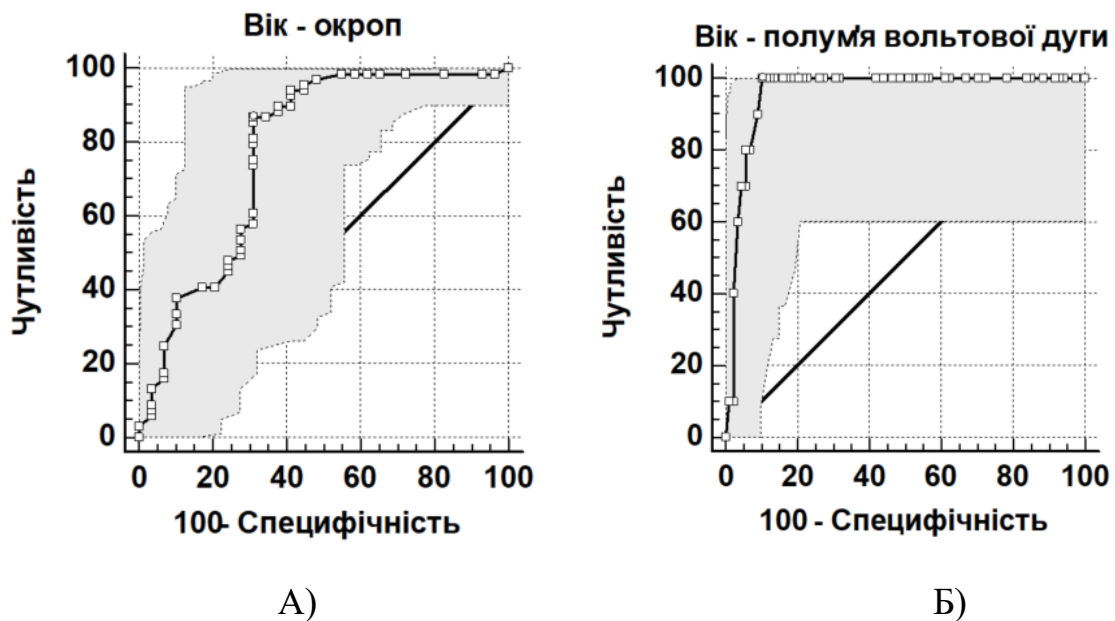


Рис. 7.1. ROC-криві залежності опіку окропом (А) і полум'ям вольтової дуги (Б) від віку пацієнтів ретроспективної групи

Встановлено, що критичним значенням, коли зберігається високий ризик для опіків полум'ям вольтової дуги критичним був вік 8 років і старше ($p < 0,001$), а для опіків окропом у дітей – вік $\leq 4,1$ років, що є наслідком збільшення пізнавальної та рухової активності дитини, але не слід також виключати жорстокого поводження з дитиною чи нехтування батьківськими

обов'язками. Тому необхідно розробляти алгоритм заходів, що спрямовані на попередження опікової травми у дітей різних вікових груп.

Сепсис діагностовано у 70 (71,4%) дітей ретроспективної групи, в тому числі у 39 із 59 хлопчиків (66,1 %) та у 31 із 39 дівчаток (79,5 %) при $p = 0,151$ (рис. 7.2А). У третини постраждалих з опіковим сепсисом причиною ОТ було полум'я будь-якої етіології (при пожежі, загоранні, від дії електричної дуги тощо), в той час як серед пацієнтів без септичних ускладнень таких випадків було втричі менше – 31,4 % ($n=22$) проти 10,7 % ($n=3$) при $p = 0,034$. Тобто ОТ полум'ям підвищує ризик розвитку сепсису в 3,82 рази – $ВШ=3,82$; 95% ДІ (1,04 – 14,01) при $p = 0,043$. Встановлено відсутність значущих відмінностей між хворими що виписані з одужанням та тими, що померли за гендерною ознакою та середнім віком дітей з ОХ.

Доведено, що наявність септичних ускладнень є предиктором несприятливого прогнозу для хворих з тяжкою ОТ: шанси смерті хворих збільшуються у 14,63 рази ($p = 0,065$).

Ризик розвитку СПОН збільшувався при показниках ЗПО 42,0 % та більше : $ВШ= 6,27$; 95% ДІ (1,62 – 24,21) при $p = 0,008$, при значеннях ПГО понад 22,0 % : $ВШ= 39,5$; 95% ДІ (9,08 – 171,8) при $p < 0,001$ а також. За даними ROC-аналізу, глибокі опіки понад 5 % ЗПТ у дітей визначено фактором ризику розвитку сепсису (площа під ROC- кривою склала $0,822 \pm 0,048$ з 95% ДІ: 0,732 – 0,892, $p < 0,001$).

У дітей ретроспективної групи з опіковою хворобою, що померли, ЗПО та ПГО в 1,5 і 3,4 рази ($p < 0,001$), відповідно, перевищували такі показники у дітей з ОХ, що вижили. При цьому, значення ЗПО не впливало на розвиток сепсису ($r_s = 0,093$, $p = 0,436$), але вірогідно корелювало з розвитком СПОН ($r_s = 0,384$, $p < 0,001$) і летальністю ($r_s = 0,384$, $p < 0,001$), відповідно. Хворі з тяжкою та вкрай тяжкою ОХ, які виписані з одужанням склали 85,7% ($n=84$), а діти з тяжкою термічною травмою та опіковим сепсисом, що померли – 14,3% ($n=14$).

За даними дослідження проспективної групи розвиток сепсису спостерігався на 7,0 добу (5,0; 12,0) ОХ у дітей з опіками та тісно корелював з тяжкістю ОТ за ІТУ ($r_s = 0,417, p < 0,001$) та відсотком ЗПО ($r_s = 0,461, p < 0,001$). Летальність склала 3,2% ($n = 2$) від 63 хворих, які були стратифіковані до проспективної групи дослідження та спостерігалась в середньому на $8,0 \pm 0,5$ добу ОХ.

За даними ROC-аналізу було визначено, що високий ризик розвитку сепсису прогнозувався при показниках ЗПО $\geq 25,0$ %. Площа під ROC-кривою склала $0,95 \pm 0,063$ з 95% ДІ: 0,864 – 0,989 при $p < 0,001$. Чутливість критерію склала 83,3 %, специфічність – 94,7 %, показник ВШ= 90,0; 95% ДІ (7,83 – 1034,3), $p < 0,001$. Пороговим значенням для прогнозування ризику розвитку сепсису за показником тяжкості опікової хвороби визначено ІТУ 75 од. і більше : AUC склала $0,963 \pm 0,038$ з 95% ДІ: 0,883 – 0,995 ($p < 0,001$), чутливість та специфічність – 83,3 % та 100 %, відповідно.

Узагальнюючи результати ретроспективного і проспективного досліджень розвитку гнійно-септичних ускладнень у дітей з опіковою хворобою середнього, важкого і вкрай важкого ступеня тяжкості, нами виділено низку предикторів розвитку сепсису з найкращими прогностичними характеристиками (табл. 7.1).

При розрахунках прийнято, що ймовірність (P) настання події (розвитку сепсису), приймає значення в діапазоні від 0 (сепсис не розвинеться) до 1 (максимальна ймовірність розвитку сепсису). При цьому ризик (ймовірність) настання події вважається високим при $P > 0,5$ або > 50 %.

Як видно з табл. 7.1, відмінну прогностичну цінність щодо розвитку сепсису мають показники тяжкості ОТ – ІТУ (AUC= 0,963 (0,883 - 0,995), $p < 0,001$) та ЗПО (AUC= 0,95 (0,864 - 0,989), $p < 0,001$) з високими показниками чутливості, специфічності і, відповідно, точності прогнозу при порогових значеннях показників ІТУ $>75,0$ од. (ЧТ= 83,3 %, СП= 100 %, ДЕ= 98,4 %) та ЗПО ≥ 25 % ЗПТ (ЧТ= 83,3 %, СП= 94,7 %, ДЕ= 93,7 %).

Таблиця 7.1

Прогностичні критерії розвитку сепсису у дітей віком від 1 до 5 років з ОТ

Показник	ПЗ	AUC (95% ДІ)	ЧТ/ СП/ ДЕ (%)	<i>p</i>
Полум'я будь якої етіології	наявність	0,604 (0,50 - 0,701)	31,4/ 89,3/ 47,9	0,011
Окроп +пар	наявність	0,741 (0,615 - 0,843)	50,0/ 98,3/ 93,7	0,032
ПГО	>75,0 од	0,963 (0,883 - 0,995)	83,3/ 100,0/ 98,4	< 0,001
ІТУ	≥ 25,0 %	0,95 (0,864 - 0,989)	83,3/ 94,7/ 93,7	< 0,001
ЗПО	≥ 25,0 %.	0,95 (0,864 - 0,989)	83,3/ 94,7/ 93,7	<0,001
ПКТ	1 доба ≥ 0,86 нг/мл	0,792 (0,618-0,911)	83,3/ 71,4/ 73,5	0,013
	3 доба ≥ 0,86 нг/мл	0,759 (0,582-0,888)	83,3/ 71,4/ 73,5	0,044
	7 доба >0,52 нг/мл	0,836 (0,670-0,940)	100/ 64,3/ 70,6	<0,001
СРП	1 доба > 6,98 нг/мл	0,786 (0,612-0,907)	66,7/ 92,9/ 88,3	0,050
	3 доба > 7,43 нг/мл	0,801 (0,628-0,917)	83,3/ 78,6/ 79,4	0,021
	7 доба >7,28 нг/мл	0,807 (0,635-0,921)	83,3/ 82,1/ 82,3	0,002
Паличкоядерні нейтрофіли (3 доба)	>10 %	0,827 (0,711 - 0,911)	66,7/ 91,2/ 88,9	< 0,001
Лімфоцити (1 доба)	≤ 20,0 %	0,871 (0,763 – 0,942)	100,0/ 71,9/ 74,6	< 0,001

Примітки: ПЗ – порогове значення показника (точка відсікання); AUC (95% ДІ) – площа під ROC- кривою з 95% довірчим інтервалом; *p* – рівень прогностичної значущості AUC; ЧТ/ СП/ ДЕ показники чутливості / специфічності/ діагностичної ефективності (точності прогнозу), що відповідають ПЗ

Саме це показники посідають перші місця за показником інформативності Кульбака: $I = 7,16$ для $ITU > 75,0$ од. та $I = 4,68$ для $ЗПО \geq 25$ % ЗПТ, і можуть бути самостійними критеріями для оцінки високого ризику розвитку сепсису у дітей з опіковою хворобою тяжкого і вкрай тяжкого ступеня тяжкості.

Так, при $ITU > 75,0$ од. ймовірність розвитку сепсису дуже висока ($P = 1,0$), а при $ЗПО \geq 25$ % ЗПТ – $P = 0,625$, що також свідчить про високий ризик розвитку септичних ускладнень.

Прогностична значущість показника ПГО за даними ROC-аналізу також відповідає дуже добрим оцінкам ($AUC = 0,822$ ($0,732 - 0,892$), $p < 0,001$) і при пороговому значенні ПГО > 5 % має високі показники чутливості (ЧТ = 88,6 %) і точності прогнозу (ДЕ = 83,7 %). Водночас, показник специфічності критерію становить 71,4 %, що вимагає додаткового врахування інших факторів для підвищення якості прогнозу. Зокрема, за умови ПГО > 5 % і $ЗПО \geq 25$ % ЗПТ ймовірність розвитку сепсису у пацієнтів з ОХ – висока ($P = 0,730$), площа під ROC-кривою відповідає дуже добрим оцінкам – $AUC = 0,887$ ($0,783 - 0,953$), $p < 0,001$, з показниками чутливості 83,3 %, специфічності 98,3 %, діагностичної ефективності (точності) прогнозу – 96,9 %.

Прогностичні характеристики етіологічних чинників ОТ, асоційованих з розвитком сепсису – опіки полум'ям будь якої етіології та опіки окропом в поєднанні з паром, відповідають середнім ($AUC = 0,604$ ($0,50 - 0,701$)) і добрим оцінкам ($AUC = 0,741$ ($0,615 - 0,843$)) відповідно, але мають невисокі показники чутливості (31,4 % і 50,0 %), тобто здатність передбачувати розвиток ускладнень. Тому їх використання для прогнозу також має бути в комплексі з іншими факторами. Зокрема, за умови ПГО > 5 % і термічної травми окропом в поєднанні з паром ймовірність розвитку сепсису – дуже висока ($P = 1,0$), площа під ROC-кривою відповідає відмінним оцінкам – $AUC = 0,933$ ($0,840 - 0,980$), $p < 0,001$, з показниками чутливості 100,0 %, специфічності 77,2 %, точності прогнозу – 79,4 %. При опіках полум'ям будь якої етіології і ПГО > 5 % ймовірність розвитку сепсису – висока ($P = 0,740$),

площа під ROC-кривою відповідає добрим оцінкам – $AUC = 0,819$ ($0,701 - 0,904$), $p < 0,001$, з показниками чутливості 83,3 %, специфічності 77,2 %, точності прогнозу – 77,8 %.

Основні результати оцінки шансів та ймовірності розвитку сепсису у дітей з опіковою хворобою середнього, важкого і вкрай важкого ступеня тяжкості за однофакторними логістичними регресіями представлені в табл. 7.2.

Серед найпоширених ускладнень, які було діагностовано в перші 7 діб ОХ у дітей ретроспективного та проспективного дослідження, визначено розвиток ГУН (25,5 % та 14,3 %), ГПечН (13,3 % та 6,4 %), особливо в підгрупі дітей, що померли, де частота розвитку цих ускладнень була 100 %.

Більш раннім ускладненням ОХ у дітей обох груп дослідження був розвиток гострої ниркової недостатності, що корелювало зі смертю дітей з важкою та вкрай важкою ОТ ($r_s = 0,497$, $p < 0,001$ та $r_s = 0,418$, $p = 0,001$) відповідно. Розвиток ГУН спостерігався з 1-ої доби ОХ у хворих, що померли на фоні гіповолемічного шоку і супроводжувався підвищенням рівня креатиніну, сечовини сироватки крові, гіпопротеїнуриєю та змінами добового діурезу. Динаміка змін рівня креатиніну з 1-ї по 7-му добу ОХ мала зв'язок з розвитком сепсису, але максимальна кореляція спостерігалась на 3-ю добу ОХ ($r_s = 0,307$, $p = 0,016$). При пороговому значенні рівня креатиніну 56,0 мкмоль/л і вище розвиток сепсису у дітей з ОХ середнього і важкого ступеня ОТ прогнозується з чутливістю 83,3 % і специфічністю 71,9 %.

Високий та стійкий рівень трансаміназ в сироватці крові в період з 1 по 9 добу ОХ вказував на раннє ураження печінки, розвиток СПОН та смерті, що відмічалось у 71,4 % хворих ретроспективної групи та 28,6 % хворих проспективної групи, що померли в перші 7 діб після отримання важкої ОТ.

Кореляційний зв'язок між розвитком сепсису та рівнем АЛТ ($r_s = 0,314$, $p = 0,016$) та АСТ ($r_s = 0,282$, $p = 0,030$) спостерігався у дітей проспективної групи на 7-му добу ОХ, що відповідало таким ускладненням як печінкова недостатність ($r_s = 0,325$, $p = 0,012$ та $r_s = 0,258$, $p = 0,049$), непереносимість

ентерального харчування та кишкова непрохідність ($rs= 0,309$, $p = 0,017$ і $rs= 0,308$, $p = 0,018$, відповідно).

Таблиця 7.2.

Оцінка ймовірності розвитку сепсису у дітей іком 1-5 років з ОТ

Показник	ПЗ	ВШ (95% ДІ)	p	Ймовірність розвитку сепсису (P)	ПК/ I
Полум'я будь якої етіології	наявність	3,82 (1,04 – 14,01)	0,043	0,880	0,5/ 0,48
Окріп +пар	наявність	56,0 (4,4 – 712,8)	0,002	0,750	1,5/ 3,51
ПГО	> 5 %	19,37 (6,44 – 58,32)	< 0,001	0,886	0,5/ 1,47
ІТУ	> 75,0 од	421,7 (15,27 – 11640,9)	< 0,001	1,0	1,9/ 7,16
ЗПО	≥ 25,0 %	90,0 (7,83 – 1034,3)	< 0,001	0,625	1,2/ 4,68
ПКТ	1 доба	≥ 0,86 нг/мл 12,5 (1,26 – 124,5)	0,031	0,385	0,5/ 1,27
	3 доба	≥ 0,86 нг/мл 12,5 (1,26 – 124,5)	0,031	0,385	0,5/ 1,27
	7 доба	> 0,52 нг/мл 22,9 (1,17 – 448,5)	0,039	0,375	0,4/ 1,44
СРП	1 доба	> 6,98 нг/мл 26,0 (2,81 – 240,5)	0,004	0,667	1/ 2,89
	3 доба	> 7,43 нг/мл 18,3 (1,79 – 188,3)	0,014	0,455	0,6/ 1,83
	7 доба	> 7,28 нг/мл 23,0 (2,18 – 242,3)	0,009	0,50	0,7/ 2,19
Паличкоядерні нейтрофіли (3 доба)	>10 %	20,8 (3,02 – 143,2)	0,002	0,444	0,9/ 2,55
Лімфоцити (1 доба)	≤ 20,0%	32,7 (1,74 – 613,9)	0,02	0,273	0,6/ 1,98

Примітки: ПЗ – порогове значення показника; ВШ (95% ДІ) – відношення шансів; p – рівень прогностичної значущості ВШ; P – ймовірність розвитку сепсису при виконанні умов ПЗ; ПК – прогностичний коефіцієнт (бал); I - коефіцієнт інформативності Кульбака.

Таким чином, такі ускладнення як ГУН та печінкова недостатність розвивалися з 1-ї доби ОХ на тлі зниження мікроциркуляції та гіповолемії як показники тяжкості ОТ. Ознаки ГУН та печінкової недостатності, що зберігалися та поглиблювалися після 3-ї доби вказували на розвиток СПОН, сепсису та були прогностичною ознакою смерті хворих.

У гострому періоді ОХ у дітей з тяжкими та вкрай тяжкими опіками виявлено вірогідну кореляцію між сепсисом та ускладненнями: з розвитком ГСН ($r_s = 0,225$, $p = 0,026$), ГДН ($r_s = 0,247$, $p = 0,014$), набряку легень ($r_s = 0,236$, $p = 0,019$), печінкової недостатності ($r_s = 0,247$, $p = 0,014$), в більш пізній період ОХ статистично значущі зв'язки з сепсисом мала пневмонія ($r_s = 0,255$, $p = 0,011$). Шанси розвитку пневмонії у хворих, які отримали ОДШ, були вище в 5,83 рази ($ВШ=5,83$; 95% ДІ (1,49 - 22,89)) в порівнянні з хворими, в яких не було ОДШ ($p = 0,006$). Шанси розвитку сепсису у хворих проспективної групи з ОДШ були вищі в 13,7 рази (95% ДІ: 1,5 – 125) порівняно відсутністю даної ознаки у пацієнтів з ОТ ($p = 0,02$). Зміни динаміки $SatO_2$ корелювали з розвитком СПОН ($r_s = -0,291$, $p = 0,002$) та смертю ($r_s = -0,291$, $p = 0,002$) хворих ретроспективної групи з 3 доби ОХ.

Ускладнення з боку нервової системи обумовлювали не тільки розвиток сепсису, але й мали вірогідний кореляційний зв'язок з розвитком СПОН та смертю дітей з ОХ ($p < 0,001$). Так, впродовж перших 7 діб опікової хвороби у хворих проспективної групи, що померли, тяжкість ОТ корелювала з токсичною енцефалопатією ($r_s = 0,339$, $p = 0,007$).

При порівнянні строків та частоти розвитку ускладнень у дітей ретроспективної та проспективної групи, нами було виявлено, що строки розвитку ускладнень не відрізнялися між собою в обох групах. Частота розвитку ускладнень в проспективному дослідженні була суттєво меншою аніж в ретроспективному дослідженні.

Обґрунтовано, що клінічними предикторами розвитку сепсису є: анемія та гіпопротеїнемія ($r_s = 0,414$ і $r_s = 0,513$, відповідно, при $p < 0,001$), динаміка змін рівня креатиніну з 1-ї по 7- му добу ОХ ($r_s = 0,307$, $p = 0,016$),

підвищення рівня АЛТ ($rs= 0,314, p = 0,016$) та АСТ ($rs= 0,282, p = 0,030$) на 7-му добу ОХ, підвищення рівня паличкоядерних нейтрофілів $\geq 10\%$ ($p = 0,002$) на 3-ю добу ОХ, зниження рівня лімфоцитів $\leq 20,0\%$, що збільшує ризик розвитку сепсису у 32,7 рази ($p = 0,020$).

Аналіз розподілу поліморфізмів генів TLR-2 ARg 753 Gln та TLR-4 ThR399 Pe у хворих з тяжкими опіками в залежності від статі не виявив статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$).

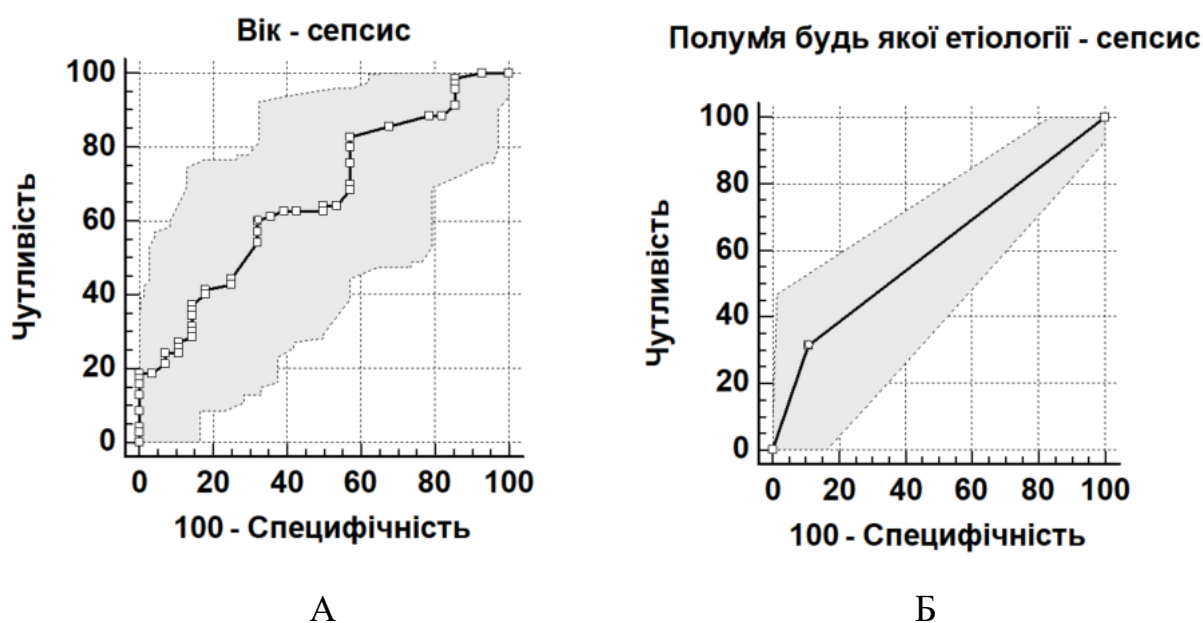


Рис. 7.2. ROC-крива залежності ймовірності розвитку сепсису від віку дітей з опіковою хворобою (А) та від опіку полум'ям будь-якої етіології (Б)

За результатами ROC-аналізу, маркером гетерозиготного генотипу TLR 2 у хворих дітей на 1-у добу ОХ визначено рівень СРП вище 4,78 нг/мл – площа під ROC-кривою склала $0,796 \pm 0,103$ з 95% ДІ: 0,566 – 0,938 ($p = 0,004$), чутливість та специфічність – 64,3 % та 85,7 %, відповідно, так , у дітей з гетерозиготним генотипом імунна відповідь на тяжку опікову травму не призводить до розвитку довготривалого ССЗВ.

Було виявлено статистично значущі розбіжності між динамікою паличкоядерних нейтрофілів та генотипом TLR 2 на 1-у добу ОХ – медіана нейтрофілів при гетерозиготному генотипі TLR 2 складала 4,0 % (3,0; 10,0),

при гомозиготному типі – 2,0 % (1,0; 6,0) при $p = 0,045$ за U-критерієм Манна-Уїтні. Порогові значення паличкоядерних нейтрофілів, на які впливала активація імунної відповіді за допомогою гетерозиготного генотипу TLR2, склали 3,0 % та вище.

Виявлені статистично значущі відмінності – медіана лімфоцитів при гетерозиготному генотипі TLR 2, що складала 16,0 % (12,0; 20,0), при гомозиготному типі – 27,0 % (15,0; 42,0) при $p = 0,048$ за U-критерієм Манна-Уїтні. Порогові значення лімфоцитів склали 21,0 % та нижче.

Таким чином, активація генів вродженого імунітету, а саме гетерозиготного генотипу TLR 2, призводить до зниження рівня лімфоцитів за рахунок зрушення лейкоцитарної формули вліво та активації первинної клітинної відповіді. За допомогою ROC-аналізу було виявлено прогностичну цінність показників лімфоцитів 20,0% та нижче в розвитку сепсису.

Проведений аналіз зв'язку між тяжкістю отриманої ОТ та рівнем ПКТ в 1-у добу після ОТ підтвердив наявність прямої кореляції між ними ($r_s = 0,621$, $p < 0,001$) та показав, що при збільшенні ІТУ на 1 од. слід очікувати збільшення рівня ПКТ на 0,16 нг/мл.

Показники ПКТ з 1-ої по 7-му добу ОХ мали прогностичне значення в розвитку сепсису, що підтверджено результатами порівняльного, канонічного і ROC-аналізу. Так, медіанний рівень ПКТ у крові хворих з сепсисом перевищував такі показники у хворих без септичних ускладнень в 3,4 рази на 1-у добу ОХ ($p = 0,027$), в 2,6 рази ($p = 0,049$) – на 3-у добу і в 2 рази ($p = 0,011$) – на 7-у добу.

Коефіцієнт канонічної кореляції між сепсисом і показниками ПКТ з 1-ої по 7-му добу ОХ становив $R_c = 0,55$ ($p = 0,011$), що свідчить про наявність помітного зв'язку між ними, з найбільшою значущістю на 3-ю (канонічна вага – 2,618) і 1-у добу ОХ (2,333).

Показники ПКТ у перші 7 діб ОХ вірогідно асоціювалися з розвитком СПОН ($r_s = 0,408$, $p = 0,017$). Встановлено, що ускладнення, які були ознаками розвитку сепсису, корелювали з показниками ПКТ з 1-ї по 7-му

добу ОХ. Так, розвиток набряку легень та ШКК прогнозувалися при показниках ПКТ понад 0,81 нг/мл на 1-у добу ОХ ($p < 0,001$). Пневмонія і ГУН прогнозувалися при пороговому значенні ПКТ на 1-у добу понад 0,86 нг/мл ($p < 0,001$), для ГУН – 83,3 % і 75,0 %.

За результатами канонічного аналізу встановлено прямі асоціативні зв'язки показників ПКТ зі змінами ЧСС впродовж гострого періоду ОХ – загальний коефіцієнт канонічної кореляції ($R_c = 0,544$; $p = 0,05$), з найсильнішою кореляцією на 3-ю ($r_c = 0,476$) і 7-у ($r_c = 0,492$) добу ОХ.

Аналіз зв'язку рівнів ПКТ та лейкоцитів впродовж гострої фази ОХ виявив помітної щільності прямий зв'язок між ними ($R_c = 0,636$; $p = 0,013$), починаючи з 1-ої доби ОХ ($r_c = 0,240$). Встановлено, що при збільшенні рівня паличкоядерних нейтрофілів на 1% слід очікувати збільшення ПКТ на 1-у добу на 1,375 нг/мл ($p < 0,05$), на 3-ю добу – на 0,606 нг/мл ($p < 0,01$).

Встановлено зв'язок між показниками тромбоцитів та ПКТ у крові дітей впродовж гострого періоду ОХ ($R_c = 0,604$, $p = 0,080$), з негативними кореляціями на 3-ю ($r_c = -0,411$) і 7-у ($r_c = -0,418$) добу ОХ.

Визначено прямий дуже сильний зв'язок між рівнем АСТ та ПКТ з 1-ої по 7-му добу ОХ ($R_c = 0,977$; $p < 0,001$), з найсильнішою кореляцією на 7-у добу ($r_c = 0,963$) і помітними кореляціями на 1-у ($r_c = 0,520$) і 3-ю ($r_c = 0,501$) добу ОХ. Такі ж закономірності визначено відносно зв'язку між динамікою показників АЛТ та ПКТ впродовж гострого періоду ОХ: прямий дуже сильний зв'язок в цілому ($R_c = 0,992$; $p < 0,001$), і найсильнішою кореляцією на 7-у добу ($r_c = 0,969$) та помітною кореляцією на 3-ю добу ОХ ($r_c = 0,581$). Виявлено, що показники креатиніну, що відображали розвиток ГУН, мали сильний прямий зв'язок з показниками ПКТ з 3-ої до 7-ої доби ОХ ($R_c = 0,896$; $p < 0,001$), з найсильнішою кореляцією на 7-у добу ($r_c = 0,796$) і помітною кореляцією на 3-ю ($r_c = 0,596$) добу ОХ.

Було виявлено помірний зворотній зв'язок між рівнем ПКТ та ранньою некретомією ($r_s = -0,392$, $p = 0,022$), що характеризувало зниження показників ПКТ у хворих, яким було проведено ранню некретомію.

Таким чином, рівень ПКТ в гострий період ОХ відображає тяжкість опікової травми та є прогностичним критерієм розвитку ускладнень, таких що були предикторами розвитку СПОН й сепсису.

Аналіз взаємозв'язку показників ІТУ та рівнем лактату в 1-у добу після отримання ОТ вказував на помірну кореляцію між ними ($r_s = 0,392$, $p = 0,022$). При цьому, збільшення показника ІТУ на 1 Од. призводить до збільшення рівня лактату в середньому на 0,013 ммоль/л.

За результатами кореляційного аналізу між динамікою лактату на різних етапах ОХ та розвитком СПОН, сепсису та смертю хворих нами не виявлено статистично значущих зв'язків ($p > 0,05$). Отже, рівень лактату відображає тяжкість ОТ та не є предиктором розвитку сепсису та СПОН.

Аналіз взаємозв'язку показників лактату на різних етапах ОХ та розвитком ускладнень виявив, що підвищення рівнів лактату в гострому періоді ОХ з 1-ої по 3-ю добу понад 4 ммоль/л може бути предиктором розвитку пневмонії у хворих з тяжкою ОТ. Встановлено, що при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л очікується збільшення рівня лейкоцитів на 1,56 Г/л ($p < 0,05$), паличкоядерних нейтрофілів на 0,87 % ($p < 0,05$) та зменшення рівня лімфоцитів на 3,11 %; на 7-у добу – показник в середньому зменшувався на 4,73 % на кожен доданий 1 ммоль/л лактату ($p < 0,05$). Таким чином, рівень лактату, який підвищується пропорційно тяжкості ОТ, впливає на підвищення рівня лейкоцитів та зниження рівня лімфоцитів.

Виявлено, що при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л слід очікувати збільшення рівня АСТ в середньому на 12,58 Од. ($p < 0,01$). Такі ж закономірності визначено відносно зв'язку між динамікою показників АЛТ та лактату, починаючи з 3-ої доби ОХ ($R_s = 0,647$, $p = 0,002$), з найбільшою кореляцією на 7-у добу ($r_s = 0,619$).

Проаналізовано зв'язок показників СРП з тяжкістю ОТ та виявлено, що при збільшенні ІТУ на 1 Од слід очікувати збільшення рівня СРП на 0,064 нг/мл, а медіанний рівень СРП у крові хворих з сепсисом перевищував такі

показники у хворих без септичних ускладнень в 2,8 рази на 1-у добу ОХ ($p = 0,03$), в 2,7 рази ($p = 0,023$) – на 3-у добу і в 4,2 рази ($p = 0,02$) – на 7-у добу.

Встановлено, що значення СРП на усіх досліджуваних етапах гострого періоду ОХ мають добру прогностичну цінність для оцінки ймовірності сепсису (AUC у діапазоні 0,7 - 0,8) без статистично значущих відмінностей ($p < 0,05$) (рис. 7.3).

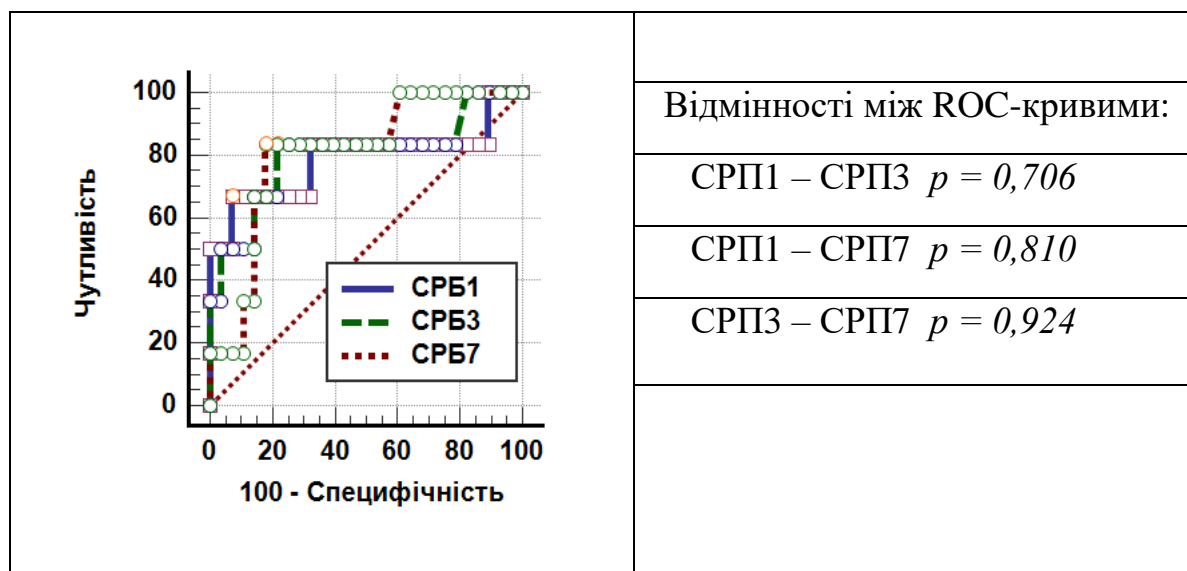


Рис. 7.3. ROC-криві залежності ймовірності розвитку сепсису від рівнів СРП у хворих дітей віком 1-5 років на 1-у, 3-ю та 7-у добу ОХ

На 7-у добу ОХ збільшувалась кількість ускладнень, які асоціювалися зі збільшенням рівня СРП: токсична енцефалопатія, дистрофія міокарду ($rs = 0,370$, $p = 0,031$), набряк легень ($rs = 0,386$, $p = 0,024$), пневмонія ($rs = 0,40$, $p = 0,019$), ГУН ($rs = 0,413$, $p = 0,015$), печінкова недостатність ($rs = 0,344$, $p = 0,046$), ДВЗ ($rs = 0,37$, $p = 0,031$).

Обґрунтовано зв'язок між тяжкістю ОТ за ІТУ і рівнями ПКТ, лактату крові та СРП. Проведений аналіз виявив наявність прямої взаємозалежності між біомаркерами запалення з 1 до 7 доби ОХ. Визначено, що при збільшенні ІТУ на 1 од. слід очікувати збільшення рівнів ПКТ крові на 0,16 нг/мл, лактату на 0,013 ммоль/л, СРП на 0,064 нг/мл. Визначався вірогідний зв'язок між показниками СРП і ПКТ ($rc = 0,528$, $p = 0,001$), коли при збільшенні

рівня СРП на 1 нг/мл очікувалося підвищення рівня ПКТ у середньому на 1,769 нг/мл.

Обґрунтовано, що ступінь та тривалість порушення перфузії тканин впливає на інтенсивність запалення. Визначено тісний кореляційний зв'язок з 1 до 7 доби ОХ між рівнями лактату та ПКТ ($rc = 0,621$; $p < 0,001$) і СРП ($rc = 0,621$; $p < 0,001$). Встановлено, що при збільшенні рівня лактату на 1 ммоль/л очікується підвищення рівня ПКТ у середньому на 2,697 нг/мл на 1-добу ОХ та на 1,914 нг/мл на 7-у добу.

Таким чином, важливим є визначення прогностичної цінності низки лабораторних показників крові для своєчасної діагностики раннього опікового сепсису, серед яких виділено показники ПКТ на 1, 3, 7 добу (AUC від 0,759 до 0,836), СРП на 1, 3, 7 добу (AUC від 0,786 до 0,807), відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів на 3-ю добу (AUC = 0,827) та лімфоцитів на 1-шу добу (AUC = 0,871) (табл. 7.1, 7.2).

За даними ROC-аналізу визначено, що в 1-шу добу ОХ найкращі прогностичні характеристики мають показники ПКТ $\geq 0,86$ нг/мл (AUC= 0,792, $p = 0,013$, ЧТ = 83,3 %, СП = 71,4 %, ДЕ = 73,5 %), СРП (AUC= 0,786, $p = 0,050$, ЧТ = 66,7 %, СП = 92,9 %, ДЕ = 88,3 %) і лімфоцити $\leq 20,0$ % (AUC= 0,871, $p < 0,001$, ЧТ = 100,0 %, СП = 71,9 %, ДЕ = 74,6 %). Вірогідними предикторами розвитку сепсису на 3-ю добу ОХ є підвищення рівня ПКТ вище 0,86 нг/мл (AUC= 0,759, $p = 0,044$, ЧТ = 83,3 %, СП = 71,4 %, ДЕ = 73,5 %), СРП – вище 7,43 нг/мл (AUC= 0,801, $p = 0,021$, ЧТ = 83,3 %, СП = 78,6 %, ДЕ = 79,4 %) та збільшення паличкоядерних нейтрофілів понад 10 % (AUC= 0,827, $p = 0,002$, ЧТ = 66,7 %, СП = 91,2 %, ДЕ = 88,9 %). При цьому найбільшу інформативність для прогнозу мають показники СРП (I від 1,83 до 2,89), паличкоядерних нейтрофілів (I = 2,55) на тлі лімфопенії (I = 1,98).

Водночас, аналіз даних ROC і однофакторного логістичного регресійного аналізу (табл. 7.1, 7.2) показав, що більшість лабораторних показників не забезпечують 50 % ймовірність (P) розвитку сепсису або мають відносно невисокі показники чутливості або специфічності

дискримінаційного критерію (ПЗ). Тому для забезпечення своєчасної діагностики раннього опікового сепсису і підвищення якості характеристик прогнозу нами побудовано математичну модель, де враховували найбільш значущі показники термічного ураження (ІТУ, ЗПО, ПГО) та лабораторних маркерів крові, асоційованих з сепсисом, у відповідні періоди спостереження. Моделювання проводилось на 2 вибірках дітей з опіковим шоком середнього ступеню тяжкості, важкими та вкрай важкими опіками. З них до основної групи увійшли 6 хворих з діагностованим сепсисом, у групу порівняння – 28 хворих з гладким перебігом ОХ.

Загальний алгоритм побудови моделей базувався на обчисленні для кожного предиктора прогностичного коефіцієнта (ПК), який є ваговою бальною оцінкою його внеску в ймовірність розвитку сепсису (за умови досягнення ПЗ), за допомогою методики Вальда, заснованої на теорії Байєса.

Перед включенням предикторів до моделі виконувалась їх перевірка на наявність сильних взаємних кореляцій. Зокрема, таким вимогам відповідали показники ІТУ і ЗПО ($r_s = 0,893, p < 0,001$).

Далі для кожного спостереження розраховувався сумарний бал ПК, який використовувався як аргумент для рівняння простої логістичної регресії:

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)), z = A + A_1 * \text{сума (ПК)}, \text{де}$$

P – ймовірність розвитку сепсису у дітей з тяжкою ОТ,

\exp – експоненціальна функція,

A, A_1 – коефіцієнти рівняння регресії, розраховані методом максимальної правдоподібності.

Основні характеристики побудованих моделей наведені у таблиці 7.3.

Таблиця 7.3.

**Показники моделі логістичної регресії для оцінки
ймовірності розвитку сепсису у дітей віком 1-5 років з ОТ за
показниками 1-ої доби ІТУ, ПГО, ПКТ, СРП, відносної кількості
лімфоцитів**

Показник		Характеристики
ІТУ		ПЗ: > 75,0 од. ; ПК = 1,9
ПГО		ПЗ: > 5 %; ПК = 0,5
1 доба	ПКТ	ПЗ: $\geq 0,86$ нг/мл; ПК = 0,5
	СРП	ПЗ: > 6,98 нг/мл; ПК = 1
	Лімфоцити	ПЗ: $\leq 20,0\%$; ПК = 0,6
Коефіцієнти рівняння логістичної регресії та їх значущість		$A = -4,6456$ ($p = 0,002$) $A_1 = 1,6853$ ($p = 0,005$)
Адекватність моделі		$\chi^2 = 20,28$ ($p < 0,001$)
ROC -аналіз		AUC = 0,949 (0,815 – 0,995), $p < 0,001$
		ПЗ: > 0,434; ЧТ = 83,3 %; СП = 100 %; ДЕ = 97,1 %
Критерії ризику розвитку сепсису (за сумою ПК)		<ul style="list-style-type: none"> • Мінімальна сума ПК = 0 б. ($P = 0,01$); • максимальна сума ПК = 4,5 б. ($P = 0,95$); • Ризик низький: сума ПК < 1,3 б. ($P < 0,08$); • ризик помірний: сума ПК – 1,3-2,5 б. • ризик високий: сума ПК $\geq 2,6$ б. ($P > 0,434$)

Модель – оцінка ймовірності розвитку сепсису за сумою балів ПК показників термічного ураження і запальних реакцій ІТУ, ПГО, ПКТ, СРП і відносної кількості лімфоцитів у 1-шу добу ОХ з коефіцієнтами рівняння логістичної регресії $A = -4,6456$ ($p = 0,002$) $A_1 = 1,6853$ ($p = 0,005$) (табл. 7.3). Адекватність моделі логістичної регресії вихідним даним, оцінена за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2 = 20,28$, $p < 0,001$) та рівнем значущості коефіцієнтів регресії за

критерієм Вальда ($p < 0,01$). Оцінка дискримінаційної здатності рівняння регресії за формою ROC-кривої також показала відмінну якість моделі: площа під ROC-кривою $AUC = 0,949$ ($0,815 - 0,995$), $p < 0,001$; поріг відсікання – $P > 434$; ЧТ = 83,3 %; СП = 100,0 %; ДЕ = 97,1 %.

За таких умов високий ризик розвитку сепсису у дітей з ОТ прогнозується якщо сума ПК $\geq 2,6$ балів (рис. 7.4, 7.5). При сумі балів $< 1,3$ – ризик низький, при сумі ПК від 1,3 до 2,5 балів – прогноз сумнівний. В останньому випадку потрібно враховувати додаткові критерії.

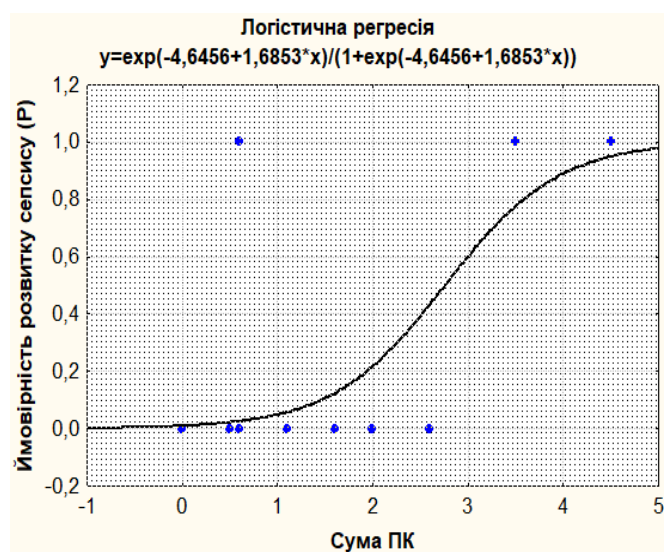


Рис. 7.4. Залежність теоретичної ймовірності розвитку сепсису від сумарного балу ПК, розрахованого за показниками ІТУ, ПГО, ПКТ, СРП, відносної кількості лімфоцитів на 1-шу добу ОХ

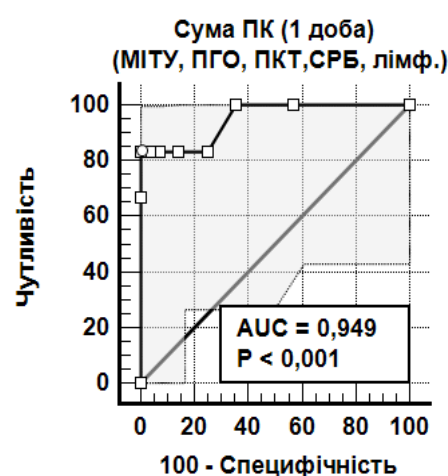


Рис. 7.5. ROC-крива оцінки ймовірності розвитку сепсису за показниками ІТУ, ПГО, ПКТ, СРП, відносної кількості лімфоцитів на 1-шу добу ОХ

При проведенні аналізу інтенсивної терапії та визначення шляхів попередження розвитку сепсису та СПОН у дітей з тяжкою опіковою травмою, виявлено, що невідповідний об'єм інфузійної терапії в гострому періоді ОХ впливав на стан хворого та розвиток ранніх ускладнень у вигляді ГУН, що має несприятливий прогноз.

Визначено, що недостатній об'єм ЕХ в сукупності з пізнім початком годування впливає на розвиток ускладнень з боку травної системи, що реалізувалось у вигляді печінкової недостатності ($r_s = -0,224$, $p = 0,028$) та зворотній кореляційний зв'язок зі СПОН на 3-ю та 7- му добу ($(r_s = -0,201$, $p = 0,048)$ та $(r_s = -0,221$, $p = 0,035)$ відповідно.

При порівнянні строків та частоти розвитку ускладнень ретроспективної та проспективної груп дослідження дітей з тяжкою та вкрай тяжкою опіковою травмою було виявлено, що частота розвитку ускладнень у дітей проспективної групи досліджень була майже в 2 рази менше ніж у дітей ретроспективної групи (табл. 7.4).

Таблиця 7.4.

Порівняння строків та частоти розвитку ускладнень у дітей віком 1-5 років ретроспективної та проспективної груп дослідження з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ

Ускладнення	Ретроспективна група		Проспективна група	
	Строки розвитку	Виявлено, %	Строки розвитку	Виявлено, %
Сепсис	3-10 доба	71,4	3-10 доба	42,9
СПОН	3-10 доба	14,3	3-10 доба	3,2
Летальність	3-10 доба	14,3	3-10 доба	3,2
ГУН	1-7 доба	25,5	1-7 доба	14,3
ГПечН	1-7 доба	13,3	3-7 доба	6,4
ГСН	3-10 доба	11,2	3-7 доба	3,2
Пневмонія	7-14 доба	24,5	5-10 доба	6,4
ШКК	7-14 доба	16,3	7-14 доба	6,4
Нервова система	5-14 доба	8,2	3-11 доба	3,2

Так, розвиток сепсису в проспективній групі знизився в 1,7 рази (42,9 %) в порівнянні з ретроспективною групою (71,4 %), частота СПОН та

летальність знизилась в 4,5 рази, та склали 14,3 % серед дітей ретроспективної групи та 3,2 % в проспективній групі.

Отримані результати дозволяють зробити висновки, що своєчасно проведений скринінг розвитку сепсису та персоналізована рідинна реанімація в поєднанні з заходами попередження ускладнень дозволили зменшити частоту розвитку сепсису, СПОН та летальності у хворих проспективної групи дослідження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі викладено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукових задач – визначення факторів ризику, які ймовірно впливали на розвиток сепсису та летальності, оцінки їх прогностичної цінності з урахуванням віку, статі хворих, етіологічного чиннику опікової травми, тяжкості ураження, супутньої патології, термінів розвитку ускладнень, СПОН та хірургічного лікування ран, визначити динаміку змін біологічних маркерів ідентифікації сепсису їх прогностичне значення та оцінити ефективність інфузійної терапії для попередження розвитку сепсису та СПОН у дітей різних вікових груп.

1. Визначено, що провідним етіологічним чинником опікової травми у дітей був окріп – 70,4 % (n=69), який зустрічався у постраждалих різної статі та корелював з віком дитини до 5 років. Опіки полум'ям вольтової дуги корелювали зі статтю, та частіше зустрічалися у хлопчиків старше 8 років. Опіки полум'ям у дітей асоціювалися з несприятливим перебігом ОХ, та підвищували ризик розвитку сепсису в 3,82 рази ($p = 0,043$) (термічне ураження полум'ям у дітей вірогідно асоціювалось з високим ризиком септичних ускладнень ($p = 0,034$)) та летальність ($p = 0,023$). Наявність септичних ускладнень є предиктором несприятливого прогнозу для хворих з тяжкою ОТ, коли шанси смерті хворих збільшуються у 14,63 рази. Встановлено вірогідні асоціації тяжкості ОТ за ІТУ з розвитком ускладнень – ГУН ($p < 0,001$), пневмонії ($p < 0,001$), ГПечН ($p < 0,001$), ШКК ($p < 0,001$), ГСН ($p < 0,001$), ГДН ($p < 0,001$). У хворих із супутніми ОДШ шанси розвитку пневмонії зростали в 5,83 рази ($p = 0,006$). Ускладнення з боку нервової системи обумовлювали не тільки розвиток сепсису, але й мали вірогідний кореляційний зв'язок з розвитком СПОН та смертю дітей з ОХ.

2. Підтверджено, що фактором ризику розвитку сепсису у дітей є ОТ з ПГО > 5 % ЗПТ є ($p < 0,001$). Встановлено, що вірогідними прогностичними

предикторами розвитку СПОН і смерті у дітей різних вікових груп є тяжкість опікової травми за ІТУ ($p < 0,001$), ЗПО ($p < 0,001$), ускладнення з боку нервової системи ($p < 0,001$). Ризик розвитку СПОН і смерті збільшувався у 6,27 разів при показниках ЗПО $\geq 42,0\%$ ($p = 0,008$), у 39,5 рази – при ПГО понад 22,0 % ($p < 0,001$). Шанси розвитку СПОН і смерті хворих зростають у 1,07 рази при збільшенні ЗПО на 1 % ($p = 0,003$). Клінічними предикторами розвитку сепсису були: анемія та гіпопротеїнемія ($p < 0,001$), динаміка змін рівня креатиніну з 1-ї по 7-му добу ОХ ($p = 0,016$), підвищення рівня АЛТ ($p = 0,016$) та АСТ ($p = 0,030$) на 7-му добу ОХ, підвищення рівня паличкоядерних нейтрофілів $\geq 10\%$ ($p = 0,002$) на 3-ю добу ОХ, зниження рівня лімфоцитів $\leq 20,0\%$, що збільшує ризик розвитку сепсису у 32,7 рази ($p = 0,020$).

3. Визначено, що високий ризик розвитку сепсису прогнозувався при показниках тяжкості опікової хвороби згідно ІТУ 75 од. і більше ($p < 0,001$), ЗПО $\geq 25,0\%$ ($p < 0,001$). Шанси розвитку сепсису у хворих з опіками окропом в поєднанні з паром були вищі в 56,0 разів порівняно з іншими етіологічними чинниками ОТ ($p = 0,002$). У дітей з тяжкою і вкрай тяжкою ОТ найпоширеним ускладненням у ранні строки (до 7 доби) ОХ була ГУН (50,0 %), пневмонія – (28,6 %), ГПечН (28,6 %), кишкова непрохідність (14,3 %), непереносимість ентерального харчування (14,3 %). Розвиток пізніх септичних ускладнень та смерті корелював із гострою інтестинальною недостатністю на 7-у і 14-у добу ОХ ($p = 0,035$ і $p = 0,038$, відповідно), зниженням рівня тромбоцитів у сироватці крові на 3 і 7 добу ($p = 0,016$ і $p = 0,015$, відповідно), змінами рівня креатиніну ($p = 0,016$), протеїнурією, та рівнем АЛТ ($p = 0,016$) та АСТ ($p = 0,030$) на 7-му добу ОХ. Виявлено прогностичну цінність показників лімфоцитів 20,0% та нижче, коли ризик розвитку сепсису збільшувався у 32,7 рази ($p < 0,001$).

4. Не встановлено статистично значущих відмінностей між розподілами поліморфізму генів TLR-2 ARg 753 Gln та TLR-4 ThR399 Ile в залежності від статі пацієнтів віком 1-5 років з опіковою хворобою. Аналіз

зв'язку генотипів TLR 2 та маркерів гострого запалення виявив статистично значущі відмінності між гетерозиготним генотипом TLR 2 ARg 753 Gln та рівнями СРП в крові хворих на 1-у і 3-ю добу ОХ. Доведено, що гетерозиготний генотип TLR 2 активувався не безпосередньо після отримання ОТ, а в більш пізні строки, що впливало на тривалість та перебіг ОХ. Виявлено активацію імунної відповіді за допомогою гетерозиготного генотипу TLR 2 при значенні СРП $> 6,43$ нг/мл 3-тю добу ОХ, що вказувало на те, що СРП та TLR2 приймають участь в первинній імунній відповіді при ОТ, а сила та довготривалість цієї відповіді залежали від генотипу TLR 2. Виявлено, що активація генів вродженого імунітету, а саме гетерозиготного генотипу TLR 2, призводила до розвитку лімфопенії, коли порогові значення лімфоцитів складала 21,0 % та нижче.

5. Визначено, що показники ПКТ з 1-ої по 7-му добу ОХ відображали тяжкість опікової травми, так при збільшенні ІТУ на 1 од. на 1 добу ОТ слід очікувати збільшення рівня ПКТ на 0,16 нг/мл. Рівень ПКТ у крові хворих з сепсисом протягом гострого періоду ОХ перевищував такі показники у хворих без септичних ускладнень в 3,4 рази на 1-у добу ($p = 0,027$), в 2,6 рази ($p = 0,049$) – на 3-ю добу і в 2 рази ($p = 0,011$) – на 7-у добу ОХ. Виявлено зв'язок між рівнем ПКТ та ранньою некректомією ($rs = -0,392$, $p = 0,022$), що характеризувало зниження показників ПКТ у хворих, яким було проведено ранню некректомію.

Підтверджено, що рівень лактату відображає ступінь порушення перфузії та тяжкість ОТ, але не є предиктором розвитку сепсису та СПОН.

Обґрунтовано, що показники СРП є відображенням тяжкості ОХ, коли при збільшенні ІТУ на 1 Од слід очікувати збільшення рівня СРП на 0,06 нг/мл. Пороговим значенням СРП для передбачення розвитку СПОН і смерті на 7-у добу ОХ визначено показник 12,97 нг/мл. Показано, що рівень СРП у крові хворих з сепсисом перевищував такі показники у хворих без септичних ускладнень в 2,8 рази на 1-у добу, в 2,7 на 3-ю добу і в 4,2 рази – на 7-у добу

ОХ. Обґрунтовано зв'язок між тяжкістю ОТ за ІТУ і рівнями ПКТ, лактату крові та СРП. Визначено, що при збільшенні ІТУ на 1 од. слід очікувати збільшення рівнів ПКТ крові на 0,16 нг/мл, лактату на 0,013 ммоль/л, СРП на 0,064 нг/мл у дітей віком 1-5 років.

6. Своєчасно проведений скринінг розвитку сепсису та персоналізована рідинна реанімація в поєднанні з заходами попередження ускладнень дозволили зменшити частоту розвитку сепсису, СПОН та летальності у хворих проспективної групи дослідження в 2 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Пороговим значенням для прогнозування ризику розвитку сепсису у дітей з тяжкими опіками за показником тяжкості визначено ІТУ 75 од. і більше. Рекомендовано забезпечити проведення систематичного скринінгу на сепсис у дітей з опіками, раннє розпізнавання призведе до більш своєчасного початку терапії та призведе до зниження частоти ускладнень та/або смертності. Швидке розпізнавання сепсису за допомогою стандартизованого скринінгу та визначення пацієнтів, як група ризику розвитку сепсису, має бути важливим компонентом програм покращення якості попередження та терапії сепсису.

Рекомендовано проведення персоналізованої рідинної ресусцитації опікового шоку під контролем погодинного діурезу з одночасним аналізом динаміки лактату сироватки крові.

Підтверджено, що динаміка змін креатиніну, сечовини, наявності та кількість білку в сечі хворих з тяжкою та вкрай тяжкою ОТ, що відображають терміни розвитку та ступінь ураження нирок, є більш інформативною ніж тільки показники погодинного діурезу. Рекомендовано використовувати динаміку протеїнурії для визначення пошкодження ниркових каналців і порушення абсорбції білка. Даний показник вказує на ризик розвитку гострого ураження нирок та можливий прогноз захворювання.

Високий рівень трансаміназ в сукупності зі змінами сечовини в ранньому періоді ОХ вказує на розвиток печінкової недостатності та є предиктором ускладненого перебігу ОХ, а збереження підвищеного рівня показників на пізніх строках ОХ є причиною розвитку віддалених ускладнень.

Для забезпечення своєчасної діагностики раннього опікового сепсису і підвищення якості характеристик прогнозу нами побудовано математичну модель, де враховували найбільш значущі показники термічного ураження (ІТУ, ЗПО, ПГО) та лабораторних маркерів крові, асоційованих з сепсисом, в 1-шу добу ОХ.

Показники моделі логістичної регресії для оцінки ймовірності розвитку сепсису у дітей віком 1-5 років з ОТ за показниками 1-ої доби ІТУ, ПГО, ПКТ, СРП, відносної кількості лімфоцитів

Показник	Характеристики
ІТУ	ПЗ: > 75,0 од. ; ПК = 1,9
ПГО	ПЗ: > 5 %; ПК = 0,5
ПКТ	ПЗ: $\geq 0,86$ нг/мл; ПК = 0,5
1 СРП	ПЗ: > 6,98 нг/мл; ПК = 1
доба Лімфоцити	ПЗ: $\leq 20,0\%$; ПК = 0,6
	<ul style="list-style-type: none"> • Мінімальна сума ПК = 0 б. (P = 0,01); • максимальна сума ПК = 4,5 б. (P = 0,95);
Критерії ризику розвитку сепсису (за сумою ПК)	<ul style="list-style-type: none"> • Ризик низький: сума ПК < 1,3 б. (P < 0,08); • ризик підвищений (сумнівний): сума ПК – 1,3-2,5 б. • ризик високий: сума ПК $\geq 2,6$ б. (P > 0,434)

Прогностичні критерії розвитку сепсису у дітей з ОТ

Показник	Доба	Зміни	Вплив на інші показники
1	2	3	4
ІТУ	1 доба	збільшення на 1 од	збільшення ПКТ на 0,16 нг/мл
	1 доба		Збільшення лактату на 0,013 ммоль/л
	1 доба		Збільшення СРП на 0,064 нг/мл
ПКТ, нг/мл	1 доба	>0,81 нг/мл	Набряк легень, ШКК
ПКТ, нг/мл	1 доба	>0,86 нг/мл	Пневмонія, ГУН
ЧСС, скор/хв	3 доба	Збільшення на 1 скор/хв	Збільшення ПКТ на 0,225 нг/мл
	7 доба		Збільшення ПКТ на 0,16 нг/мл
Температура тіла, °С	На всіх етапах ОХ	Збільшення на 1 °С	Збільшення ПКТ на 4,56 нг/мл
Лейкоцити, Г/л	На всіх етапах ОХ	Збільшення на 1 Г/л	Збільшення ПКТ на 0,327 нг/мл
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1 доба	Збільшення на 1%	Збільшення ПКТ на 1,375 нг/мл
	3 доба		Збільшення ПКТ на 0,606 нг/мл
Лімфоцити, %	На всіх етапах ОХ	Збільшення на 1%	Зменшення ПКТ на 0,163 нг/мл
Тромбоцити, Г/л	3 доба	Зменшення на 1 Г/л	Збільшення ПКТ на 0,029 нг/мл
	7 доба		Збільшення ПКТ на 0,02 нг/мл
АСТ, од	1 доба	Збільшення на 1 од.	Збільшення ПКТ на 0,253 нг/мл
	3 доба		Збільшення ПКТ на 0,079 нг/мл
	7 доба		Збільшення ПКТ на 0,12 нг/мл
АЛТ, од	1 доба	Збільшення на 1 од.од.	Збільшення ПКТ на 0,458 нг/мл
	3 доба		Збільшення ПКТ на 0,143 нг/мл
	7 доба		Збільшення ПКТ на 0,067 нг/мл

Продовження таблиці

1	2	3	4
Креатинін, мкмоль/л	3 доба	Збільшення на 1 мкмоль/л	Збільшення ПКТ на 0,258 нг/мл
	7 доба		Збільшення ПКТ на 0,198 нг/мл
Лактат, ммоль/л	1 доба	збільшення на 1 мкмоль/л	збільшення рівня лейкоцитів на 1,56 Г/л
			збільшення рівня паличкоядерних нейтрофілів на 0,87%
			збільшення рівня СРП на 1,076 нг/мл.
			зменшення рівня лімфоцитів на 3,11 %;
Лактат, ммоль/л	На всіх етапах ОХ	> 4 ммоль/л	пневмонія
Лактат, ммоль/л	7 доба ОХ	Збільшення на 1 мкмоль/л	зменшення рівня лімфоцитів на 4,73 %;
			Підвищення сегментоядерних нейтрофілів на 5,44 %
			збільшення рівня сечовини на 0,756 ммоль/л
			збільшення рівня АСТ на 12,58 Од
			збільшення АЛТ на 27,8 Од,
			збільшення рівня креатиніну на 7,24 мкмоль/л
СРП нг/мл	1 доба	Збільшення на 1 нг/мл	прогнозується збільшення рівня лейкоцитів на 1,40 Г/л
			збільшення показника паличкоядерних нейтрофілів на 0,49 %
			підвищення рівня сегментоядерних нейтрофілів на 1,74 %.

Продовження таблиці

1	2	3	4
СРП нг/мл	1 доба	Збільшення на 1 нг/мл	зменшення рівня лімфоцитів на 2,19 %;
			підвищення ЧСС на 1,47 скор/хв
			збільшення рівня сечовини на 0,25 ммоль/л
			підвищення рівня ПКТ на 1,769 нг/мл.
СРП, нг/мл	3 доба	Збільшення на 1 нг/мл	підвищення ЧСС на 1,17 скор./ хв
			збільшення рівня сечовини на 0,27 ммоль/л
			підвищення рівня АСТ на 3,43 Од.
СРП, нг/мл	7 доба	Збільшення на 1 нг/мл	зменшення рівня лімфоцитів на 1,27 %
			збільшення рівня сечовини на 0,28 ммоль/л
			підвищення рівня АСТ на 2,3 Од
			підвищення рівня АЛТ на 4,58 Од

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns & trauma*. 2017 Dec 1;5. <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0089-5>
2. Козинець Г.П., Сорокіна О.Ю., Слесаренко С.В., Филип Ж.В. Сучасне визначення сепсису та септичного шок у хворих з глибокими поширеними опіками. *Хірургія України*. 2017; (1):109-17.
3. Sheridan RL. Burn care for children. *Pediatrics in Review*. 2018 Jun 1;39(6):273-86. <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0179>
4. Lee CJ, Mahendraraj K, Houng A, Marano M, Petrone S, Lee R, Chamberlain RS. Pediatric burns: a single institution retrospective review of incidence, etiology, and outcomes in 2273 burn patients (1995–2013). *Journal of Burn Care & Research*. 2016 Nov 1;37(6):e579-85. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000362>
5. Li H, Yao Z, Tan J, Zhou J, Li Y, Wu J, Luo G. Epidemiology and outcome analysis of 6325 burn patients: a five-year retrospective study in a major burn center in Southwest China. *Scientific reports*. 2017 Apr 6;7(1):46066. <https://doi.org/10.1038/srep46066>
6. Коваленко ОМ, Козинець ГП, Сочієнкова ЛС, Коваленко АО, Стаскевич СВ, Маркін ЄЛ, Човган ДМ. Епідеміологія опіків дитячого віку в м. Київ. *Хірургія дитячого віку*. 2018(2):21-4.
7. Williams FN, Lee JO. Pediatric Burn Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021 Feb;22(1):54-57. doi: 10.1089/sur.2020.218. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32790497.
8. Legrand M, Barraud D, Constant I, Devauchelle P, Donat N, Fontaine M, Goffinet L, Hoffmann C, Jeanne M, Jonquieres J, Leclerc T. Management of severe

thermal burns in the acute phase in adults and children. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2020 Apr 1; 39(2):253-67.

<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.03.006>

9 Strobel AM, Fey R. Emergency care of pediatric burns. *Emergency Medicine Clinics*. 2018 May 1;36(2):441-58. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.12.011>

10. Hill DM, Percy MD, Velamuri SR, Lanfranco J, Romero Legro I, Sinclair SE, Hickerson WL. Predictors for identifying burn sepsis and performance vs existing criteria. *Journal of Burn Care & Research*. 2018 Oct 23;39(6):982-8. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry022>

11. Begum S, Johnson BZ, Morillon AC, Yang R, Bong SH, Whiley L, Gray N, Fear VS, Cuttle L, Holland AJ, Nicholson JK. Systemic long-term metabolic effects of acute non-severe paediatric burn injury. *Scientific Reports*. 2022 Jul 29;12(1):13043. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16886-w>

12 Haug VF, Tapking C, Panayi AC, Thiele P, Wang AT, Obed D, Hirche C, Most P, Kneser U, Hundeshagen G. Long-term sequelae of critical illness in sepsis, trauma and burns: a systematic review and meta-analysis. *Journal of trauma and acute care surgery*. 2021 Oct 1;91(4):736-47.

DOI: 10.1097/TA.0000000000003349

13. Barrett LW, Fear VS, Waithman JC, Wood FM, Fear MW. Understanding acute burn injury as a chronic disease. *Burns & trauma*. 2019 Dec 1;7. <https://doi.org/10.1186/s41038-019-0163-2>

14 Dittrich MH, Hosni ND, de Carvalho WB. Association between fluid creep and infection in burned children: a cohort study. *Burns*. 2020 Aug 1;46(5):1036-42. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.02.003>

15. Strudwick XL, Cowin AJ. The role of the inflammatory response in burn injury. *Hot topics in burn injuries*. Adelaide, South Australia, Australia: Intechopen. 2018 May 23:37-57. <https://doi.org/10.5772/intechopen.711330>

16. Sierawska O, Małkowska P, Taskin C, Hryniewicz R, Mertowska P, Grywalska E, Korzeniowski T, Torres K, Surowiecka A, Niedźwiedzka-Rystwej P,

Strużyna J. Innate immune system response to burn damage—focus on cytokine alteration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 10;23(2):716. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/716#>

17. Глумчер ФС, Чопяк ВВ, Федоров ВЮ. Сепсис: патогенез, імунодіagnostика та імунотерапія (огляд та власні спостереження). *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*. 2018(3 (84)):7-18.

[https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(84\).2018.140714](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(84).2018.140714).

18. Komarova YA, Kruse K, Mehta D, Malik AB. Protein interactions at endothelial junctions and signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Circulation research*. 2017 Jan 6;120(1):179-206.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306534>

19. Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *JCI insight*. 2019 Jan 1;4(2). doi: 10.1172/jci.insight.124061

20. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bulletin of the National Research Centre*. 2019 Dec;43(1):1-2.. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0227-2>

21. Burgess M, Valdera F, Varon D, Kankuri E, Nuutila K. The immune and regenerative response to burn injury. *Cells*. 2022 Sep 29;11(19):3073. <https://doi.org/10.3390/cells11193073>

22. Jung SW, Seo JW, Park SH, Kim YG, Moon JY, Choi S, Lee SH. A cell-penetrating peptide that blocks toll-like receptor signaling protects kidneys against ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Feb 5;22(4):1627.<https://doi.org/10.3390/ijms22041627>

23. Kumar V. Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets. *International immunopharmacology*. 2020 Dec 1;89:107087.

<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107087>

-
24. Cross AS. Immunologic and pathogenic interactions between burned mice and *Pseudomonas aeruginosa* (Doctoral dissertation).
<http://hdl.handle.net/10713/16524>
25. Badke CM, Marsillio LE, Weese-Mayer DE, Sanchez-Pinto LN. Autonomic nervous system dysfunction in pediatric sepsis. *Frontiers in pediatrics*. 2018 Oct 9;6:280. doi: 10.3389/fped.2018.00280
23. Ren C, Yao RQ, Zhang H, Feng YW, Yao YM. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression. *Journal of neuroinflammation*. 2020 Dec;17:1-5. doi: 10.1186/s12974-020-1701-3
27. Li Y, Zhang L, Tang J, Yang X, Huang J, Zhu T, Zhao F, Li S, Li X, Qu Y, Mu D. Role of toll-like receptor 4 in the regulation of the cell death pathway and neuroinflammation. *Brain Research Bulletin*. 2019 May 1;148:79-90.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.03.015>
28. Kelly LS, Darden DB, Fenner BP, Efron PA, Mohr AM. The hematopoietic stem/progenitor cell response to hemorrhage, injury, and sepsis: a review of pathophysiology. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2021 Jul 7;56(1):30. doi: 10.1097/SHK.0000000000001699
29. Capitano ML. Toll-like receptor signaling in hematopoietic stem and progenitor cells. *Current Opinion in Hematology*. 2019 Jul 1;26(4):207-13.DOI: 10.1097/MOH.0000000000000511
30. Zhang H, Wang Y, Qu M, Li W, Wu D, Cata JP, Miao C. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clinical and Translational Medicine*. 2023 Jan;13(1):e1170.
<https://doi.org/10.1002/ctm2.1170>
31. Keyloun JW, Campbell R, Carney BC, Yang R, Miller SA, Detwiler L, Gautam A, Moffatt LT, Hammamieh R, Jett M, Shupp JW. Early transcriptomic response to burn injury: severe burns are associated with immune pathway shutdown. *Journal of Burn Care & Research*. 2022 Mar 1;43(2):306-14.
<https://doi.org/10.1093/jbcr/irab217>

-
- 32 Murao A, Brenner M, Aziz M, Wang P. Exosomes in sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2020 Sep 9;11:2140. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02140>.
33. Lin Y, Xu Y, Zhang Z. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): the pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria. *Inflammation*. 2020 Aug;43(4):1184-200. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01233-w>
34. Zhang P, Zou B, Liou YC, Huang C. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. *Burns & trauma*. 2021 Jan 1;9. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa047>
35. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *Journal of burn care & research*. 2008 Jan 1;29(1):257-66. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31815f3876>
- Strobel AM, Fey R. Emergency care of pediatric burns. *Emergency Medicine Clinics*. 2018 May 1;36(2):441-58. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.12.011>.
- 37 Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, Schuerholz T. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. *Chest*. 2019 Feb 1;155(2):427-37. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1037>
38. Obeid DA, Alhujayri AK, Aldekhayel S. Burn-induced neuroepithelial changes as a delayed cause of mortality in major burns: a case report and literature review. *International journal of burns and trauma*. 2018;8(6):145. PMID: 30697452
39. Lee J, DeLaroche AM, Janke AT, Kannikeswaran N, Levy PD. Complex febrile seizures, lumbar puncture, and central nervous system infections: a national perspective. *Academic Emergency Medicine*. 2018 Nov;25(11):1242-50. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0062-4>
40. Catarina AV, Branchini G, Bettoni L, De Oliveira JR, Nunes FB. Sepsis-associated encephalopathy: from pathophysiology to progress in experimental studies. *Molecular Neurobiology*. 2021 Jun;58:2770-9. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02303-2>

-
41. Czempik PF, Pluta MP, Krzych ŁJ. Sepsis-associated brain dysfunction: a review of current literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Aug;17(16):5852. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165852>.
 42. Mowery NT, Terzian WH, Nelson AC. Acute lung injury. *Current problems in surgery*. 2020 May 1;57(5):100777. <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2020.100777>
 43. Sen S. Pediatric inhalation injury. *Burns & Trauma*. 2017 Dec 1;5. <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0097-5>
 44. Wang Y, Lin X, Yue H, Kissoon N, Sun B. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network. *BMC pediatrics*. 2019 Dec;19:1-7. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1364-8>
 45. Woodson LC, Branski LK, Enkhbaatar P, Talon M. Diagnosis and treatment of inhalation injury. In *Total burn care 2018 Jan 1* (pp. 184-194). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47661-4.00017-4>
 46. Kahramanlar d, ozlu sg, demir p, erten ee, şenel e, bayrakçi us. Acute Kidney Injury In Pediatric Burn Patients. *Research square*. 2023 Dec. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3656729/v1> _
 47. Vázquez-Carballo C, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Rayego-Mateos S, Opazo-Ríos L, Morgado-Pascual JL, Herencia-Bellido C, Vallejo-Mudarra M, Cortegano I, Gaspar ML, de Andrés B. Toll-like receptors in acute kidney injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jan 15;22(2):816. <https://doi.org/10.3390/ijms22020816>
 48. Kimmel LA, Wilson S, Walker RG, Singer Y, Cleland H. Acute Kidney Injury: It's not just the 'big'burns. *Injury*. 2018 Feb 1;49(2):213-8. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.11.016>
 49. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *Bmj*. 2019 Jan 9;364. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>

-
50. Dittrich MH, Hosni ND, de Carvalho WB. Resuscitation in extensive burn in pediatrics and fluid creep: an update. *Current Treatment Options in Pediatrics*. 2019 Dec;5:448-57. <https://doi.org/10.1007/s40746-019-00182-3>
51. Knowlin LT, Purcell L, Cairns BA, Charles AG. Burn injury mortality in patients with preexisting and new onset renal disease. *The American Journal of Surgery*. 2018 Jun 1;215(6):1011-5. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.02.027>
52. Sommerhalder C, Blears E, Murton AJ, Porter C, Finnerty C, Herndon DN. Current problems in burn hypermetabolism. *Current problems in surgery*. 2020 Jan 1;57(1):100709. <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2019.100709>
53. Tapking C, Popp D, Herndon DN, Branski LK, Hundeshagen G, Armenta AM, Busch M, Most P, Kinsky MP. Cardiac dysfunction in severely burned patients: current understanding of etiology, pathophysiology, and treatment. *Shock*. 2020 Jun 1;53(6):669-78. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001465
54. Tapking C, Popp D, Herndon DN, Branski LK, Hundeshagen G, Armenta AM, Busch M, Most P, Kinsky MP. Cardiac dysfunction in severely burned patients: current understanding of etiology, pathophysiology, and treatment. *Shock*. 2020 Jun 1;53(6):669-78. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001465
55. Barcellos LG, Silva AP, Piva JP, Rech L, Brondani TG. Characteristics and outcome of burned children admitted to a pediatric intensive care unit. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2018 Oct 4;30:333-7. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180045>
56. Dittrich MH, Hosni ND, de Carvalho WB. Association between fluid creep and infection in burned children: a cohort study. *Burns*. 2020 Aug 1;46(5):1036-42. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.02.003>
57. Woźnica EA, Inglot M, Woźnica RK, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*. 2018 Apr 1;27(4). <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.889129>
58. Sun J, Zhang J, Wang X, Ji F, Ronco C, Tian J, Yin Y. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury. *Critical Care*. 2020 Dec;24(1):1-8.

<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03327-1>

59. Nabila M, Vauchel T, Chaussard M, Benyamina M, Ferry A, Cupaciu A, Jully M, Oueslati H. Contributing factors and outcomes of burn-associated cholestasis. *Journal of hepatology*. 2019 Sep 1;71(3):563-72. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.009>

60. Jeschke MG, Lopez ON, Finnerty CC. The hepatic response to thermal injury. *In Total Burn Care* 2018 Jan 1 (pp. 259-267). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47661-4.00024-1>

61. Коваленко ОМ, Осадча ОІ, Коваленко АО, Гриша АС, Линник ОМ, Белінська НГ. Особливості лікування сепсису у хворих з опіковою хворобою. DOI: 0.31636/prmd.v3i1.3

62. Emr BM, Alcamo AM, Carcillo JA, Aneja RK, Mollen KP. Pediatric sepsis update: how are children different?. *Surgical infections*. 2018 Feb 1;19(2):176-83. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.316>

63. Csenkey A, Jozsa G, Gede N, Pakai E, Tinusz B, Rumbus Z, Lukacs A, Gyongyi Z, Hamar P, Sepp R, Romanovsky AA. Systemic antibiotic prophylaxis does not affect infectious complications in pediatric burn injury: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Sep 25;14(9):e0223063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223063>

64. Пипа ЛВ, Мургіна ММ. Порівняльний аналіз інформативності сучасних біомаркерів сепсису у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017;11(1):14-22. УДК 616.94-053.02-074

65. Garcia PC, Tonial CT, Piva JP. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *Jornal de pediatria*. 2020 Apr 17;96:87-98. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.007>

66. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018 Mar 1;6(3):223-30. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8)

-
67. Rusmawatingtyas D, Rahmawati A, Makrufardi F, Mardhiah N, Murni IK, Uiterwaal CS, Savitri AI, Kumara IF, Nurnaningsih. Factors associated with mortality of pediatric sepsis patients at the pediatric intensive care unit in a low-resource setting. *BMC pediatrics*. 2021 Dec;21:1-0. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02945-0>
68. Leteurtre S, Duhamel A, Deken V, Lacroix J, Leclerc F, Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP). Daily estimation of the severity of organ dysfunctions in critically ill children by using the PELOD-2 score. *Critical care*. 2015 Dec;19:1-6. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1054-y>
69. Мельниченко, М. Г., Елій, Л. Б., Элий, Л. Б. (2017). Можливості оцінки стану пацієнта. Електронний ресурс: <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/3890>.
70. Souza DC, Brandão MB, Piva JP. From the international pediatric sepsis conference 2005 to the Sepsis-3 consensus. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2018 Jan;30:1-5. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180005>
71. Sepsis, N. I. C. E. (2016). Recognition, diagnosis and early management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). <https://www.nice.org.uk/guidance>.
72. Tavaré A, O'Flynn N. Recognition, diagnosis, and early management of sepsis: NICE guideline. *British Journal of General Practice*. 2017 Apr 1;67(657):185-6. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp17X690401>
73. Davis, A.L., Carcillo, J.A., Aneja, R.K., Deymann, A.J., Lin, J.C., Nguyen, T.C., Okhuysen-Cawley, R.S., Relvas, M.S., Rozenfeld, R.A., Skippen, P.W. and Stojadinovic, B.J., 2017. The American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: executive summary. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 18(9), p.884. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002425>

-
74. American Burn Association Consensus Conference on Burn Sepsis and Infection Group, Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes IV JH, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, Tompkins RG, Traber DL, Mozingo DW, Deitch EA. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *Journal of burn care & research*. 2007 Nov 1;28(6):776-90. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181599bc9>
75. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2021 Apr 1;34(2):71-6. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000958
76. Yizhi P, Jing C, Zhiqiang Y, Xiaolu L, Gaoxing L, Jun W. Diagnostic criteria and treatment protocol for post-burn sepsis. *Critical Care*. 2013 Feb;17:1-. <https://doi.org/10.1186/cc11912>
77. Zhang P, Zou B, Liou YC, Huang C. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. *Burns & trauma*. 2021 Jan 1;9. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa047>
78. Coelho FR, Martins JO. Diagnostic methods in sepsis: the need of speed. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*. 2012 Jul 1;58(4):498-504. [https://doi.org/10.1016/S2255-4823\(12\)70236-9](https://doi.org/10.1016/S2255-4823(12)70236-9)
79. Jeevan GJ, Chandra GF, Bahadur TS. Clinical, demographic profile and outcome of children admitted in PICU with a diagnosis of severe sepsis and septic shock. *Age (months)*. 2017;23(25.33):815. <https://doi.org/10.18535/jmscr/v5i12.40>.
80. Martins EC, Silveira LD, Viegas K, Beck AD, Fioravanti G, Cremonese RV, Lora PS. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2019 Mar 21;31:64-70. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190010>
81. Porizka M, Volny L, Kopecky P, Kunstyr J, Waldauf P, Balik M. Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery.

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2019 Jun 1;28(6):845-51. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy360>

82. Brooks GA. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell metabolism*. 2018 Apr 3;27(4):757-85. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>

83. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Critical Care*. 2020 Dec;24(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5>

84. Herrero De Lucas E, Sanchez-Sanchez M, Mendez JR M, García-de-Lorenzo A. Lactate and lactate clearance in critically burned patients: usefulness and limitations as a resuscitation guide and as a prognostic factor. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2020 Jun 21;46(8):1839-47. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.06.003>

85. Kujur AR, Rajeswari D. Understanding the role of serum lactate as an end point in burn resuscitation. *Indian Journal of Burns*. 2020 Jan 1;28(1):7-12. DOI: 10.4103/ijb.ijb_1_20

86. Kimmoun A, Novy E, Auchet T, Ducrocq N, Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Critical Care*. 2016 Jan;19:1-3. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0896-7>

87. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, Alexander J, Erickson S, Beca J, Slater A, Schibler A, Pilcher D, Millar J, Straney L. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive care medicine*. 2017 Aug;43:1085-96. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4701-8>

88 Morris E, McCartney D, Lasserson D, Van den Bruel A, Fisher R, Hayward G. Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *British Journal of General Practice*. 2017 Dec 1;67(665):e859-70. <https://doi.org/10.3399/bjgp17X693665>

89. Campbell JM, Adanichkin N, Kurmis R, Munn Z. Intensive insulin therapy, insulin sensitisers and insulin secretagogues for burns: a systematic review of

effectiveness and safety. *Burns*. 2018 Sep 1;44(6):1377-94.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.09.013>

90. Sommerhalder C, Blears E, Murton AJ, Porter C, Finnerty C, Herndon DN. Current problems in burn hypermetabolism. *Current problems in surgery*. 2020 Jan 1;57(1):100709. <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2019.100709>

91. Kraft R, Herndon DN, Mlcak RP, Finnerty CC, Cox RA, Williams FN, Jeschke MG. Bacterial respiratory tract infections are promoted by systemic hyperglycemia after severe burn injury in pediatric patients. *Burns*. 2014 May 1;40(3):428-35. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.07.007>

92. de Tymowski C, Pallado S, Anstey J, Depret F, Moreno N, Benyamina M, Cupaciu A, Jully M, Oueslati H, Fratani A, Coutrot M. Early hypoalbuminemia is associated with 28-day mortality in severely burned patients: A retrospective cohort study. *Burns*. 2020 May 1;46(3):630-8. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.09.013>

93. Esparza GA, Teghanemt A, Zhang D, Gioannini TL, Weiss JP. Endotoxin-albumin complexes transfer endotoxin monomers to MD-2 resulting in activation of TLR4. *Innate immunity*. 2012 Jun;18(3):478-91. <https://doi.org/10.1177/1753425911422723>

94. Aguayo-Becerra OA, Torres-Garibay C, Macías-Amezcuca MD, Fuentes-Orozco C, Chávez-Tostado MD, Andalón-Dueñas E, Partida AE, Álvarez-Villaseñor AD, Cortés-Flores AO, González-Ojeda A. Serum albumin level as a risk factor for mortality in burn patients. *Clinics*. 2013;68:940-5. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(07\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(07)09)

95. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in immunology*. 2018 Apr 13;9:754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>

96. Mihlan M, Blom AM, Kupreishvili K, Lauer N, Stelzner K, Bergström F, Niessen HW, Zipfel PF. Monomeric C-reactive protein modulates classic

complement activation on necrotic cells. *The FASEB Journal*. 2011 Dec;25(12):4198-210. doi:10.1096/fj.11-186460

97. Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA, Kraft R, Herndon DN. Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients?. *International journal of burns and trauma*. 2013;3(3):137. PMID: 23875119

98. Gülhan B, Kanık Yüksek S, Hayran M, Özkaya Parlakay A, Güney D, Akın Kağızmanlı G, Kaygısız H, Tezer H, Şenel E. Infections in pediatric burn patients: an analysis of one hundred eighty-one patients. *Surgical Infections*. 2020 May 1;21(4):357-62. <https://doi.org/10.1089/sur.2019.010>

99. Pileri D, Accardo-Palumbo A, D'Amelio L, D'Arpa N, Arnone G, Grisaffi C, Amico M, Brancato R, Lombardo C, Conte F. Serum levels of cortisol, immunoglobulin, and C-reactive protein in burn patients. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2009 Mar 3;22(1):3. PMID: 21991143

100. Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamshiri AR, Karimi H. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns*. 2008 Sep 1;34(6):770-4.

<https://doi.org/10.1016/j.burns.2008.01.014>

101. Newling M, Sritharan L, van der Ham AJ, Hoepel W, Fiechter RH, de Boer L, Zaat SA, Bisoendial RJ, Baeten DL, Everts B, den Dunnen J. C-reactive protein promotes inflammation through FcγR-induced glycolytic reprogramming of human macrophages. *The Journal of Immunology*. 2019 Jul 1;203(1):225-35. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900172> .

102. Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA, Kraft R, Herndon DN. Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients?. *International journal of burns and trauma*. 2013;3(3):137. PMID: 23875119

-
103. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of Perinatology*. 2019 Jul;39(7):893-903. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0363-4>.
104. Yu Y, Wu W, Dong Y, Li J. C-reactive protein-to-albumin ratio predicts sepsis and prognosis in patients with severe burn injury. *Mediators of inflammation*. 2021 Mar 25;2021. doi: 10.1155/2021/6621101.
105. Chen Z, Turxun N, Ning F. Meta-analysis of the diagnostic value of procalcitonin in adult burn sepsis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2021;30(4):455-63. doi: 10.17219/acem/131755.
106. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: systematic review and meta-analysis. *Shock*. 2015 Mar 1;43(3):212-21. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000305
107. Mokline A, Garsallah L, Rahmani I, Jerbi K, Oueslati H, Tlaili S, Hammouda R, Gasri B, Messadi AA. Procalcitonin: a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in burned patients. *Annals of burns and fire disasters*. 2015 Jun 6;28(2):116. PMID: 27252609
108. Tan J, Li N, Gong Y, Yuan L, Zhou J, Luo G. Procalcitonin kinetics early after severe burn injury and its value in diagnosis of sepsis. *Burns*. 2021 Dec 1;47(8):1802-9. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.02.024>
109. Xu L, Jin J, Wu G, Chen T, Xu D, Zhu F, Xiao S, Xia Z, Wang G. Elevated serum procalcitonin early after extensive burn: influencing factors and clinical significance. *Burns*. 2021 Sep 1;47(6):1399-407. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.12.010>
110. Пипа ЛВ, Мургіна ММ. Порівняльний аналіз інформативності сучасних біомаркерів сепсису у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017;11(1):14-22. УДК 616.94-053.02-074
111. Kundes MF, Kement M. Value of procalcitonin levels as a predictive biomarker for sepsis in pediatric patients with burn injuries. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019 Jul 1;22(7):881-4. DOI: 10.4103/njcp.njcp_311_18.

-
112. Van Engelen TS, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in sepsis. *Critical care clinics*. 2018 Jan 1;34(1):139-52. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.010>
113. Oncul U, Dalgıç N, Demir M, Karadeniz P, Karadağ ÇA. Use of procalcitonin as a biomarker for sepsis in pediatric burns. *European Journal of Pediatrics*. 2023 Feb 8:1-7. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04831-6>
114. Zhou H, Tu JJ, Huang Y, Chen XG, Deng YJ. Changes in serum contents of interleukin-6 and interleukin-10 and their relation with occurrence of sepsis and prognosis of severely burned patients. *Zhonghua shao shang za zhi= Zhonghua shaoshang zazhi= Chinese journal of burns*. 2012 Apr 1;28(2):111-5. PMID: 22781322
115. Ding Y, Lin Y, Zhu T, Huang M, Xu Q. Interleukin 6 increases dysfunction of organs in sepsis rats through sirtuin 1. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;7(9):2593. PMID: 25356114
116. Oppeltz RF, Rani M, Zhang Q, Schwacha MG. Burn-induced alterations in toll-like receptor-mediated responses by bronchoalveolar lavage cells. *Cytokine*. 2011 Sep 1;55(3):396-401. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.05.004>
117. Wondergem R, Graves BM, Ozment-Skelton TR, Li C, Williams DL. Lipopolysaccharides directly decrease Ca²⁺ oscillations and the hyperpolarization-activated nonselective cation current I_f in immortalized HL-1 cardiomyocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2010 Sep;299(3):C665-71. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00129.2010>
118. Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection. *Central European Journal of Immunology*. 2014 Oct 1;39(4):532-7. <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.47741>
119. Yuan FF, Marks K, Wong M, Watson S, De Leon E, McIntyre PB, Sullivan JS. Clinical relevance of TLR2, TLR4, CD14 and FcγRIIA gene polymorphisms in *Streptococcus pneumoniae* infection. *Immunology and cell biology*. 2008 Mar;86(3):268-70. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100155>

-
120. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Archives of internal medicine*. 2002 May 13;162(9):1028-32. doi:10.1001/archinte.162.9.1028
121. Hernandez-Sancen P, Maldonado-Bernal C. Relevance of single-nucleotide polymorphisms in human TLR genes to infectious and inflammatory diseases and cancer. *Genes and immunity*. 2014 Jun 1;15(4):199-210.
<http://www.nature.com/gene/index.html>
122. Schröder NW, Diterich I, Zinke A, Eckert J, Draing C, Baehr VV, Hassler D, Priem S, Hahn K, Michelsen KS, Hartung T. Heterozygous Arg753Gln polymorphism of human TLR-2 impairs immune activation by *Borrelia burgdorferi* and protects from late stage Lyme disease. *The Journal of Immunology*. 2005 Aug 15;175(4):2534-40.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.4.2534>
123. Mann-Salinas EA, Baun MM, Meininger JC, Murray CK, Aden JK, Wolf SE, Wade CE. Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association sepsis criteria in the burn intensive care unit patient. *Journal of burn care & research*. 2013 Jan 1;34(1):31-43. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31826450b5>
124. Stanojic M, Vinaik R, Jeschke MG. Status and challenges of predicting and diagnosing sepsis in burn patients. *Surgical infections*. 2018 Feb 1;19(2):168-75.
<https://doi.org/10.1089/sur.2017.288>
125. Клінічна настанова, заснована на доказах «Опіки». Настанова МОЗ України від 09.10.2023 р. № 1767.
126. Rae L, Fidler P, Gibran N. The physiologic basis of burn shock and the need for aggressive fluid resuscitation. *Critical care clinics*. 2016 Oct 1;32(4):491-505.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.06.001>
127. Arbuthnot MK, Garcia AV. Early resuscitation and management of severe pediatric burns. *In Seminars in pediatric surgery* 2019 Feb 1 (Vol. 28, No. 1, pp. 73-78). WB Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2019.01.013>

-
128. Causbie JM, Sattler LA, Basel AP, Britton GW, Cancio LC. State of the art: an update on adult burn resuscitation. *European Burn Journal*. 2021 Sep 9;2(3):152-67. <https://doi.org/10.3390/ebj2030012>.
129. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, Caushaj PF. A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2005 May 1;58(5):1011-8. DOI: 10.1097/01.TA.0000162732.39083.15
130. Soussi S, Dépret F, Benyamina M, Legrand M. Early hemodynamic management of critically ill burn patients. *Anesthesiology*. 2018 Sep 1;129(3):583-9. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002314>.
131. Hussain A, Dunn KW. Predicting length of stay in thermal burns: a systematic review of prognostic factors. *Burns*. 2013 Nov 1;39(7):1331-40. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.04.026>
132. Dvorak JE, Khandelwal A, Ladhani HA, Claridge JA. Review of sepsis in burn patients in 2020. *Surgical Infections*. 2021 Feb 1;22(1):37-43. <https://doi.org/10.1089/sur.2020.367>
133. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017 Mar;43:304-77. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
134. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017 Mar;43:304-77. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
135. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SC, McCarthy N, Paul P, McDonald LC, Kallen A, Fiore A. Multidrug-resistant

bacterial infections in US hospitalized patients, 2012–2017. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 2;382(14):1309-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1914433

136. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, Finfer S, Pelosi P, Brazzi L, Aditjaningsih D, Timsit JF. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *Jama*. 2020 Apr 21;323(15):1478-87. doi:10.1001/jama.2020.2717

137. Callejo-Torre F, Bouza JE, Astigarraga PO, Del Corral MJ, Martínez MP, Alvarez-Lerma F, López-Pueyo MJ. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Europe*. 2016;5:1-9. PMID: 27668900

138. Jones BE, Ying J, Stevens V, Haroldsen C, He T, Nevers M, Christensen MA, Nelson RE, Stoddard GJ, Sauer BC, Yarbrough PM. Empirical anti-MRSA vs standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia. *JAMA Internal Medicine*. 2020 Apr 1;180(4):552-60.

139. Sjövall F, Perner A, Møller MH. Empirical mono-versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis—A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Infection*. 2017 Apr 1;74(4):331-44. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.013>

140. Lin YL, Chen IC, Yen JH, Lai CS, Tsai YC, Lu CT, Wu CY, Lin WS, Lin CH, Huang YC. Invasive candidiasis in hospitalized patients with major burns. *Journal of Personalized Medicine*. 2022 Jan 4;12(1):47. <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/1/47#>

141. Mantadakis E, Tragiannidis A. Invasive fungal infections in the pediatric intensive care unit. *The Pediatric infectious disease journal*. 2019 Sep 1;38(9):e216-8. DOI: 10.1097/INF.0000000000002394

142. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the

Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>

143. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF, Roberts JA, Schouten J, Giamarellou H, Rello J, De Waele J. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive care medicine*. 2020 Feb;46:245-65.

<https://doi.org/10.1007/s00134-019-05866-w>

144. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD, Hill AT. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clinical microbiology and infection*. 2011 Dec 1;17(12):1852-8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03542.x>

145. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, Goutelle S, Lefeuvre S, Mongardon N, Roger C, Scala-Bertola J. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Critical Care*. 2019 Dec;23(1):1-20. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2378-9>

146. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020 Feb 13;6(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>

147. Deutsch CJ, Tan A, Smailes S, Dziewulski P. The diagnosis and management of inhalation injury: An evidence based approach. *Burns*. 2018 Aug 1;44(5):1040-51. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.11.013>.

-
148. Lundy JB, Chung KK, Pamplin JC, Ainsworth CR, Jeng JC, Friedman BC. Update on severe burn management for the intensivist. *Journal of intensive care medicine*. 2016 Sep;31(8):499-510. <https://doi.org/10.1177/0885066615592346>
149. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000 May 4;342(18):1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801
150. Deutsch CJ, Tan A, Smailes S, Dziewulski P. The diagnosis and management of inhalation injury: An evidence based approach. *Burns*. 2018 Aug 1;44(5):1040-51. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.11.013>
151. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, Pesenti A. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017 May 1;195(9):1207-15. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-0916OC>
152. Słotwiński R, Sarnecka A, Dąbrowska A, Kosałka K, Wachowska E, Bałan BJ, Jankowska M, Korta T, Niewiński G, Kański A, Mikaszewska-Sokolewicz M. Innate immunity gene expression changes in critically ill patients with sepsis and disease-related malnutrition. *Central European Journal of Immunology*. 2015 Oct 15;40(3):311-24. doi: 10.5114/ceji.2015.54593
153. Vivic VK, Radman M, Kovacic V. Early initiation of enteral nutrition improves outcomes in burn disease. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2013 Jan;22(4):543-7. [org/doi/10.3316/ielapa.731272145548532](https://doi.org/10.3316/ielapa.731272145548532)
154. De Waele E, Malbrain ML, Spapen H. Nutrition in sepsis: a bench-to bedside review. *Nutrients*. 2020 Feb 2;12(2):395. <https://doi.org/10.3390/nu12020395>
155. Bagley BA, Senthil-Kumar P, Pavlik LE, Nabi FM, Lee ME, Hartman BC, Khan BA, Smith JP, Carlos WG. Care of the Critically Injured Burn Patient. *Annals of the American Thoracic Society*. 2022 Jun;19(6):880-9. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202110-1099CME>

-
156. Tian F, Heighes PT, Allingstrup MJ, Doig GS. Early enteral nutrition provided within 24 hours of ICU admission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care Medicine*. 2018 Jul 1;46(7):1049-56. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003152
157. Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and safety of enteral nutrition in critically ill patients receiving intravenous vasopressor therapy. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2013 Sep;37(5):641-51. <https://doi.org/10.1177/0148607112470460>
158. Greenhalgh DG. Management of burns. *New England journal of medicine*. 2019 Jun 13;380(24):2349-59. DOI: 10.1056/NEJMr1807442.
159. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*. 2018 Oct 23;10(11):1564. <https://doi.org/10.3390/nu10111564>
160. Granholm A, Zeng L, Dionne JC, Perner A, Marker S, Krag M, MacLaren R, Ye Z, Møller MH, Alhazzani W, GUIDE Group. Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2019 Oct;45:1347-59. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05751-6>
161. Сорокіна ОЮ. Органопротективна корекція розладів енергетичного обміну у хворих із тяжкою опіковою травмою. *Медичні перспективи*. 2010;15(3):44-8. УДК 616-001.17-098. УДК 616-001.17-098
162. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes – 2020. *Diabetes care*. 2020 Jan 1;43(Supplement 1):S135-51. <https://doi.org/10.2337/dc20-S011>
163. Biagas KV, Hinton VJ, Hasbani NR, Lockett PM, Wypij D, Nadkarni VM, Agus MS, Srinivasan V, Mourani PM, Chima R, Thomas NJ. Long-term neurobehavioral and quality of life outcomes of critically ill children after glycemic control. *The Journal of pediatrics*. 2020 Mar 1;218:57-63. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1976-2>.

-
164. Laura Evans, Andrew Rhodes, Mitchell Levy. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*. 2021. Oct; 47: 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
165. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical care medicine*. 2013 Sep 1;41(9):2088-98. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828cf104
166. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, Farthing CA, Larus TL, Martin E, Brophy DF, Gupta S. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *Journal of translational medicine*. 2014 Dec;12:1-0. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-32>
167. Csontos C, Rezman B, Foldi V, Bogar L, Drenkovics L, Röth E, Weber G, Lantos J. Effect of N-acetylcysteine treatment on oxidative stress and inflammation after severe burn. *Burns*. 2012 May 1;38(3):428-37. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.09.011>
168. Tsai ML, Huang HP, Hsu JD, Lai YR, Hsiao YP, Lu FJ, Chang HR. Topical N-acetylcysteine accelerates wound healing in vitro and in vivo via the PKC/Stat3 pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014 May 2;15(5):7563-78. <https://doi.org/10.3390/ijms15057563>
169. Cannon AR, Akhtar S, Hammer AM, Morris NL, Javorski MJ, Li X, Kennedy RH, Gamelli RL, Choudhry MA. Effects of mesalamine treatment on gut barrier integrity after burn injury. *Journal of Burn Care & Research*. 2016 Sep 1;37(5):283-92. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000396>
170. Hu G, Peng Y, Wang F, Zhu M, Gong Y. Effects of blood purification in the treatment of patients with burn sepsis. *Zhonghua Shao Shang za zhi. Chinese Journal of Burns*. 2014 Jun 1;30(3):213-8. PMID: 25174381
171. Barsuk AL, Lovczova LV, Nekaeva ES, Sorokina Yu A. Current state and prospects of antibiotic prophylaxis in patients after burn injury. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2019;15(1):108-13. УДК 615.036.8+616–001.17

-
172. Скрипникова ЯС, Пацера МВ, Селіна ЮВ. Використання пробіотичних препаратів у дітей з опіковою травмою. Електронний ресурс: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/15538>
173. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C. Executive summary: surviving sepsis campaign: international guidelines for the management of sepsis and septic shock 2021. *Critical care medicine*. 2021 Nov 1;49(11):1974-82. DOI:10.1097/CCM.0000000000005357.
174. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *The New England journal of medicine*. 2014 Jul 1;371(1):84-. <https://doi.org/10.1056/nejmc1405675>
175. Nunnally ME, Patel A. Sepsis-What's new in 2019?. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2019 Apr 1;32(2):163-8. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000707
176. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeftang MM, Schultz MJ, Groeneveld AJ. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Critical care medicine*. 2016 May 1;44(5):981-91. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001556
177. Misango, D., Pattnaik, R., Baker, T., Dünser, M.W., Dondorp, A.M., Schultz, M.J., Global Intensive Care Working Group and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and the Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU) in Bangkok, Thailand, 2017. Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 111(11), pp.483-489. <https://doi.org/10.1093/trstmh/try007>
178. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A, Sadik A, Cremer R, Leclerc F. Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatrica*. 2012 Sep;101(9):e426-30. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02725.x>

-
- 179 " Lee EP, Wu HP, Chan OW, Lin JJ, Hsia SH. Hemodynamic monitoring and management of pediatric septic shock. *Biomed J.* 2022 Feb;45(1):63-73. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.10.004>.
180. Patregnani JT, Sochet AA, Klugman D. Short-term peripheral vasoactive infusions in pediatrics: where is the harm?. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2017 Aug 1;18(8):e378-81. doi: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001230>.
181. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y. Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: a randomized clinical study. *The Pediatric infectious disease journal.* 2017 Feb 1;36(2):155-9. doi: 10.1097/INF.0000000000001380.
182. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, Radermacher P, Chretien JM, Beaudoin N, Hebert P, D'Aragnon F. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive care medicine.* 2018 Jan;44:12-21. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5016-5>.
183. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Åneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *New England Journal of Medicine.* 2014 Oct 9;371(15):1381-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1406617
184. Biagas KV, Hinton VJ, Hasbani NR, Luckett PM, Wypij D, Nadkarni VM, Agus MS, Srinivasan V, Mourani PM, Chima R, Thomas NJ. Long-term neurobehavioral and quality of life outcomes of critically ill children after glycemic control. *The Journal of pediatrics.* 2020 Mar 1;218:57-63. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1976-2>.
185. Prakash V, Parameswaran N, Biswal N. Early versus late enteral feeding in critically ill children: a randomized controlled trial. *Intensive care medicine.* 2016 Mar;42:481-2. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4176-4>.
186. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, Hayes K, Centkowski S, Chilutti M, Grundmeier RW, Lavelle J, Alpern ER. Protocolized treatment is associated with

decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016 Sep;17(9):817. doi: 10.1097/PCC.0000000000000858

187. Souto EB, Ribeiro AF, Ferreira MI, Teixeira MC, Shimojo AA, Soriano JL, Naveros BC, Durazzo A, Lucarini M, Souto SB, Santini A. New nanotechnologies for the treatment and repair of skin burns infections. *International journal of molecular sciences*. 2020 Jan 8;21(2):393. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/2/393#>

188. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Biban P, Carrol ED, Chiotos K, Chisti MJ, Evans IV, Inwald DP, Ishimine P. Criteria for pediatric sepsis—a systematic review and meta-analysis by the pediatric sepsis definition taskforce. *Critical care medicine*. 2022 Jan;50(1):21. doi: 10.1097/CCM.0000000000005294.

189 Kiragu AW. Burn Care in a Low-Resource Setting. In *Pediatric Procedural Adaptations for Low-Resource Settings: A Case-Based Guide* 2022 Oct 28 (pp. 275-285). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-99955-1_23

190. Фісталь Е.Я., Солошенко В.В. Сучасні можливості та результати лікування шахтерів, що постраждали від вибухів метано-вугільної суміші. *Медицина невідкладних станів*. 2009; № 3-4: 22-23.

191. Наказ МОЗ України від № 691 від 07.11.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з опіками та їх наслідками».

192 Наказ МОЗ України № 838 від 30.09.2013 р. «Про систему комбустіологічної допомоги в Україні».

193. Kamta J, Maynard K, Schult RF, Bell DE, Jones CM, Acquisto NM. Evaluation of hydroxocobalamin use for the treatment of suspected cyanide

toxicity secondary to smoke inhalation. *Burns*. 2023 Sep 4.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2023.08.020>

194. Suman A, Owen J. Update on the management of burns in paediatrics. *BJA education*. 2020 Mar;20(3):103. doi:10.1016/j.bjae.2019.12.002.

195. Nunnally ME, Patel A. Sepsis - What's new in 2019? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019 Apr;32(2):163-168. doi: 10.1097/ACO.0000000000000707. PMID: 30817389.

196. Greenhalgh DG. Management of burns. *New England journal of medicine*. 2019 Jun 13;380(24):2349-59. DOI: 10.1056/NEJMr1807442

197. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

198. Leteurtre S, Duhamel A, Deken V, Lacroix J, Leclerc F, Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP). Daily estimation of the severity of organ dysfunctions in critically ill children by using the PELOD-2 score. *Critical care*. 2015 Dec;19:1-6. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1054-y>

199. Антомонов М. Ю., Коробейніков Г. В., Хмельницька І. В., Харковлюк-Балакіна Н. В. Математичні методи оброблення та моделювання результатів експериментальних досліджень: навчальний посібник. К. : «Олімпійська література», 2021. 216 с.; Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. 4th edition. Wiley-Blackwell; 2019. p. 208

200. Теорія статистики : курс лекцій / В.П. Сторожук, О.В. Кустовська, Є.І. Ткач, І.М. Шост та ін. ; За ред. Є.І. Ткача. – Тернопіль : Економічна думка, 2006. – Частина 1. – 224 с.

201. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009 Jan 20; 19(4): 203-11

-
202. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Current opinion in critical care*. 2004 Dec 1;10(6):468-75. doi: 10.1097/01.ccx.0000144939.24897.71.
203. Hu JY, Meng XC, Han J, Xiang F, Fang YD, Wu J, Peng YZ, Wu YZ, Huang YS, Luo QZ. Relation between proteinuria and acute kidney injury in patients with severe burns. *Critical Care*. 2012 Oct;16:1-9. URL: <https://doi.org/10.1186/cc11649>.
204. Наказ МОЗ України від 09.10.2023 р. № 1767 Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Опіки».
205. Soussi S, Taccori M, De Tymowski C, Depret F, Chaussard M, Fratani A, Jully M, Cupaciu A, Ferry A, Benyamina M, Serror K. Risk factors for acute mesenteric ischemia in critically ill burns patients—a matched case-control study. *Shock*. 2019 Feb 1;51(2):153-60. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001140
206. Soussi S, Berger MM, Colpaert K, Dünser MW, Guttormsen AB, Juffermans NP, Knape P, Koksai G, Lavrentieva A, Leclerc T, Lorente JA. Hemodynamic management of critically ill burn patients: an international survey. *Critical Care*. 2018 Dec;22:1-3. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2129-3>

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Сорокіна ОЮ, Коваль МГ. Скринінг і діагностика сепсису при тяжких опіках. Медицина невідкладних станів. 2020 16 (1):32. DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196925 *(Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, провела пошук літератури, сформулювала висновки).*

2. Koval M, Sorokina O. Peculiarities of the severe burn disease course leading to sepsis and MOD in children. Pharmacology OnLine. 2021:20-29. Режим доступу до ресурсу: <http://pharmacologyonline.silae.it>. *(Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).*

3. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ. Прогностичне значення маркерів запалення в діагностиці розвитку сепсису та синдрому поліорганної недостатності у дітей з тяжкою опіковою травмою. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022 1 (67): 73- 84. [http:// dx.doi.org/ 10.5281/ zenodo.6425815](http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6425815) *(Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).*

4. Koval M, Sorokina O. The role of TLR-2 and TLR-4 gene polymorphisms in the development of sepsis in children with severe burns. Journal of Education, Health and Sport. 2022 Apr 20;12(4):140-51. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.012> *(Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).*

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та додатково відображають наукові результати дисертації

5. Сорокіна ОЮ., Коваль МГ, Тацюк СВ. Особливості плину гнійно-септичних ускладнень у хворих з тяжкими опіками Матеріали одинадцятого Британсько-українського симпозиуму (БУС-11) «Іноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ» 17-19 квітня 2019р. Медицина невідкладних станів. 2019 2 (97): 239. (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

6. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ, , Тацюк СВ. Порушення функції нирок у гострий період опікової хвороби і їх прогностичне значення. Медицина невідкладних станів. 2019 7(102): 52 – 55. DOI: 10.22141/2224-0586.7.102.2019.180358 (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки).

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

7. Сорокіна ОЮ, Коваль МГ, Тацюк СВ. Особливості розвитку септичних ускладнень у хворих з тяжкими та вкрай тяжкими опіками. Матеріали VIII міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» 17-19 квітня 2019 , Київ 2019: 93-94 (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

8. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ, Пихтєєва ОД. Дефіцит есенціальних елементів як предиктор плину опікової хвороби. Матеріали дванадцятого Британсько-українського симпозиуму (БУС-12) «Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії» 15-17 жовтня 2020 р. Київ 2020 р. Медицина невідкладних станів. 2020; 3: 99. (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

9. Коваль МГ, Сорокіна ОЮ, Тацюк СВ. Прогностичне значення маркерів запалення в діагностиці розвитку сепсису та синдрому поліорганної недостатності у дітей з тяжкою опіковою травмою. Матеріали Британо-українського симпозиуму (БУС-13) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії» 21-24 квітня 2021 р. Київ 2021: 30-31 (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

10. Пихтєєва ОГ, Пихтєєва ОД, Коваль МГ. Дослідження мікроелементного статусу хворих опікового відділення. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» 24-25 жовтня 2019 р. Івано-Франківськ 2019: 87-88 (Здобувач проаналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

Модифікована шкала ком Глазго для немовлят та дітей

Ознака	Немовлята	Діти	Бали
Відкриття очей	Спонтанне	Спонтанне	4
	У відповідь на голосовий подразник	У відповідь на голосовий подразник	3
	У відповідь на больовий подразник	У відповідь на больовий подразник	2
	Реакція відсутня	Реакція відсутня	1
Відповідь на голосовий подразник	Гулить чи плаче	Орієнтован, відповідає на відповіді	5
	Дратівливий плач	Маячний стан	4
	Плач у відповідь на больовий подразник	Нескладний набір слів	3
	Стогін у відповідь на больовий подразник	Нерозбірливі слова або нероздільні звуки	2
	Реакція відсутня	Реакція відсутня	1
Рухлива реакція	Рухи спонтанні або цільоспрямовані	Виконує команди	6
	Посмикування у відповідь на дотик	Локалізація больового подразника	5
	Посмикування у відповідь на дотик	Посмикування у відповідь на больовий подразник	4
	Децеребраційна поза у відповідь на больовий подразник (патологічне згинання)	Децеребраційна поза у відповідь на больовий подразник (патологічне згинання)	3
	Децеребраційна поза у відповідь на больовий подразник (патологічне розгинання)	Децеребраційна поза у відповідь на больовий подразник (патологічне розгинання)	2
	Реакція відсутня	Реакція відсутня	1