

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Ячник Ігор Миколайович

УДК 616.94-053.2/.5-008-07-08-037.72

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА ОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
У ДІТЕЙ З СЕПТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ**

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор
Біляєв Андрій Вікторович,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Георгіянець Маріне Акопівна,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії

доктор медичних наук, професор
Снісарь Володимир Іванович,
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти

Захист відбудеться «___» _____ 2016 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «___» _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема лікування хворих, де основним причинним фактором розвитку і прогресуванням захворювання є сепсис (С) та синдром поліорганної недостатності (СПОН), і на сьогодні залишається однією з самих важких як в аспекті правильного розуміння питання патогенезу, так і пріоритетного вибору раціональної програми діагностики і лікування. Сепсис входить до переліку 10 головних причин летального кінця у дітей у віці від 0 до 14 років (Murphy S. L., Xu J., 2013). При цьому частота тяжкого сепсису збільшилася за останні 10 років і це призвело до зростання ймовірності різних його ускладнень, не зважаючи на загальне зменшення летальності при сепсисі (Ruth A., McCracken C. E., 2014). Саме тому пошук ранніх діагностичних критеріїв сепсису та оцінки ступеню його важкості є актуальним.

У більшості випадків сепсис є ускладненням різних захворювань і не має специфічних патогномонічних клінічних симптомів. За сучасними уявленнями, сепсис є результатом неконтрольованої системної запальної відповіді, викликаній будь-яким інфекційним збудником. Системна відповідь на інфекцію – це результат дисбалансу у взаємодії про- і протизапальної реакції організму, ініційований ендотоксинами мікроорганізмів і медіаторами, які утворюються в області пошкодження тканини (Снісарь В. І., 2015). В світі проводиться масштабна розробка і вдосконалення методів хірургічної корекції пацієнтів, які в подальшому отримують лікування і перебування у відділеннях інтенсивної терапії і частіше за інших пацієнтів стикаються з інфекцією різної етіології, основний контингент таких хворих гине внаслідок прогресуючого ендотоксикозу і розвитку системних поліорганних порушень (Simon R., Finfer M. D., 2013). Перевага симптомів недостатності однієї з систем може створювати ілюзію мононедостатності з нібито наступним залученням у патологічний процес інших систем організму. В дійсності всі системи пошкоджуються при критичному стані практично одночасно. І розуміння та прогнозування розвитку СПОН має бути підґрунтям для побудови моделей випереджувальної інтенсивної терапії, яка спрямована не лише на корекцію тих розладів, що вже розвинулись, але й на запобігання органної дисфункції.

Важливі в патогенезі СПОН медіатори агресії. У клінічній практиці основним маркером залучення імунореактивної системи є непрямі і прямі ознаки. До непрямих ознак відносяться: визначення кількості і якості лейкоцитів, оцінка стану гемодинаміки та тканинної оксигенації. Загальновідомі методи діагностики не завжди дозволяють своєчасно констатувати неефективність інтенсивної терапії та подальше прогресування тяжкості стану пацієнта. Тому використання прямих ознак із визначення біомаркерів пошкодження в якості ранніх ознак прогресування тяжкості стану хворого дозволяють ефективно проводити зміни в терапії пацієнтів.

Таким чином, подальше лікування повинно базуватися на організації ефективного моніторингу замісної терапії органної недостатності, забезпечення пластичних і енергетичних потреб, профілактиці та лікуванню внутрішньолікарняних інфекцій, використання сучасних алгоритмів респіраторної підтримки та ранньої реабілітації пацієнтів в умовах відділення інтенсивної терапії (Георгіянц М. А. та співавт., 2010).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною комплексної наукової теми Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Анестезія та інтенсивна терапія при критичних станах у дітей у віковому аспекті» (номер державної реєстрації № РК 01113U002845), «Профілактика та лікування ускладнень анестезії та інтенсивної терапії у дітей» (номер державної реєстрації № РК 0116U002037).

Мета дослідження: покращити результати лікування дітей з сепсисом шляхом підвищення ефективності ранньої діагностики органної недостатності.

Задачі дослідження:

1. Визначити ефективність традиційних діагностичних ознак сепсису рекомендованих Міжнародною погоджувальною конференцією для прогнозування перебігу та розвитку ускладнень, для дітей і новонароджених.

2. Вивчити діагностичну цінність кількісного показника С-реактивного протеїну (С-РП) під час інтенсивної терапії синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), сепсису, тяжкого сепсису (ТС) та септичного шоку (СШ).

3. Охарактеризувати роль прокальцитоніну при наданні допомоги дітям із ССЗВ, сепсисом та тяжким варіантом його перебігу.

4. З'ясувати можливість визначення прозапальних медіаторів – інтерлейкіну-2 (IL-2), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8), фактору некрозу пухлини (TNF α) – для оптимізації інтенсивної терапії дітям із сепсисом.

5. Визначити необхідність оцінки стану клітинного імунітету та зареєструвати параметри, що підлягають оцінці під час забезпечення інтенсивної терапії дітям із сепсисом. З'ясувати вплив на ці параметри і клінічний стан дитини препаратів імуноглобулінів для внутрішньовенного введення.

6. Проаналізувати ефективність використання, для оцінки стану дитини із сепсисом та його ускладненнями, протеїну S-100.

7. Запропонувати алгоритм використання біомаркерів під час інтенсивної терапії сепсису у дітей.

Об'єкт дослідження: септичні стани у дітей.

Предмет дослідження: виявлення серед дітей з ознаками ССЗВ пацієнтів з сепсисом та ранньою симптоматикою органної недостатності як головного чинника несприятливого прогнозу.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, бактеріологічні, вірусологічні, статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Деталізована діагностична цінність ознак ССЗВ, сепсису, ТС та СШ рекомендованих Міжнародною погоджувальною конференцією для дітей і новонароджених.

Вперше отримали подальший розвиток уяви про ефективність для діагностики сепсису та його ускладнень кількісного визначення С-РП. При цьому визначили чутливість та специфічність тесту для диференційної діагностики ССЗВ, сепсису, тяжкого сепсису, запропонований варіант «відносної норми» для верифікації сепсису із охарактеризованою чутливістю та специфічністю.

Запропонована діагностична цінність прокальцитоніну при ССЗВ, сепсису та тяжкому сепсисі у дітей. Визначений показник «відносної норми» для диференці-

альної діагностики ССЗВ, сепсису та тяжкого сепсису, проаналізована чутливість та специфічність. Зафіксовано ефективне використання алгоритму прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії та дана оцінка його застосуванню.

Отримали подальший розвиток уявлення про роль прозапальних медіаторів при сепсисі у дітей. Обґрунтовано концентрації певних медіаторів запалення, які характерні для розвитку тяжкого сепсису і високої ймовірності прогресування поліорганної недостатності.

Уточнена роль клітинного імунітету в прогресуванні септичних ускладнень у дітей. Конкретизовані показники, які підлягають моніторингу, а також обґрунтовані критичні значення певних імунологічних параметрів. Уточнений вплив препаратів імуноглобулінів для внутрішньовенного введення на показники клітинного імунітету та клінічні наслідки захворювання.

Вперше досліджена цінність протеїну S-100 для діагностики ССЗВ, сепсису, тяжкого сепсису.

Охарактеризований алгоритм використання досліджених біомаркерів для детального аналізу стану дитини із ССЗВ і сепсисом. Довели клінічну ефективність на прикладі використання прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії.

Практичне значення одержаних результатів. Доведено, що діагностична цінність певних біомаркерів для виявлення ускладнень при сепсисі у дітей залежно від важкості перебігу вища за клінічні та лабораторні ознаки, запропоновані Міжнародною узгоджувальною комісією.

Для С-РП, прокальцитоніну визначені певні реперні рівні, які підвищують їх значимість для діагностики сепсису та його ускладнень; охарактеризована їх чутливість та специфічність.

Запропонований алгоритм прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії. Доведено, що його впровадження в клінічну структуру приводить до зменшення летальності у дітей із сепсисом в критичному стані на 3,8 %.

Визначені певні медіатори запалення та їх рівні в крові, що характерні для ускладненого перебігу сепсису у дітей.

Науково обґрунтовані показники клітинного імунітету, що дозволяють діагностувати імунопараліч при сепсисі у дітей, запропоновані їх конкретні цифрові параметри, які необхідно враховувати під час інтенсивної терапії.

Зафіксовані діагностичні значення протеїну S-100 для прогнозування розвитку ускладнень сепсису у дітей.

Впровадження. Результати дисертаційного дослідження впроваджено до практичної роботи у відділеннях анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії, токсикології, реанімації та інтенсивної терапії новонароджених Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ». Акт впровадження № 11 від 23 березня 2013 р. «Моніторинг прокальцитонінового тесту для визначення ефективності антибактеріальної терапії». Київська міська клінічна лікарня № 6. Акт впровадження № 3 від 8 квітня 2016 р. «Використання прокальцитоніну в післяопераційному періоді». Отримані нами дані свідчать про ефективне застосування ранніх методів діагностики у пацієнтів цих відділень.

Особистий внесок здобувача. У співпраці з працівниками Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» та кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика з 2011 по 2015 роки автор брав активну участь у клінічному обстеженні та лікуванні 264 хворих, що знаходились у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Особисто вивчав дані вітчизняної та іноземної літератури, провів патентно-ліцензійний пошук, сумісно із науковим керівником, д.мед.н., професором А. В. Біляєвим, визначив мету і задачі дослідження, приймав участь у проведенні досліджень маркерів запалення та клітинної імунोगрамі; було впроваджено у практику алгоритм використання досліджених біомаркерів та використано прокальцитонін-орієнтовану антибактеріальну терапію. Автор самостійно опрацював отримані дані, провів статистичні розрахунки, вивчив та проаналізував результати лікування. Автор висловлює велику вдячність головному лікарю НДСЛ «ОХМАТДИТ» Гладушу Юрію Івановичу та працівникам референс-лабораторії НДСЛ «ОХМАТДИТ» за можливість впроваджувати і набувати всі здобутки на базі лікарні.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені на засіданнях IV Британсько-Українського симпозіуму (Київ, 2012), XIX наукової конференції студентів та молодих вчених (Київ, 2012), Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2012), Восьмой ежегодной Московской конференции «Гнойно-септические заболевания у детей» (Москва, 2012), науково-практичної конференції «Актуальні питання медицини невідкладних станів» (Київ, 2013), VI Національному конгресі анестезіологів України (Львів, 2013), Міжнародної наукової конференції «Актуальні питання дитячої анестезіології та інтенсивної терапії» (Київ, 2015).

Апробація дисертації відбулась на спільному засіданні кафедр НМАПО імені П. Л. Шупика – дитячої анестезіології та інтенсивної терапії; анестезіології та інтенсивної терапії; гінекології, акушерства та репродуктології; педіатрії № 2; дитячої хірургії; лікарів Київської дитячої клінічної лікарні № 1; НДСЛ «ОХМАТДИТ» 10.11.2015 р.

Публікації за темою дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових робіт, у тому числі 8 одноосібних – у профільних виданнях, рекомендованих МОН України, 6 – у збірках наукових праць, матеріалах конференцій, симпозіумів, з'їздів.

Об'єм і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 152 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який містить 214 посилань, з них 34 – кирилицею, 180 – латиницею. Дисертація ілюстрована 45 таблицями та 8 рисунками, з яких 5 розташовані на окремих сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі задач обстежено 264 дитини у критичному стані, яким надавалася допомога у відділенні інтенсивної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», з них – 210 з встановленим діагнозом сепсис (хірургічного та соматичного про-

філю), 54 – дитини із ССЗВ хірургічного профілю, яких обстежували протягом 3–5 діб після неускладнених оперативних втручань (хвороба Гіршпрунга, ано-проктопластика за Пена). Відповідні діагнози встановлювали за критеріями міжнародного консенсусу SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, 2005 (Goldstein B., 2005).

Середній вік досліджених дітей із сепсисом складав $28,1 \pm 0,2$ міс. І мало чим відрізнявся від дітей з ознаками ССЗВ, що дорівнював $26,0 \pm 0,3$ міс. Серед обстежених хворих з групи сепсису та ССЗВ дітей до року була більшість – 208 (78,8 %), від 2 до 5 років – 24 (9,1 %), від 6 до 12 років – 21 (7,9 %) та від 13 до 18 років – 11 (4,2 %). Хлопчиків було більше – 166 (62,9 %), ніж дівчаток – 98 (37,1 %), відповідно.

Тяжкість стану обстежених дітей приведено в таблиці 1. Вірогідність відмінностей між групами; С та ТС ($p < 0,05$), ТС та СПОН ($p < 0,05$), С та СПОН ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Частота виявлення тяжкості органних розладів у дітей

Показники	Загальна кількість, n=264			
	ССЗВ, n=54	С, n=80	ТС, n=73	СПОН, n=57
Потреба у штучній вентиляції легень	9 (16,6 %)	55 (68,7 %)	65 (89 %)	53 (92,9 %)
Гостре пошкодження нирок	0	9 (11,2 %)	10 (13,6 %)	18 (31,5 %)
Гостра печінкова недостатність	0	5 (6,2 %)	22 (30,1 %)	16 (28 %)
Порушення коагуляції	0	9 (11,2 %)	12 (16,4 %)	16 (28 %)
Порушення гемодинаміки потреба в інотропах	0	12 (15 %)	34 (46,5 %)	55 (96,4 %)
Оцінка за шкалою ком Глазго, бали	$13,2 \pm 0,5$	$12,2 \pm 0,1$	$8,8 \pm 0,4$	$9,1 \pm 0,6$
Оцінка за шкалою PRISM, бали	$2,1 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,1$	$13,0 \pm 0,4$	$19,6 \pm 1,1$
Оцінка за шкалою SOFA, бали	$2,0 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,3$	$9,2 \pm 0,6$

Дітям у відділенні проводилась етіотропна та посиндромна інтенсивна терапія відповідно до протоколу надання медичної допомоги, рекомендованого МОЗ України (Наказ МОЗ України №437, від 31.08.2004 р.). Хворим призначалися такі групи антибактеріальних препаратів, як цефалоспорины III генерації, карбапенеми, поліміксини, глікопептиди, оксазалидинони, а також протигрибкова та противірусна терапія.

Традиційні для відділень інтенсивної терапії та реанімації загальноклінічні лабораторні і біохімічні дослідження (креатинфосфокіназа, лактатдегідрогеназа, сечовина, креатинин, глюкоза, С-реактивний протеїн тощо) проводились на біохімічному автоматичному аналізаторі Cobas c 111 Roche (Швейцарія). Клітинний склад крові та спинномозкової рідини визначався біохімічним аналізатором Sysmex 4000 і (Японія).

Оцінка вмісту електролітів (K^+ , Na^+ , iCa^{++}) у крові здійснювалась аналізатором AVL-9180 Roche (Швейцарія). Осмолярність крові, лактат та показники кислотно-лужного стану і газів центральної венозної крові (pO_2 , pCO_2 , SO_2 , pH, HCO_3^- , BE, VB) визначались автоматичним аналізатором Cobas b 221 Roche (Швейцарія).

Показники гемостазу (фібриноген, тромбіновий час, протромбінів час, активований частковий тромбoplastиновий час, протеїн С, антитромбін, розчинні фібрин-мономерні комплекси, D-дімер) визначались на гемокоагулометрі Sysmex CA 50 (Японія).

Прокальцитоніновий тест, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α та протеїн S-100 досліджували імунохроматографічним методом на приладі Cobas e 411 Roche (Швейцарія). Для реєстрації клітинної імунограми застосовували проточну цитофлюориметрію аналізатором Sysmex XS-1000 і (Японія). Загальні імуноглобуліни визначали автоматизованим біохімічним аналізатором Cobas Integra 400 (Швейцарія).

До початку лікування та на етапах інтенсивної терапії всім хворим проводилась ехокардіоскопія та дослідження органів черевної та грудної порожнини, нейросонографія у Phased-Array-режимі УЗ-сканером Siemens ACUSON X 150 (Німеччина). Стан дітей моніторувався реєстрацією ЕКГ, частоти серцевих скорочень, пульсоксиметрією, під час штучної вентиляції легень – графічним моніторингом.

На підставі одержаних результатів було створено базу даних у пакетах «Microsoft Excel Starter 2010» та «Statistica 2010». Отримані дані оброблено на IBM-PC за допомогою програм «Microsoft Excel Starter 2010» та «Statistica 2010». Креслення графіків і таблиць виконано за допомогою програм «Microsoft-Word 7.0», «Microsoft Excel Starter 2010» та «Statistica 2010».

Статистичні характеристики визначались на всіх етапах дослідження в кожній з груп хворих із використанням програм наукової статистики. Вибір параметричних або непараметричних критеріїв визначався характером розподілу досліджуваних ознак (гаусів або не гаусів). Оцінка достовірності відмінностей величин до та після лікування проводилась за параметричним критерієм t (Ст'юдента), критерієм Фішера та непараметричним критерієм W-Уїлкоксона, U критерієм Манна-Уїтні, критерієм Пірсона, критерієм V Крамера, критерієм Йетса χ^2 . В роботі застосовані багатопараметричні статистичні методи – кластерний та факторний аналіз. Наявність кореляцій між отриманими показниками визначалась за непараметричним критерієм r_s Спірмена.

Результати досліджень та їх обговорення. У досліджених дітей максимальні значення показників оцінки клінічної ситуації, рекомендованих Міжнародним узгоджувальним документом, були статистично недостовірно ($p > 0,05$) більші порівняно із хворими на ССЗВ. У дітей із тяжким сепсисом збільшена частота виявлення дисфункції органів і систем. Проте різниця абсолютних значень показників та частоти їх відхилень від норми при сепсисі та ССЗВ відрізнялися статистично недостовірно ($p > 0,05$), досліджені прямі біохімічні ознаки сепсису та СПОН реагували значно раніше традиційних показників дисфункції органів та систем.

С-РП – гострофазний протеїн, який під дією IL-6 синтезується в печінці. У дітей із сепсисом максимальний рівень С-РП складав $46,89 \pm 1,5$ мг/л, що було в 1,5 рази більше показника $31,08 \pm 2,1$ мг/л ($p < 0,05$) у хворих з ССЗВ (табл. 2). Отримані дані дозволили розрахувати діагностичну цінність С-РП: підвищення рівню С-РП понад норми із чутливістю 78,7 % і специфічністю 57,4 % дозволяє диференціювати сепсис та ССЗВ небактеріального генезу.

Результат концентрації С-реактивного протеїну та прокальцитоніну у дітей із сепсисом та синдромом системної запальної відповіді і чутливість та специфічність маркеру для встановлення діагнозу сепсис

Група	Показник		Чутливість та специфічність
	С-РП (мг/л)	ПКТ (нг/мл)	
ССЗВ, n=54	31,08	46,89	Чутливість = 78,7 % Специфічність = 57,4 %
Сепсис, n=92	6,89	13,49	Чутливість = 79,4 % Специфічність = 55,5 %

Максимальна концентрація С-РП у дітей хворих на сепсис в середньому була на 15,8 мг/л вище отриманого значення у пацієнтів з ССЗВ. Це дозволяє збільшити специфічність маркеру для визначення діагнозу: «сепсис» у дітей. Діагностичне значення маркеру для диференційної діагностики сепсису можна підвищити прийняттям відносного діагностичного рівня 46,9 мг/л. При такій концентрації в крові специфічність маркеру при сепсисі зростає до 66,4 %.

Відповідно до Міжнародних критеріїв до категорії «тяжкий сепсис» у дітей відносяться хворі на сепсис із дисфункцією органів і систем. У досліджених пацієнтів із тяжким перебігом захворювання середня максимальна концентрація С-РП становила $58,33 \pm 1,3$ мг/л, що було на 17,3 мг/л більше, ніж у хворих із сепсисом ($p < 0,05$). Відповідна чутливість та специфічність збільшення рівня С-РП для диференційної діагностики сепсису з дисфункцією органів становить: чутливість – 42,3 %, специфічність – 57,6 %. Таким чином, збільшення концентрації С-РП понад 58,3 мг/л із визначеною чутливістю і специфічністю свідчить про тяжкий перебіг захворювання. При цьому в динаміці він реагує раніше традиційних клінічних і інструментальних ознак, відносно легкий у реєстрації та дешевий.

Прокальцитонін є прогормоном кальцитоніну. Відповідно прокальцитонін у дітей із сепсисом в середньому становив $13,49 \pm 1,5$ нг/мл, ССЗВ – $6,89 \pm 2,1$ нг/мл ($p < 0,05$) (табл. 2). Підвищення концентрації прокальцитоніну в крові із чутливістю 17,1 % і специфічністю 82,8 % свідчить на користь сепсису. Припустив варіант відносної норми маркеру 13,5 нг/мл, специфічність прокальцитоніну для диференційної діагностики сепсису від ССЗВ можна підвищити до 82,8 % за рахунок зменшення чутливості до 17,1 %.

Середня максимальна концентрація прокальцитоніну у пацієнтів з тяжким сепсисом склала $12,81 \pm 0,3$ нг/мл, сепсисом – $10,88 \pm 0,4$ нг/мл ($p > 0,05$). Цьому відповідала незадовільна для клінічної практики діагностична цінність: чутливість – 23,9 %, специфічність – 76 %.

Таким чином, прокальцитонін можна застосовувати для диференційної діагностики сепсису і ССЗВ, проте показник в абсолютному значенні мало-ефективний для визначення ускладненого перебігу захворювання. В той же час, діагностична цінність підвищення рівня прокальцитоніну не принципово відрізняється для діагностики сепсису від діагностичного значення С-РП (табл. 2). За умов госпіталізації до відділення інтенсивної терапії найбільш складних дітей

принципову різницю між показниками зафіксувати складно. Це припускає можливість використання саме С-РП як більш дешевого біомаркеру, як скрінінгового.

Проте, для визначення ускладненого перебігу сепсису значення має не абсолютний рівень прокальцитоніну, а відсутність його зменшення протягом інтенсивної терапії. Це доводять результати дослідження прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії. Під нею вважали корекцію призначення антибіотиків залежно від концентрації прокальцитоніну у динаміці. Основними елементами прокальцитонін-орієнтованої терапії були: 1) визначення початкової концентрації медіатору; 2) призначення емпіричної та етіотропної антибактеріальної терапії за загальноприйнятими правилами; 3) визначення концентрації прокальцитоніну у динаміці через добу; 4) корекція антибактеріальної терапії при стабільній і підвищеній концентрації медіатору, або продовження вихідної терапії за умов зниження його рівня на 20 % і більше; 5) у разі зміни антибактеріальної терапії – повтор кроків 3 та 4, 6. При позитивній динаміці прокальцитонінемії продовження антибактеріальної терапії та подальше її припинення за загальноприйнятими критеріями з або без підтверджуючої правомірності такого кроку визначенням рівня прокальцитоніну у крові.

Прокальцитонін-орієнтовану антибактеріальну терапію застосовували протягом 2011–2014 рр. практично у всіх хворих на сепсис. Сумарно, таким чином, було проліковано 146 пацієнтів. Для визначення ефективності такого методу контролю ефективності ведення пацієнтів із сепсисом було застосовано дизайн історичного контролю. При цьому в якості контрольної групи були вилучені дані кількість всіх пацієнтів із сепсисом, які отримували допомогу у базовому відділенні протягом 2005–2007 рр. Протягом цього часу інтенсивна терапія вже базувалася на загальноприйнятих у світі принципах, сформульованих Surviving Sepsis Campaign. В розділах, присвячених інтенсивній терапії дітей та новонароджених, принципових змін у варіантах рекомендацій Surviving Sepsis Campaign різних років не було. Летальність при застосуванні прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії склала 21,2 %, що було на 3,8 % менше, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$), і доводить перспективність дослідження рівня біомаркерів при сепсисі.

Прозапальні медіатори накопичуються в організмі одразу після контакту з інфектом. Рівень ІЛ-2 при сепсисі становив $105,2 \pm 1,6$ пг/мл, у дітей з ССЗВ – $69,3 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 3). Також була виражена різниця за рівнем ІЛ-8, який перевищував показник у дітей з ССЗВ в середньому на 96,4 пг/мл ($p < 0,05$). Концентрація ІЛ-6 різнилася між групами менш суттєво: вона склала $23,04 \pm 0,8$ пг/мл у пацієнтів із сепсисом і $20,18 \pm 0,7$ пг/мл – ССЗВ. А рівень TNF α взагалі був більше в 1,5 рази на фоні ССЗВ ($25,2 \pm 0,6$ пг/мл при ССЗВ, $16,6 \pm 0,6$ – сепсисі, $p < 0,05$).

Зростання ІЛ-2, ІЛ-8 та ІЛ-6 є чутливими ознаками для сепсису (93,5 %, 89,5 % і 79,1 % відповідно). У порядку збільшення чутливості їх можна розташувати наступним чином: ІЛ-6 < ІЛ-8 < ІЛ-2. Проте специфічність їх незадовільна, коливається в межах 6,2–20,8 %, у порядку зростання маркери розташовуються так: ІЛ-2 < ІЛ-8 < ІЛ-6.

Концентрація ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF α у дітей із сепсисом та синдромом системної запальної відповіді

Концентрація	Діти із ССЗВ, n=23	Діти із встановленим діагнозом сепсис, n=25	Чутливість та специфічність
ІЛ-2, пг/мл	69,3 \pm 2,1	105,2 \pm 1,6	Чутливість – 93,5 % Специфічність – 6,2 %
ІЛ-6, пг/мл	20,2 \pm 0,7	23,04 \pm 0,8	Чутливість – 79,1 % Специфічність – 20,8 %
ІЛ-8, пг/мл	87,2 \pm 1,7	183,6 \pm 1,8	Чутливість – 89,5 % Специфічність – 10,4 %
TNF α , пг/мл	25,2 \pm 0,6	16,6 \pm 0,6	Чутливість – 37,5 % Специфічність – 62,5 %

Введення відносного рівня норми з метою диференційної діагностики сепсису для ІЛ-2 – 105,2 пг/мл, ІЛ-6 – 23 пг/мл, ІЛ-8 – 183,7 пг/мл супроводжується збільшенням специфічності до 75,0 %, 58,3 %, 83,3 % з одночасним зменшенням чутливості відповідно до 25,0 %, 41,6 %, 16,6 %.

Концентрація ІЛ-2 у хворих з тяжким сепсисом була на 11,6 пг/мл вище, ніж із сепсисом, ІЛ-6 – 10,7 пг/мл, ІЛ-8 – 95,6 пг/мл, TNF α – 32,9 пг/мл ($p > 0,05$). Чутливість та специфічність маркерів у відповідному порядку склали 40 % та 60 % для ІЛ-2; 32 % і 68 % – ІЛ-6; 16 % і 84 % – ІЛ-8; 16 % і 84 % – TNF α .

Вище наведений матеріал свідчить про відносно незадовільну діагностичну цінність досліджених медіаторів запалення для диференційної діагностики ССЗВ, сепсису та його ускладнень. Було зроблено припущення, що значимість можна підвищити за рахунок багатопараметричної обробки показників. Для цього був використаний кластерний аналіз початкової концентрації ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF α . Для розрахунку достовірності різниць між групами застосований непараметричний аналіз Манна-Уїтні.

За допомогою кластерного аналізу виділено чотири групи показників. Серед них найбільш виділялася четверта. Це обумовлюється тим, що до неї розподілилися результати дослідження пацієнтів, серед яких більшість були із сепсисом (83 %), а також тим, що в цій групі була велика кількість померлих (33 %). І ця ж група характеризувалася надто високою концентрацією певних медіаторів запалення, а саме – ІЛ-2 та ІЛ-8. Так, рівень ІЛ-2 перевищував аналогічний показник в другій групі, до якої також розподілилися переважно пацієнти із сепсисом, проте із невеликою кількістю померлих (7,7 %), в 5,4 рази, ІЛ-8 – в 13,5 разів. Таким чином, різке збільшення концентрації ІЛ-2 і ІЛ-8 на початку захворювання у пацієнтів із сепсисом (за досліджень понад 200 та 500 пг/мл відповідно) передбачає можливість летального наслідку у подальшому. І для таких пацієнтів більшою мірою був притаманний «імунопараліч».

Показники гуморального імунітету (IgG, IgA, IgM) суттєвого значення для практики інтенсивної терапії не мають. В той же час первинний та вторинний імунодефіцит може бути однією із причин несприятливого прогнозу у дітей з сепсисом.

З урахуванням того, ставилася задача дослідити клітинний імунітет. Для цього були визначені показники клітинного імунітету у 30 хворих, з них 18 дітей було переведено у профільні відділення лікарні, 12 хворих померло. У померлих вони були залежно від параметра зменшені в 1,5–2,0 рази. Проте статистичного значення така різниця не досягала. Через можливість значення одночасної зміни окремих показників клітинного імунітету для прогнозу розвитку ускладнень для обробки отриманих результатів застосовано багатопараметричні методи – кластерний і факторний аналізи. Середні величини та їх достовірність відхилення у групах, що були визначені кластерним аналізом, подані в таблиці 4. Достовірність відхилень між показниками з урахуванням невеликої кількості досліджень розрахована непараметричним методом Манна-Уїтні.

Таблиця 4

Показники клітинного імунітету в групах, виділених кластерним аналізом, та достовірність відхилень за непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні

Показники	Норма	1 група, n=2	2 група, n=6	3 група, n=14	4 група, n=8	p
Лейкоцити	4,5–9,0	32,8±0,5	23,5±0,56	14,7±1,1	7,6±1,5	p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05
Лімфоцити	2,7–5,4	4,5±0,6	3,1±0,06	3,17±0,08	1,6±0,3	p ₃₋₄ <0,05
В-лімфоцити	0,5–1,5	0,9±0,3	0,8±0,31	1,0±0,2	0,2±0,02	p ₃₋₄ <0,05
Т-лімфоцити	1,9–3,6	3,3±0,7	1,9±0,79	1,8±0,8	1,1±0,2	p ₃₋₄ <0,05
Т-хелпери	1,5–2,8	2,6±0,9	1,32±0,1	1,26±0,1	0,5±0,1	p ₂₋₄ >0,05 p ₃₋₄ <0,05
Т-супресори	0,8–1,2	0,6±0,2	0,5±0,25	0,6±0,09	0,5±0,2	p ₃₋₄ <0,05
Т-NK	0,04–0,4	0,02±0,01	0,04±0,01	0,1±0,01	0,04±0,01	p ₃₋₄ <0,05
Натуральні кілери	0,3–0,7	0,2±0,1	0,2±0,1	0,19±0,09	0,17±0,1	p ₃₋₄ <0,05
Співвідношення CD4/CD8	1,5–1,9	5,1±2,0	2,7±0,04	1,6±0,5	1,2±0,1	p ₃₋₄ <0,05
CD3 HLA DR клітини	0,09–0,3	0,3±0,1	0,08±0,01	0,16±0,1	0,15±0,1	p ₃₋₄ <0,05

До першої виділеної кластерної групи розподілили всього два дослідження, тому у подальшому нею нехтували. Між другою та третьою групою були певні різниці за деякими показниками. Так, ступінь лейкоцитозу в третій групі була менше: кількість лейкоцитів складала 14,7±1,1, тоді як в другій – 23,5±0,56. Кількість Т-NK клітин в обох групах була в межах норми, проте в третій була підвищеною в середньому в 2,5 рази (з 0,04±0,01 в другій до 0,1±0,01 – третій). За співвідношенням CD4/CD8 дослідження в другій групі перевищували нормальний показник й складала 2,7±0,04, тоді як в третій знаходилися в межах норми й дорівнювали 1,6±0,5. Кількість CD3 HLA DR в обох групах була нормальною, одночасно із цим в другій групі в два рази перевищувала відповідний показник в третій. В той же час різниці між показниками другою і третьою виділеною групами за показником Манна-Уїтні виявлено не було. Таким чином, визначені математичним шляхом відхилення трактувалися як «тенденція».

Кількість померлих хворих в другій кластерній групі склала 16,7 %, в третій – 28,6 %. З урахуванням невеликої кількості спостережень в другій кластерній групі, наявності лише тенденції до статистичної значимості показників за критерієм Манна-Уїтні можна припускати, що за умов гіперлейкоцитозу та збільшення співвідношення CD4/CD8 понад норми, летальність серед дітей із сепсисом може зменшуватися.

Серед всіх виділених груп виділялася четверта: до неї розподілилися результати досліджень пацієнтів, 75 % яких померли. Для даної групи характерними були наступні відхилення. По-перше, відсутність лейкоцитозу (кількість лейкоцитів складала $7,6 \pm 1,5$, тоді як в другій групі $23, \% \pm 0,56$, третій – $14,7 \pm 1,1$). По-друге, зменшення кількості, переважно за рахунок редукції В-лімфоцитів (в 1,9 рази порівняно з другою групою, 2,0 – третьою). По-третє, зменшення кількості Т-хелперів (CD4) (на 62,1 % порівняно з другою, 60,3 % – третьою групою).

Таким чином, відсутність лейкоцитозу, в першу чергу внаслідок зменшення кількості В-лімфоцитів на фоні скорочення рівня Т-хелперів, може розглядатися, як предиктор великої ймовірності летального наслідку. Тоді як гіперлейкоцитоз на фоні збільшення співвідношення CD4/CD8 є ознакою можливості сприятливого перебігу сепсису у дитини.

Доповнює змістовний висновок кластерного аналізу інший багатопараметричний статистичний метод обробки результатів – факторний аналіз. Метою його проведення було визначення головних, об'єднуючих інші показники клітинного імунітету факторів, що може спростувати інтерпретацію показників, що досліджуються.

Під час факторного аналізу були виділені три фактори, їх умовно було названо «Т-імунітет», «співвідношення CD4/CD8», «Т-НК клітини». Такий вибір термінології обумовлювався тим, що з першим виділеним фактором корелювали показники клітинного імунітету: Т-супресори, Т-лімфоцити, CD3 HLA DR. Проте суттєвого клінічного значення для визначення прогнозу сепсису та тактики терапії із співставлення результатів кластерного аналізу не визначено.

З другим умовно названим фактором «співвідношення CD4/CD8» корелювали CD4/CD8 (більшою мірою – $r=0,84$; $p<0,05$) та кількість лейкоцитів (меншою мірою – $r=0,73$; $p<0,05$). І це збіглося з результатами кластерного аналізу та його зіставлення з результатами клінічного перебігу захворювання. А саме, до другої, виділеної кластерним аналізом, групи розподілилися результати дослідження пацієнтів із гіперлейкоцитозом і співвідношенням CD4/CD8, що перевищувало норму. І в цій групі була мінімальна частота летального кінця. В той же час до третьої кластерної групи розподілилися результати із відсутністю лейкоцитозу («нормальною» кількістю лейкоцитів) та зменшеним показником CD4/CD8. І для цієї ж групи характерною була максимальна частота летального наслідку (75 % пацієнтів загинуло). Згідно з позицією сучасної імунології співвідношення CD4/CD8 самостійного значення не має (Hotchkiss R.S., 2001). Виходячи із отриманих даних, такий висновок може бути вірним для встановлення діагнозу первинного імунодефіциту. У хворих із сепсисом, яким надається інтенсивна терапія, інтерпретація може набувати іншого значення. Зменшення CD4/CD8 може бути

обумовлено зниженням кількості CD4 або підвищенням CD8. В четвертій кластерній групі є зменшення кількості Т-хелперів (CD4) (на 62,1 % порівняно з другою, 60,3 % – третьою групою). Таким чином, зменшення показника CD4/CD8 доведено обумовленням редукції CD4. Т-хелпери – не однорідна група клітин, що регулює адаптивну імунну відповідь. Висновок щодо зменшення їх кількості, яке супроводжувалося підвищенням частоти летального результату захворювання, є причиною або наслідком патологічних процесів, виходячи із проведених досліджень, зробити не можливо. Зафіксовану закономірність, ймовірно, необхідно прийняти як факт: зменшення співвідношення CD4/CD8 менше за норму корелює із тяжким сепсисом та є предиктором високої ймовірності летального кінця, якщо за іншими (клінічними, інструментальними, лабораторними) ознаками не відбувається санація септичного процесу. І це корелює із сумарною кількістю лейкоцитів.

Третій фактор умовно названий «Т-НК клітини», кількість таких клітин корелювала з визначеним фактором. Це, Т-лімфоцити, які потрапили в периферичний кровообіг, але ще не мали контакту з антигеном. В той же час кількість Т-НК клітин, що змінювалась у досліджених пацієнтів мала закономірність із клінічним перебігом захворювання.

Лейкоцитоз із нормальною кількістю В- та Т-лімфоцитів є ознакою сприятливого перебігу захворювання, особливо у разі перевищення співвідношення CD4/CD8 нормального значення 1,9 одиниць. Відсутність лейкоцитозу на фоні зменшення кількості В-лімфоцитів нижче $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ із супутнім прогресуючим скороченням Т-хелперів, орієнтовно менше за $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, і співвідношення CD4/CD8 нижче 1,5, є ознакою відсутності адекватної відповіді адаптивного імунітету та ймовірності несприятливого перебігу сепсису. І це окреслює перелік параметрів клітинного імунітету для моніторингу стану дитини: кількість лейкоцитів, кількість В-лімфоцитів, Т-хелперів, співвідношення CD4/CD8.

Специфічним препаратом, що може застосовуватися для корекції імунної відповіді пацієнтів у критичному стані, є внутрішньовенний імуноглобулін. Проте результати такого кроку суперечливі. Тому показники клітинного імунітету дослідили із застосуванням імуноглобуліну під час інтенсивної терапії дітей із сепсисом у критичному стані. Препарат вводили внутрішньовенно в замісній сумарній дозі 0,4–1,0 г/кг протягом однієї-двох діб у 69 пацієнтів. Отримані клінічні дані порівняли з даними 105 аналогічних хворих. Застосування імуноглобулінів для внутрішньовенного введення не супроводжувалося достовірними відхиленнями показників клітинного імунітету. Згідно з результатами за даними аналізу чотирьохпольної таблиці вплив застосування даної групи препаратів не може бути визнаним значимим для сприятливого перебігу сепсису та септичного шоку у дітей. Внутрішньовенне введення імуноглобулінів супроводжувалося тенденцією ($p > 0,05$) до редукції летального кінця на 9,1 %, в групі застосування імуноглобуліну загинуло 18 з 69 хворих ($26,0 \pm 1,5$ %), в контрольній – 37 з 105 ($37,0 \pm 1,6$ %). Відсутність статистичної закономірності передбачає, що в першу чергу зусилля й фінансові затрати під час інтенсивної терапії сепсису повинні бути сконцентровані на підходах із доведеною ефективністю і тільки у разі подальшого погіршення стану пацієнта за умов існування можливості – до внутрішньовенного введення імуноглобуліну,

приймаючи до уваги велику вартість терапії й відсутність статистичної достовірності впливу на летальний наслідок захворювання.

Кальцій-зв'язуючий протеїн S-100 є протеїном, що приймає участь у регуляції клітинних функцій, накопичується в гліальних клітинах нервової системи. Проте можливість реєстрації рівня протеїну S-100 для діагностики сепсису та його ускладнень не досліджувалась. Це обумовлювало інтерес до цього біомаркери з точки зору його ефективності для диференційної діагностики сепсису та його ускладнень.

Концентрація протеїну S-100 у дітей із сепсисом в середньому становила $0,55 \pm 0,01$ мкг/л, ССЗВ – $0,25 \pm 0,01$ мкг/л ($p < 0,05$). Цьому відповідала недостатня діагностична сила показника через задовільну чутливість (82,8 %) і незадовільну – специфічність (17,1 %). Введення "відносної норми" протеїну S-100 $0,55$ мкг/л дозволяє збільшити специфічність тесту до 80 % за рахунок значної втрати чутливості до 20 %. При тяжкому сепсисі спостерігається подальше зростання рівня протеїну до $0,9 \pm 0,01$ мкг/л ($p > 0,05$). Проте діагностична цінність даного показника також незначна і характеризується достатньо великою специфічністю (80 %) і низькою чутливістю (20 %). Наукову новизну отриманих даних підкреслює той факт, що в доступній літературі дані про застосування протеїну S-100 для інтенсивної терапії сепсису в цілому, і у дітей зокрема, відсутні. В той же час, зареєстроване збільшення рівня протеїну при зростанні ступеня тяжкості стану дитини підкреслює паралельне прогресування порушень нервової системи і є біохімічним підтвердженням розвитку у дітей септичної енцефалопатії.

Таким чином, розширення пакету лабораторного обстеження дітей із сепсисом і ССЗВ за рахунок включення в нього С-РП, прокальцитоніну, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , показників клітинного імунітету збільшує діагностичну можливість визначення сепсису і тяжкого сепсису, для якого характерна дисфункція органів і систем. При цьому в якості скрінінгового тесту можна застосовувати найбільш дешевий варіант – кількісний показник С-РП. З метою оцінки ефективності призначеної антибактеріальної терапії обґрунтовано використовувати прокальцитонін-орієнтований протокол. Для деталізації варіанту перебігу сепсису та прогнозування ймовірності летального кінця доцільно визначити рівень IL-2 та IL-8, а з метою виділення пацієнтів із імунопаралічем – показники клітинного імунітету: кількість В-лімфоцитів, Т-хелперів, співвідношення CD4/CD8. При цьому, лише за рахунок застосування прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії на фоні науково обґрунтованої інтенсивної терапії сепсису можна зменшити летальність на 3,8 %.

ВИСНОВКИ

У дисертації на підставі комплексних досліджень зроблено теоретичне узагальнення та наведено практичне вирішення актуальної задачі в галузі медицини – вдосконалення інтенсивної терапії та підвищення її ефективності під час надання допомоги дітям із сепсисом. Вони базуються на розширенні традиційної практики дослідження пацієнтів із сепсисом за рахунок втілення кількісного визначення С-реактивного протеїну (С-РП), прокальцитоніну, прозапальних медіаторів, показників

клітинного імунітету, протеїну S-100 та використання науково обґрунтованих реперних позицій прийняття рішення, що дозволяє раніше виявити тяжкий сепсис і прийняти відповідне терапевтичне рішення.

1. У дітей із сепсисом максимальні значення показників оцінки клінічної ситуації, рекомендованих Міжнародним узгоджувальним документом, статистично недостовірно ($p > 0,05$) більші порівняно із хворими на синдром системної запальної відповіді (ССЗВ). У дітей із тяжким сепсисом збільшена частота виявлення дисфункції органів і систем. Проте дисфункція органів і систем можлива при ССЗВ. Це, а також потреба у більш динамічних відповідно до перебігу сепсису показників, вимагає пошуку та адаптації для інтенсивної терапії в педіатрії інших маркерів септичного процесу.

2. Концентрація С-РП у дітей із сепсисом в середньому складає $46,89 \pm 1,5$ мг/л, ССЗВ – $31,08 \pm 2,1$ мг/л ($p < 0,05$). Чутливість та специфічність збільшення рівня С-РП для встановлення діагнозу сепсису у дітей складає відповідно 78,7 % і 57,4 %. Визнання «діагностичної норми» С-РП 45 мг/л дозволяє підвищити специфічність визначення сепсису до 66,4 % за рахунок зменшення чутливості. Діагностична цінність С-РП, для визначення тяжкого сепсису з формуванням дисфункції органів і систем, незадовільна: для таких хворих характерний показник 58 мг/л із чутливістю 42,3 %, специфічністю 57,6 %, що статистично не відрізнялись від значень ССЗВ та сепсису.

3. Для дітей із сепсисом характерна концентрація прокальцитоніну в крові $13,49 \pm 1,5$ нг/мл, тоді як ССЗВ – $6,89 \pm 2,1$ нг/мл ($p < 0,05$). Діагностична цінність підвищення рівня прокальцитоніну для встановлення діагнозу сепсису не суттєво відрізняється від С-РП: чутливість становить 79,4 %, специфічність – 55,5 %. Збільшення «відносної норми» прокальцитоніну до 13 нг/мл дозволяє підвищити специфічність діагностики сепсису до 82,8 % за рахунок зменшення чутливості до 17,1 %. Визначення абсолютного значення прокальцитоніну неефективне для діагностики тяжкого перебігу сепсису: для таких пацієнтів характерним є рівень 12,8 нг/мл із чутливістю 23,9 % і специфічністю 76 %. Для визначення ускладненого перебігу сепсису і, навпаки, позитивної динаміки захворювання необхідно використання запропонованого алгоритму прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії, який базується на визначенні рівня прокальцитоніну у часі.

4. Діагностична цінність визначення прозапальних медіаторів – інтерлейкіну-2 (IL-2), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8), фактору некрозу пухлини (TNF α) для диференціальної діагностики сепсису і ССЗВ недостатня. Збільшення IL-2 понад 105 і IL-8 – 180 пг/мл характерне для пацієнтів із тяжким сепсисом, а одночасне перевищення рівня 200 і 500 пг/мл відповідно передбачає виникнення СПОН з подальшим летальним наслідком. Бурхливе зростання медіаторів запалення, ймовірно, призводить до виникнення імунопараліча.

5. Для моніторингу стану дитини із сепсисом необхідні певні показники клітинного імунітету: кількість лейкоцитів, кількість В-лімфоцитів, Т-хелперів, співвідношення CD4/CD8. Лейкоцитоз із нормальною кількістю В- та Т-лімфоцитів є ознакою більш сприятливого перебігу захворювання, особливо у разі перевищення співвідношення CD4/CD8 нормального значення 1,9 одиниць. Відсутність лейкоцитозу на

фоні зменшення кількості В-лімфоцитів нижче $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ із супутньою прогресуючим скороченням Т-хелперів орієнтовно менше за $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ і співвідношення CD4/CD8 нижче 1,5 є ознакою відсутності адекватної відповіді адаптивного імунітету та ймовірності несприятливого перебігу сепсису.

6. Застосування препаратів імуноглобулінів для внутрішньовенного введення у дітей із сепсисом суттєво не впливає на показники клітинного імунітету і летальний наслідок захворювання. Проте такий терапевтичний крок супроводжується тенденцією ($p > 0,05$) до зменшення летального наслідку на 9,3 %.

7. Діагностична цінність протеїну S-100 у дітей з сепсисом недостатня. Концентрація біомаркери при сепсисі у порівнянні із ССЗВ в середньому підвищується з $0,25 \pm 0,01$ мкг/л до $0,55 \pm 0,01$ мкг/л ($p > 0,05$), цьому відповідає чутливість 82,8 %, специфічність 17,1 %. При ТС рівень протеїну збільшується надалі до $0,9 \pm 0,01$ мкг/л ($p > 0,05$). В той же час зареєстроване збільшення рівня протеїну S-100 при зростанні ступеня тяжкості стану дитини підкреслює паралельне прогресування порушень нервової системи і є біохімічним підтвердженням розвитку у дітей септичної енцефалопатії.

8. Для деталізації варіанту перебігу сепсису та прогнозування ймовірності летального наслідку доцільно визначити рівень IL-2 та IL-8, а з метою виділення пацієнтів із імунопаралічем – показники клітинного імунітету: кількість В-лімфоцитів, Т-хелперів, співвідношення CD4/CD8, пацієнтів із ризиком виникнення енцефалопатії – протеїну S-100. При цьому, лише за рахунок застосування прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії на фоні науково обґрунтованої інтенсивної терапії сепсису можна зменшити летальність на 3,8 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Доведено, що при використанні клінічних та лабораторних ознак, запропонованих Міжнародною узгоджувальною комісією у дітей із ССЗВ, сепсисом та ТС, запізнюється в часі, що збільшує прогресування запального процесу і подальшому розвитку дисфункції органів і систем. Це, потребує використання інших маркерів септичного процесу.

2. Для диференційної діагностики слід орієнтуватися на значення С-РП у дітей із сепсисом 47 мг/л, а з ССЗВ – 31 мг/л.

3. Концентрація прокальцитоніну у дітей із сепсисом становить 13,49 нг/мл, тоді як ССЗВ – 6,89 нг/мл. Діагностична цінність підвищення рівня прокальцитоніну для встановлення діагнозу сепсис не суттєво відрізняється від С-РП: чутливість і специфічність майже ідентична. Але прокальцитонін більш довше знаходиться в крові пацієнта, а ніж С-РП. Проте С-РП більш доступніший і простіший в використанні.

4. При моніторингу стану дитини із сепсисом необхідні певні показники клітинного імунітету: кількість лейкоцитів, кількість В-лімфоцитів, Т-хелперів, співвідношення CD4/CD8, це дає вчасно визначити наявність імунної поломки і вчасно змінити курс інтенсивної терапії.

5. Потрібно продовжувати роботу з застосування імуноглобулінів для внутрішньовенного введення у дітей із сепсисом так як, використання супроводжується тенденцією до зменшення летального наслідку на 9,3 %.

6. Визначена діагностична цінність протеїну S-100 при прогресуванні порушень нервової системи є біохімічним підтвердженням розвитку у дітей септичної енцефалопатії.

7. Використання алгоритму прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії у дітей із сепсисом приводить до зменшення летальності на 3,8 %.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ячник І. М. С-реактивний протеїн для диференційної діагностики сепсису та синдрому системної запальної відповіді / І. М. Ячник // Галицький лікарський вісник. – Івано-Франківськ, 2015. – Т. 22, № 4 (ч. 1). – С. 99–101.

2. Ячник І. М. Прокальцитонін для діагностики сепсису та його ускладнень у дітей / І. М. Ячник // Галицький лікарський вісник. – Івано-Франківськ, 2015. – Т. 22, № 4 (ч. 2). – С. 86–88.

3. Ячник І. М. Діагностична цінність С-реактивного протеїну у диференційній діагностиці сепсису та синдрому системної запальної відповіді / І. М. Ячник // Клінічна хірургія. – 2015. – № 9 (877). – С. 33–35.

4. Ячник І. М. Застосування прокальцитонінового тесту в дітей із сепсисом / І. М. Ячник // Хірургія дитячого віку. – 2015. – № 1–2 (46–47). – С. 72–75.

5. Ячник І. М. Діагностична роль біохімічного маркера прокальцитоніну для діагностики сепсису та його ускладнень у дітей / І. М. Ячник // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – К., 2015. – Вип. 44 (2). – С. 417–428.

6. Ячник І. М. Багатопараметричний аналіз показників клітинного імунітету / І. М. Ячник, А. В. Біляєв, Л. Д. Танцюра // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2015. – № 4. – С. 48–57. *(Здобувачем особисто зібраний клінічний матеріал, виконана статистична обробка отриманих результатів, написано розділи «Вступ», «Матеріали та методи», «Результати та їх обговорення»).*

7. Ячник І. М. Прокальцитоніновий тест для ранньої діагностики сепсису і його ускладнень у дітей / І. М. Ячник // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2015. – Вип. 24 (6) (ч. 2). – С. 190–195.

8. Внутрішньовенне введення імуноглобулінів у дітей при сепсисі / Ячник І. М., Карпенко Н. П., Антюхін С. В., Клубук І. М., Триліська Т. В., Мельник В. А. // Клінічна хірургія. – 2016. – № 1. – С. 58–60. *(Здобувачем особисто зібраний клінічний матеріал, виконана статистична обробка отриманих результатів, написані розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки»).*

9. Роль прокальцитонінового теста в діагностиці органної недостатності у дітей з септичними ускладненнями / Белебезьєв Г. І., Дмитрієва М. Б., Карпенко Н. П., Триліська Т. В., Мельник В. А., Ячник І. М. // Матеріали ХІХ наукової конференції студентів та молодих вчених. – К., 2012. – С. 137. *(Здобувачем особисто зібраний клінічний матеріал, виконана статистична обробка отриманих результатів, написані розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки»).*

10. Прокальцитоніновий тест в діагностиці органної недостатності у дітей с септичними ускладненнями / Белебезьєв Г. И., Дмитриева М. Б., Ячник И. Н., Трилисская Т. В., Мельник В. А. // Восьмая ежегодная Московская конф. «Гнойно-

септические заболевания у детей» : тез. док. – М., 2012. – С. 68. (*Здобувачем особисто зібраний клінічний матеріал, виконана статистична обробка отриманих результатів, написані розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки»*).

11. Роль білка S 100 в діагностиці неврологічного стану у дітей / Белебезьєв Г. І., Дмитрієва М. Б., Карпенко Н. П., Триліська Т. В., Мельник В. А., Ячник І. М. // Четвертий британсько-укр. симп. «Анестезіологія та інтенсивна терапія» : тези доповід. – К., 2012. – С. 5. (*Здобувачем особисто зібраний клінічний матеріал, виконана статистична обробка отриманих результатів, написані розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки»*).

12. Ячник І. М. Предикторна роль прокальцитонінового тесту / І. М. Ячник // Міжнар. наук. конф. студ. та молодих вчених «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» : тези доп. – Одеса, 2012. – С. 210.

13. Ячник І. М. Застосування прокальцитонінового теста в діагностиці органної недостатності у дітей з септичними ускладненнями / І. М. Ячник // Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання медицини невідкладних станів». – Вінниця, 2013. – С. 161–163.

14. Ячник І. М. Застосування прокальцитонінового тесту в діагностиці органної недостатності у дітей з септичними ускладненнями / І. М. Ячник // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 2 (д) – С. 620–621.

АНОТАЦІЯ

Ячник І. М. Рання діагностика органної недостатності у дітей з септичними ускладненнями. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидат медичних наук за фахом 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2016.

Дисертація присвячена актуальній задачі – ранній діагностиці органної недостатності на тлі септичних станів у дітей. На підставі аналізу результатів обстеження та інтенсивної терапії 264 дітей з синдромом системної запальної відповіді та сепсисом, було встановлено теоретичне узагальнення та практичне вирішення вдосконалення інтенсивної терапії та підвищення її ефективності у цих дітей. Розширено традиційну практику дослідження пацієнтів із сепсисом за рахунок втілення кількісного визначення С-реактивного протеїну (С-РП), прокальцитоніну, прозапальних медіаторів, показників клітинного імунітету, протеїну S-100 та використання науково обґрунтованих реперних позицій прийняття рішення, що дозволяє раніше виявити тяжкий перебіг сепсису і прийняти відповідне терапевтичне рішення.

На підставі отриманих даних розроблено критерії прогнозування та діагностики органних розладів за допомогою визначення розширеного пакету лабораторного обстеження дітей із сепсисом і ССЗВ за рахунок включення в нього С-РП, прокальцитоніну, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF α , показників клітинного імунітету, протеїну S-100. Це збільшує діагностичну можливість визначення сепсису і тяжкого сепсису, для якого характерна дисфункція органів і систем. В якості інформативності, швидкості та доступності можна застосовувати кількісний показник С-РП. Для

ефективності призначеної антибактеріальної терапії обґрунтовано використання прокальцитонін-орієнтованого протоколу. Для перебігу сепсису та прогнозування летальності доцільно визначати рівень ІЛ-2 та ІЛ-8. З метою виділення пацієнтів з імунопаралічем ефективні показники клітинного імунітету: кількість В-лімфоцитів, Т-хелперів, співвідношення CD4/CD8 та, традиційно, кількість лейкоцитів. Визначення протеїну S-100 у пацієнтів із ризиком виникнення енцефалопатії. При цьому, лише за рахунок застосування прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії на фоні науково обґрунтованої інтенсивної терапії сепсису можна зменшити летальність на 3,8 %.

Ключові слова: сепсис, прозапальні медіатори, рання діагностика, інтенсивна терапія.

АННОТАЦІЯ

Ячник І. Н. Ранняя диагностика органной недостаточности у детей с септическими осложнениями. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.30 – анестезиология и интенсивная терапия. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2016.

Диссертация посвящена актуальной задаче ранней диагностике органной недостаточности на фоне септических состояний у детей. На основании анализа результатов обследования и интенсивной терапии 264 детей с синдромом системного воспалительного ответа и сепсисом, было установлено теоретическое обобщение и практическое решение совершенствования интенсивной терапии и повышение ее эффективности у этих детей. Расширено традиционную практику диагностики пациентов с сепсисом за счет внедрения количественного определения С-реактивного протеина (С-РП), прокальцитонина, провоспалительных медиаторов, показателей клеточного иммунитета, белка S-100 и использование научно обоснованных реперных позиций принятия решения, что позволяет раньше обнаружить тяжелое течение сепсиса и принять соответствующее терапевтическое решение.

На основании полученных данных разработаны критерии прогнозирования и диагностики органных расстройств с помощью определения расширенного пакета лабораторного обследования детей с сепсисом и ССВО за счет включения в него С-РБ, прокальцитонина, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF α , показателей клеточного иммунитета, белка S-100. Это увеличивает диагностическую возможность определения сепсиса и тяжелого сепсиса, для которого характерна дисфункция органов и систем. В качестве информативности, скорости и доступности можно применять – количественный показатель С-РБ. Для эффективности назначенной антибактериальной терапии обоснованно использовать прокальцитонин-ориентированный протокол. Для течения сепсиса и прогнозирования летальности целесообразно определять уровень ІЛ-2 и ІЛ-8. С целью выделения пациентов с иммунопаралічем ефективні показателі клітинного імунітету: кількість В-лімфоцитів, Т-хелперів, співвідношення CD4/CD8 і традиційно кількість лейкоцитів. Визначення білка

S-100 у пациентов с риском возникновения энцефалопатии. При этом, только за счет применения прокальцитонин-ориентированной антибактериальной терапии на фоне научно обоснованной интенсивной терапии сепсиса можно уменьшить летальность на 3,8 %.

Ключевые слова: сепсис, провоспалительные медиаторы, ранняя диагностика, интенсивная терапия.

SUMMARY

Yachnyk I. M. Early diagnosis of organ failure in children with septic complications. – The manuscript.

The dissertation for degree of candidate of medical sciences, speciality 14.01.30 – anesthesiology and intensive care. – Shupyk National Medical Academy for Post-Graduate Education, Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2016.

The dissertation is devoted to the tasks of early diagnosis of organ failure on the background of septic conditions in children. Based on the analysis of the survey and 264 of intensive therapy of children with systemic inflammatory response syndrome and sepsis, it was found theoretical generalization and practical solution to the improvement of intensive therapy and its effectiveness these children. Expanded the traditional practice of study patients with sepsis seth for the introduction of quantitative determination of C-reactive protein (C-RP), procalcitonin, proinflammatory mediators, indices of cellular immunity, protein S-100 and the use of scientifically based reference positions of decision making, that allows us to detect a severe course of sepsis and take appropriate therapeutic decision.

On the basis of the obtained data has developed criteria for the prediction and diagnostic organic disorders using the definition of the extended package of laboratory examination of children with sepsis and SIRS for the inclusion of C-RP, procalcitonin, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , indicators of cellular immunity, protein S-100. This increases the diagnostic capability of definition of sepsis and severe sepsis, which is characterized by the dysfunction of organs and systems. As information content, speed and availability you can apply is a quantitative indicator of C-RP. For effectiveness of prescribed antibiotic therapy justified the use of procalcitonin-based Protocol. For the course of sepsis and predict mortality is useful to define the level of IL-2 and IL-8. In order to isolate patients with immunoparalysis effective indicators of cellular immunity: the number of B-lymphocytes, T-helper cells, the ratio CD4/CD8 and traditionally the number of leukocytes. Detection of protein S-100 in patients at risk of encephalopathy. Thus, only through the use of procalcitonin-based antibiotic therapy on the background of scientifically based intensive therapy of sepsis can reduce mortality of 3,8 %.

Key words: sepsis, proinflammatory mediators, early diagnosis, intensive care.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- СПОН – синдром поліорганної недостатності
- С-РП – С-реактивний протеїн
- ССЗВ – синдром системної запальної відповіді
- СШ – септичний шок

ТС	– тяжкий сепсис
CaO ₂	– вміст кисню в артеріальній крові
Cl ⁻	– хлориди
CO ₂	– вуглекислий газ
HCO ₃ ⁻	– гідрокарбонат
iCa ⁺⁺	– іонізований кальцій
FiO ₂	– фракція кисню, що вдихається
IL-2	– інтерлейлін-2
IL-6	– інтерлейкін-6
IL-8	– інтерлейкін-8
paO ₂	– парціальний тиск кисню в артеріальній крові
pCO ₂	– парціальний тиск вуглекислого газу
pO ₂	– парціальний тиск кисню
PvO ₂	– парціальний тиск кисню в центральній венозній крові
pH	– зворотній десятинний логарифм концентрації іонів водню
SOFA	– шкала поліорганної недостатності
SpO ₂	– насичення крові киснем (пульсоксиметричне)
SCCM	– суспільство реаніматологів
TNFα	– тумор некротичний фактор альфа