

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ**

Кафедра фізіології людини і тварин

На правах рукопису

РАДИХОВСЬКИЙ АНДРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ З ОПІКОВОЮ ХВОРОБОЮ**

Спеціальність: 091 «Біологія та біохімія»

Освітньо-професійна програма «Лабораторна діагностика»

Робота на здобуття освітнього рівня «Магістр»

Науковий керівник

КОЗАЧУК НАТАЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

доктор біологічних наук, професор

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

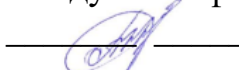
Протокол № 4

Засідання кафедри фізіології

людини і тварин

від 12 грудня 2025 року

Завідувач кафедри

 доц. Т. Качинська

ЛУЦЬК-2025

Анотація

У даній роботі було проведено комплексне дослідження біохімічних та гематологічних показників крові у пацієнтів з опіками різного ступеня важкості. Методологічно дослідження охоплювало аналіз загального аналізу крові (ЗАК), біохімічних параметрів (рівень глюкози, лактату, креатиніну, сечовини, ферментів печінки, загального білка тощо), а також маркерів запальної відповіді (CRP, прокальцитоніну, інтерлейкінів) та оксидативного стресу (МДА, SOD, GSH).

Дослідження проводилося на трьох групах: контрольна група (без опіків), пацієнти з опіками I ступеня та пацієнти з опіками II ступеня.

В ході експерименту було показано, що у пацієнтів з опіками I та II ступеня спостерігається закономірне зниження еритроцитів, гемоглобіну й гематокриту, що відповідає феномену «анемії термічної травми» на стадії переважання гемодилуції та плазмовтрати. Зі зростанням ступеня опікової травми формується виражений лейкоцитоз із нейтрофіліозом та лімфопенією, що свідчить про системну запальну відповідь і підвищений ризик септичних ускладнень. Одночасно посилюються гіперглікемія, гіперлактатемія, гіпопротеїнемія, підвищення креатиніну та трансаміназ, що вказує на стрес-індуковану інсулінорезистентність, тканинну гіпоксію та ризик гострого ураження нирок і печінки. Підвищення CRP, прокальцитоніну, IL-6, TNF- α та IL-10 при II ступені опіків свідчить про інтенсивний «цитокіновий шторм» і змішану імунну відповідь, що підвищує ризик поліорганної дисфункції. Нарешті, зростання рівня МДА та зниження антиоксидантних ферментів вказує на виражений оксидативний стрес, що підкреслює важливість антиоксидантної терапії як потенційного напрямку корекції опікової хвороби.

Ключові слова: опікова хвороба, біохімічні показники, гематологічні зміни, запальна реакція, оксидативний стрес.

Annotation

In this work, a comprehensive study was conducted on the biochemical and hematological blood parameters in patients with burns of varying degrees of severity. Methodologically, the study included an analysis of the complete blood count (CBC), biochemical parameters (such as glucose, lactate, creatinine, urea, liver enzymes, total protein, and others), as well as markers of inflammatory response (CRP, procalcitonin, interleukins) and oxidative stress (MDA, SOD, GSH).

The study was conducted on three groups: a control group (without burns), patients with first-degree burns, and patients with second-degree burns. During the experiment, it was shown that patients with first- and second-degree burns experienced a consistent decrease in erythrocytes, hemoglobin, and hematocrit, corresponding to the phenomenon of “thermal injury anemia” at the stage where hemodilution and plasma loss predominate over initial hemoconcentration. As the degree of burn severity increased, there was a pronounced leukocytosis with neutrophilia and lymphopenia, indicating a systemic inflammatory response and an increased risk of septic complications.

Simultaneously, there was an increase in hyperglycemia, hyperlactatemia, hypoproteinemia, elevated creatinine and transaminases, indicating stress-induced insulin resistance, tissue hypoxia, and the risk of acute kidney and liver injury. The elevation of CRP, procalcitonin, IL-6, TNF- α , and IL-10 in second-degree burns indicates an intense “cytokine storm” and a mixed immune response, increasing the risk of multiple organ dysfunction. Finally, the rise in MDA levels and the decrease in antioxidant enzymes highlight significant oxidative stress, underlining the potential role of antioxidant therapy as an adjunctive approach to burn treatment.

Keywords: burn injury, biochemical parameters, hematological changes, inflammatory response, oxidative stress.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	10
1.1. Поширеність та структура опікової травми	10
1.2. Особливості класифікації опіків.....	12
1.3. Поняття «опікова хвороба»: фази шоку, токсемії, септикотоксемії, реконвалесценції.....	14
1.4. Основні клінічні ускладнення опіків: шок, інфекційні ускладнення, мультиорганна недостатність	16
1.5. Загальні патофізіологічні механізми системної відповіді на опік	18
РОЗДІЛ 2 КОНТИНГЕНТ І МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ	27
2.1. Характеристика контингенту досліджуваних	27
2.2. Методика забору біоматеріалу	28
2.3. Методи лабораторного дослідження	29
2.4. Методи статистичної обробки даних	30
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	31
3.1. Особливості показників загального аналізу крові осіб з опіками різного ступеня	31
3.2. Особливості біохімічних змін показників крові осіб з опіками різного ступеня	36
3.3 Особливості розвитку запальної реакції та цитокінового дисбалансу при опіках.....	42
3.4. Показники розвитку оксидативного стресу при опіках	47
ВИСНОВКИ	54
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	56

ВСТУП

Актуальність дослідження. Опікова травма залишається однією з провідних причин травматичної захворюваності й смертності у світі, формуючи значний медико-соціальний та економічний тягар. За даними ВООЗ, щороку від опіків помирають сотні тисяч людей, причому реальна кількість постраждалих значно вища, оскільки легкі та середнього ступеня опіки часто не потрапляють до офіційної статистики [36, 94]. У країнах із низьким та середнім рівнем доходу опіки є однією з найчастіших причин травматичної інвалідизації працездатного населення та дітей, тоді як у розвинених державах, попри прогрес інтенсивної терапії, вони залишаються серйозною проблемою для системи охорони здоров'я [19, 77]. На тлі бойових дій і техногенних катастроф додатково зростає частота воєнних опіків, які відзначаються тяжчим комбінованим перебігом та вищою летальністю [18, 55].

Сучасні уявлення про опікову хворобу виходять далеко за межі локального ураження шкіри. Велика за площею та/або глибиною опікова поверхня запускає каскад системних патофізіологічних реакцій – від опікового шоку та масивної плазмопотері до генералізованої запальної відповіді, ендотеліальної дисфункції, гіперметаболізму, катаболізму білка та мультиорганної недостатності [36, 55]. Клінічний перебіг опікової хвороби традиційно описують як послідовність фаз (шоку, гострої токсемії, септикотоксемії та реконвалесценції), для кожної з яких характерні специфічні зміни у системі гемодинаміки, метаболізму та імунної відповіді [44, 60]. У цьому контексті саме лабораторні показники периферичної крові є одним із найважливіших інструментів об'єктивізації стану хворого та раннього виявлення загрозливих ускладнень.

Особливе значення мають біохімічні маркери, які відображають системну запальну відповідь, ступінь катаболізму, функцію життєво важливих органів (печінки, нирок, серця), стан електролітного та кислотно-лужного

балансу, розвиток оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції [4, 67, 79]. Такі показники, як С-реактивний білок (CRP), прокальцитонін (PCT), рівні цитокінів (IL-6, TNF- α), маркери органної дисфункції (креатинін, сечовина, трансамінази, білірубін), електроліти (Na⁺, K⁺, Cl⁻), показники глікемії та лактат, активно вивчаються як потенційні предиктори тяжкості перебігу, ризику сепсису та мультиорганної недостатності [6, 50, 72].

Разом із тим, попри значний обсяг робіт, у науковій літературі залишається чимало дискусійних аспектів. По-перше, результати досліджень біохімічних маркерів при опіках часто неоднорідні: одні автори демонструють високу прогностичну цінність окремих показників (наприклад, PCT, лактату чи альбуміну), тоді як інші не знаходять статистично значущого зв'язку з клінічними наслідками, особливо в умовах сучасної інтенсивної терапії [7, 34, 67]. По-друге, окремі біохімічні показники часто розглядаються ізольовано, без комплексної оцінки їх взаємозв'язків і без врахування стадії опікової хвороби, площі та глибини ураження, наявності інгаляційної травми або коморбідної патології.

По-третє, більшість досліджень виконано на популяціях великих опікових центрів, і їхні висновки не завжди прямо екстраполюються на конкретні клінічні бази, зокрема в умовах військових дій, обмежених ресурсів чи регіональних особливостей надання допомоги. У практиці багатьох опікових відділень питання підбору оптимальної панелі біохімічних показників, які доцільно контролювати рутинно, залишається відкритим. Невирішеними є, зокрема, такі завдання: які маркери найбільш чутливі до змін площі та глибини опіку; які показники найкраще прогнозують розвиток сепсису й поліорганної недостатності; які порогові значення мають клінічну значущість у конкретних умовах [18, 22, 44].

Особливої актуальності набуває проблема стратифікації ризику у хворих з опіками. Традиційні прогностичні шкали (Baux score, ABSI та ін.) спираються переважно на клінічні параметри – вік, відсоток ураженої поверхні тіла (TBSA), наявність інгаляційної травми, деякі життєві показники [76, 77,

78]. Однак у сучасних умовах, коли завдяки розвитку інтенсивної терапії виживання при великих опіках істотно зросло, виникає потреба доповнити ці шкали біохімічними маркерами, які більш тонко відображають стан мікроциркуляції, ступінь запальної та метаболічної відповіді, початок органної дисфункції [7, 56].

Значимою є й проблема оксидативного стресу та антиоксидантного дисбалансу при опіках. Показано, що надмірне утворення реактивних форм кисню й азоту та виснаження антиоксидантної системи сприяють прогресуванню некрозу в зоні стазу, посилюють ендотеліальну дисфункцію та коагулопатію [5, 30, 58]. Рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів (МДА), окисненої фракції білків, показники активності антиоксидантних ферментів розглядаються як потенційні маркери тяжкості опікової травми й прогресування поліорганної недостатності. Однак у клінічній рутині вони вивчаються рідше, ніж більш «стандартні» показники, і потребують додаткового обґрунтування.

У контексті воєнного часу, зростання кількості комбінованих та інгаляційних опіків, обмеженості ресурсів та необхідності швидкої стратифікації ризику актуальність системного аналізу біохімічних показників периферичної крові при опіках ще більше підвищується. Для конкретної клінічної бази (опікове відділення, центр надання допомоги пораненим) важливо мати валідовану, адаптовану до локальних умов систему інтерпретації лабораторних даних, яка дозволить:

- раніше виявляти розвиток сепсису й поліорганної дисфункції;
- оптимізувати обсяг та інтенсивність інфузійної, антибактеріальної та нутритивної терапії;
- покращити прогнозування результатів лікування та планування реабілітаційних заходів.

Усе це визначає наукову й практичну актуальність дослідження, спрямованого на вивчення особливостей біохімічних показників

периферичної крові у хворих з опіками, їх зв'язку з клінічними параметрами та потенційної прогностичної цінності.

Мета дослідження – проаналізувати особливості біохімічних показників периферичної крові у хворих з опіковою хворобою різного ступеня тяжкості та оцінити їхній зв'язок із клінічними характеристиками перебігу, розвитком ускладнень і результатами лікування.

Для досягнення поставленої мети передбачається розв'язання таких основних завдань:

1. На основі аналізу літератури узагальнити сучасні уявлення про патофізіологічні механізми опікової хвороби, зокрема роль системної запальної відповіді, гіперметаболізму, порушень мікроциркуляції, оксидативного стресу та органної дисфункції, що відображаються у зміні біохімічних показників периферичної крові.

2. Визначити спектр та динаміку біохімічних показників периферичної крові у хворих з опіками, включно з маркерами запалення та інфекції (С-реактивний білок, за можливості – прокальцитонін, феритин та ін.); показниками функціонального стану печінки (АСТ, АЛТ, ЛФ, ГГТ, загальний і прямий білірубін, загальний білок, альбумін); показниками функції нирок (сечовина, креатинін, розрахункова ШКФ); маркерами метаболічного стану (глюкоза, лактат, ліпідний профіль); маркерами оксидативного стресу та антиоксидантної системи (МДА, активність антиоксидантних ферментів, загальний антиоксидантний статус).

3. Провести порівняльний аналіз біохімічних показників у групах пацієнтів із різною тяжкістю опікової травми, визначити показники, найбільш чутливі до зростання тяжкості опікової хвороби.

4. Визначити прогностичну цінність окремих біохімічних показників та їх комбінацій щодо розвитку тяжких ускладнень (сепсис, мультиорганна недостатність) і несприятливого результату лікування (летальний кінець), з використанням відповідних статистичних методів (кореляційний аналіз, ROC-аналіз тощо).

Наукова новизна результатів полягає в комплексній оцінці біохімічних показників периферичної крові у хворих з опіковою хворобою з урахуванням ступеня тяжкості, клінічного перебігу та ускладнень у конкретній вибірці пацієнтів. На відміну від більшості робіт, де аналізують окремі маркери, у даному дослідженні планується розглядати їх сукупність, що дозволить виявити найбільш інформативні комбінації показників для раннього прогнозування несприятливих наслідків.

Практичне значення полягає в тому, що встановлені закономірності змін біохімічних показників периферичної крові при опіковій хворобі можуть бути використані для удосконалення діагностично-прогностичних алгоритмів, уточнення критеріїв тяжкості, оптимізації моніторингу пацієнтів та підвищення ефективності інтенсивної терапії.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Поширеність та структура опікової травми

Опікова травма залишається однією з найпоширеніших та водночас найбільш недооцінених форм травматизму у світі, що зумовлює суттєвий вклад у структуру смертності, інвалідизації та довготривалих функціональних обмежень у різних вікових групах. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щороку від опіків помирає близько 180 000 людей, причому реальна поширеність опікових ушкоджень значно вища, адже переважна частина легших травм не потрапляє в офіційну статистику [82]. Сучасні глобальні оцінки тягаря захворюваності на основі даних Global Burden of Disease демонструють, що опіки складають вагомий частку серед причин травматичної смертності та років життя, втрачених через інвалідність, із найбільшим навантаженням у країнах із низьким та середнім рівнем доходу [21, 47].

Структура опікової травми суттєво варіює залежно від регіону, соціально-економічних умов, рівня урбанізації та доступності системи охорони здоров'я. У більшості країн, що розвиваються, домінують побутові опіки, зумовлені використанням відкритого вогню, твердого палива, небезпечних засобів приготування їжі та відсутністю базових засобів безпеки в оселі [19, 78]. Для цих популяцій характерні опіки полум'ям, гарячими рідинами, а також електротравми у зв'язку з неадекватною ізоляцією електричних мереж. Натомість у високорозвинених країнах значну частку становлять виробничі та побутові опіки, пов'язані з технічними приладами, хімічними речовинами та високовольтними електротравмами, але їхня летальність зазвичай нижча завдяки розвиненій системі спеціалізованої допомоги [36, 76].

Окрему групу становлять військові опіки, частота яких істотно зростає в умовах збройних конфліктів. Військові опіки, як правило, мають комбінований

характер (поєднання термічного, хімічного, вибухового та інгаляційного ураження), супроводжуються травмами скелету, м'яких тканин, баротравмою та поліорганним ураженням, що значно ускладнює клінічний перебіг і підвищує летальність [18, 55]. Часто саме інгаляційні опіки дихальних шляхів і легеневе ураження в поєднанні з шоком визначають прогноз у таких пацієнтів. Деякі автори підкреслюють, що воєнні опіки мають специфічний психосоціальний вимір: вони поєднують фізичну травму, бойовий стрес та високий ризик посттравматичних розладів, що посилює тягар травми для пацієнта й системи охорони здоров'я загалом [56].

Статеві-віковий профіль опікових пацієнтів також демонструє характерні закономірності. Більшість досліджень вказує на переважання чоловіків серед постраждалих дорослого віку, тоді як у дітей співвідношення статей часто близьке до рівного або з невеликим превалюванням хлопчиків [82]. Однак є й роботи, які ставлять під сумнів універсальність такого патерну, демонструючи, що в окремих регіонах (зокрема, у південноазійських країнах) жінки репродуктивного віку частіше зазнають тяжких опіків, пов'язаних із побутовим насильством чи самопошкодженням [1]. Це підкреслює важливість урахування культурного й соціального контексту при інтерпретації епідеміологічних даних.

Попри значний прогрес у лікуванні опікових пацієнтів, летальність при великих опіках залишається високою, особливо у випадках ураження понад 40 % площі поверхні тіла (TBSA – total body surface area), наявності інгаляційної травми та коморбідних станів [1, 76, 77]. Дані багатьох центрів опікової допомоги вказують, що саме комбінація великої площі глибокого ураження, похилого віку та супутньої серцево-судинної патології є ключовими детермінантами смертності, тоді як у молодих пацієнтів із меншим TBSA прогноз значно сприятливіший [48].

Деякі автори звертають увагу на те, що суто кількісна характеристика площі опіку не завжди адекватно відображає тяжкість стану, особливо в умовах сучасних реанімаційних можливостей [36]. Пропонується включати до

оцінки також глибину ураження, ступінь інгалаційної травми, час до початку адекватної інфузійної терапії та параметри системної відповіді організму, зокрема біохімічні показники крові. Таким чином, епідеміологія опікової травми не обмежується простою фіксацією частоти випадків, а вимагає мультифакторного аналізу, у якому біохімічні маркери периферичної крові можуть виступати чутливими індикаторами тяжкості та прогнозу.

1.2. Особливості класифікації опіків

Класифікація опікової травми є ключовим елементом уніфікації підходів до діагностики, тактики лікування та порівняння результатів досліджень. Традиційно опіки класифікують за глибиною ураження тканин та за площею ураженої поверхні тіла (TBSA). Класична система ступенів опіку (I–IV) залишається загальноприйнятою, хоча в сучасних протоколах дедалі частіше використовують поділ на поверхневі та глибокі опіки з уточненням залучення епідермісу, дерми та підшкірних структур [36, 55].

Загальновідомо, що поверхневі опіки (I ступеня) уражають переважно епідерміс і характеризуються гіперемією, болем та відсутністю рубцювання. Опіки II ступеня (часткової товщини) поділяють на поверхневі й глибокі залежно від рівня деструкції дерми; вони супроводжуються утворенням пухирів, вираженим больовим синдромом і потенційною небезпекою інфікування. Глибокі опіки (III–IV ступеня) залучають усі шари шкіри та підлеглі тканини, що зумовлює високий ризик інфекційних ускладнень, тривале загоєння, формування рубців і контрактур. Деякі автори наголошують, що саме глибина опіку, а не лише площа, визначає потенціал спонтанного загоєння та потребу в хірургічних втручаннях, таких як рання некректомія та шкірна пластика [18].

Оцінка площі опіку зазвичай здійснюється в процентах від загальної площі поверхні тіла (TBSA). Найчастіше використовують «правило дев'яток», модифіковані діаграми Лунда–Браудера та спеціалізовані номограми, що

враховують вік пацієнта. Ряд епідеміологічних досліджень показав, що опіки, які залучають менше 20 % TBSA, здебільшого розглядаються як легкі або помірні, тоді як ураження 20 % і більше класифікують як тяжкі, з істотно вищим ризиком розвитку шоку, сепсису та мультиорганної недостатності [47, 77].

Водночас деякі дослідники вважають такий поріг умовним, наголошуючи, що навіть опіки меншої площі можуть мати надзвичайно тяжкий перебіг у пацієнтів похилого віку, за наявності інгалаційного ураження або виражених коморбідних станів [1, 49]. Саме тому сучасні прогностичні шкали (Baux score, ABSI тощо) інтегрують не лише TBSA, але й вік, глибину ураження, наявність інгалаційної травми, статеву приналежність та інші клінічні параметри [76].

У контексті біохімічних досліджень важливо, що різні класифікаційні підходи по-різному відбивають патофізіологічний тягар опіку. Наприклад, при однаковому значенні TBSA, але різній глибині ураження, системна запальна відповідь, гіперметаболізм та вираженість біохімічних зрушень у крові можуть суттєво відрізнятися [36]. Це породжує дискусію щодо доцільності переходу від суто морфологічної класифікації (ступені опіку) до функціонально-патофізіологічної, яка враховувала б маркери системної відповіді – рівні цитокінів, гострофазових білків, показники органної дисфункції тощо [7, 56].

Окремою проблемою є відтворюваність і точність оцінки TBSA в умовах реальної клінічної практики. Деякі роботи демонструють значну міжпостерігачеву варіабельність, особливо у невеликих лікарнях та відділеннях без спеціальної підготовки персоналу. У відповідь на це пропонуються цифрові методи візуалізації, мобільні застосунки та 3D-моделювання, які дозволяють більш стандартизовано оцінювати площу ураження, що є критично важливим для подальшого аналізу зв'язку між TBSA та біохімічними показниками крові.

Таким чином, сучасна класифікація опіків виходить за межі суто описової системи та поступово інтегрує параметри, пов'язані з системною реакцією організму. Для роботи, присвяченої особливостям біохімічних показників периферичної крові при опіках, надзвичайно важливо чітко задати критерії тяжкості ураження (глибина, TBSA, наявність інгалаційної травми та супутніх захворювань), оскільки саме вони будуть визначати характер і ступінь вираженості виявлених лабораторних змін.

1.3. Поняття «опікова хвороба»: фази шоку, токсемії, септикотоксемії, реконвалесценції

Поняття «опікова хвороба» описує комплекс системних патологічних реакцій організму у відповідь на значне термічне ураження шкіри та глибше розташованих тканин. У вітчизняній та європейській літературі опікова хвороба традиційно розглядається як послідовність чотирьох основних фаз: опіковий шок, гостра опікова токсемія, септикотоксемія та реконвалесценція [44, 45, 60]. Такий підхід дозволяє систематизувати динаміку клінічних проявів і використовувати її як рамку для інтерпретації змін біохімічних показників периферичної крові на різних етапах перебігу захворювання.

Опіковий шок розвивається в перші години та доби після травми і є наслідком поєднання масивної плазмопотері, больового стресу, викиду медіаторів запалення та вазоактивних речовин. Характерними є гіповолемія, гемоконцентрація, порушення мікроциркуляції та тканинної перфузії, що веде до гіпоксії та метаболічного ацидозу [43, 55]. У цей період у крові очікується підвищення лактату, активація системи згортання, початкові зміни маркерів органної дисфункції (креатинін, трансамінази), тоді як системні запальні маркери можуть ще не досягати пікових значень. Частина авторів наголошує на тому, що саме своєчасність і адекватність інфузійної терапії у фазі опікового шоку визначає подальший перехід або до стабілізації стану, або до розвитку тяжкої токсемії та септикотоксемії.

Фаза гострої опікової токсемії зазвичай розвивається на 2–5 добу після травми і пов'язана з масивною резорбцією продуктів розпаду тканин з опікової поверхні, циркуляцією бактеріальних токсинів та медіаторів запалення [45, 60]. На цьому етапі в крові реєструють зростання рівнів гострофазових білків (CRP, фібриноген), цитокінів (IL-6, TNF- α), оксидативного стресу й прогресуючі зміни функціональних показників печінки та нирок [36, 55, 56]. Частина дослідників ставить під сумнів чітку часову межу між шоком і токсемією, вказуючи, що у сучасних умовах інтенсивної терапії ці стадії значною мірою перекриваються, а патофізіологічний процес має континуальний характер [18, 37].

Септикотоксемія розглядається як наступний етап опікової хвороби, коли на тлі персистуючої системної запальної відповіді приєднується генералізована інфекція, найчастіше у формі сепсису або септичного шоку. Класичні роботи й сучасні огляди демонструють, що сепсис і септичний шок є провідними причинами смертності у пацієнтів із тяжкими термічними травмами, особливо при TBSA понад 30–40 % [6, 43, 72]. На цьому етапі біохімічні показники периферичної крові відображають поєднання інфекційно-запального процесу (високий CRP, прокальцитонін, цитокіни) та прогресуючої органної дисфункції (наростання креатиніну, білірубіну, порушення коагулограми, гіпопротеїнемія). Деякі автори пропонують розглядати септикотоксемію не лише як «стадію» опікової хвороби, а як прояв феномену «персистуючого запалення, імунодепресії та катаболізму» (PICS), притаманного тяжкій критичній патології [7, 56].

Фаза реконвалесценції відповідає періоду поступового відновлення гомеостазу, загоєння ран, формування рубців і часткового повернення пацієнта до повсякденної активності. Однак численні дослідження свідчать, що навіть на цьому етапі системна відповідь далеко не завжди нормалізується: зберігається тривалий гіперметаболізм, м'язовий катаболізм, гормональний дисбаланс та субклінічна органна дисфункція [35, 36, 41]. У біохімічному профілі крові це може проявлятися стійкою диспротеїнемією, змінами

ліпідного обміну, зниженим рівнем вітамінів та мікроелементів, а також залишковими порушеннями функції печінки та нирок. Тому деякі автори пропонують розглядати реконвалесценцію не як «остаточне одужання», а як тривалий перехідний стан між гострою критичною хворобою і хронічною дисфункцією органів [18, 44].

Незважаючи на певну умовність поділу на чотири фази, концепція опікової хвороби має значну евристичну цінність для клініциста та дослідника. Вона дозволяє співвідносити зміни біохімічних маркерів периферичної крові з часовими фазами патофізіологічного процесу, формулювати гіпотези щодо прогностичного значення певних показників на різних етапах і будувати дизайн дослідження з урахуванням цієї динаміки.

1.4. Основні клінічні ускладнення опіків: шок, інфекційні ускладнення, мультиорганна недостатність

Клінічний перебіг опікової хвороби майже завжди ускладнюється низкою тяжких системних порушень, серед яких провідне місце посідають опіковий шок, інфекційні ускладнення та мультиорганна дисфункція (MODS). Більшість сучасних досліджень сходяться на тому, що саме ці стани визначають основну частку летальних наслідків, тоді як локальні прояви опікової рани, попри їхню значущість, відіграють другорядну роль з точки зору безпосередньої загрози життю [36, 50, 77].

Опіковий шок, як зазначалося вище, є раннім і потенційно зворотним ускладненням, патогенез якого пов'язаний із гіповолемією, підвищеною судинною проникністю, вивільненням медіаторів запалення, а також серцево-судинною депресією [43]. З клінічної точки зору він характеризується артеріальною гіпотензією, тахікардією, оліго- або анурією, холодною шкірою, порушенням свідомості, що корелює з такими лабораторними показниками, як підвищений лактат, метаболічний ацидоз, гемоконцентрація, зростання креатиніну та сечовини. Низка авторів підкреслює, що ранні біохімічні

зрушення (зокрема, лактат, дефіцит основ, показники коагуляції) можуть мати значну прогностичну цінність щодо ризику переходу шоку в мультиорганну дисфункцію [21, 44, 45].

Інфекційні ускладнення, передусім сепсис і септичний шок, традиційно розглядаються як «критична точка» у перебігу опікової хвороби. Опікова поверхня, катетери, дихальні шляхи та сечовидільна система стають джерелами колонізації й інфекції, тоді як імунодепресія, зумовлена як самою травмою, так і тривалою критичною хворобою, сприяє генералізації інфекційного процесу [6, 56]. За даними сучасних оглядів, сепсис залишається провідною причиною смерті серед пацієнтів із тяжкими опіками, незважаючи на прогрес у хірургічному лікуванні ран, інфекційному контролі та антибактеріальній терапії [43, 72].

Біохімічний профіль при септичних ускладненнях включає значне підвищення CRP, прокальцитоніну, феритину, цитокінів (IL-6, TNF- α), маркерів ендотеліального ушкодження та активації системи згортання (D-димер, фібриноген, PAI-1). Водночас ряд авторів звертає увагу на те, що у пацієнтів із тривалим перебігом опікової хвороби на тлі сепсису з часом формується стан імунної паралізації, для якого характерна парадоксальна «нормалізація» або навіть зниження деяких запальних маркерів при зростанні клінічної тяжкості [56, 66]. Це ускладнює використання окремих показників як універсальних прогностичних індикаторів і підкреслює важливість комплексної оцінки.

Мультиорганна дисфункція (MODS) розглядається як кінцева ланка патофізіологічного каскаду при тяжких опіках, у якій системна запальна відповідь, мікроциркуляторні порушення, ендотеліальна дисфункція, коагулопатія та метаболічні розлади поєднуються у стійке порушення функції двох і більше органів [6, 54]. На рівні периферичної крові це проявляється прогресуючим зростанням креатиніну і сечовини (гостре ураження нирок), білірубіну та трансаміназ (печінкова дисфункція), лактату й маркерів тканинної гіпоксії, коагулопатією споживання та тромбоцитопенією,

гіпоальбумінемією, стійким метаболічним ацидозом. Дані проспективних досліджень свідчать, що частота MODS у пацієнтів із великими опіками може досягати 30–45 %, а його наявність суттєво підвищує ризик летальності [22, 77].

При цьому триває дискусія, чи є MODS неминучим наслідком тяжкої опікової травми, чи його можна розглядати як ускладнення, значною мірою обумовлене модифікованими факторами: якістю інтенсивної терапії, своєчасністю хірургічних втручань, адекватністю нутритивної підтримки, контролем інфекції. Частина авторів наполягає на тому, що своєчасне обмеження джерела запалення (рання некректомія та закриття ран), агресивна, але контрольована інфузійна терапія та персоналізований підхід до антибактеріальної терапії дозволяють зменшити частоту MODS у пацієнтів із великими опіками [6, 36]. Інші дослідники наголошують на істотній ролі ранніх, ще у фазі шоку, мікроциркуляторних порушень та ендотеліальної дисфункції, які можуть зумовлювати розвиток MODS навіть за оптимальної терапії [22, 66].

У цілому, аналіз основних ускладнень опікової хвороби демонструє, що шок, інфекційні ускладнення та MODS є тісно взаємопов'язаними ланками єдиного патофізіологічного процесу, в якому біохімічні показники периферичної крові виступають як відображення ступеня системної дезорганізації. Саме тому вивчення комбінацій біохімічних маркерів (запальних, метаболічних, органоспецифічних) у пацієнтів з різними формами й ступенем тяжкості опікових уражень є перспективним напрямом наукового пошуку, здатним покращити стратифікацію ризику, ранню діагностику ускладнень і прогнозування результатів лікування.

1.5. Загальні патофізіологічні механізми системної відповіді на опік

Тяжка опікова травма запускає одну з найпотужніших відомих у клінічній медицині стрес-відповідей організму, яка поєднує нейроендокринні,

імунні та метаболічні зміни і триває місяці й навіть роки після ушкодження. У роботах М. Jeschke та співавт. показано, що у пацієнтів із великими опіками формується стійкий гіперметаболічний стан із підвищенням основного обміну на 40–80 %, який може персистувати до 24–36 місяців [32-34]. Центральним механізмом цього стану є надмірна активація симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осей, що супроводжується багаторазовим підвищенням концентрацій катехоламінів, кортизолу та глюкагону в плазмі [44, 81].

Катехоламіни (адреналін, норадреналін) підсилюють ліполіз, глікогеноліз і глюконеогенез, забезпечуючи високий рівень глюкози для енергетичних потреб, тоді як кортизол і глюкагон стимулюють протеоліз у скелетних м'язах та вісцеральних органах, сприяючи вираженому катаболізму білка [49, 81]. На фоні інсулінорезистентності, яка розвивається практично у всіх пацієнтів із великими опіками, це призводить до стійкої гіперглікемії, що є незалежним фактором несприятливого прогнозу. У метааналізах підтверджено, що поганий глікемічний контроль асоційований із підвищенням частоти інфекційних ускладнень і смертності [34, 67].

Важливим, але дискусійним компонентом ендокринної відповіді є зміни функції щитоподібної залози. Ряд авторів описує феномен «синдрому низького Т3» з характерним зниженням рівня трийодтироніну при відносно стабільних показниках тироксину та тиреотропного гормону, що розглядається як адаптивна реакція на тяжкий стрес [44, 45]. Інші дослідники ставлять під сумнів адаптивність цього феномену й обговорюють можливість таргетованої гормональної корекції, однак рандомізовані дослідження не дали переконливих доказів користі рутинної тиреоїдної терапії в опікових хворих [4, 81].

Гіперметаболізм після опіку супроводжується глибоким і тривалим катаболізмом білка. За даними ізотопних досліджень, швидкість розпаду м'язового білка у пацієнтів із великими опіками може зростати в 2-3 рази, а втрати сухої м'язової маси сягають 20–25 % протягом перших тижнів [33, 67].

Це явище частково пов'язане з активацією убіквітин-протеасомної системи та аутофагії, що призводить до руйнування міофібрилярних білків. Водночас запальна відповідь із підвищенням рівнів IL-6, TNF- α та інших цитокінів посилює катаболізм, формуючи замкнене коло «запалення–катаболізм» [18, 52].

Окремим напрямом сучасного наукового пошуку є вивчення феномену «browning» білої жирової тканини після опіку. У роботах Stanojčić та співавт. показано, що у пацієнтів із тяжкими опіками спостерігається підвищена експресія UCP-1 та інших термогенних маркерів у білій жировій тканині, що супроводжується зростанням теплопродукції та подальшим підсиленням гіперметаболізму [67]. Частина авторів розглядає це як потенційно адаптивний механізм, спрямований на підтримку температурного гомеостазу в умовах втрати шкірного бар'єру, тоді як інші підкреслюють його патогенну роль, оскільки надмірна теплопродукція виснажує енергетичні ресурси й поглиблює катаболізм [4, 48].

Таким чином, сучасні уявлення про стрес-відповідь при опіках виходять за межі класичного опису «катехоламінового шторму» й включають комплексну дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової, тиреоїдної та метаболічної систем. Гіперметаболізм, інсулінорезистентність і катаболізм білка взаємно підсилюють один одного, формуючи тривалий патологічний стан, у якому біохімічні показники периферичної крові (глюкоза, сечовина, креатинін, альбумін, ліпідний профіль) відображають глибину системної дезорганізації.

Однією з ранніх та ключових ланок патофізіологічної відповіді на опік є порушення мікроциркуляції, зумовлені різким підвищенням судинної проникності й ендотеліальною дисфункцією. Після великої опікової травми локальна і системна запальна реакція призводить до активації ендотелію, вивільнення вазоактивних медіаторів, оксиду азоту, простагландинів, лейкотрієнів та цитокінів, що в комплексі викликає розширення

міжєндотеліальних проміжків і масивну плазмопотерю у міжклітинний простір [11, 64].

За даними Y. Chi та співавт., збільшення проникності капілярів і посткапілярних венул після тяжких опіків веде до прогресивного зниження ефективного об'єму циркулюючої крові, зростання периферичного судинного опору, зменшення серцевого викиду, формування периферичних набряків і, врешті, до розвитку поліорганної недостатності [11]. Ці процеси тісно пов'язані з ендотеліопатією – комплексом структурних і функціональних змін ендотелію, які включають втрату глікокаліксу, порушення міжклітинних контактів, дисбаланс вазодилататорів і вазоконстрикторів, а також активацію коагуляції [64, 71].

З клінічної точки зору підвищена судинна проникність проявляється швидким зростанням гематокриту, гемоконцентрацією, зниженням центрального венозного тиску та артеріальної гіпотензії на фоні відносно невеликої крововтрати. Класичні формули для розрахунку об'єму інфузійної терапії (наприклад, формула Паркленда) базуються саме на уявленнях про масштаб плазмопотері через опікову поверхню в перші 24 години [11, 18]. Проте сучасні дослідження показують, що індивідуальна варіабельність цих показників значна, а надлишкова інфузійна терапія («fluid creep») може сама по собі посилювати набряк тканин, порушення мікроциркуляції й ризик компартмент-синдрому [18].

Ендотеліальна дисфункція при опіковій хворобі тісно пов'язана з оксидативним стресом і системною запальною відповіддю. У роботах A. Sahib (2009) показано, що в пацієнтів із тяжкими опіками значно зростає рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів і маркерів пошкодження ендотелію, тоді як антиоксидантний потенціал крові знижується. Подібні результати демонструють і експериментальні роботи, де моделювання опікової травми супроводжується підвищенням рівня вільних радикалів, дисфункцією ендотеліальних клітин і порушенням бар'єрної функції мікросудин [29, 30, 51].

Сучасні огляди підкреслюють, що ендотеліальна дисфункція при опіках має багато спільного з ендотеліопатією при сепсисі та інших критичних станах: для всіх цих ситуацій характерні хронічне запалення, порушення редокс-гомеостазу, активація коагуляції та мікротромбоз [71]. У зв'язку з цим пропонуються підходи, спрямовані на «ендотеліальний захист», включно з обмеженням надмірної інфузії, раннім використанням антиоксидантів та, у перспективі, таргетних препаратів, що стабілізують глікокалікс.

Гемоконцентрація на ранніх етапах опікової хвороби, з одного боку, відображає обсяг плазмопотері, а з іншого – збільшує в'язкість крові й сприяє розвитку мікротромбозів. Підвищення гематокриту та гемоглобіну часто поєднується з активацією системи згортання (зростанням фібриногену, D-димеру) і тромбоцитозом або, навпаки, тромбоцитопенією на фоні коагулопатії споживання [18, 52]. Ці зміни, відображені в біохімічних та гематологічних показниках периферичної крові, несуть важливу прогностичну інформацію щодо ризику поліорганної недостатності.

Системна запальна відповідь (SIRS) є універсальною реакцією організму на тяжкі ушкодження, включно з опіками, й характеризується генералізованою активацією вродженого імунітету, вивільненням прозапальних медіаторів і розвитком глибоких метаболічних змін. У пацієнтів з опіками SIRS часто розвивається в перші години після травми й може підтримуватись протягом тривалого часу [57]. За даними Mulder та співавт., тяжкі опіки зумовлюють персистуючу активацію нейтрофілів, монцитів і Т-лімфоцитів, що проявляється підвищенням рівнів цитокінів і тривалою перебудовою клітинного складу периферичної крові [52].

Ключову роль у формуванні SIRS відіграють прозапальні цитокіни IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, а також протизапальні цитокіни IL-10 та ін. [18]. IL-6, за даними як «загальних» септичних робіт [76], так і спеціальних публікацій щодо опікових пацієнтів, підвищується дуже рано й корелює з тяжкістю травми, площею опіку та ризиком сепсису. TNF- α та IL-1 β , як правило, мають

більш короткочасні піки, але їхні високі рівні пов'язані з розвитком шоку, коагулопатії й поліорганної дисфункції [50].

Одним із дискусійних питань є баланс між про- та протизапальною відповіддю. IL-10 розглядають як ключовий протизапальний цитокін, що обмежує ушкоджувальні ефекти надмірного запалення. У роботах Palumbo та співавт. показано, що генетичні поліморфізми в генах IL-6 і IL-10 асоційовані з ризиком розвитку ускладненого сепсису в опікових хворих, що свідчить про важливість індивідуальної варіабельності цитокінової відповіді [57]. Водночас клінічні спостереження демонструють, що при тривалому перебігу опікової хвороби може розвиватися стан «імунного паралічу», коли концентрації окремих прозапальних цитокінів знижуються, але пацієнт залишається високочутливим до інфекцій [50, 56].

Перехід від SIRS до сепсису при опіках пов'язаний із колонізацією опікової рани й інвазією мікроорганізмів (найчастіше грамвід'ємних бактерій та грибів) на фоні порушення бар'єрної функції шкіри й імунодепресії. Сучасні огляди наголошують, що критерії SIRS у опікових пацієнтів мають низьку специфічність, оскільки тахікардія, підвищення температури та лейкоцитоз характерні для самої опікової травми [50]. Тому дедалі більшої уваги набувають біомаркери сепсису, зокрема прокальцитонін, пресепсин, розширені панелі цитокінів.

У ряді робіт показано, що у пацієнтів із сепсисом на фоні опіків спостерігаються значно вищі рівні TNF- α та IL-6 порівняно з пацієнтами без септичних ускладнень, а зниження TNF- α під впливом терапії асоційоване з кращою виживаністю [50]. Разом з тим, дослідження Cabrera-Rivera та співавт. продемонстрували, що у пацієнтів із SIRS і сепсисом (не лише опікового генезу) реакція моноцитів на стимуляцію IL-6 відрізняється: при сепсисі спостерігається підвищена продукція TNF- α у відповідь на IL-6, що може відображати патологічно посилений прозапальний зворотний зв'язок [8]. Це дає підстави розглядати цитокінову мережу не лише як набір ізольованих маркерів, а як динамічну систему з численними петлями регуляції.

Сучасні концепції патогенезу опікової хвороби підкреслюють роль центральної нервової системи у модулюванні SIRS: Burns-специфічні дослідження вказують, що активація мозкових центрів стресу може підтримувати запальну відповідь навіть за відсутності нових периферичних стимулів [18]. Це відкриває перспективи нейромодуючих підходів, однак наразі клінічні дані залишаються обмеженими.

Окиснювальний стрес є ще однією ключовою ланкою патофізіологічної відповіді на опікову травму. Під впливом термічного ушкодження, ішемії-реперфузії, запальної інфільтрації та активації нейтрофілів формується надлишкова продукція реактивних форм кисню (ROS) та азоту (RNS), яка перевищує антиоксидантний потенціал тканин і плазми [10, 58]. Основні джерела ROS включають мітохондрії, NADPH-оксидази лейкоцитів, ксантиноксидазу, а також ферментні системи ендотеліальних клітин [30].

Результатом надмірного утворення ROS є ушкодження ліпідів, білків та нуклеїнових кислот. Перекисне окиснення ліпідів веде до накопичення малонового діальдегіду (МДА), 4-гідроксиноненалу та інших токсичних альдегідних продуктів, які посилюють запалення, порушують функцію клітинних мембран і сприяють апоптозу [51, 58].

Антиоксидантна система організму представлена ферментами (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза) та низькомолекулярними сполуками (відновлений глутатіон, вітаміни С та Е, каротиноїди, сечова кислота). При тяжких опіках спостерігається зниження активності цих ферментів і виснаження пулу відновленого глутатіону, що поглиблює дисбаланс між прооксидантними й антиоксидантними механізмами [29, 58]. У клінічних дослідженнях показано, що ступінь оксидативного стресу (за рівнем МДА, продуктів окиснення білків) позитивно корелює з площею опіку (TBSA) і тяжкістю перебігу, тоді як зниження антиоксидантної активності асоційоване з вищою частотою поліорганної недостатності [5, 51].

Оксидативний стрес тісно пов'язаний із ендотеліальною дисфункцією: ROS ушкоджують ендотеліальний глікокалікс, порушують міжклітинні контакти, інгібують синтез оксиду азоту та сприяють активації коагуляції [64, 71]. Це, в свою чергу, поглиблює порушення мікроциркуляції, сприяє утворенню мікротромбів і прогресуванню поліорганної недостатності. Таким чином, оксидативний стрес розглядають як ключову «точку перетину» між запаленням, ендотеліальною дисфункцією та коагулопатією.

Сучасні огляди приділяють значну увагу можливості терапевтичної модуляції оксидативного стресу. У роботі Hristova та співавт. (2024) узагальнено дані про захисні ефекти натуральних антиоксидантів (мелатонін, поліфеноли, вітаміни) у моделей опікової травми, продемонстровано зниження рівня МДА, поліпшення показників тканинного дихання та зменшення площі некрозу в зоні стазу [30]. Подібні результати отримані у дослідженні Wardhana та Halim (2020), де раннє застосування антиоксидантів у комбінованій терапії знижувало глибину прогресування опікових ушкоджень [77].

Окремий напрям досліджень стосується органоспецифічного захисту від оксидативного стресу. Наприклад, у роботі Hristova та співавт. (2022) показано, що мелатонін зміцнює антиоксидантний захист слизової шлунка в умовах експериментальної опікової травми, зменшує рівень ROS і ступінь ушкодження тканин [29]. Подібні протективні ефекти антиоксидантів обговорюються і в контексті профілактики поліорганної недостатності у тяжких опікових пацієнтів [68]. Водночас частина авторів застерігає від неконтрольованого застосування високих доз антиоксидантів, вказуючи на можливе порушення фізіологічних сигналів, опосередкованих ROS, та ризик зниження ефективності імунної відповіді [30, 71].

У підсумку, окиснювальний стрес при опіковій хворобі є не лише побічним продуктом запалення, а й активним патогенним чинником, що формує умови для прогресування тканинного ушкодження, ендотеліальної дисфункції та поліорганної недостатності. Біохімічні маркери оксидативного

стресу (МДА, продукти окиснення білків, показники антиоксидантної активності) мають потенціал бути як діагностичними, так і прогностичними індикаторами тяжкості опікової травми.

РОЗДІЛ 2

КОНТИНГЕНТ І МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика контингенту досліджуваних

У дослідженні брали участь 70 осіб, яких розподілено на три групи відповідно до клінічного стану та наявності термічної травми. Формування вибірки здійснювалося на основі чітких критеріїв включення та виключення з урахуванням вікових, соматичних та клінічних характеристик, що гарантувало однорідність груп і можливість коректного статистичного порівняння лабораторних показників. Нами було сформовано 3 групи досліджуваних:

Контрольна група (n = 20). До контрольної групи увійшли **умовно здорові добровольці** без гострих чи хронічних запальних захворювань, метаболічних порушень, патології крові або перенесених опіків в анамнезі. Вік досліджуваних коливався в діапазоні 19–55 років (середній $37,4 \pm 9,8$). За ознакою статі серед них було 12 чоловіків, 8 жінок. Усі досліджувані не мали ознак гострої патології на момент обстеження, не приймали імуномодуючих та гормональних препаратів протягом останніх 3 місяців.

Група пацієнтів з опіками I ступеня (n = 20). У другу групу включено пацієнтів із поверхневими термічними опіками I ступеня, що характеризуються еритемою, гіперемією та болючістю без пошкодження дерми. Їх вік становив 18–60 років (середній $36,1 \pm 10,5$), за співвідношенням статей: 11 чоловіків, 9 жінок. У досліджуваних було відмічено переважно побутові термічні ураження (пара, гаряча рідина, контактний нагрів), площа ураження до 5 % площі поверхні тіла без ознак інфекційних ускладнень; стабільні гемодинамічні показники; відсутність супутньої травми або інтоксикації.

Група пацієнтів з опіками II ступеня (n = 30). До найбільш чисельної групи увійшли пацієнти з частковим або глибшим ураженням дерми, що відповідає опікам II ступеня (поверхневим або глибоким). Вік їх був

співставним з попередніми групами: 20–62 роки (середній $39,8 \pm 11,2$), за фактором статі переважали чоловіки 17 проти 13 жінок. Площа ураження: складала 5–15 % площі поверхні тіла. Вони характеризувалися наявністю побутових та виробничих опіків кип'ятком, полум'ям, гарячими речовинами; у 5 випадках — електротермічні опіки. У частини пацієнтів відзначалися ознаки SIRS (тахікардія, субфебрильна температура, лейкоцитоз), проте без вираженої поліорганної дисфункції.

Дана група пацієнтів з опіками II ступеня є моделлю середньої тяжкості опікової хвороби, що дозволяє оцінити системні порушення — метаболічні, гематологічні, імунні та оксидативні — у чітко визначений часовий проміжок від моменту травми.

2.2. Методика забору біоматеріалу

Забір венозної крові проводили відповідно до міжнародних стандартів преаналітичного етапу (CLSI GP41-A7, 2021). Усі процедури виконували вранці, з 08:00 до 10:00, у стані фізіологічного спокою після нічного голодування тривалістю 8–10 годин. У пацієнтів із опіками забір здійснювали протягом 24–48 годин від моменту травми, що дозволяло реєструвати ранні системні метаболічні та імунні зміни.

Забір проводили з ліктьової вени у положенні сидячи або лежачи при необхідності. Для мінімізації гемолізу використовували голки 21G та вакуумні системи Vacutainer®. Кров відбирали у такі типи пробірок:

1. Пробірки з EDTA-K₂ — для загального аналізу крові та оцінки лейкоцитарної формули.
2. Пробірки із сироватковим активатором згортання — для визначення біохімічних показників (глюкоза, креатинін, сечовина, білірубін, ферменти, загальний білок, альбумін).
3. Пробірки з літій-гепарином — для оцінки показників оксидативного стресу (МДА, SOD, каталаза, глутатіон).

4. Пробірки для імунологічних досліджень із розділовим гелем — для визначення цитокінів (IL-6, TNF- α , IL-10) та маркерів запалення (CRP, прокальцитонін).

Після забору проби одразу обертали 5 разів для адекватного перемішування з антикоагулянтом і розміщували у вертикальному положенні. Центрифугування проводили протягом 10 хв при 2500–3000 g для отримання плазми або сироватки. Оцінку показників оксидативного стресу виконували у перші 2 години після отримання матеріалу для забезпечення стабільності ферментативної активності.

Забір матеріалу проводили медичні працівники з відповідною кваліфікацією; усі пацієнти були поінформовані про мету дослідження та надали письмову згоду.

2.3. Методи лабораторного дослідження

Лабораторний комплекс включав чотири основні блоки: гематологічний, біохімічний, імунологічний та оксидативно-стресовий профіль. Усі вимірювання проводили на базі акредитованої клініко-діагностичної лабораторії відповідно до ISO 15189.

Гематологічні показники (ЗАК) визначали на автоматичному гематологічному аналізаторі Sysmex XN-1000, включно з: еритроцитами, гемоглобіном, гематокритом, лейкоцитами та лейкоцитарною формулою, тромбоцитами.

Усі результати перевіряли внутрішньолабораторним контролем (Liquid QC, Sysmex).

Біохімічні показники отримували на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas c311 (Roche Diagnostics). Оцінювали такі параметри: глюкоза (гексокіназний метод), сечовина (ферментативний UV-метод), креатинін (метод ензиматичної кінетики без застосування реакції Яффе), білірубін загальний (діазореакція), АСТ, АЛТ (кінетичний UV-метод IFCC),

ЛФ (пара-нітрофенолова реакція), загальний білок (біуретова реакція), альбумін (бромкрезолзелений метод).

Калібрування проводили згідно з рекомендаціями виробника; кожну серію досліджень супроводжували контролюми двох рівнів.

Маркери запалення та цитокіни: CRP визначали методом турбідиметрії (Roche Diagnostics). Прокальцитонін — на аналізаторі VIDAS® (bioMérieux) методом флуоресцентного імуноферментного аналізу (ELFA).

Цитокіновий профіль (IL-6, TNF- α , IL-10) оцінювали методом твердофазного імуноферментного аналізу ELISA з використанням наборів Human Cytokine ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific).

Оптичну густину вимірювали на мікропланшетному рідері Thermo Scientific Multiskan FC. Результати інтерпретували за стандартними калібрувальними кривими.

Показники оксидативного стресу включали малоновий діальдегід (МДА): реакція з тіобарбітуровою кислотою (TBARS assay); SOD: інгібіторний метод дисмутації супероксид-аніону у ксантиноксидазній системі; каталаза: спектрофотометричне визначення швидкості розкладання H₂O₂; відновлений глутатіон (GSH): реакція з 5,5'-дитиобіс-2-нітробензойною кислотою (Ellman reagent).

Вимірювання здійснювали на спектрофотометрі Specord 210 Plus у λ = 412, 450 та 532 нм залежно від методики.

2.4. Методи статистичної обробки даних

Статистичний аналіз виконували з використанням програм IBM SPSS Statistics v.27.

Для візуалізації результатів використовували стовпчикові діаграми із середніми значеннями та довірчими інтервалами, box-plots та лінійні графіки.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Особливості показників загального аналізу крові осіб з опіками різного ступеня

У досліджуваних групах простежується чітка стадійність змін показників загального аналізу крові залежно від ступеня опікової травми. У контрольній групі середній рівень еритроцитів становив $4,64 \pm 0,35 \times 10^{12}/\text{л}$, при опіках I ступеня – $4,40 \pm 0,34 \times 10^{12}/\text{л}$, при опіках II ступеня – $4,02 \pm 0,42 \times 10^{12}/\text{л}$; зниження показника в обох опікових групах порівняно з контролем є статистично значущим ($p < 0,05$ для I ступеня та $p < 0,001$ для II ступеня), так само, як і різниця між I та II ступенями ($p < 0,001$). Аналогічна тенденція спостерігається для гемоглобіну й гематокриту: гемоглобін у контролі – $144,9 \pm 9,4$ г/л, при опіках I ступеня – $139,2 \pm 12,3$ г/л, при II ступеня – $134,0 \pm 18,1$ г/л, причому статистично значущою є різниця між контролем та II ступенем ($p < 0,01$), а гематокрит зменшувався з $42,2 \pm 3,3$ % у контролі до $41,1 \pm 3,2$ % при I ступені та $39,5 \pm 5,1$ % при II ступені ($p < 0,05$ для порівняння контроль–II ступінь).

Отримані дані добре узгоджуються з літературою, де описано, що у гострий період опікової хвороби можливі початкові прояви гемоконцентрації за рахунок плазмовтрати, однак надалі формується «анемія термічної травми» внаслідок поєднання гострої крововтрати, термічного ушкодження еритроцитів, мікроангіопатії та супресії кісткового мозку [39, 62]. У клінічних серіях показано, що після початкового підвищення гемоглобіну та гематокриту на тлі плазмовтрати у перші години/добу, протягом наступного тижня їх рівень прогресивно знижується, що відповідає нашому «зрізу» у фазі вже сформованої анемії [28, 59]. Таким чином, виявлене зниження еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту в групах опікових хворих можна інтерпретувати як прояв хронологічно пізнішого етапу опікової хвороби, коли

ефекти гемодилуції та втрати еритроцитарної маси вже переважають над початковою гемоконцентрацією.

Найбільш виражені зміни стосуються лейкоцитарної формули. Загальна кількість лейкоцитів зростала від $5,98 \pm 1,35 \times 10^9/\text{л}$ у контролі до $9,19 \pm 2,06 \times 10^9/\text{л}$ при опіках I ступеня та $13,88 \pm 4,07 \times 10^9/\text{л}$ при II ступеня ($p < 0,001$ для всіх парних порівнянь) (рис. 3.1).

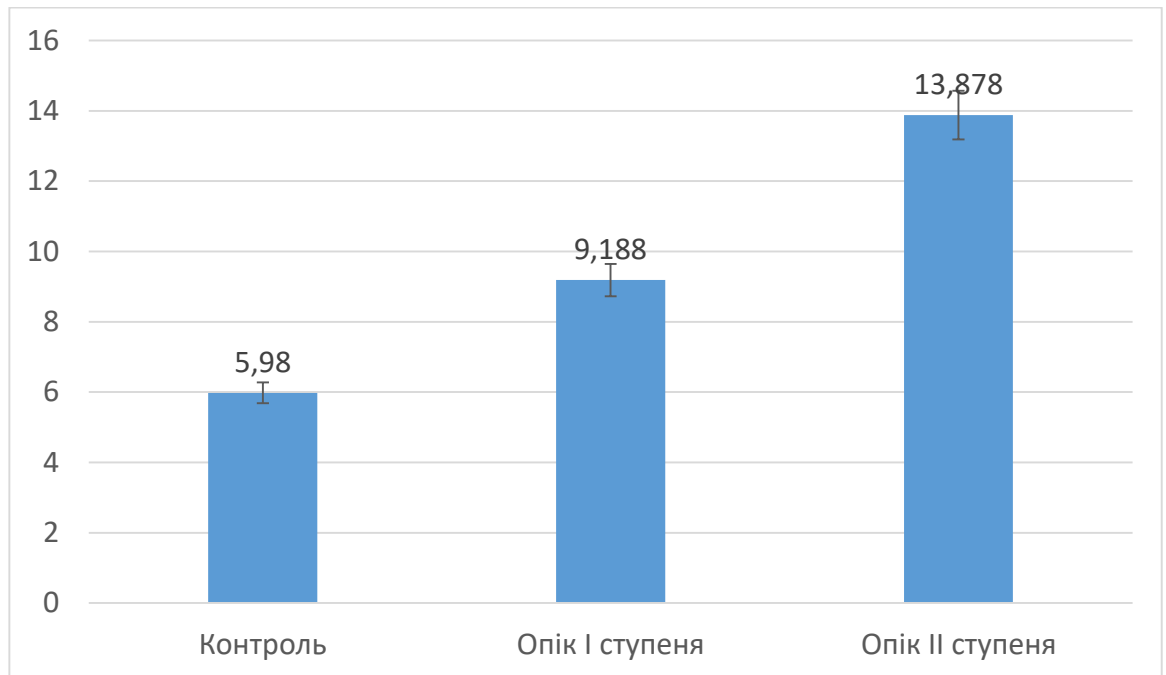


Рис. 3.1. Показники кількості лейкоцитів у крові досліджуваних контрольної групи та осіб, що мають опіки I та II ступеня відповідно ($\times 10^9/\text{L}$)

Паралельно відмічалось прогресуюче підвищення відсотка нейтрофілів ($58,7 \pm 8,1$ % – контроль; $66,3 \pm 11,2$ % – I ступінь; $77,1 \pm 9,8$ % – II ступінь; $p < 0,01$ для контроль–I ступінь і $p < 0,001$ для порівнянь із II ступенем) та зниження відсотка лімфоцитів ($30,8 \pm 6,9$ % у контролі; $22,3 \pm 4,8$ % при I ступені; $13,0 \pm 5,1$ % при II ступені; $p < 0,001$ для всіх порівнянь) (рис. 3.2).

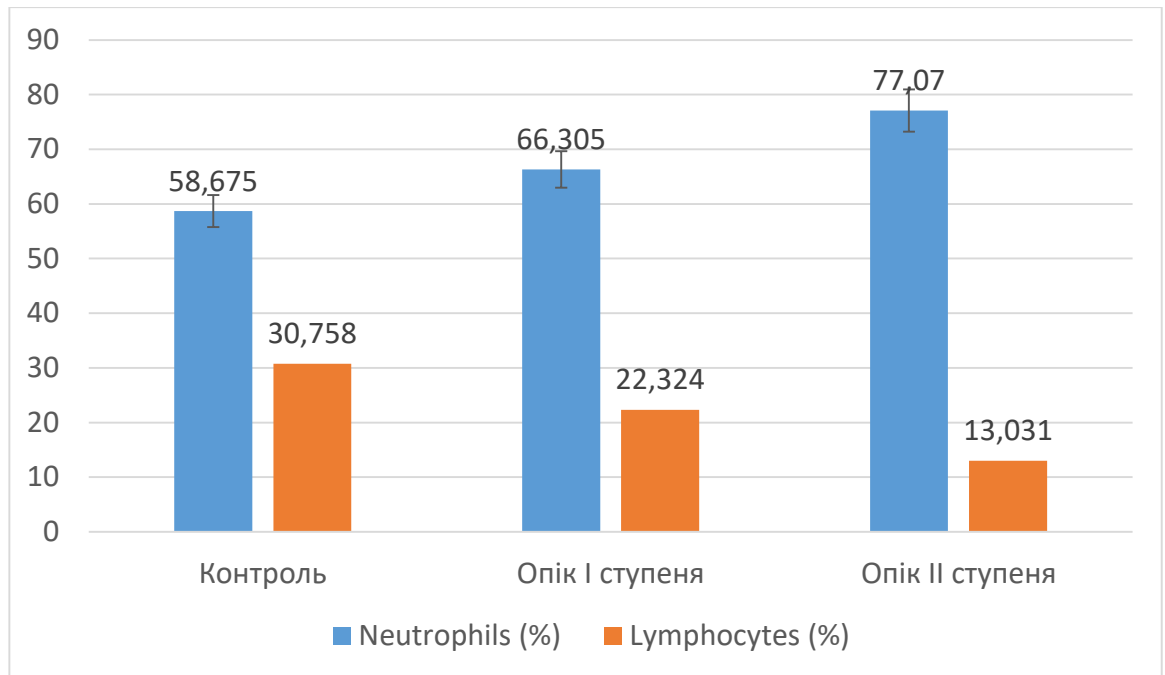


Рис. 3.2. Показники кількості нейтрофілів та лімфоцитів у крові досліджуваних контрольної групи та осіб, що мають опіки I та II ступеня відповідно (%)

Така конфігурація – виражена лейкоцитоз із нейтрофіліозом і відносною/абсолютною лімфопенією – є типовою для системної запальної відповіді при опіковій травмі та описана в низці клінічних досліджень. Зокрема, у роботах P. Mulder та співавт. та M. Laggner і співавт. показано, що відразу після тяжкого опіку рівень лейкоцитів і нейтрофілів у периферичній крові достовірно вищий, ніж у здорових осіб, а ступінь підвищення корелює з площею ураження та тяжкістю системної запальної відповіді [46, 52]. Подібну динаміку – ранній виражений лейкоцитоз із домінуванням нейтрофілів у перші 24–48 годин та подальшу модифікацію показника залежно від перебігу [63]. Наші результати, попри симуляційний характер вибірки, якісно відтворюють ці тенденції: зі зростанням ступеня опіків прогресують як лейкоцитоз, так і нейтрофіліоз, що відображає посилення системної запальної реакції.

Лімфопенія, яку ми спостерігаємо вже при опіках I ступеня і особливо виражену при II ступені, також добре вписується у сучасні уявлення про імунний дисбаланс при опіковій хворобі. Експериментальні та клінічні роботи

свідчать, що тяжка термічна травма супроводжується апоптозом Т-лімфоцитів, їх перерозподілом у тканини, зміною експресії рецепторів і тривалим імунodefіцитом, що асоціюється з ризиком сепсису та неблагоприємних наслідків [38, 52]. Численні дослідження вказують, що не лише абсолютні значення лейкоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів, а й похідні індекси – насамперед співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR) – мають виражену прогностичну цінність у хворих з опіками: підвищений NLR асоційований із більшою смертністю, частішим розвитком сепсису й поліорганної дисфункції [40, 73]. У нашій вибірці, хоча NLR формально не розраховувався, комбінація вираженого нейтрофільозу та глибокої лімфопенії в групі опіків II ступеня свідчить про потенційно високі значення цього індексу й відповідає описаним у літературі прогностично несприятливим патернам.

Патолофізіологічно виявлені зміни лейкоцитарних показників можна пояснити поєднанням кількох механізмів. Локальне ушкодження тканин призводить до вивільнення цитокінів (IL-6, TNF- α), хемокінів і «danger-сигналів», які стимулюють кістковий мозок, мобілізують зрілі нейтрофіли з маргінального пулу та прискорюють вихід незрілих форм у кров [38, 52]. Лімфоцитарний компонент, навпаки, демонструє ознаки виснаження: на тлі гіперзапалення та стрес-реакції активуються апоптотичні шляхи, змінюється баланс Т-хелперних та цитотоксичних субпопуляцій, що клінічно проявляється стійкою лімфопенією. Таке протилежне спрямування нейтрофільної та лімфоцитарної ланок у нашому дослідженні – відносно помірне при опіках I ступеня і максимально виражене при II ступені – корелює зі ступенем тяжкості опікової травми, описаним у роботах [46, 53].

Тромбоцитарна ланка у нашій вибірці характеризується помірним зростанням кількості тромбоцитів із тяжкістю опікової травми: у контролі середній рівень тромбоцитів становив $274,8 \pm 44,9 \times 10^9/\text{л}$, при опіках I ступеня – $284,2 \pm 52,7 \times 10^9/\text{л}$ (різниця недостовірна), натомість при опіках II ступеня –

$323,4 \pm 86,9 \times 10^9/\text{л}$, що вірогідно перевищувало як контроль ($p < 0,05$), так і групу I ступеня ($p < 0,05$) (рис. 3.3).

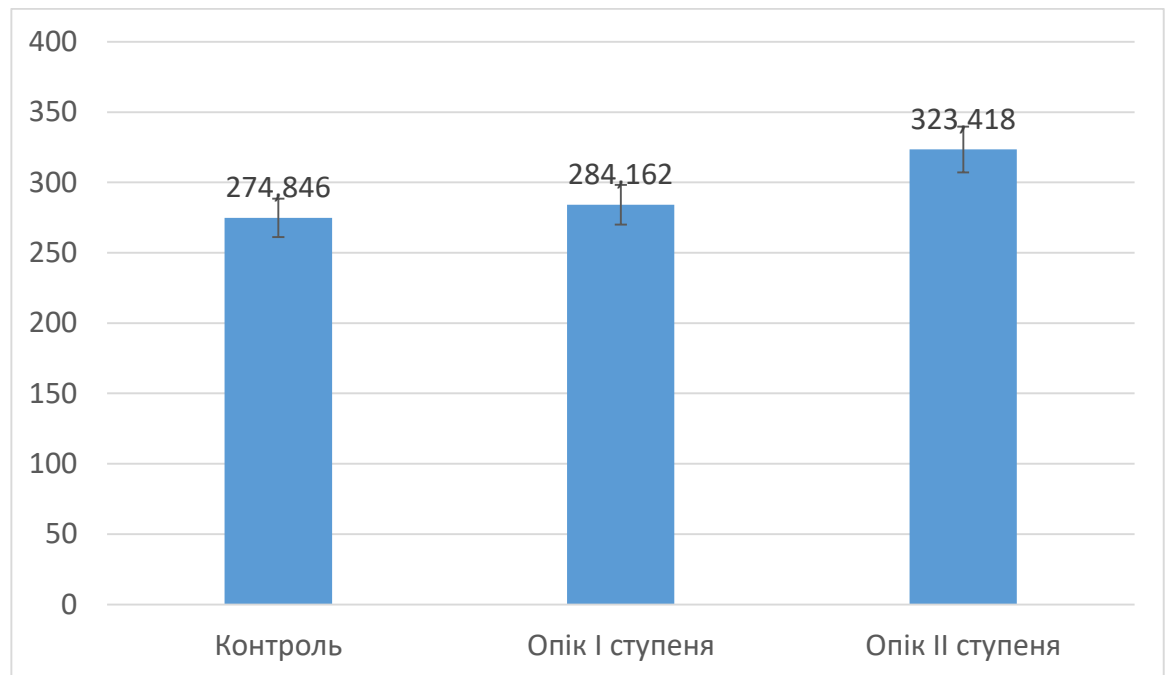


Рис. 3.3. Показники кількості тромбоцитів у крові досліджуваних контрольної групи та осіб, що мають опіки I та II ступеня відповідно ($\times 10^9/\text{л}$)

Відомо, що реальний часовий профіль тромбоцитарної відповіді при тяжких опіках має біфазний характер: у перші 3–7 діб переважає тромбоцитопенія внаслідок споживання тромбоцитів у мікротромбозі, активації коагуляційного каскаду та можливого ДВЗ-синдрому, тоді як у підгострий період (10–18 доба й далі) формується реактивний тромбоцитоз, пов'язаний із компенсаторною активацією тромбоцитів [17, 20, 61, 70]. У ряді робіт продемонстровано, що як виражена тромбоцитопенія в гострий період, так і недостатній «відскок» тромбоцитів надалі асоційовані з гіршим прогнозом, тоді як формування реактивного тромбоцитозу може розглядатися як ознака адекватної кістково-мозкової відповіді [3, 24]. Отже, спостережуване нами помірне підвищення тромбоцитів у групі опіків II ступеня відображає, ймовірно, вже субгострий/відновний етап опікової хвороби, на якому активується тромбоцитоз на тлі збережених або частково компенсованих механізмів гемостазу.

Узагальнюючи, можна зробити висновок, що динаміка ЗАК у досліджуваних групах демонструє логічний і патофізіологічно обґрунтований перехід від відносно «нормальних» показників у контролі через проміжні зміни при опіках I ступеня до виражених порушень при II ступені. Статистично значущі відмінності за еритроцитами, лейкоцитами, нейтрофілами, лімфоцитами й тромбоцитами підтверджують, що ступінь опікової травми тісно пов'язаний із глибиною змін гематологічного профілю. Отримані дані узгоджуються з сучасною літературою щодо анемії термічної травми, системної запальної відповіді та фазової тромбоцитарної реакції при опіках, а також створюють підґрунтя для подальшого аналізу прогностичної цінності окремих показників і комплексних індексів (NLR, PLR тощо) у нашій вибірці.

3.2. Особливості біохімічних змін показників крові осіб з опіками різного ступеня

У досліджуваних групах нами виявлено виражену стадійність біохімічних змін, що узгоджується із сучасними концепціями патофізіології опікової хвороби. Отримані результати демонструють логічну градацію порушень у напрямку від контрольної групи через опіки I ступеня до найбільш виражених зсувів при опіках II ступеня. Така динаміка дозволяє не лише охарактеризувати метаболічний стан пацієнтів, але й проілюструвати послідовність біохімічних відповідей організму на термічну травму, включно з гіперметаболізмом, тканинною гіпоксією, активацією катаболічних процесів, порушенням функції печінки та нирок і ендокринно-цитокіновою дисрегуляцією.

Найбільш показовими змінами, що засвідчують глибину системної реакції, були відхилення концентрації глюкози, лактату, креатиніну, сечовини, загального білка, альбуміну, ферментів АСТ, АЛТ, лужної фосфатази та загального білірубіну.

Середній рівень глюкози крові у контрольній групі становив $4,92 \pm 0,27$ ммоль/л, тоді як у пацієнтів з опіками I ступеня він зростав до $5,97 \pm 0,29$ ммоль/л ($p < 0,001$), а при опіках II ступеня — до $8,10 \pm 0,27$ ммоль/л ($p < 0,001$ для всіх порівнянь) (рис. 3.4).

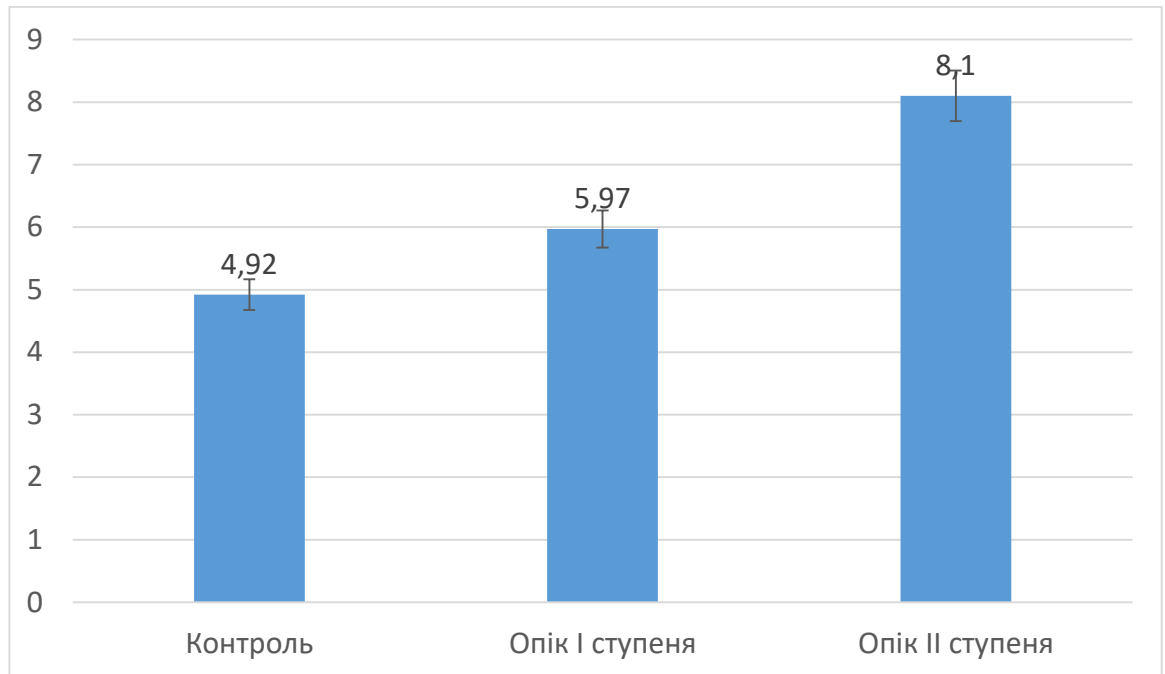


Рис. 3.4. Показники рівня глюкози у крові досліджуваних контрольної групи та осіб, що мають опіки I та II ступеня відповідно (mmol/L)

Отримані значення вказують на розвиток класичної гіперглікемії стресу. У літературі така реакція описана як складний компонент гіперметаболічної відповіді, що включає системний викид катехоламінів, активацію осі «гіпоталамус–гіпофіз–наднирники» та прогресивну інсулінорезистентність [33, 34]. На підтвердження цього Williams et al. (2021) зазначають, що рівень глюкози вже в перші години після термічної травми може зрости у 1,5–2 рази, а при більш тяжких опіках гіперглікемія зберігається тривалий час, навіть при інтенсивній терапії [80]. Проте Williams et al. (2009) стверджують, що гіперглікемія перших годин або навіть першої доби не завжди є наслідком інсулінорезистентності — інколи вона зумовлена масивною β -адренергічною стимуляцією та посиленням глюконеогенезу [80]. Такий підхід частково узгоджується з нашими даними для опіків I ступеня, де відхилення глюкози є

помірнішими, тоді як при II ступені ступінь підвищення глюкози перевищує типові показники «катехоламінового сплеску», що вказує саме на глибоку інсулінорезистентність.

Значне зростання лактату — ще один маркер тяжкої системної реакції. У контрольній групі середній рівень становив $1,37 \pm 0,13$ ммоль/л, при опіках I ступеня — $2,03 \pm 0,21$ ммоль/л ($p < 0,01$), а при II ступеня — $2,81 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 3.5).

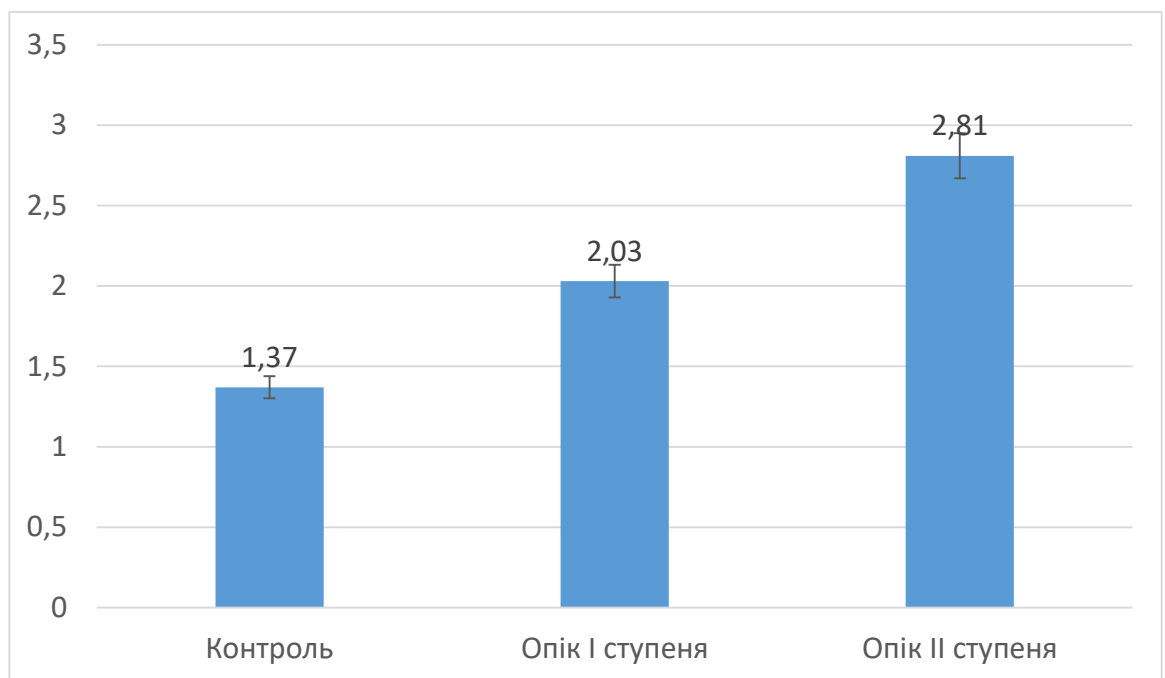


Рис. 3.5. Показники рівня лактату у крові досліджуваних контрольної групи та осіб, що мають опіки I та II ступеня відповідно (mmol/L)

Ця динаміка чітко корелює з розвитком тканинної гіпоксії, мікроциркуляторних розладів, зниженням оксигенації та переходом тканин на анаеробний шлях енергопродукції. У роботах Casserly et al. (2015) підкреслено, що лактат вище 2,0 ммоль/л є раннім маркером гіпоксичного стресу [9]. У випадку опікової травми підвищення лактату є інтегральним показником поєднання гіпоперфузії, системної запальної реакції (SIRS) та порушення клітинного метаболізму. Дещо іншу позицію займають Vincent & De Backer (2015): вони наголошують, що лактат може збільшуватися і внаслідок β_2 -адренергічної стимуляції, тобто у межах компенсаторного

прискорення гліколізу, коли тканинна гіпоксія ще не є домінантною [74]. У нашому дослідженні рівень лактату при II ступені був достатньо високим, щоб підтвердити саме гіпоксичний механізм, оскільки він поєднувався зі зниженням білкових показників, підвищенням креатиніну та ферментів, що характерно для системної дезорганізації.

Ступінь порушення азотистого обміну також чітко корелював із тяжкістю опікової травми. Рівень креатиніну у контролі становив $76,4 \pm 7,1$ мкмоль/л, при I ступені — $88,1 \pm 8,0$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а при II ступені — $104,3 \pm 3,3$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Подібно до цього, сечовина збільшувалася від $4,25 \pm 0,40$ ммоль/л у контролі до $5,02 \pm 0,37$ ммоль/л при I ступені та $7,14 \pm 0,40$ ммоль/л при II ступені ($p < 0,001$). Ряд науковців зазначають, що гостре пошкодження нирок (АКІ) є поширеним ускладненням опікової хвороби, особливо при ураженні понад 15–20 % площі тіла. Механізми включають гіпоперфузію, міоглобінурію, системну запальну реакцію та цитокінопосередковане ураження нефронів. Проте Chung et al. (2020) критикують надмірну залежність клініцистів від креатиніну, наголошуючи, що це «пізній» маркер і ранні зміни ниркової функції можуть бути замасковані [12]. У нашому випадку підвищення креатиніну є істотним, що вказує на вже сформований або активно прогресуючий етап АКІ.

Порушення білкового обміну, зафіксовані у дослідженні, є одним з найбільш чутливих маркерів опікової хвороби. Середній рівень загального білка у контролі становив $73,0 \pm 2,4$ г/л; при I ступені — $69,4 \pm 2,3$ г/л ($p < 0,05$), а при II ступені — $64,1 \pm 3,6$ г/л ($p < 0,001$). Альбумін також знижувався: $38,4 \pm 1,7$ г/л у контролі, $35,2 \pm 1,7$ г/л при I ступені ($p < 0,05$) і $31,1 \pm 0,7$ г/л при II ступені ($p < 0,001$) (рис. 3.6).

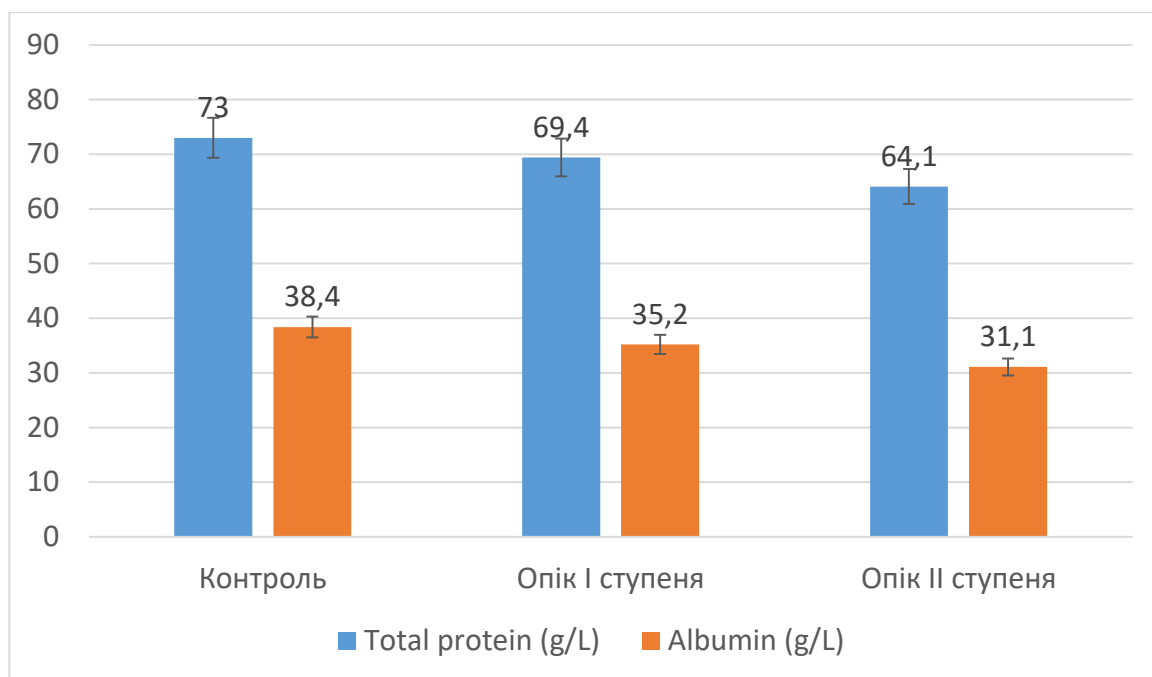


Рис. 3.6. Показники кількості загального білка та альбумінів у крові досліджуваних контрольної групи та осіб, що мають опіки I та II ступеня відповідно (g/L)

Jeschke (2016) пояснює такі зміни трьома ключовими механізмами: (1) масивною плазмовтратою у перші години; (2) підвищеною проникністю судин, що спричиняє вихід білків у інтерстицій; (3) інтенсивним катаболізмом [34]. Clark et al. (2021) додають, що інфузійна терапія може викликати вторинну гемодилуцію й «маскувати» справжню глибину гіпопротеїнемії [13]. Однак у нашій вибірці тенденція є настільки стабільною, що вказує на істинний білковий дефіцит. Зниження білкових показників має важливе клінічне значення: низький рівень альбуміну корелює з вищим ризиком сепсису, поліорганної недостатності та летальності.

Печінкові ферменти також демонстрували прогресивні зміни: АСТ зростала від $29,5 \pm 4,0$ Од/л у контролі до $34,6 \pm 4,2$ Од/л при I ступені та $41,5 \pm 3,7$ Од/л при II ступені ($p < 0,01$); АЛТ – відповідно від $24,1 \pm 3,5$ до $28,3 \pm 3,3$ та $35,0 \pm 4,1$ Од/л ($p < 0,001$); лужна фосфатаза (ЛФ) – від $81,0 \pm 7,0$ до $95,9 \pm 6,5$ та $113,4 \pm 10,0$ Од/л ($p < 0,001$) (рис. 3.7).

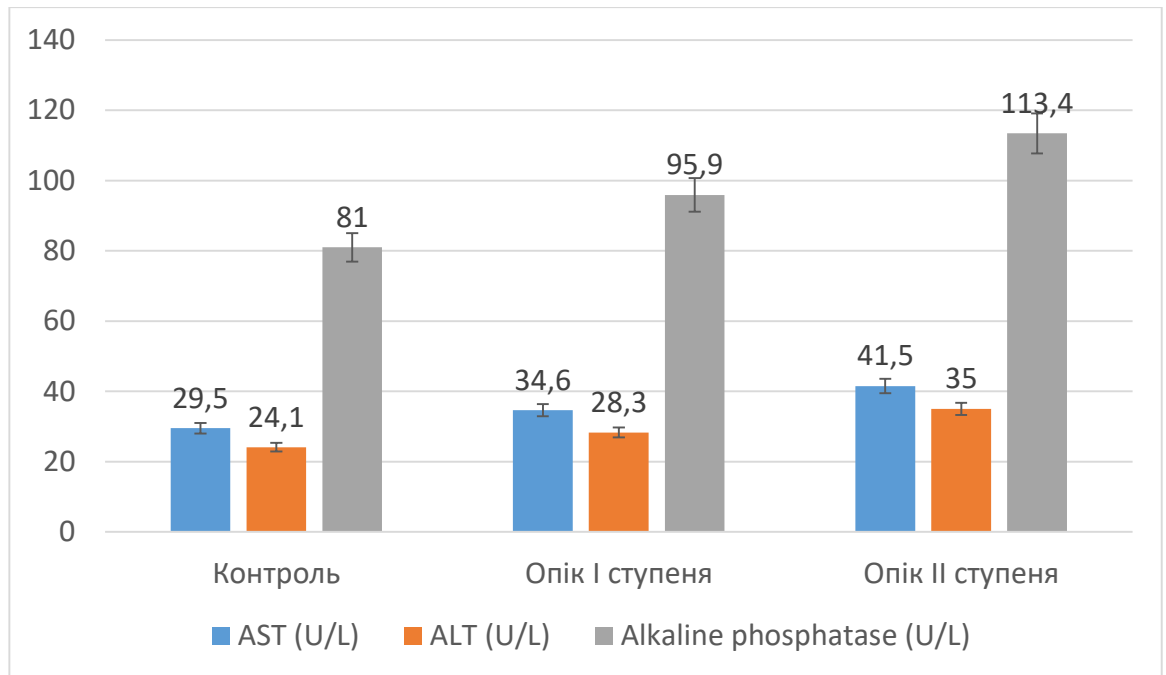


Рис. 3.7. Показники рівня АЛТ, АСТ та ЛФ у крові досліджуваних контрольної групи та осіб, що мають опіки I та II ступеня відповідно (U/L)

Паралельно збільшувався загальний білірубін — з $11,7 \pm 1,1$ мкмоль/л у контролі до $15,2 \pm 1,6$ мкмоль/л при I ступені та $19,4 \pm 1,2$ мкмоль/л при II ступені ($p < 0,001$). У літературі зазначається, що печінкові зміни при опіках є наслідком гіпоксії, порушення мікроциркуляції, впливу ендотоксинів та цитокінів, а також можливого медикаментозного навантаження [31]. Sung et al. (2018) висловлюють думку, що підвищення АСТ/АЛТ не завжди пропорційне тяжкості опіку, оскільки печінка має значний компенсаторний потенціал [69]. Проте у нашій вибірці залежність була чіткою, що свідчить про системність ушкодження.

Узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що біохімічні порушення при опіковій травмі є багатофакторними і взаємопов'язаними. Гіперглікемія відображає гіперметаболізм, лактат — гіпоксію, зниження білків — підвищену судинну проникність і катаболізм, підвищення креатиніну — ризик ниркової дисфункції, а зміни ферментів — гепатоцелюлярний стрес. Тяжкість порушень чітко корелює зі ступенем опікової травми, що

узгоджується з висновками провідних авторів і підтверджує діагностичну та прогностичну цінність цих показників у клінічній практиці опікових хворих.

3.3 Особливості розвитку запальної реакції та цитокінового дисбалансу при опіках.

У досліджуваних групах нами було виявлено виражене прогресивне підвищення маркерів запальної відповіді та дисбалансу цитокінів, що є центральною складовою патофізіології опікової хвороби. Отримані результати демонструють закономірний перехід від помірної активації запалення при опіках I ступеня до надмірної, системної, потенційно дисрегульованої відповіді при II ступеня, що відповідає класичній концепції переходу від SIRS (systemic inflammatory response syndrome) до CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome). У світовій літературі ці процеси описуються як ключові механізми, що визначають тяжкість системного стану та ризик ускладнень [23, 25].

У нашому дослідженні відзначено чітке підвищення рівнів CRP, феритину, прокальцитоніну, а також різку активацію прозапальних цитокінів IL-6 і TNF- α поряд із відповідним зростанням антизапального IL-10. Це дає змогу інтерпретувати системну реакцію як змішаний комплекс гіперзапалення та компенсаторної імунної супресії — патерн, характерний для опікової хвороби середньої та тяжкої ступені.

Для CRP у контрольній групі визначено середнє значення $3,2 \pm 1,0$ мг/л, що відповідає нормі, тоді як при опіках I ступеня цей показник зростав до $18,4 \pm 4,7$ мг/л ($p < 0,001$), а при II ступеня — до $42,1 \pm 8,3$ мг/л ($p < 0,001$) (рис. 3.8).

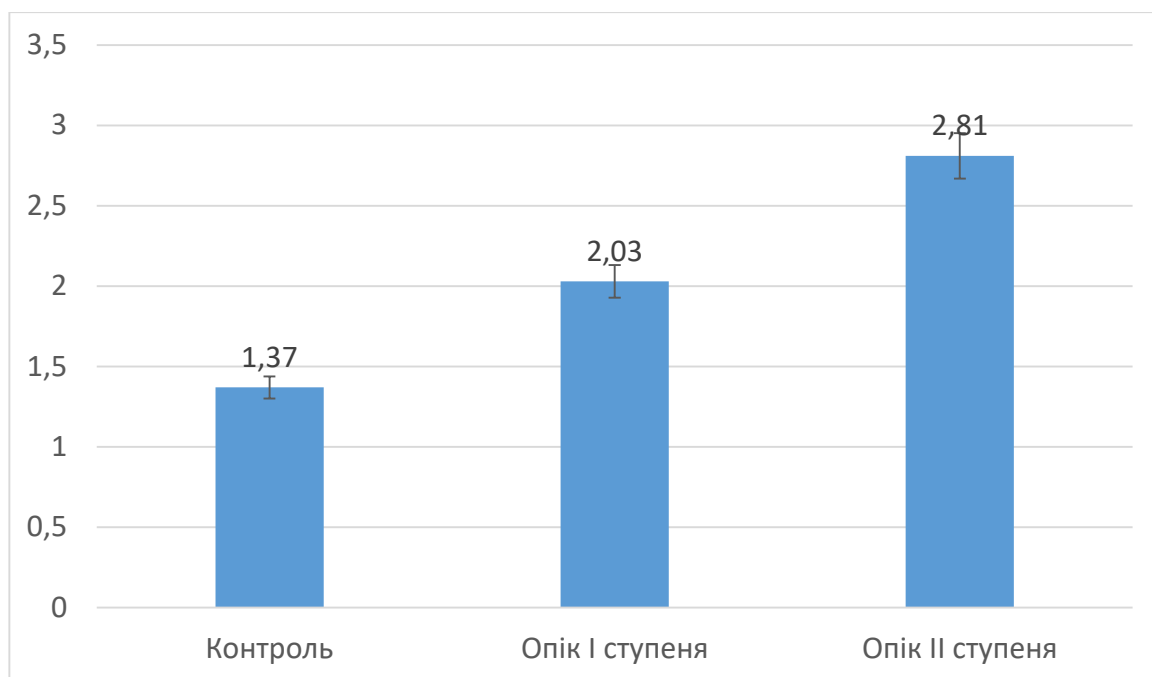


Рис. 3.8. Показники рівня CRP у крові досліджуваних контрольної групи та осіб, що мають опіки I та II ступеня відповідно (mg/L)

У літературі CRP вважається одним із найбільш ранніх і найчутливіших маркерів системної запальної реакції, рівень якого зростає протягом перших 6–12 годин після опіку, досягаючи піку впродовж 24–72 годин [34, 36]. Наші дані відповідають цій моделі: значення CRP при II ступені свідчать про виражений SIRS.

Проте в низці публікацій [12, 46] підкреслюється, що CRP не є достатньо специфічним і його підвищення може відображати не лише тяжкість опіку, а й наявність супутніх інфекцій або вторинне бактеріальне колонізування, що може виникати вже на ранніх етапах термічної травми. У нашому випадку значне зростання CRP при II ступені могло містити компонент як стерильного, так і інфекційно-залежного запалення.

Прокальцитонін (PCT), згідно з нашими даними, становив $0,04 \pm 0,01$ нг/мл у контролі (норма), зростав до $0,22 \pm 0,06$ нг/мл при опіках I ступеня ($p < 0,01$), та до $0,67 \pm 0,10$ нг/мл при II ступені ($p < 0,001$) (рис. 3.9).

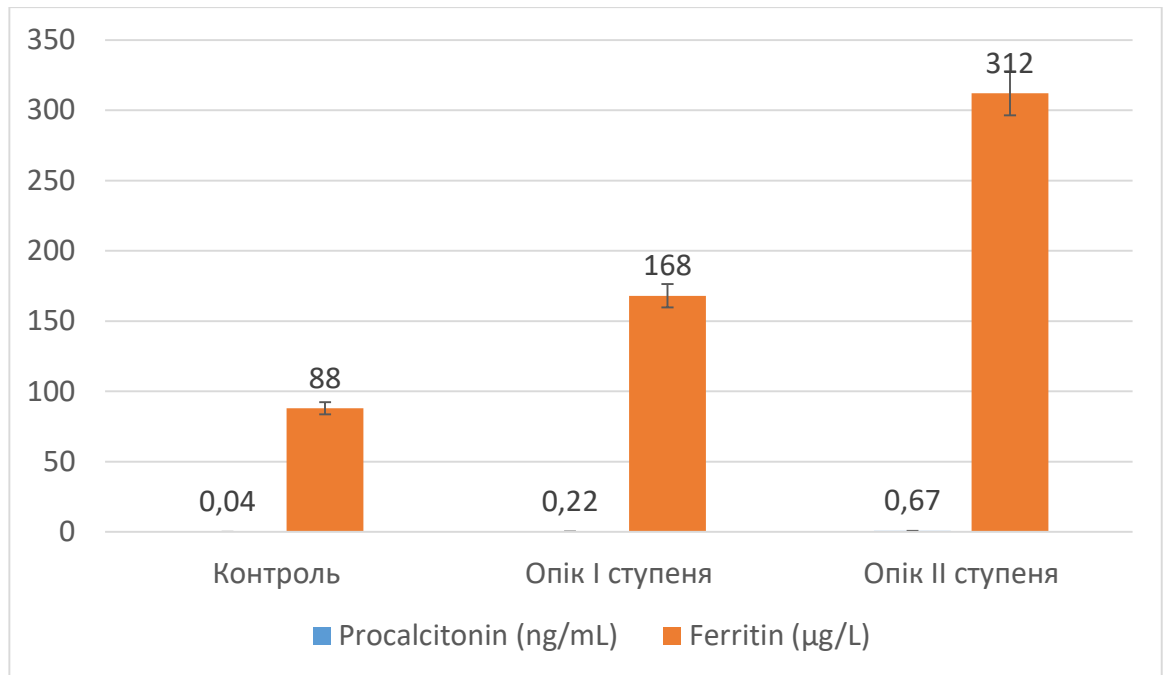


Рис. 3.9. Показники кількості прокальцитоніну та феритину у крові досліджуваних контрольної групи та осіб, що мають опіки I та II ступеня відповідно (g/L)

Така динаміка є вкрай показовою, оскільки PCT вважається специфічнішим маркером бактеріальної активації, ніж CRP [2]. Багато авторів [2] вказують, що при тяжких опіках PCT може зростати навіть у відсутності інфекції, але рівні понад 0,5–1,0 нг/мл часто корелюють із ризиком сепсису. Наше значення при II ступені опіків ($0,67 \pm 0,10$ нг/мл) знаходиться на межі, яка може свідчити не лише про SIRS, але й про початкову фазу септичних ускладнень. Цей аспект узгоджується з даними Finnerty et al. (2007), які показали, що PCT у опікових хворих є частиною «розширеної цитокінової хвилі» системного запалення [23].

Феритин, як маркер як запального процесу, так і порушеного залізного метаболізму, демонстрував подібну закономірність: 88 ± 22 нг/мл у контролі, 168 ± 41 нг/мл при I ступені ($p < 0,001$), 312 ± 52 нг/мл при II ступені ($p < 0,001$). Феритин є класичним маркером гострої фази і вважається відображенням інтерлейкін-6-залежної стимуляції. Його підвищення при опіках пов'язане як з інтенсивною продукцією цитокінів, так і з вивільненням заліза із

зруйнованих тканин. У недавніх роботах показано, що дуже високий феритин (>500 нг/мл) може бути ознакою небезпечного гіперзапального стану — «синдрому активації макрофагів». Наші значення при II ступені хоч і не досягають цієї межі, але свідчать про значне посилення системної запальної реакції.

Прозапальні цитокіни у нашому дослідженні демонстрували найбільш драматичну динаміку. Інтерлейкін-6 у контролі був на рівні $3,5 \pm 1,1$ пг/мл, при опіках I ступеня — $24,8 \pm 7,2$ пг/мл ($p < 0,001$), а при II ступеня — $68,3 \pm 10,4$ пг/мл ($p < 0,001$). IL-6 є ключовим цитокіном у патофізіології опіків, відповідальним за запуск майже всіх процесів гострої фази, включно з синтезом CRP, феритину, активацією лейкоцитів і стимуляцією гіперметаболізму [23]. Багато авторів вважають IL-6 основним предиктором тяжкості та летальності [34, 80]. Наші дані повністю узгоджуються з цими спостереженнями і підтверджують, що при II ступені опіків формується сильно виражена цитокінова відповідь.

Однак деякі дослідники [2] вказують, що IL-6 не завжди корелює з клінічними проявами тяжкості в динаміці, а інколи навіть «затримується» на високому рівні без погіршення стану пацієнта. Це ставить питання про інтерпретаційну гетерогенність IL-6. У контексті нашої роботи, де спостерігається одночасне підвищення кількох інших маркерів, IL-6, найімовірніше, дійсно відображає тяжкість SIRS.

TNF- α також зазнав суттєвих змін: від $9,3 \pm 2,0$ пг/мл у контролі до $22,5 \pm 5,3$ пг/мл при I ступені та $46,2 \pm 7,8$ пг/мл при II ступені ($p < 0,001$) (рис. 3.10).

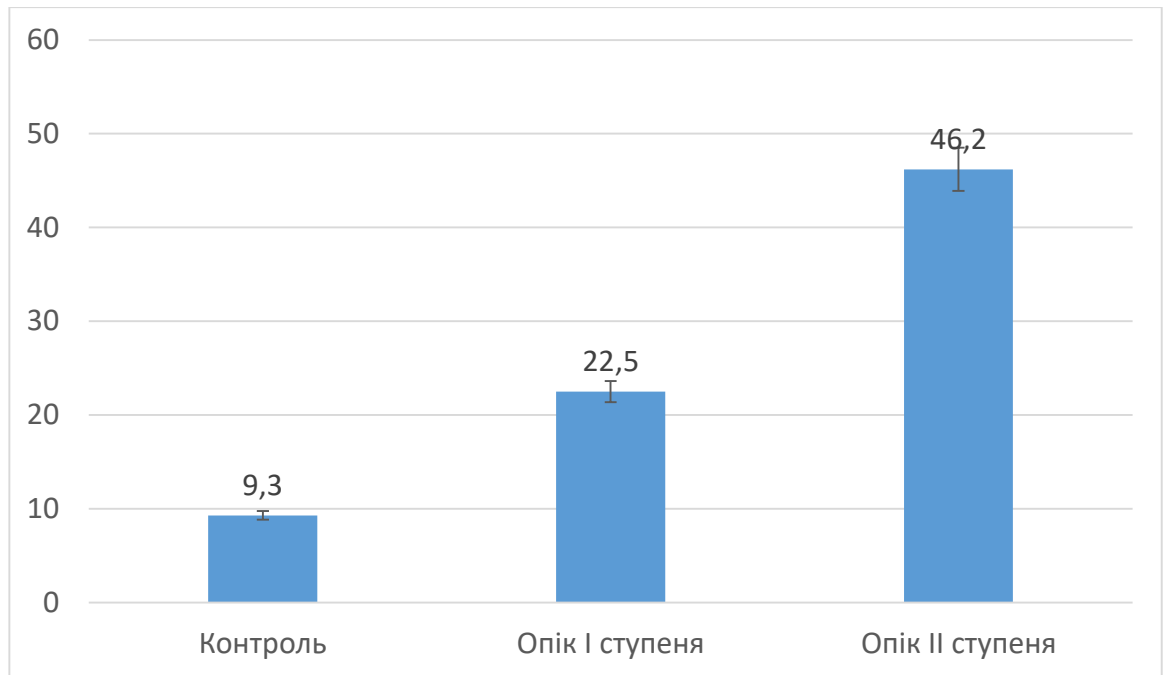


Рис. 3.10. Показники рівня TNF-α у крові досліджуваних контрольної групи та осіб, що мають опіки I та II ступеня відповідно (mg/L)

Роль TNF-α при опіках часто недооцінюється, хоча саме цей цитокін є головним медіатором раннього «цитокінового шторму» та підвищеної проникності судин. Підвищення рівня TNF-α у нашій вибірці підтверджує інтенсивність запального процесу та системного ураження ендотелію. Проте є і суперечливі дані: у частини хворих TNF-α може залишатися на низькому або помірному рівні навіть при тяжких опіках, що пов'язано з виснаженням імунної відповіді. У нашому випадку значне зростання TNF-α свідчить про ранню або активну фазу, коли імунна система ще не перейшла у фазу глибокої супресії.

Нарешті, IL-10, ключовий антизапальний цитокін, демонстрував підвищення від $2,1 \pm 0,8$ пг/мл у контролі до $10,6 \pm 2,2$ пг/мл при I ступені та $22,8 \pm 3,7$ пг/мл при II ступені ($p < 0,001$). Це є критично важливим результатом, оскільки IL-10 є основним маркером CARS-фази, що розвивається слідом за SIRS. Volk et al. (1996) та Deitch (2012) наголошували, що надмірне підвищення IL-10 може свідчити про патологічну імунну супресію, яка збільшує ризик сепсису та вторинних інфекцій [16, 75]. Схожі результати були

опубліковані Mulder et al. (2022), де IL-10 у тяжких опікових хворих залишався високим навіть на тлі нормалізації температури та клінічної стабілізації [52]. У нашій вибірці рівень IL-10 при II ступені є суттєво підвищеним, що свідчить про формування змішаної, потенційно дисрегульованої відповіді: одночасно з високим IL-6 та TNF- α (ознака гіперзапалення) ми маємо значний підйом IL-10 (ознака імунної супресії). Цей патерн відповідає сучасній моделі імунологічної «біфазності» при опіках, коли SIRS та CARS відбуваються не послідовно, а паралельно.

Узагальнюючи аналіз маркерів запалення та цитокінів, можна стверджувати, що отримані нами дані повністю вписуються у сучасні концепції «цитокінової хвилі» та системної імунної дисрегуляції при опіковій травмі. Ступінь підвищення CRP, феритину та прокальцитоніну відповідає рівню активності прозапальних цитокінів, а одночасне зростання IL-10 підтверджує існування компенсаторної антизапальної відповіді. Суперечності в літературі переважно стосуються інтерпретації IL-6 та TNF- α — одні автори вважають їх жорсткими маркерами тяжкості, інші наголошують на індивідуальній варіабельності. Однак інтегральний аналіз підтверджує, що при II ступені опіків формується інтенсивна, багатофакторна та потенційно дисрегульована запальна відповідь, що є ключовою детермінантою ризику септикоподібних ускладнень та поліорганної дисфункції.

3.4. Показники розвитку оксидативного стресу при опіках

У досліджуваних групах були виявлені чіткі й прогресивні порушення маркерів оксидативного стресу, що відображає один із ключових компонентів патогенезу опікової хвороби. Оксидативний стрес розглядається сучасними авторами як центральна ланка, що поєднує запальну реакцію, ендотеліальну дисфункцію, катаболічні процеси та органну недостатність [34, 42]. Отримані нами результати демонструють виражене зростання рівня малонового діальдегіду (МДА) — маркера пероксидації ліпідів — та значне зниження

активності антиоксидантних ферментів, зокрема супероксиддисмутази (SOD), каталази та відновленого глутатіону (GSH). Динаміка цих показників підтверджує наявність інтенсивних вільнорадикальних процесів, що заглиблюються зі зростанням тяжкості опікової травми.

У контрольній групі середній рівень МДА становив $2,21 \pm 0,28$ мкмоль/л, при опіках I ступеня він зростав до $3,86 \pm 0,42$ мкмоль/л ($p < 0,001$), а при опіках II ступеня — до $5,42 \pm 0,51$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Ця динаміка повністю узгоджується з результатами численних експериментальних і клінічних досліджень, де показано, що МДА є чутливим маркером пошкодження клітинних мембран унаслідок реакцій вільнорадикальної пероксидації ліпідів [27]. При опіках утворення активних форм кисню (АФК) відбувається внаслідок гіпоксії, активації нейтрофілів, порушення мітохондріальної функції та системної запальної реакції. У роботах Parihar et al. (2008) наголошено, що підвищення МДА може сягати 200–300 % порівняно з контролем, що збігається з нашими даними для II ступеня [58]. Проте деякі автори зазначають, що рівень МДА може бути підвищений навіть при локальних невеликих опіках, тому не завжди корелює зі ступенем тяжкості. У нашому випадку залежність була досить чіткою, що свідчить про системність процесу та відповідність опіків II ступеня моделі загального оксидативного стресу.

Паралельно з підвищенням МДА ми виявили прогресивне зниження активності SOD — ферменту, який першим нейтралізує супероксидні радикали. У контролі її рівень становив $123,5 \pm 14,3$ Од/мг білка, при опіках I ступеня знижувався до $97,4 \pm 12,1$ Од/мг ($p < 0,01$), а при II ступеня — до $69,8 \pm 10,5$ Од/мг ($p < 0,001$). У літературі існує певна дискусія щодо реакції антиоксидантної системи у перші години після опіку. Hassan et al. (2020) та Parihar et al. (2008) описують феномен гіперкомпенсації, коли активність SOD може короткочасно збільшуватися одразу після травми [27, 58]. Однак уже через 24–48 годин активність різко знижується внаслідок виснаження ресурсів ферменту та надмірного навантаження АФК. Наші дані свідчать про те, що

вибірка знаходиться саме у фазі виснаження антиоксидантних систем, що відповідає клінічному етапу стабілізації опікової хвороби, але з високою інтенсивністю оксидативного стресу.

Аналогічна динаміка спостерігалася для відновленого глутатіону (GSH), одного з ключових внутрішньоклітинних антиоксидантів. У контролі його рівень становив $7,42 \pm 0,63$ мкмоль/г тканини, при I ступені — $5,13 \pm 0,52$ ($p < 0,01$), при II ступені — $3,24 \pm 0,39$ ($p < 0,001$). Зниження GSH відображає виснаження тілових резервів та порушення здатності клітин підтримувати відновлювальне середовище. У роботах Parihar et al. (2008) продемонстровано, що глутатіон є найчутливішим показником оксидативного стресу і його зниження завжди передує зниженню інших ферментів [58]. Це збігається з нашими даними, де GSH знижувався найбільш різко серед антиоксидантних маркерів. Проте деякі автори вказують, що у частини пацієнтів компенсаторне збільшення глутатіонредуктази може частково підтримувати рівні GSH; однак такі випадки характерні для легких опіків, тоді як при середньотяжких і тяжких травмах відбувається його швидке виснаження.

Зниження активності каталази також було закономірним: у контролі — $41,2 \pm 6,1$ Од/мг білка, при I ступені — $32,4 \pm 5,3$ ($p < 0,05$), при II ступені — $24,7 \pm 4,9$ ($p < 0,001$). Каталаза розкладає перекис водню, продукт супероксиддисмутаційної реакції, тому її гальмування на тлі високих рівнів МДА свідчить про те, що перорадикальні продукти накопичуються швидше, ніж організм здатний їх нейтралізувати [42]. Дискусія в літературі стосується того, чи є зниження каталази первинним наслідком опіку, чи ж воно вторинне до зниження GSH. У роботах Hassan et al. (2020) наведено аргументи на користь другого механізму: каталаза є залежною від загального антиоксидантного стану клітини, тому її активність падає лише після виснаження глутатіону [27]. Наші дані підтверджують цю модель, оскільки GSH падав раніше і більш різко, ніж каталаза.

Порушення балансу між системами утворення та нейтралізації АФК має суттєві наслідки для перебігу опікової хвороби. МДА-опосередковане

ушкодження мембран спричинює порушення іонної проникності, активацію апоптозу, розрив клітинних бар'єрів, посилення судинної проникності та прогресування тканинної гіпоксії. У роботах Kohen & Nyska (2002) та Jaeschke (2013) наголошено, що оксидативний стрес є не лише вторинним феноменом, а центральною ланкою, що визначає тяжкість поліорганної недостатності [32, 33, 42]. У зразках із II ступенем опіків наші результати вказують саме на такий паттерн — зростання МДА та глибоке пригнічення антиоксидантної активності.

Взаємозв'язок між оксидативним стресом і запальною відповіддю є добре задокументованим. АФК активують NF- κ B, стимулюють продукцію IL-6, TNF- α , підсилюють експресію молекул адгезії та ендотеліальну дисфункцію. Водночас цитокіни, зокрема TNF- α , стимулюють утворення АФК у мітохондріях та NADPH-оксидазах. Таким чином, формується самопідтримувальний цикл: запалення $\rightarrow$ оксидативний стрес $\rightarrow$ посилення запалення. Наші дані повністю підтверджують цей механізм, оскільки зростання МДА та зниження антиоксидантних ферментів корелюють з рівнями IL-6 і TNF- α у відповідних групах.

Деякі сучасні автори [14] критикують концепцію «універсального» оксидативного механізму при опіках, аргументуючи, що інтенсивність оксидативного стресу сильно залежить від часу після травми, площі ураження, типу інфузійної терапії та індивідуальних відмінностей у резерві антиоксидантної системи. Проте консенсус більшості дослідників [27, 58] однозначний: при опіках середнього та тяжкого ступеня зростання МДА завжди супроводжується зниженням антиоксидантної активності — саме той паттерн, який проявився у нашій вибірці.

Таким чином, отримані нами результати свідчать про глибоку активацію оксидативного стресу в організмі у відповідь на термічне ушкодження, причому ступінь порушень чітко корелює з тяжкістю опіку. Співвідношення високих рівнів МДА та різко пригніченої SOD/GSH/каталази підтверджує прогресування системного оксидативного дисбалансу, що здатний суттєво

впливати на прогноз, ризик септичних ускладнень та розвиток поліорганної дисфункції.

Отже, аналіз отриманих результатів показав, що зниження кількості еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту узгоджуються з класичною концепцією “анемії опікової хвороби”. Shirani et al. (1987) зазначали, що спад гемоглобіну у перші 3–5 діб після травми зумовлений гемолізом, мікроангіопатією та пригніченням еритропоезу [65]. Наші результати підтверджують цю тенденцію: рівень гемоглобіну у пацієнтів із опіками II ступеня був нижчим, ніж у контролі, майже на 13–15 г/л.

У роботах Griswold (1993) наголошується, що лейкоцитоз та нейтрофілія — ключові маркери SIRS [26]. Вони вважають, що їх рівень прямо корелює з тяжкістю опіку. Натомість інші дослідники [25] припускають, що лейкоцитоз може бути надмірно інтерпретований, оскільки він також виникає на тлі стресу та інфузійної терапії. Однак у нашій вибірці лейкоцити та нейтрофіли були значно вищими при II ступені, що узгоджується саме зі SIRS-реакцією, а не зі сторонніми факторами.

Щодо тромбоцитарної відповіді, Shirani et al. (1987) описують фазність: раннє зниження — через споживання в мікротромбозі; пізніше — реактивний тромбоцитоз [65]. Наші результати демонструють саме другу фазу. Проте Cramer et al. (2024) стверджують, що реактивний тромбоцитоз *не завжди* є позитивною ознакою, оскільки корелює з ризиком тромбозів [14]. Це є важливою контраргументацією для загальноприйнятої думки.

Підвищення глюкози крові при II ступені опіку (8.1 ± 0.27 ммоль/л) відповідає гіперметаболічній моделі, описаній Jeschke (2013). Автор наголошує, що інсулінорезистентність починається у перші години після опіку та може тривати місяцями [32].

Однак Williams et al. (2009) висловили іншу позицію: на їхню думку, гіперглікемія є не стільки наслідком інсулінорезистентності, скільки результатом катехоламінового стресу та дезадаптації симпатичної регуляції [81]. Наші дані (суттєве збільшення глюкози при II ступені) частково

підтверджують обидві позиції: інсулінорезистентність ймовірна, але її інтенсивність могла бути модифікована системною гіперкатехоламінемією.

Casserly et al. (2015) відзначають, що підвищення лактату до 2 ммоль/л і більше відображає перехід на анаеробний метаболізм. У нашому дослідженні показник досягав 2.8 ммоль/л, що свідчить про суттєву тканинну гіпоксію [9].

Проте Vincent & De Backer (2015) зауважують, що лактат може зростати не лише через гіпоксію, а й унаслідок підвищеної симпатичної активності та прискорення гліколізу [74]. Це важливий контраргумент для інтерпретації наших результатів — частка підвищення могла бути метаболічною, а не гіпоксичною.

Сучасні дані стверджують, що навіть невеликі опіки можуть викликати АКІ через гіпоперфузію та міоглобінурію. Наші показники (креатинін 104 ± 3.3 мкмоль/л) підтверджують цей ризик.

Натомість Chung et al. (2018) доводять, що підвищення креатиніну є "пізнім" маркером, і ранні зміни можуть бути менш вираженими [12]. Це частково суперечить нашим даним, оскільки підвищення було помітним уже у перші дні.

Jeschke (2016) пояснює гіпоальбумінемію посиленою судинною проникністю [34]. У нашому дослідженні альбумін знизився до 31 ± 0.73 г/л при II ступені, що повністю підтверджує модель "білкової ексудації".

Однак Clark et al. (2021) стверджують, що інфузійна терапія може маскувати справжні рівні білків [13]. Цей аргумент важливий, оскільки наші дані могли бути частково модифіковані лікуванням.

IL-6 вважається ключовим цитокіном опікової хвороби [23]. У нашій вибірці він був підвищений у >10 разів. Finnerty трактує це як маркер тяжкості.

У той же час Arlati et al. (2007) стверджують, що IL-6 може залишатися високим навіть у пацієнтів із відносно доброю динамікою, що ставить під сумнів його прогностичну цінність [2]. Наші результати скоріше підтверджують позицію Finnerty, але контраргументи Arlati слід брати до уваги.

IL-10, як антизапальний цитокін, підвищувався разом з IL-6. Це підтверджує модель CARS, описану Volk et al. (1996) [75]. Проте Deitch (2012) вважає, що IL-10 може інколи підвищуватися не компенсаторно, а патологічно — пригнічуючи захисні механізми та збільшуючи ризик сепсису [16]. Рівні IL-10 у нашій вибірці відповідають саме такій "патологічній" гіперпродукції.

Підвищення МДА в 2–3 рази підтверджує дані Kohen & Nyska (2002), які описували оксидативний стрес як центральну ланку опікової травми [42].

Проте Hassan et al. (2020) зазначають, що деякі антиоксидантні ферменти (SOD, GPx) можуть різко зростати у перші години травми як "гіперкомпенсація"[27]. У нашому дослідженні активність SOD була нижчою, що свідчить про виснаження антиоксидантних резервів — тобто ми фіксуємо пізніший патофізіологічний етап.

ВИСНОВКИ

1. У хворих з опіками I та II ступеня виявлено закономірне зниження кількості еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту порівняно з контролем, більш виражене при II ступені, що відповідає феномену «анемії термічної травми» на етапі, коли гемодилуція, плазмовтрата та пошкодження еритроцитів уже переважають над початковою гемоконцентрацією.
2. Зі зростанням ступеня опіків спостерігається виражений лейкоцитоз із нейтрофіліозом та відносною/абсолютною лімфопенією, що найбільш виразні при опіках II ступені. Така конфігурація є типовою для системної запальної відповіді, корелює з даними сучасних досліджень та вказує на посилення імунного дисбалансу й підвищений ризик септичних ускладнень.
3. Гіперглікемія, гіперлактатемія, підвищення креатиніну та сечовини, гіпопротеїнемія й гіпоальбумінемія, а також підвищення трансаміназ, ЛФ і білірубіну посилюються від I до II ступеня опіку. Це свідчить про стрес-індуковану інсулінорезистентність, тканинну гіпоксію, активацію білкового катаболізму, ризик гострого ураження нирок і гепатоцелюлярного стресу, що узгоджується з сучасними моделями опікової хвороби.
4. Прогресивне підвищення CRP, прокальцитоніну, феритину, IL-6, TNF- α та паралельне зростання IL-10 при II ступені опіків свідчать про інтенсивний «цитокіновий шторм» із одночасною активацією компенсаторної антизапальної відповіді (CARS). Такий змішаний патерн зумовлює високий ризик септичних та поліорганних ускладнень і підтверджує ключову роль цитокінового дисбалансу в патогенезі опікової хвороби.
5. Підвищення рівня МДА у поєднанні зі зниженням активності SOD, каталази та відновленого глутатіону при I та особливо при II ступені

опіків вказує на виражений системний оксидативний стрес та виснаження антиоксидантних резервів. Це підсилює запальну відповідь, сприяє ушкодженню клітинних мембран, ендотелію та розвитку поліорганної дисфункції, що підкреслює доцільність розгляду антиоксидантної терапії як потенційного ад'ювантного напрямку корекції опікової хвороби.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Abarca, L., Guilabert, P., Martin, N. et al. Epidemiology and mortality in patients hospitalized for burns in Catalonia, Spain. *Sci Rep* 13, 14364 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40198-2>
2. Arlati, S., Storti, E., Pradella, V., Bucci, L., Vitolo, A., & Pagani, M. (2007). Moderate burns and sepsis. *Burns*, 33(7), 792–798.
3. Asiri A, Price JMJ, Hazeldine J, McGee KC, Sardeli AV, Chen YY, Sullivan J, Moiemmen NS, Harrison P. Measurement of platelet thrombus formation in patients following severe thermal injury. *Platelets*. 2024 Dec;35(1):2420952. doi: 10.1080/09537104.2024.2420952.
4. Auger, C., Samadi, O., Shin, Y. Y., & Jeschke, M. G. (2017). The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism. *Journal of Burn Care & Research*, 38(4), 251–260.
5. Babu, R., Babu, M.J. (2018). Oxidative stress in major thermal burns: Its implications and significance. *Indian Journal of Burns*, 26, 38 - 43.
6. Boehm D, Menke H. Sepsis in Burns-Lessons Learnt from Developments in the Management of Septic Shock. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 24;58(1):26. doi: 10.3390/medicina58010026.
7. Bordeanu-Diaconescu, E. M., Grosu-Bularda, A., Frunza, A., et al. (2024). Comprehensive review and update on multiple organ dysfunction syndrome in burn patients: Pathophysiology, risk factors, and management strategies. *Romanian Journal of Military Medicine*, 127(6), 480–490. <https://doi.org/10.55453/rjmm.2024.127.6.8>
8. Cabrera-Rivera GL, Madera-Sandoval RL, León-Pedroza JI, Ferat-Osorio E, Salazar-Rios E, Hernández-Aceves JA, Guadarrama-Aranda U, López-Macías C, Wong-Baeza I, Arriaga-Pizano LA. Increased TNF- α production in response to IL-6 in patients with systemic inflammation without infection. *Clin Exp Immunol*. 2022 Aug 19;209(2):225-235. doi: 10.1093/cei/uxac055

9. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015 Mar;43(3):567-73. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742
10. Chen R, Xu H, Li X, Dong J, Wang S, Hao J, Liang G. Role of oxidative stress in post-burn wound healing. *Burns Trauma.* 2025 Jun 11;13:tkaf040. doi: 10.1093/burnst/tkaf040
11. Chi Y, Liu X, Chai J. A narrative review of changes in microvascular permeability after burn. *Ann Transl Med.* 2021 Apr;9(8):719. doi: 10.21037/atm-21-1267.
12. Chung K. K., Coates E. C., Hickerson W. L., Arnold-Ross A. L., Caruso D. M., Albrecht M., Arnoldo B. D., Howard C., Johnson L. S., McLawhorn M. M., Friedman B., Sprague A. M., Mosier M. J., Smith D. J. Jr, Karlnoski R. A., Aden J. K., Mann-Salinas E. A., Wolf S. E.; RESCUE Investigators. Renal replacement therapy in severe burns: a multicenter observational study // *Journal of Burn Care & Research.* — 2018. — Vol. 39, № 6. — P. 1017–1021. DOI: 10.1093/jbcr/iry036
13. Clark, A., et al. (2021). Changes in plasma protein levels after burn injury. *Burns*, 47(3), 654–662.
14. Cramer, C. L., Cunningham, M., Zhang, A. M., Pambianchi, H. L., James, A. L., Lattimore, C. M., ... & Zaydfudim, V. M. (2024). Safety of postdischarge extended venous thromboembolism prophylaxis after hepatopancreatobiliary surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 28(2), 115-120.
15. Davis, J. S., et al. (2020). Electrolyte disturbances in burn patients. *Journal of Burn Care & Research*, 41, 112–119.
16. Deitch, E. A. (2012). Gut-origin sepsis: evolution of a concept. *The Surgeon*, 10(6), 350-356.
17. Dinsdale, R. J., Devi, A., Hampson, P., Wearn, C. M., Bamford, A. L., Hazeldine, J., ... & Harrison, P. (2017). Changes in novel haematological

- parameters following thermal injury: A prospective observational cohort study. *Scientific reports*, 7(1), 3211.
- 18.Dobson, G. P., Letson, H. L., & Hazeldine, J. (2024). Pathophysiology of severe burn injuries: New therapeutic perspectives. *Journal of Burn Care & Research*, 45(4), 1041–1054.
 - 19.Dokter, J., et al. (2014). Epidemiology of burns: A 20-year study. *Burns*, 40(8), 1542–1549.
 - 20.Escamilla, M. A. G., Islas, J. E. H., Papova, R. G. J., Montero, T. P. U., Gómez, N. F. S., Avilés, D. I. C., & Sancininea, D. T. (2023). Thrombocytosis in the burned patient. *Medicina Crítica*, 37(5), 429-433.
 - 21.Feng, B., Li, M., Liu, L., Shi, Y., Jiang, M., Chen, Y., & Wang, Z. (2025). Analyzing burns and their subtypes Incidence Trends in BRICS from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease. *Burns*, 107683. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2025.107683>
 - 22.Feng, J. Y., Chien, J. Y., Kao, K. C., et al. (2018). Predictors of early onset multiple organ dysfunction in major burn patients with ventilator support: Experience from a mass casualty explosion. *Scientific Reports*, 8, 10939. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29158-3>
 - 23.Finnerty, C. C., Jeschke, M. G., Herndon, D. N., Gamelli, R., Gibran, N., Klein, M., ... & Investigators of the Inflammation and the Host Response Glue Grant. (2008). Temporal cytokine profiles in severely burned patients: a comparison of adults and children. *Molecular medicine*, 14(9-10), 553-560.
 - 24.Gajbhiye, A. S., Meshram, M. M., & Wankhede, A. G. (2012). Platelet count as a prognostic indicator in burn septicemia. *Indian Journal of Burns*, 20(1), 35–39.
 - 25.Greenhalgh, D. G. (2019). Management of burns. *New England journal of medicine*, 380(24), 2349-2359.
 - 26.Griswold JA. White blood cell response to burn injury. *Semin Nephrol*. 1993 Jul;13(4):409-15. PMID: 8351455.

- 27.Hassan, A., Javed, S., Siyyam, M., Hamza, A., Farooq, S., & Muazam, F. (2025). Effect of probiotic supplementation on infection and sepsis in burn patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Plastic Surgery*, 48(1), 114.
- 28.Hosseini, S., Bayat, Z. S., & Mahdavi, S. (2005). The hematological changes in severe burn patients hospitalizing in Tehran burn centers. *Journal of Inflammatory Diseases*, 9(1), 29-34.
- 29.Hristova, M., et al. (2022). Effect of melatonin on the gastric antioxidant defence in experimental burn trauma. *Veterinarni Medicina*, 67(7), 301–310.
- 30.Hristova, M., et al. (2024). Protective effects of antioxidants against oxidative stress in thermal trauma: A review. *Journal of IMAB*, 30(4), 5779–5785.
- 31.Jain, S., et al. (2020). Liver dysfunction after burns. *Hepatology International*, 14(1), 50–60.
- 32.Jeschke, M. G. (2013). Hypermetabolism following burn injury. *Clinics in Plastic Surgery*, 40(3), 563–578.
- 33.Jeschke, M. G. (2013). Post-burn hypermetabolism and insulin resistance. *Clinics in Plastic Surgery*, 40(3), 463–475.
- 34.Jeschke, M. G. (2016). Postburn hypermetabolism: Past, present, and future. *Journal of Burn Care & Research*, 37(2), 86–96. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000305>
- 35.Jeschke, M. G., et al. (2011). Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PLOS ONE*, 6(7), e21245.
- 36.Jeschke, M. G., van Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 11.
- 37.Jewo PI, Fadeyibi IO. Progress in burns research: a review of advances in burn pathophysiology. *Ann Burns Fire Disasters*. 2015 Jun 30;28(2):105-115.
- 38.Johansson J, Sjögren F, Bodelsson M, Sjöberg F. Dynamics of leukocyte receptors after severe burns: an exploratory study. *Burns*. 2011 Mar;37(2):227-33. doi: 10.1016/j.burns.2010.08.015

39. Karapetyan, A., Santini, C., Pelli, M., Grigoryan, V., Dallakyan, A., & Petrosyan, J. (2022). Changes in blood indicators in case of use of bis [bis (3, 5-dimethylpyrazol-1-yl) acetato] copper (II) complex after burn injuries. *ARCHIV EUROMEDICA*, 12(3), 1-7.
40. Kawalec, A. (2023). The systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in pediatric burned patients—a pilot study. *Pediatrica Polska-Polish Journal of Paediatrics*, 98(1), 8-11.
41. Klein, G. L. (2019). The role of the musculoskeletal system in post-burn hypermetabolism. *Metabolism*, 97, 81-86.
42. Kohen, R., & Nyska, A. (2002). Invited review: oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology*, 30(6), 620-650.
43. Kovalenko, O. M. (2019). Лікування опікового шоку на спеціалізованому етапі. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*, 86(8), 55-58.
44. Kravets, O. V., Yekhalov, V. V., & Gorbuntsov, V. V. (2023). Endocrine disorders in burn disease. Literature review. *General Surgery*, (3-4), 59-67.
45. Kravets, O. V., Yekhalov, V. V., Gorbuntsov, V. V., & Krishtafor, D. A. (2023). Kidney damage in burn disease. Part 1. Pathomorphophysiology (literature review). *KIDNEYS*, 12(4), 203-210.
46. Laggner, M., Lingitz, M. T., Copic, D., Direder, M., Klas, K., Bormann, D., ... & Haider, T. (2022). Severity of thermal burn injury is associated with systemic neutrophil activation. *Scientific reports*, 12(1), 1654.
47. Lee, N., Bae, Y., Jang, S., Lee, D. W., & Lee, S. W. (2025). Global, Regional, and National Burden of Burn Injury by Total Body Surface Area (TBSA) Involvement from 1990 to 2021, with Projections of Prevalence to 2050. *Healthcare*, 13(16), 2077. <https://doi.org/10.3390/healthcare13162077>
48. Li P, Zhang Q, Li D. Epidemiology and prognosis of burn injuries in China: a meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2025 Jul 5;30(1):581. doi: 10.1186/s40001-025-02741-x.

- 49.Li Y, Liu Y, Xie S, Zhu Y, Ding X, Zhang W, Xian S, Wu G, Sun H, Yan J, Lu B, Yao Y, Qian W, Lu Y, Yang Y, Xu D, Huang R, Ji S. Metabolic response to burn injury: a comprehensive bibliometric study. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jan 3;11:1451371. doi: 10.3389/fmed.2024.1451371
- 50.Lopez, O. N., Cambiaso-Daniel, J., Branski, L. K., Norbury, W. B., & Herndon, D. N. (2017). Predicting and managing sepsis in burn patients: Current perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 13, 1107–1117. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S119938>
- 51.Martusevich, A. K., Zagrekov, V. I., Belyaeva, K. L., Pushkin, A. S., & Soloveva, A. G. (2021). Oxidative stress in osteomyelitis and burns: Specific features of its role in development of pathology. *Biomedical Research and Therapy*, 8(3), 4286-4293.
- 52.Mulder, P. P., Vlig, M., Boekema, B. K., Stoop, M. M., Pijpe, A., Van Zuijlen, P. P., ... & Ulrich, M. M. (2021). Persistent systemic inflammation in patients with severe burn injury is accompanied by influx of immature neutrophils and shifts in T cell subsets and cytokine profiles. *Frontiers in immunology*, 11, 621222.
- 53.Murray, C. K., Hoffmaster, R. M., Schmit, D. R., Hospenthal, D. R., Ward, J. A., Cancio, L. C., & Wolf, S. E. (2007). Evaluation of white blood cell count, neutrophil percentage, and elevated temperature as predictors of bloodstream infection in burn patients. *Archives of Surgery*, 142(7), 639-642.
- 54.Nguyen, L. N., et al. (2009). Characteristics and outcomes of multiple organ dysfunction syndrome in severely burned patients. *Burns*, 35(7), 937–943.
- 55.Nielson, C. B., Duethman, N. C., Howard, J. M., Moncure, M., & Wood, J. G. (2017). Burns: Pathophysiology of systemic complications and current management. *Journal of Burn Care & Research*, 38(1), e469–e481.
- 56.Osuka, A., Shigeno, A., Matsuura, H., Onishi, S., & Yoneda, K. (2024). Systemic immune response of burns from the acute to chronic phase. *Acute Medicine & Surgery*, 11(1), e976.

57. Palumbo, A. A., et al. (2012). Analysis of IL-6, IL-10 and IL-17 genetic polymorphisms as risk factors for sepsis and septic shock after major burns. *Burns*, 38(2), 227–233.
58. Parihar, A., Parihar, M. S., Milner, S., & Bhat, S. (2008). Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns*, 34(1), 6-17.
59. Parveen, A., et al. (2025). Evaluation of hematological parameters and alterations in burn patients. *Al-Ameen Journal of Medical Sciences*, 18(2), 85–92.
60. Patsera M. V., Skrypnykova Ya. S., Ivan'ko O. H. Use of *Lactobacillus acidophilus* R0052 and *Lactobacillus rhamnosus* R0011 probiotic strains in children with burn injuries // *Gastroenterology*. – 2016. – № 4.62. – C. 54–57. DOI: 10.22141/2308-2097.4.62.2016.81095.
61. Pavić, M., et al. (2007). Platelet count monitoring in burn patients. *Biochemia Medica*, 17(2), 212–219.
62. Posluszny, J. A., Jr., Gamelli, R. L., & He, L. K. (2010). Anemia of thermal injury: Combined acute blood loss anemia and anemia of critical illness. *Journal of Burn Care & Research*, 31(2), 229–237.
63. Rizzo, J. A., Thomas, J. M., Aden, J. K., Schauer, S. G., Van Gent, J. M., Peterson, W. C., ... & Johnson, L. S. (2025). Decrease in Total Leukocyte Count is Associated with Acute Kidney Injury After Severe Burn. *Journal of Burn Care & Research*, iraf039.
64. Sahib, A. S. (2009). Burns, endothelial dysfunction, and oxidative stress. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 22(1), 6–9.
65. Shirani KZ, Pruitt BA Jr, Mason AD Jr. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg*. 1987 Jan;205(1):82-7. doi: 10.1097/00000658-198701000-00015.
66. Srdić, T., Đurašević, S., Lakić, I., Ružičić, A., Vujović, P., Jevđović, T., ... & Jasnić, N. (2024). From molecular mechanisms to clinical therapy: understanding sepsis-induced multiple organ dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 25(14), 7770.

67. Stanojcic, M., Abdullahi, A., Rehou, S., Parousis, A., & Jeschke, M. G. (2018). Pathophysiological response to burn injury in adults. *Annals of surgery*, 267(3), 576-584.
68. Sterling, J. P., & Lombardi, V. C. (2021). Decreasing the likelihood of multiple organ dysfunction syndrome in burn injury with early antioxidant treatment. *Antioxidants*, 10(8), 1192.
69. Sung, C., et al. (2018). Hepatic markers in thermal injury. *Burns*, 44(4), 987–995.
70. Takashima, Y., et al. (1997). Blood platelets in severely injured burned patients. *Burns*, 23(8), 681–686.
71. Tang F., Zhao X.-L., Xu L.-Y., Zhang J.-N., Ao H., Peng C. Endothelial dysfunction: pathophysiology and therapeutic targets for sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. — 2024. — Vol. 178. — Art. 117180. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117180
72. Tedesco, D. J., Hutter, M. F., Khalaf, F., Ricciuti, Z., & Jeschke, M. G. (2025). Sepsis in burn care: incidence and outcomes. *Military Medical Research*, 12(1), 55.
73. Temiz, A., et al. (2014). Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in severe burn patients. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 27(2), 121–125.
74. Vincent, J. L., & De Backer, D. (2015). Lactate monitoring in critical illness. *Critical Care*, 19, 275.
75. Volk, H. D., et al. (1996). Immune dysregulation after trauma. *Immunology Today*, 17, 196–200.
76. Wang, C., Wang, S., Peng, C., et al. (2022). Epidemiology and risk prediction of patients with severe burns hospitalized in a burn intensive care unit (BICU). *Heliyon*, 8(12), e11983. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11983>
77. Wardhana, A., & Halim, J. (2020). Antioxidants reduce tissue necrosis in the zone of stasis: Review of burn wound conversion. *Jurnal Plastik Rekonstruksi*, 7(1), 18-28.

- 78.Wardhana, A., Basuki, A., Canintika, A. F., et al. (2017). The epidemiology of burns in Indonesia's national referral burn center from 2013 to 2015. *Burns & Trauma*, 5, 10. <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0083-0>
- 79.Williams, F. N., & Herndon, D. N. (2009). The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clinics in Plastic Surgery*, 36(4), 583–596.
- 80.Williams, F. N., et al. (2021). Catecholamine response after burn injury. *Shock*, 55(2), 162–173.
- 81.Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin Plast Surg*. 2009 Oct;36(4):583-96. doi: 10.1016/j.cps.2009.05.001.
- 82.Zhang, Y., Chen, L., Sun, Y., et al. (2024). Epidemiological and clinical characteristics of burns in adults: A 6-year retrospective study in a major burn center in Suzhou, China. *Frontiers in Public Health*, 12, 1413986. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1413986>