

p-ISSN: 2786-8311
e-ISSN: 2786-832X

Український журнал КЛІНІЧНОЇ ХІРУРГІЇ

The Ukrainian Journal of Clinical Surgery



Том 91 · Номер 3
Травень/Червень
2024

www.hirurgiua.com.ua

Ліга-Інформ

ISSN 2786-8311 (Print)
ISSN 2786-832X (Online)

Асоціація хірургів України
Національний науковий центр
хірургії та трансплантології
імені О. О. Шалімова НАМН України

Український журнал клінічної хірургії Том 91, № 3 (травень-червень) 2024

Двомісячний науково—практичний журнал
(спеціалізоване видання для лікарів)
Заснований у червні 1921 р.

Головний редактор
О. Ю. УСЕНКО

Заступники головного редактора
С. А. АНДРЕЄЩЕВ, М. В. КОСТИЛІВ

Редакційна колегія

L. ANGRISANI (Італія), J. BENEDIK (Німеччина),
Л. С. БІЛЯНСЬКИЙ, С. О. ВОЗІАНОВ,
M. FRIED (Чеська Республіка), H. FRIESS (Німеччина),
В. Г. ГЕТЬМАН, О. І. ДРОНОВ, Г. П. КОЗИНЕЦЬ,
В. М. КОПЧАК, А. С. ЛАВРИК, В. В. ЛАЗОРИШИНЕЦЬ,
І. А. ЛУРІН, J. MELISSAS (Греція), С. І. САВОЛЮК,
А. В. СКУМС, І. П. ХОМЕНКО, В. І. ЦИМБАЛЮК,
R. WEINER (Німеччина)

Редакційна рада

В. П. АНДРЮЩЕНКО, Я. С. БЕРЕЗНИЦЬКИЙ,
В. В. БОЙКО, М. М. ВЕЛІГОЦЬКИЙ,
Б. С. ЗАПОРОЖЧЕНКО, М. П. ЗАХАРАШ,
І. В. ЮФФЕ, П. Г. КОНДРАТЕНКО,
І. А. КРИВОРУЧКО, В. І. ЛУПАЛЬЦОВ,
О. С. НИКОНЕНКО, В. В. ПЕТРУШЕНКО,
В. І. РУСИН, А. І. СУХОДОЛЯ,
Я. П. ФЕЛІШТИНСЬКИЙ, С. О. ШАЛІМОВ,
С. Д. ШАПОВАЛ, І. М. ШЕВЧУК

Редактор В. М. МОРОЗ

Коректор О. П. ЗАРЖИЦЬКА

Включений до Реєстру суб'єктів медіа 14.09.2023.
Ідентифікатор/номер ліцензії R40-01319.

Включений
до Переліку наукових фахових видань України
(Наказ МОН № 1301 від 15.10.2019)
Категорія "Б"

Адреса редакції

03126, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30
Тел./факс +38 044 408 18 11
e – mail: info@hirurgiya.com.ua
new.article@hirurgiya.com.ua

Видавець

ТОВ «Ліга—Інформ»
03126, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30
Тел./факс (044) 408 18 11

Редакція не завжди поділяє думку авторів статті.

Розмноження у будь-якій формі матеріалів,
опублікованих у журналі, можливе тільки
з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст
рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Український журнал клінічної хірургії, 2024
© Ліга — Інформ, 2024

ЗМІСТ

ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

- Усенко О. Ю., Харлановська О. П., Кожара С. П.**
Вплив функціонального стану підшлункової залози на показники тиску у проксимальній частині дванадцятипалої кишки у хворих із хронічним біліарним панкреатитом та з постхолецистектомічним синдромом 2-8
- Калабуха І. А., Маєтний Є. М.**
Підвищення ефективності хірургічного лікування деструктивних захворювань легень і плеври при наданні спеціалізованої допомоги в сучасних умовах 9-16
- Мороз В. С., Лазоришинець В. В.**
Вплив супутньої патології на клінічний перебіг ішемічної мітральної регургітації та на вибір тактики хірургічної корекції мітрального клапана 17-21
- Майстрюк Г. В., Дзюрий І. В., Труба Я. П., Лазоришинець В. В.**
Двонаправлений кавапультмональний анастомоз як етап гемодинамічної корекції синдрому гіпоплазії лівих відділів серця 22-26
- Солтані С. Е., Крикунов О. А.**
Бактеріальні агенти як етіологічні чинники інфекційного ендокардиту 27-32
- Гиндич О. А., Симулик Є. В.**
Особливості хірургічного лікування дефектів м'яких тканин скальпа при бойовій травмі 33-37
- Шаповал С. Д.**
Септичний шок: лікування та сучасне трактування питання 38-46
- Хорошун Е. М., Лурін І. А., Шипілов С. А., Макаров В. В., Панасенко С. І., Негодуйко В. В., Бунін Ю. В., Бородай В. О., Купріяничук В. В., Салютін Р. В.**
Застосування тактики хірургічного контролю ушкоджень у лікуванні тяжкопоранених із бойовою травмою живота в умовах сучасної війни 47-53

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Тірон О. І., Хоменко І. П., Лурін І. А., Тertiшний С. В., Степанов Г. Ф., Вастьянов Р. С.**
Експериментальне обґрунтування доцільності застосування гіперосмолярних колоїдних розчинів з метою корекції дисфункції нирок за умов термічного ураження шкіри 54-61

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Лурін І. А., Хорошун Е. М., Негодуйко В. В., Макаров В. В., Верьовкін І. В., Салютін Р. В.**
Міграція сторонніх тіл по травному каналу після вогнепального осколкового сліпого поранення обличчя з частковим руйнуванням мостоподібного протеза верхньої щелепи 62-64

ЮВІЛЕЇ

- Каніковський Олег Євгенійович**
(до 60-річчя від дня народження) 65-66

Септичний шок: лікування та сучасне трактування питання

С. Д. Шаповал

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Реферат

Мета. Проаналізувати результати лікування хворих із септичним шоком, що здійснювалося згідно з рішеннями Погоджувальної міжнародної конференції та протоколами настанови «Сепсис-3».

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням перебували 283 хворих із сепсисом, які лікувалися в гнійно-септичному центрі Запорізької міської лікарні № 3 впродовж 1991 – 2024 рр. Досліджувані хворі були розподілені на такі групи: 1-ша – 193 (68,2%) хворих із сепсисом, яких лікували згідно з рішеннями Погоджувальної міжнародної конференції щодо питань сепсису і септичного шоку (2012, 2004), у 1991 – 2015 роках, та 2-га – 90 (31,8%) хворих, яких лікували за протоколами настанови «Сепсис-3», прийнятої у 2016 році, у 2016 – 2024 роках. У 1-й групі було 118 (61,1%) хворих із сепсисом і 75 (38,9%) – із септичним шоком, у 2-й групі – 56 (62,2%) хворих із сепсисом і 34 (37,8%) – із септичним шоком. Тобто разом в обох групах було 109 пацієнтів із септичним шоком.

Результати. Із 75 пацієнтів із септичним шоком 1-ї групи померло 56, летальність становила 74,7%. Із 34 хворих із септичним шоком 2-ї групи померло 23, летальність становила 67,6%. У 1-й групі 17 (30,4%) пацієнтів померли неоперованими в перші години чи добу септичного шоку, тоді як у 2-й групі таких пацієнтів було лише 4 (17,4%). Показник летальності хворих із септичним шоком, що були неоперовані, у 2-й групі був меншим на 13,0% ($\chi^2=5,63$; $p<0,0177$). Також середній термін перебування хворих із септичним шоком 2-ї групи у стаціонарі був меншим на $(4,7 \pm 0,24)$ доби ($t=4,36$; $p<0,001$).

Висновки. Інтенсивну терапію при септичному шоку потрібно продовжувати, поки гемодинамічні показники продовжують поліпшуватися, а первинну інфузійну терапію слід обмежувати та керуватися оцінкою реагування організму на введення розчинів. Норадреналін збільшує переднавантаження, системний судинний опір та серцевий викид, тому його застосування у пацієнтів із персистою гіпотензією потрібно на ранніх стадіях септичного шоку. У хворих з адекватним контролем джерела інфекції слід використовувати більш коротку, а не більш тривалу антибактеріальну терапію. Оптимальний режим проведення антибактеріальної терапії – використання карбапенемів у максимальному дозуванні у сполученні з лінезолідом.

Ключові слова: септичний шок; інфузійна терапія; інотропи; антибактеріальна терапія; довгострокові результати.

Септичний шок (СШ) є різновидом сепсису, але характеризується значно підвищеним рівнем смертності через серйозні порушення кровообігу та/або клітинного метаболізму. СШ передбачає наявність персистоючої гіпотензії – визначається як потреба у вазопресорах для підтримки середнього артеріального тиску (САТ) 65 мм рт. ст. і рівня сироваткового лактату більше 18 мг/дл (2 ммоль/л), незважаючи на проведені реанімаційні заходи в достатньому обсязі [1 – 4].

Загальна смертність пацієнтів із СШ дещо зменшується і сьогодні становить у середньому від 30 до 40% (в діапазоні від 10 до 90% залежно від особливостей пацієнта). Незадовільні результати часто пов'язані з відмовою від початку інтенсивної терапії (наприклад, протягом 6 год після припущення діагнозу) [5, 6].

У більшості пацієнтів СШ викликають внутрішньолікарняні грамнегативні бактерії або грампозитивні коки. СШ часто виникає у пацієнтів з ослабленим імунітетом та у пацієнтів із хронічними захворюваннями. Слід запідозрити післяопераційну інфекцію як причину СШ у пацієнтів, які нещодавно перенесли операцію [7, 8].

Сприяють розвитку СШ цукровий діабет, цироз печінки, лейкопенія, особливо пов'язана з раком або лікуванням

цитотоксичними лікарськими засобами, наявність інвазивних пристроїв, у тому числі ендотрахеальних трубок, судинних або сечових катетерів, дренажів та інших сторонніх матеріалів, нещодавня госпіталізація, особливо у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) [9 – 11].

Патогенез та механізм розвитку СШ не вивчені повністю. Запальні агенти, наприклад бактеріальні токсини, провокують вироблення прозапальних медіаторів, включаючи фактор некрозу пухлини та інтерлейкін (ІЛ) – 1. Ці цитокіни викликають нейтрофільно-ендотеліальну клітинну адгезію, активують механізми згортання крові та зумовлюють утворення мікротромбів. Вони також сприяють вивільненню інших медіаторів, включаючи лейкотрієни, ліпоксигеназу, гістамін, брадикінін, серотонін та ІЛ-2. Їм протистоять протизапальні медіатори, такі як ІЛ-4 та ІЛ-10, внаслідок механізму зворотного негативного зв'язку [12 – 13].

Раннім симптомом СШ, особливо у літніх або зовсім молодих пацієнтів, може бути сплутаність свідомості або зниження активності. Артеріальний тиск (АТ) знижується, проте шкіра залишається парадоксально теплою. Пізніше кінцівки стають прохолодними та блідими з периферичним ціанозом і покриваються плямами. Дисфункція ор-

ганів призводить до появи додаткових симптомів та ознак залежно від ураженого органа, наприклад олігурії, задишки [14].

Діагностика СШ базується на клінічній картині, рівні АТ, частоті серцевих скорочень та моніторингу кисневого статусу; загальному аналізі крові з лейкоцитарною формулою, рівнях електролітів, креатиніну та лактату, показниках інвазивного центрального венозного тиску (ЦВТ), парціального тиску кисню (PaO₂) та його сатурації в центральній вені (SvO₂); бактеріологічному посіві крові, сечі та інших потенційних осередків інфекції, у тому числі з ран у пацієнтів після операції; визначенні рівнів прокальцитоніну та пресепсину [15 – 17].

Ознаки і симптоми СШ неспецифічні та часто імітують безліч інших захворювань. Оскільки немає «золотого стандарту» тесту для діагностики СШ, лікар може провести диференціальний діагноз СШ лише у пацієнта з органною дисфункцією. Найкраща практика полягає в постійній оцінці пацієнта, щоб визначити, чи інші діагнози більш-менш імовірні, особливо з урахуванням того, що клінічна траєкторія пацієнта може значно змінитися після госпіталізації до лікарні. За такої невизначеності можуть виникнути серйозні проблеми щодо того, коли «доречно» знизити ескалацію прийому антибіотиків або припинити його [18, 19].

Таким чином, клініцистам настійно рекомендується припинити прийом антибактеріальних препаратів, якщо виявлено або підозрюється неінфекційний синдром. Оскільки ця ситуація не завжди очевидна, продовження оцінки пацієнта має оптимізувати шанси інфікованих пацієнтів, які отримують антибактеріальну терапію (АБТ), і неінфікованих пацієнтів [20, 21].

Спрощена шкала SOFA – qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) ґрунтується на показниках САТ, частоти дихання та на бальних показниках за шкалою коми Глазго, у разі її застосування немає потреби очікувати лабораторні результати. Аналіз даних, використаних для підтримки рекомендацій III Міжнародної конференції з консенсусу щодо вивчення сепсису та СШ, показав, що шкала qSOFA визначена як предиктор несприятливого результату [22].

Лікування СШ передбачає:

- негайну госпіталізацію у ВІТ;
- корекцію гемодинамічних порушень шляхом проведення інотропної терапії та адекватну інфузійну терапію (ІТ) з постійним моніторингом гемодинаміки;
- підтримку адекватної вентиляції та газообміну;
- хірургічну санацію осередка інфекції;
- АБТ під постійним мікробіологічним контролем;
- нормалізацію функції кишечника та ранне ентеральне харчування;
- своєчасну корекцію метаболізму під постійним лабораторним контролем;
- антимедіаторну терапію.

Слід часто (кожну годину) моніторити такі показники: ступінь зневоднення з вимірюванням ЦВТ, тиску в легене-

вій артерії, серійного ультразвукового дослідження (УЗД) та/або SvO₂; газів артеріальної крові; рівні глюкози, лактату та електролітів у крові; функцію нирок [23].

Науковці продовжують пошук шляхів оптимізації діагностики та лікування СШ з позицій доказової медицини, про що свідчать чергові міжнародні рекомендації (Surviving Sepsis Campaign – SSC, 2021) [24].

Проте багато питань методичного підходу і трактування окремих аспектів потребують вивчення та уточнення.

Мета дослідження: проаналізувати результати лікування хворих із СШ, що здійснювалося згідно з рішеннями Погоджувальної міжнародної конференції та протоколами настанови «Сепсис–3».

Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням перебували 283 хворих із сепсисом, які отримували лікування у гнійно-септичному центрі з «ліжками діабетичної стопи» Запорізької міської лікарні № 3 впродовж 1991 – 2024 рр.

Досліджувані хворі були розподілені на такі групи: 1-ша – 193 (68,2%) хворі, яких лікували згідно з рішеннями Погоджувальної міжнародної конференції та рекомендаціями SSC: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012 та дещо раніше прийнятими Барселонськими рішеннями SSC: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2004 у період 1991 – 2015 рр., і 2-га – 90 (31,8%) хворих, яких лікували за протоколами згідно з настановою «Сепсис–3», прийнятою у 2016 році, у період 2016 – 2024 рр.

Певні труднощі виникли при рандомізації хворих із сепсисом, оскільки згідно з настановою «Сепсис–3» поняття «тяжкий сепсис» виключено. Було ретельно оцінено всіх хворих із сепсисом за новим приліжковим клінічним показником qSOFA, який характеризується частотою дихання понад 22 за 1 хв, порушенням свідомості (шкала коми Глазго) менше 15 балів та САТ менше 100 мм рт. ст. Завдяки цьому показнику хворих 1-ї та 2-ї груп вдалося рандомізувати.

Таким чином, до 1-ї групи віднесено 118 (61,1%) хворих із сепсисом і 75 (38,9%) хворих із СШ, до 2-ї групи – 90 (62,2%) хворих із сепсисом і 34 (37,8%) хворих із СШ. Тобто разом в обох групах було 109 хворих із СШ.

Спільною рисою стратегії лікування хворих обох груп було оперативне втручання та призначення АБТ. Ці питання не переглядалися, бо вони мають високий доказовий рівень.

Усі хворі були оперовані під загальним знеболюванням, усім хворим виконані аналогічні оперативні втручання.

Початкова тактика ІТ СШ базувалася таким чином. Хворі з сепсисом із недостатньою перфузією тканин, гіпотензією або ознаками гіповолемії отримували початковий об'єм рідини 30 мл/кг маси тіла кристалоїдними розчинами протягом перших 3 год ресусцитації, а подальшу ІТ проводили під системним контролем гемодинамічного статусу пацієнта. Цільовими показниками були САТ ≥ 65 мм рт. ст. і нормалізація артеріальної концентрації лактату.

Використовували 10% розчин альбуміну як доповнення до розчинів кристалоїдів для початкової ресусцитації та для подальшого внутрішньосудинного заміщення об'єму, коли пацієнти потребували значної кількості кристалоїдів. Розчини гідрооксиетилкрохмалю та желатину для внутрішньосудинного заміщення об'єму у хворих із СШ не використовували.

Як препарати, що забезпечують інотропну підтримку, використовували адреналін, норадреналін, допамін та добутамін.

Норадреналін був вазопресором першої лінії. З метою підвищення рівня САТ до цільового додавали препарат вазопресин – до 0,03 од/хв, щоб зменшити дозу норадреналіну.

Дофамін використовували як альтернативний вазопресорний препарат норадреналіну тільки у ретельно обраних пацієнтів 2-ї групи, наприклад, з низьким ризиком розвитку тахіаритмії чи з відносною брадикардією.

Після стартової ІТ визначали її подальший об'єм в залежності від гемодинамічного статусу пацієнта. У пацієнтів із СШ, які потребували вазопресорної підтримки, цільовий рівень САТ становив не нижче 65 мм рт. ст.

Через 72 год (деескалація або фаза «дересистуції») намагалися досягти негативного балансу рідини або обмежити внутрішньовенну інтенсивну терапію та збільшували виділення рідини з організму через активацію діурезу.

Як контроль за ІТ вводили болюсно 500 мл ізотонічного кристалоїду: якщо серцевий викид та ударний об'єм підвищувалися на 13 – 15%, інфузію продовжували, якщо ні – застосовували вазопресори і кардіотоніки.

Антибіотики. При призначенні АБТ враховували епідеміологічний та фармацевтичний принципи; принцип доступності антибіотика в осередок запалення та принцип оптимальної тривалості терапії.

Парентеральне введення антибіотиків призначали в максимально короткі терміни після взяття зразків крові, біологічних рідин та пошкоджених тканин на фарбування за Грамом та посів. Як правило, спочатку використовували широкий спектр грам-позитивних та грам-негативних антибактеріальних препаратів.

Типовими антибіотиками для емпіричного впливу на грам-позитивні бактерії були ванкоміцин та лінезолід, а на грам-негативні бактерії – пеніциліни широкого спектра дії (наприклад, піперацилін/тазобактам), цефалоспорины 3-го або 4-го покоління, імipенем та аміноглікозиди. Початкову терапію антибіотиками широкого спектра дії замінювали більш вузько спрямованою залежно від виявленого збудника та його чутливості до антибіотиків.

Ураховуючи високий ризик смерті від СШ та сильний зв'язок між початком прийому антибактеріальних препаратів та смертністю, їх вводили негайно та протягом 1 год всім пацієнтам.

Наш мета-аналіз засвідчив зниження показника смертності пацієнтів, яких лікували з використанням оцінки вмісту прокальцитоніну, порівняно з відповідним контрольним показником, а загальна тривалість АБТ становила 7 діб і більше.

Через 7 – 10 діб від початку АБТ призначали профілактичну дозу протигрибкової терапії – 150 мг (дифлюкан, фуцис тощо) 1 раз на тиждень.

Спостереження за осередком інфекції встановлювали якомога раніше. Внутрішньовенні, сечові катетери та ендотрахеальні трубки видаляли або замінювали. Якщо осередок інфекції не контролювати, стан пацієнта погіршуватиметься, незважаючи на АБТ.

У хворих як 1-ї, так і 2-ї групи починали введення інсуліну, якщо рівень глюкози у крові (після двократного визначення) перевищував 10 ммоль/л. Застосовували безперервне внутрішньовенне введення інсуліну, початкова доза від 1 до 4 од/год титрувалася для підтримки рівня глюкози в межах від 110 до 180 мг/дл (7,7 – 9,9 ммоль/л). У подальшому контролювали глікемію кожні 1 – 2 год доти, доки рівень глюкози у крові та швидкість інфузії інсуліну не були сталими, після чого контроль глікемії проводили кожні 4 год.

Якщо адекватне водне навантаження та вазопресорна терапія стабілізували гемодинаміку, кортикостероїди не призначали. Якщо стабілізації гемодинаміки не вдавалося досягти, використовували внутрішньовенне введення гідрокортизону в дозі 200 мг/добу по 50 мг кожні 6 год.

Еритроцитарну масу у пацієнтів обох груп застосовували тільки тоді, коли спостерігали зниження гемоглобіну менше 70 г/л та за відсутності таких станів, як ішемія міокарда, тяжка гіпоксемія. Еритропоетин для лікування анемії не застосовували.

Для корекції згортувальної системи крові без крововтрати або при інвазивних втручаннях, які планувалися, свіжозаморожену плазму не використовували. Також не застосовували антикоагулянти, антитромбін, тромбомодулін та введення соди (натрію гідрокарбонату).

Нутритивна підтримка. Оскільки у досліджуваних пацієнтів травний канал був не задіяний, ентєральне харчування здійснювали вже в 1-шу добу післяопераційного періоду. При цьому керувалися такими рекомендаціями: енергетична цінність харчування становила 25 – 30 ккал/кг маси тіла на добу; білок – 1,3 – 2 г/кг/добу; глюкоза – 30 – 40% небілкових калорій з підтримкою рівня глікемії нижче 6,1 ммоль/л; ліпіди – 15 – 20% небілкових калорій. Постійний моніторинг залишкового об'єму шлунка (застою) не проводили, бо в цьому не було необхідності, а у нечисленних хворих із порушенням моторики шлунка застосовували прокінетики.

Результати

Виходячи з того що часові терміни лікування досліджуваних хворих із СШ були різними: 25 років, якщо йдеться про 1-шу групу, та 7 років, якщо йдеться про 2-гу групу, робити остаточні висновки щодо ефективності ІТ та інотропної підтримки дещо не коректно, але нами проведено моніторинг лікування пацієнтів із СШ обох груп (див. таблицю).

Із 75 хворих із СШ 1-ї групи померло 56, летальність становила 74,7%. Із 34 хворих із СШ 2-ї групи померло 23, летальність становила 67,6%.

Моніторинг лікування СШ

Заходи	Група хворих	
	1-ша	2-га
Оперативне втручання	У 100% хворих	У 100% хворих
Знеболювання	Загальне	Загальне або подовжена блокада сідничного нерва
АБТ	У 100% хворих	У 100% хворих
Мета ІТ	ЦВТ 8-12 мм рт.ст. Діурез 0,5 мл/кг/год Сатурація змішаної венозної крові >70%	Ліквідація гіповолемії, але без гіперволемії Відновлення електролітного балансу Нормалізація рН крові Підтримка колоїдно-осмотичного тиску Збільшення органної перфузії
Колоїди	У 50% хворих	Не використовували
Кристаліди	У 50% хворих	У 100% хворих
Розчини гідроксиетилкрохмалю	Використовували	Не використовували
Альбумін 10%	Не використовували	Використовували
Адреналін	20 - 120 нг/кг/хв	У дозі 500 нг/кг/хв для підвищення системного судинного опору
Норадреналін	Застосовували	Як вазопресор першої лінії
Дофамін	Не застосовували	Як альтернатива норадреналіну у пацієнтів із низьким ризиком розвитку тахіаритмії чи відносною брадикардією
Вазопресин	Якщо не було гіповолемії, захворювань коронарних судин та серцевої недостатності	Постійна внутрішньовенна інфузія в дозі 0,04 од./хв упродовж 16 год
Допамін	Препарат вибору для хворих із сепсисом	У хворих із СШ не має переваг над добутаміном
Фенілефрін (мезатон)	При сепсисі	Для лікування СШ як терапія відчаю
Препарати крові		
еритроцитарна маса	При зниженні гемоглобіну <70 г/л	При зниженні гемоглобіну <70 г/л
свіжозаморожена плазма	У деяких хворих	Не застосовували
еритропоетин	У деяких хворих	Не застосовували
Імуноглобуліни (ронколейкін)	Використовували ронколейкін	Не використовували
Кортикостероїди	У 50% хворих	У 100% хворих за відсутності стабілізації гемодинаміки, внутрішньовенно гідрокортизон у дозі 200 мг/добу
Контроль глікемії	Уведення інсуліну при рівні глюкози крові >10 ммоль/л	Уведення інсуліну при рівні глюкози крові >10 ммоль/л (після двократного визначення)
Профілактика тромбоемболічних ускладнень	Низькомолекулярні гепарини	Низькомолекулярні гепарини + механічні заходи профілактики
Профілактика стресових виразок травного каналу	Інгібітори протонної помпи та антагоністи H ₂ – гістамінових рецепторів	Без факторів розвитку шлунково-кишкової кровотечі профілактику стресових виразок не проводили
Раннє ентеральне харчування	У 100% хворих	У 100% хворих

Звертає на себе увагу та обставина, що 17 (30,4%) пацієнтів 1-ї групи померли неоперованими в перші години чи добу СШ, тоді як у 2-й групі таких пацієнтів було лише 4 (17,4%). Тобто можна вважати, що ІТ та інотропна підтримка за настановою «Сепсис-3» давали змогу стабілізувати стан пацієнтів та підготувати їх до оперативного втручання. Летальність хворих із СШ, що були неоперовані, у 2-й групі була меншою на 13,0% ($\chi^2=5,63$; $p<0,0177$), ніж у 1-й групі. Також середні терміни перебування хво-

рих із СШ у стаціонарі у 2-й групі були меншими на ($4,7 \pm 0,24$) доби, ніж у 1-й групі ($t=4,36$; $p<0,001$).

Обговорення

При СШ особливо виражені циркуляторні, клітинні та метаболічні порушення, що асоційовано з більш високим ризиком смерті, ніж при сепсисі. Вони можуть бути клінічно розпізнані за потребами вазопресорної підтримки для САТ 65 мм рт. ст. або вище і концентрації лактату в си-

роватці крові вище 2 ммоль/л без гіповолемії. Ця комбінація асоційована з госпітальною летальністю 40 – 50%.

Гемодинамічне управління

У дорослих пацієнтів із СШ потрібно використовувати кристалоїди як рідину першого ряду для реанімації. Перевага кристалоїдів у тому, що вони недорогі та широко доступні. Замість фізіологічного розчину слід призначати збалансовані кристалоїди. Застосування збалансованих кристалоїдів знижує смертність порівняно із застосуванням фізіологічного розчину. Спочатку потрібно швидко вводити 1 л кристалоїдного розчину. Більшості пацієнтів потрібно щонайменше 30 мл/кг у перші 4 – 6 год. Проте метою терапії є не введення певного обсягу рідини, а досягнення реперфузії тканин без виникнення набряку легень через навантаження рідиною.

У пацієнтів із СШ, які отримували великі обсяги кристалоїдів, використовувати альбумін, а не лише кристалоїди, а крохмалі та желатин не використовувати.

Вазоактивні агенти

У дорослих пацієнтів із СШ використовувати норадреналін як засіб першої лінії порівняно з іншими вазопресорами, а у разі недостатнього рівня САТ додавати вазопресин замість збільшення дози норадреналіну. В умовах, коли норадреналін недоступний, як альтернативу можна використовувати адреналін або дофамін.

Що стосується комбінованої терапії, то основне дослідження (VASST), яке присвячене порівнянню результатів застосування тільки норепінефрину з результатами застосування норадреналіну з вазопресином (0,01 – 0,03 од./хв), не показало поліпшення показника 28-денної смертності – 39,3 і 35,4% відповідно ($p = 0,26$). Однак виживаність пацієнтів із менш тяжким СШ, які отримували норадреналін (<15 мкг/хв), збільшилася у разі додавання вазопресину – 26,5 і 35,7% відповідно ($p = 0,05$).

Ранній розвиток гіпоксемічної дихальної недостатності призводить до зниження співвідношення PaO_2/FiO_2 (фракційна концентрація кисню в дихальній суміші), а іноді й до вираженої гіпоксемії з рівнем $PaO_2 < 70$ мм рт. ст. Рівень лактату в сироватці крові є важливим біомаркером тканинної гіпоксії та дисфункції, але не прямим показником тканинної перфузії. Його підвищення слід інтерпретувати з урахуванням клінічного контексту та інших причин.

Для оцінки успішності реперфузії використовувати показник SvO_2 та кліренс лактату (тобто зміну рівня лактату в сироватці крові через 6 – 8 год у відсотках). Цільове значення SvO_2 становить 70%, цільове значення кліренсу лактату – від 10 до 20%. Ризик набряку легень потрібно контролювати шляхом оптимізації попереднього навантаження; рідини потрібно вводити до тих пір, поки ЦВТ не досягне 8 мм рт. ст. (10 см вод. ст.) або поки тиск заклинювання у легеневій артерії не досягне 12 – 15 мм рт. ст. Проте щодо пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень, орієнтуватися на більш високі показники ЦВТ.

Інотропи

Викликана сепсисом дисфункція міокарда вважається основним фактором нестабільності гемодинаміки і пов'язана з найгіршими наслідками у пацієнтів із СШ. Інотропна терапія може використовуватися у пацієнтів із стійкою гіпоперфузією після адекватної інфузійної реанімації, а також у пацієнтів з дисфункцією міокарда на підставі передбачуваного або виміряного низького рівня серцевого викиду та підвищеного тиску наповнення серця.

Добутамін і адреналін – найчастіше використовувані інотропи. Фізіологічні дослідження показують, що добутамін збільшує транспорт серцевого викиду та кисню, внутрішню перфузію та оксигенацію тканин, зменшує внутрішньослизовий ацидоз та гіперлактатемію. Однак ці ефекти не можна передбачити. Інфузія добутаміну може спричинити сильне розширення судин та призвести до зниження САТ. Крім того, інотропна відповідь може бути притуплена при СШ зі збереженням хронотропного ефекту, що викликає тахікардію без збільшення ударного об'єму.

Немає даних, що підтверджують перевагу добутаміну над адреналіном. Непряме порівняння ефектів добутаміну й адреналіну у мережевому мета-аналізі не виявило явного впливу на показники смертності. Обидва препарати слід відмінити, якщо немає покращення гіпоперфузії або з'явилися побічні ефекти.

Немає даних, що підтверджують перевагу добутаміну над адреналіном. Непряме порівняння ефектів добутаміну й адреналіну у мережевому мета-аналізі не виявило явного впливу на показники смертності. Обидва препарати слід відмінити, якщо немає покращення гіпоперфузії або з'явилися побічні ефекти.

Антибіотики

Складнощі АБТ внутрішньолікарняних інфекцій багато в чому зумовлені глобальним зростанням резистентності госпітальної мікрофлори, зазначеним в останні 10 – 15 років у всіх країнах світу [25, 26]. Встановлено, що нині стартова емпірична АБТ внутрішньолікарняних інфекцій у 40 – 60% пацієнтів неадекватна. У більшості пацієнтів це пояснюється наявністю полірезистентних збудників [27, 28], які суттєво ускладнюють підбір ефективних режимів терапії. Неадекватний емпіричний режим АБТ значно погіршує прогноз [29].

Парентеральне введення антибіотиків призначають в максимально короткі терміни. Існує багато можливих вихідних схем лікування; у разі їх доступності використовувати знання про особливості існування збудників у середовищі лікувального закладу та їх чутливості до антибіотиків (антибіограми) для вибору схеми емпіричного лікування.

У цілому типовими антибіотиками для емпіричного впливу на грампозитивні бактерії є ванкоміцин та лінезолід. Емпірична АБТ, спрямована проти грамнегативних бактерій, має більше можливостей і включає пеніциліни широкого спектра дії (наприклад, піперацилін/тазобактам), цефалоспорины 3-го або 4-го покоління, імipенем та аміноглікозиди. Раннє призначення відповідних антибактеріальних препаратів – один із найефективніших заходів щодо зниження смертності пацієнтів із СШ. Отже, введення антибактеріальних препаратів пацієнтам із СШ має розглядатись як невідкладна допомога [30].

Зважаючи на зростання кількості бактерій із множинною лікарською стійкістю в багатьох частинах світу та зв'язок між відстрочкою початку активної АБТ та гіршими результатами, часто потрібне початкове використання комбінованої лікарської терапії, щоб емпіричний ре-

жим включав хоча б один ефективний агент. У цільовій фазі, коли відомі збудник (агенти) та сприйнятливість, стійке подвійне грамнегативне охоплення рідко необхідне, за винятком пацієнтів із високостійкими мікроорганізмами. Жодних відмінностей у показниках смертності або інших важливих для дорослих пацієнтів із СШ результатах між емпіричною АБТ одним препаратом і комбінованою у ВІТ також не виявлено [31].

Початкова терапія антибіотиками широкого спектра дії замінюється більш вузькоспрямованою залежно від виявленого збудника та його чутливості до антибіотиків [32]. У ряді досліджень повідомляється про сильний зв'язок між початком прийому антибіотиків та показником смертності у пацієнтів із СШ і слабший – у пацієнтів без СШ.

Деескалація АБТ

Дорослим пацієнтам із СШ показана щоденна оцінка деескалації АБТ порівняно з використанням фіксованої тривалості терапії без щоденної переоцінки для деескалації [33]. Вплив антибактеріальних препаратів пов'язаний із розвитком стійкості до них, тому зусилля як щодо зменшення кількості антибіотиків, що вводяться, так і щодо їх спектра є важливими стратегіями у пацієнтів із СШ. Після того як відомі і патоген(и), і чутливість, рекомендується деескалація прийому антибактеріального препарату, тобто його припинення, в якому більше немає необхідності (у разі комбінованої терапії), або зміна антибактеріального засобу для звуження спектра. Деескалація в цілому безпечна, можливі економія коштів у разі скасування непотрібних антибіотиків і зниження ризику розвитку стійкості до антибактеріальних препаратів, а також зниження токсичності та частоти побічних ефектів, що важливо.

Тривалість АБТ

У дорослих пацієнтів із діагнозом СШ та адекватним контролем джерела інфекції використовувати більш короткий, а не більш тривалу АБТ.

Обмеження АБТ найкоротшим курсом, пов'язаним із кращими результатами, важлива частина управління антибактеріальними препаратами. Оптимальна тривалість АБТ для конкретного пацієнта із СШ залежить від багатьох факторів, включаючи господаря, бактерію, ліки та анатомічне розташування осередка [34, 35].

Таким чином, для дорослих пацієнтів із діагнозом СШ та адекватним контролем джерела інфекції пропонується більш короткий курс антибіотиків, оскільки він менш витратний, пов'язаний із меншою кількістю небажаних ефектів і не впливає негативно на результати.

Спостереження за осередком інфекції встановлювати якомога раніше. Внутрішньовенні й сечові катетери та ендотрахеальні трубки по можливості повинні бути видалені або замінені. Якщо осередок інфекції не контролювати, стан пацієнта погіршуватиметься, незважаючи на АБТ [36, 37].

Біомаркери для припинення прийому антибіотиків

У дорослих пацієнтів із діагнозом СШ та адекватним контролем джерела інфекції, коли оптимальна тривалість терапії незрозуміла, використовувати визначення рівня

прокальцитоніну і клінічну оцінку для прийняття рішення про припинення прийому антибактеріальних препаратів.

У мета-аналізі показано зниження показника смертності пацієнтів, яких лікували з використанням оцінки вмісту прокальцитоніну, порівняно з відповідним контрольним показником. Негативний вплив антибіотиків був постійно нижчим у пацієнтів, яким визначали вміст прокальцитоніну та проводили клінічне обстеження, однак у багатьох дослідженнях загальна тривалість терапії становила 7 днів і більше.

Противіробкова терапія

У дорослих пацієнтів із СШ і високим ризиком грибової інфекції використовувати емпіричну противіробкову терапію, а пацієнтам із низьким ризиком грибової інфекції вона не показана. Пам'ятати, що через 7 – 10 днів від початку АБТ потрібно призначити профілактичну дозу противіробкової терапії – 150 мг (дифлюкан, фуцис тощо) 1 раз на тиждень [38, 39].

Прогноз при СШ. Після встановлення тяжкого лактатацидозу з декомпенсованим метаболічним ацидозом, особливо у поєднанні з поліорганною недостатністю, СШ, швидше за все, буде незворотним та призведе до смерті. Ризик смертності можна оцінити за різними показниками. Так, шкала множинної органної дисфункції (Multiple Organ Dysfunction Score – MODS) уможливає оцінку дисфункції 6 систем органів та сильно корелює з показником ризику смертності.

Очищення крові

Дорослим пацієнтам із СШ не використовувати гемоперфузію та інші методи очищення крові.

Імуноглобуліни

Дорослим пацієнтам із СШ не використовувати внутрішньовенні імуноглобуліни. Пацієнти із СШ можуть мати ознаки як гіперзапалення, так і імуносупресії. Немає якісних досліджень впливу внутрішньовенних імуноглобулінів на результати у пацієнтів із СШ.

Профілактика стресової виразки

Дорослим пацієнтам із СШ, які мають фактори ризику шлунково-кишкової кровотечі, використовувати профілактику стресових виразок, проводити фармакологічну профілактику венозної тромбоемболії (ВТЕ). Використовувати низькомолекулярний гепарин замість нефракціонованого гепарину для профілактики ВТЕ, при цьому фармакологічну профілактику доповнювати механічною профілактикою ВТЕ.

Харчування

У пацієнтів із СШ за можливості застосовувати ранне (протягом 72 год) ентеральне харчування, яке має потенційні фізіологічні переваги, пов'язані з підтриманням цілісності кишечника та запобіганням кишковій проникності, ослабленням запальної реакції та модуляцією метаболічних реакцій, які можуть знизити інсулінорезистентність.

Довгострокові результати та цілі лікування

Пацієнти, які мали тривалий період лікування СШ, зазвичай тривало та складно одужують. Необхідно долати

не лише проблеми фізичної реабілітації, а й велику невизначеність щодо того, як організувати та координувати догляд для сприяння одужанню і запобіганню ускладненням/рецидивам, а також для забезпечення відповідності догляду за пацієнтом його сім'єю цілям самого догляду.

Існує широкий консенсус щодо того, що нинішня система охорони здоров'я, ймовірно, не відповідає тому, щоб була можлива оптимальна допомога в період відновлення для цієї групи пацієнтів.

Деякі труднощі пов'язані з такими факторами: не всі пацієнти однакові, і розуміння того, які пацієнти повинні отримати якісь втручання, дуже погане; не всі системи надання медичної допомоги однакові; навіть у рамках однієї системи деякі пацієнти можуть отримувати дуже хорошу підтримку, а інші – ні, що справді ускладнює зовнішній вигляд «контрольної» допомоги; як правило, немає розуміння дозування та інтенсивності багатьох із запропонованих втручань, а також того, коли і чи слід їх об'єднувати в пакети.

Таким чином, якщо зібрати все це разом, то є деякі всеосяжні концептуальні особливості щодо «передової практики», які група експертів схвалює, однак визнає, що природа, час і поєднання цих широких аспектів надання допомоги можуть відрізнятися, а також переконливі недвозначні докази того, що «як» для цих речей часто бракуватиме.

Мета догляду

Потрібно обговорювати цілі і прогноз лікування з дорослими пацієнтами із СШ та їх сім'ями, вирішувати завдання надання допомоги на ранній стадії (протягом 72 год) або пізніше.

Метою лікування більшості пацієнтів із СШ є підвищення показника виживаності. Але деякі пацієнти мають серйозні супутні захворювання, що обмежують тривалість життя або значно погіршують його якість. Паліативний (підтримувальний) догляд може бути особливо корисним для пацієнтів із СШ, які не реагують на лікування.

Паліативна допомога

Для дорослих пацієнтів із СШ інтегрувати принципи паліативної допомоги у план лікування, коли це необхідно, для усунення страждань пацієнта та членів його сім'ї.

Відмовитися від звичайних офіційних консультацій з паліативної допомоги, а не від консультацій з паліативної допомоги на підставі принципів, встановлених клініцистами.

Групи підтримки однолітків

Дорослих пацієнтів, які пережили СШ, та членів їх сімей направляти до групи підтримки однолітків. Групи підтримки однолітків використовуються для прискорення одужання після хвороби, коли ті, хто вижив, мали тривалий період інвалідності.

Пройти обстеження щодо економічної та соціальної підтримки (включаючи оплату житла, харчування, фінансову та духовну підтримку) та направити дані до фахівців, де це можливо, для задоволення цих потреб.

Ті, хто вижив після СШ, для довгострокового здоров'я потребують ресурсів для відновлення і процвітання. У па-

цієнтів у критичному стані знижується соціально-економічний статус після хвороби. Запропонувати письмове й усне навчання сепсису (діагностика, лікування та постсепсисний синдром) до виписки з лікарні та в умовах подальшого спостереження.

Майже 40% тих, хто вижив після СШ, повторно госпіталізують протягом 3 міс, часто через потребу запобігти станам, що збільшують витрати на охорону здоров'я.

Спільне ухвалення рішень

Дорослим пацієнтам із СШ та їх сім'ям клінічна бригада повинна надати можливість брати участь у спільному прийнятті рішень при плануванні виписки зі стаціонару після лікування у ВІТ, щоб плани виписки були прийнятними та здійсненними.

Участь пацієнта та його сім'ї у плануванні виписки також може підвищити задоволеність сім'ї. Члени сім'ї, які доглядають тяжкохворих, виписаних додому, відчують себе пригніченими і невідготовленими, і їм важко впоратися з проблемами.

Планування виписки

Дорослим пацієнтам із СШ та їх сім'ям використовувати програму переходу до інтенсивної терапії порівняно із звичайною допомогою при переведенні до ВІТ, узгоджувати прийом ліків як у ВІТ, так і при виписці з лікарні. Пацієнтам із СШ, які вижили, та їх сім'ям включати інформацію про перебування у ВІТ, пов'язані з ним діагнози, лікування, а також про загальні порушення після сепсису в письмову та усну підсумкову виписку зі стаціонару.

Когнітивна терапія

Недостатньо доказів, щоб надати рекомендації щодо ранньої когнітивної терапії для дорослих пацієнтів, які пережили СШ. Сепсис пов'язаний із нещодавно набутими когнітивними порушеннями та функціональною інвалідністю у тих пацієнтів, що вижили. Довгострокові порушення пам'яті, уваги, швидкості мовлення, прийняття рішень та виконавчого функціонування можуть бути пов'язані з різними механізмами, такими як порушення обміну речовин, церебральна ішемія, сильне запалення, порушення гематоенцефалічного бар'єра, окислювальний стрес.

У центрах, де використовується когнітивна терапія, її можна було б розумно продовжити, оскільки це, ймовірно, прийнятно та здійснено, але немає достатніх доказів зміни практики в центрах без такої терапії.

Тобто пацієнтам із СШ, які вижили, проводити оцінку фізичних, когнітивних та емоційних проблем після виписки зі стаціонару, направляти на програму подальшого спостереження після критичного захворювання, якщо така є.

Висновки

1. Інтенсивну терапію при СШ потрібно продовжувати до тих пір, поки гемодинамічні показники продовжують поліпшуватися.

2. Первинна ІТ повинна бути обмежена, при цьому слід керуватися оцінкою реагування організму на введення розчинів.

3. Норадреналін збільшує переднавантаження, системний судинний опір та серцевий викид, тому його застосування у пацієнтів із персистою гіпотензією доцільне на ранніх стадіях СШ.

4. У хворих із діагнозом СШ та адекватним контролем джерела інфекції використовувати більш коротку, а не більш тривалу АБТ. Оптимальним режимом АБТ є використання карбапенемів у максимальному дозуванні у сполученні з лінезолідом.

5. Якщо згідно з об'єктивними показниками пацієнту не потрібна ІТ – не треба її застосовувати як рутинне призначення та завжди пам'ятати, що найліпшою рідиною може бути та, яка не введена хворому.

Фінансування. Це дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Інституту сепсису Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Сепсис у хворих на хірургічні форми бешихи».

Конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів щодо цього рукопису не існує.

References

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304–77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101605.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):762–74. doi: 10.1001/jama.2016.0288. Erratum in: *JAMA.* 2016 May 24–31;315(20):2237. doi: 10.1001/jama.2016.5850. PMID: 26903335; PMCID: PMC5433435.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020 Jan 18;395(10219):200–11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.
- Bassetti M, Rello J, Blasi F, Goossens H, Sotgiu G, Tavoschi L, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Dec;56(6):106184. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106184. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045353.
- Charani E, McKee M, Ahmad R, Balasegaram M, Bonaconsa C, Merrett GB, et al. Optimising antimicrobial use in humans – review of current evidence and an interdisciplinary consensus on key priorities for research. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Jun 29;7:100161. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100161. PMID: 34557847; PMCID: PMC8454847.
- Calderwood MS, Anderson DJ, Bratzler DW, Dellinger EP, Garcia-Houchins S, Maragakis LL, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023 May;44(5):695–720. doi: 10.1017/ice.2023.67. Epub 2023 May 4. PMID: 37137483; PMCID: PMC10867741.
- Tabah A, Buetti N, Staiquily Q, Ruckly S, Akova M, Aslan AT, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study. *Intensive Care Med.* 2023 Feb;49(2):178–90. doi: 10.1007/s00134-022-06944-2. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36764959; PMCID: PMC9916499.
- Tomczyk S, Twyman A, de Kraker MEA, Coutinho Rehse AP, Tartari E, Toledo JP, et al. The first WHO global survey on infection prevention and control in health-care facilities. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jun;22(6):845–56. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00809-4. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35202599; PMCID: PMC9132775.
- Shapoval SD. *Purulent-septic surgery: textbook.* Kyiv: Medicine; 2019. 192 с. Ukrainian. ISBN 978-617-505-728-5.
- One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP); Adisasmito WB, Almuhairei S, Behravesh CB, Bilivogui P, Bukachi SA, et al. One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. *PLoS Pathog.* 2022 Jun 23;18(6):e1010537. doi: 10.1371/journal.ppat.1010537. PMID: 35737670; PMCID: PMC9223325.
- Council of the EU and the European Council. Tackling antimicrobial resistance: council adopts recommendation [Internet]. Accessed 12 July 2023. Available from: <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2023/06/13/tackling-antimicrobial-resistance-council-adopts-recommendation/>.
- Sartelli M, Labricciosa FM, Coccolini F, Coimbra R, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, et al. It is time to define an organizational model for the prevention and management of infections along the surgical pathway: a worldwide cross-sectional survey. *World J Emerg Surg.* 2022 Mar 17;17(1):17. doi: 10.1186/s13017-022-00420-4. PMID: 35300731; PMCID: PMC8928018.
- Byrne L, Van Haren F. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):4. doi: 10.1186/s13613-016-0231-8. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28050897; PMCID: PMC5209309.
- Kaprou GD, Bergšpica I, Alexa EA, Alvarez-Ordóñez A, Prieto M. Rapid Methods for Antimicrobial Resistance Diagnostics. *Antibiotics (Basel).* 2021 Feb 20;10(2):209. doi: 10.3390/antibiotics10020209. PMID: 33672677; PMCID: PMC7924329.
- Khilnani GC, Tiwari P, Zirpe KG, Chaudhry D, Govil D, Dixit S, et al. Guidelines for the Use of Procalcitonin for Rational Use of Antibiotics. *Indian J Crit Care Med.* 2022 Oct;26(Suppl 2):S77–S94. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24326. PMID: 36896360; PMCID: PMC9989870.
- Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2018 Aug 15;22(1):191. doi: 10.1186/s13054-018-2125-7. PMID: 30111341; PMCID: PMC6092799.
- Brink AJ, Richards G. Best practice: antibiotic decision-making in ICUs. *Curr Opin Crit Care.* 2020 Oct;26(5):478–88. doi: 10.1097/MCC.0000000000000752. PMID: 32739968.
- De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2022 Dec;48(12):1799–802. doi: 10.1007/s00134-022-06852-5. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36102944.
- Huang YF, Tang HJ, Hsu HL. The Impact of Monthly Prophylactic Antibiotics Use in Patients with Recurrent Cellulitis: A 20-Year Population-Based Cohort Study in a Medical Center. *Infect Drug Resist.* 2023 Jun 15;16:3819–27. doi: 10.2147/IDR.S393919. PMID: 37342433; PMCID: PMC10278657.
- Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth.* 2016 Mar;116(3):339–49. doi: 10.1093/bja/aev349. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26507493.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021 Nov 1;49(11):e1063–e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337. PMID: 34605781.

23. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, et al. WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2022 Jan 15;17(1):3. doi: 10.1186/s13017-022-00406-2. PMID: 35033131; PMCID: PMC8761341.
24. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.
25. Mills JP, Marchaim D. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Infection Prevention and Control Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2021 Dec;35(4):969-94. doi: 10.1016/j.idc.2021.08.001. PMID: 34752228.
26. Ren M, So AD, Chandy SJ, Mpundu M, Peralta AQ, Åkerfeldt K, et al. Equitable Access to Antibiotics: A Core Element and Shared Global Responsibility for Pandemic Preparedness and Response. *J Law Med Ethics.* 2022;50(S2):34-9. doi: 10.1017/jme.2022.77. PMID: 36889350; PMCID: PMC10009365.
27. WHO. Record number of countries contribute data revealing disturbing rates of antimicrobial resistance [Internet]. 1 June 2020. Available from: <https://www.who.int/news/item/01-06-2020-record-number-of-countries-contribute-data-revealing-disturbing-rates-of-antimicrobial-resistance>.
28. Patel J, Harant A, Fernandes G, Mwamelo AJ, Hein W, Dekker D, et al. Measuring the global response to antimicrobial resistance, 2020-21: a systematic governance analysis of 114 countries. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jun;23(6):706-718. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00796-4. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36657475.
29. Laxminarayan R. The overlooked pandemic of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):606-7. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00087-3. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065701; PMCID: PMC8769677.
30. Vieceli T, Rello J. Optimization of antimicrobial prescription in the hospital. *Eur J Intern Med.* 2022 Dec;106:39-44. doi: 10.1016/j.ejim.2022.08.035. Epub 2022 Sep 11. PMID: 36100471.
31. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):245-65. doi: 10.1007/s00134-019-05866-w. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31781835.
32. De Pascale G, Antonelli M, Deschepper M, Arvaniti K, Blot K, Brown BC, et al. Poor timing and failure of source control are risk factors for mortality in critically ill patients with secondary peritonitis. *Intensive Care Med.* 2022 Nov;48(11):1593-606. doi: 10.1007/s00134-022-06883-y. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36151335.
33. De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2022 Dec;48(12):1799-1802. doi: 10.1007/s00134-022-06852-5. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36102944.
34. Fishbein SRS, Mahmud B, Dantas G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Dec;21(12):772-88. doi: 10.1038/s41579-023-00933-y. Epub 2023 Jul 25. PMID: 37491458.
35. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen.* 2022 Feb;11(1):e1260. doi: 10.1002/mbo3.1260. PMID: 35212478; PMCID: PMC8756738.
36. Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, Timsit JF, Micek ST, Michelson AP, et al. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit Care.* 2021 Oct 15;25(1):360. doi: 10.1186/s13054-021-03787-z. PMID: 34654462; PMCID: PMC8518273.
37. Weinberger J, Rhee C, Klompas M. A Critical Analysis of the Literature on Time-to-Antibiotics in Suspected Sepsis. *J Infect Dis.* 2020 Jul 21;222(Suppl 2):S110-S118. doi: 10.1093/infdis/jiaa146. PMID: 32691835.
38. Vassilopoulos S, Mylonakis E. Avenues for antifungal drug discovery and development: where to now? *Expert Opin Drug Discov.* 2022 Jul;17(7):667-72. doi: 10.1080/17460441.2022.2098950. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35790187.
39. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2021 Jun;35(2):389-413. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.007. PMID: 34016283.

Надійшла 18.03.2024