МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДНТ «ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ КОРОЛЯ ДАНИЛА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЯКИМЕНКО ІВАН ІГОРОВИЧ

УДК 616-005.1-08:616.94:612.13

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ СЕПТИЧНОГО ШОКУ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ДИНАМІЧНИХ МЕТОДІВ ОЦІНКИ ГЕМОДИНАМІКИ

на здобуття ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 «Медицина»
(галузь знань 22 «Охорона здоров'я»)

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

_____ І. І. Якименко

Науковий керівник:
Матолінець Наталія Василівна, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії факультету післядипломної освіти

Львів — 2026

АНОТАЦІЯ

Якименко Іван Ігорович – Оптимізація інфузійної терапії септичного шоку при використанні динамічних методів оцінки гемодинаміки. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»). — Державне некомерційне товариство (ДНТ) «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Львів, 2026 рік.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання сучасної анестезіології та інтенсивної терапії — обґрунтуванню та клінічній перевірці персоналізованої стратегії інфузійної ресусцитації при септичному шоці, що базується на показнику варіабельності пульсового тиску (PPV) та неінвазивних ультразвукових динамічних індексах кровотоку в загальній сонній артерії.

Актуальність теми. Септичний шок залишається однією з провідних причин смерті у відділеннях інтенсивної терапії: летальність при ньому сягає 30–50 %. Інфузійна терапія є першочерговим інструментом гемодинамічної стабілізації, однак її оптимальний обсяг залишається предметом дискусії. Рекомендований Surviving Sepsis Campaign 2021 початковий об'єм кристалоїдів 30 мл/кг має статус умовної рекомендації з низькою якістю доказів; оновлення настанов 2026 року зберегло цей орієнтир, доповнивши його вимогою індивідуальної повторної оцінки стану та запобігання рідинному перевантаженню. Лише близько половини критично хворих пацієнтів відповідають на інфузійне навантаження приростом серцевого викиду, тоді як позитивний кумулятивний рідинний баланс асоціюється з гострим респіраторним дистрес-синдромом, гострим пошкодженням нирок і вищою летальністю. Найбільш валідований динамічний показник чутливості до інфузії — PPV — потребує інвазивного моніторингу артеріального тиску, доступного не в кожному відділенні. Після досліджень CLASSIC і CLOVERS вибір між рестриктивною та ліберальною стратегіями інфузійної терапії також залишається невирішеним. Це зумовлює потребу в неінвазивних альтернативах і в

клінічній перевірці персоналізованого підходу до інфузійної ресусцитації в рандомізованому контрольованому дослідженні.

Мета дослідження — наукове обґрунтування та клінічна перевірка персоналізованої стратегії інфузійної ресусцитації при септичному шоці на основі PPV та неінвазивних ультразвукових динамічних індексів кровотоку в загальній сонній артерії — респіраторних варіацій пікової систолічної швидкості (ΔCPSV) та інтегралу швидкість–час (ΔCVTI).

Завдання дослідження: 1) охарактеризувати клініко-гемодинамічний профіль пацієнтів із септичним шоком після стандартизованої початкової ресусцитації залежно від значення PPV; 2) визначити діагностичну точність ΔCPSV та ΔCVTI для прогнозування чутливості до інфузії; 3) встановити їх оптимальні порогові значення та узгодженість з PPV; 4) оцінити між- та внутрішньооператорну відтворюваність вимірювань каротидних індексів; 5) порівняти персоналізовану PPV-керовану та стандартну стратегії за частотою кліренсу лактату ≥ 10 % через 6 годин у рандомізованому дослідженні не меншої ефективності; 6) оцінити вплив стратегій на об’єм інфузії, рідинний баланс, маркери застою, динаміку SOFA та тривалість органної підтримки; 7) порівняти профіль безпеки стратегій; 8) розробити практичні рекомендації щодо впровадження персоналізованої стратегії.

Об’єкт дослідження — септичний шок у пацієнтів відділень інтенсивної терапії. **Предмет дослідження** — клінічна ефективність та безпечність персоналізованої PPV-керованої стратегії інфузійної ресусцитації порівняно зі стандартною стратегією 30 мл/кг ідеальної маси тіла; діагностична точність і відтворюваність ультразвукових динамічних індексів кровотоку в загальній сонній артерії.

Матеріали і методи. Дослідження виконано у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії філії «Лікарня Святого Пантелеймона» КНТ «Перше клінічне територіальне медичне об’єднання міста Львова» з січня 2024 по березень 2025 року. Із 350 пацієнтів, які пройшли скринінг, включено 120 пацієнтів із септичним шоком (Sepsis-3) на контрольованій ШВЛ, які отримували норадреналін. Критеріями включення були вік ≥ 18 років, септичний шок за Sepsis-3,

контрольована ШВЛ без спонтанних дихальних спроб, синусовий ритм, інвазивний артеріальний доступ і включення не пізніше 1 години від встановлення діагнозу. Протокол схвалено комісією з питань етики (протокол № 13 від 15.12.2023). Після стандартизованої початкової ресусцитації (10 мл/кг ідеальної маси тіла збалансованого кристалоїду) у базовій точці T0 виконували комплексну гемодинамічну оцінку. На першому етапі пацієнтів порівнювали за PPV-профілем. На другому етапі оцінювали діагностичну точність ΔCPSV і ΔCVTI відносно тесту пасивного підйому ніг (PLR) з ехокардіографічною оцінкою серцевого викиду (ΔCO ≥ 12 %). На третьому етапі (проспективне рандомізоване контрольоване дослідження не меншої ефективності, 1 : 1) порівнювали персоналізовану стратегію (болюс 500 мл лише при PPV ≥ 12 %; n = 60) та стандартну стратегію 30 мл/кг ідеальної маси тіла за перші 3 години (n = 60). Первинна кінцева точка — частка пацієнтів із кліренсом лактату ≥ 10 % через 6 годин; межа не меншої ефективності −15 %. Статистичний аналіз включав ROC-аналіз з bootstrap BCa, критерій Юдена, тест DeLong, метод Bland–Altman, ICC, тест Farrington–Manning з ДІ за Newcombe, логістичну регресію та MMRM-моделі; вторинні результати інтерпретовано як пошукові з номінальними значеннями p. Вимірювання виконували на ультразвуковій системі Samsung HM70EVO; відтворюваність каротидних індексів оцінювали у стратифікованій підвибірці з 50 пацієнтів двома незалежними операторами, а ультразвукову оцінку застою виконував оператор, не поінформований про групу розподілу.

Особистий внесок здобувача. Здобувач особисто здійснив аналіз літератури, спільно з науковим керівником розробив дизайн і протокол дослідження, виконав скринінг і включення пацієнтів, гемодинамічні та ультразвукові вимірювання (останні — під керівництвом чергового сертифікованого лікаря з функціональної діагностики), сформував базу даних і виконав статистичний аналіз даних етапів 1–2, написав усі розділи дисертації та підготував публікації.

Основні результати. На першому етапі встановлено, що після стандартизованої початкової ресусцитації когорта залишається функціонально

гетерогенною: 70 пацієнтів (58,3 %) мали PPV ≥ 12 %, 50 (41,7 %) — PPV < 12 %. Підгрупи не відрізнялися за тяжкістю стану, демографічними характеристиками, джерелом інфекції, супутньою патологією, САТ, ЧСС, дозою норадреналіну, лактатом, часом капілярного наповнення, ЦВТ і діаметром нижньої порожнистої вени; значуще відрізнялися лише серцевий викид (3,80 проти 4,11 л/хв; p = 0,030) та індекси ΔCPSV і ΔCVTI (p < 0,001). У скоригованих логістичних моделях жоден із коморбідних факторів не асоціювався з PPV-позитивним профілем, зокрема й після корекції Бенджаміні–Хохберга.

На другому етапі 78 пацієнтів (65,0 %) були респондерами за PLR-тестом. AUC для PPV становила 0,943 (95 % ДІ 0,899–0,980), для ΔCPSV — 0,931 (0,882–0,968) з порогом 11 %, чутливістю 93,6 % і специфічністю 81,0 %, для ΔCVTI — 0,900 (0,840–0,952) з порогом 12 %, чутливістю 82,1 % і специфічністю 85,7 %. Комбінована модель ΔCPSV + ΔCVTI мала чисельно найвищу AUC — 0,960 (0,927–0,986). Тест DeLong не виявив значущих відмінностей між AUC; результати були стійкими при альтернативних порогах PLR-відповіді. Межі узгодженості з PPV за Bland–Altman становили близько ±6–7 %. Міжоператорний ICC становив 0,946 для ΔCPSV та 0,936 для ΔCVTI, внутрішньооператорний — 0,997 та 0,990 відповідно. Внутрішня валідація комбінованої моделі не виявила суттєвого перенавчання (скоригована AUC 0,957), а зона діагностичної невизначеності для ΔCPSV (10,0–13,3 %) була вужчою, ніж для ΔCVTI (9,1–15,5 %).

На третьому етапі первинної кінцевої точки досягли 45 з 60 пацієнтів (75,0 %) групи персоналізованої стратегії проти 35 з 60 (58,3 %) контрольної групи; різниця +16,7 відсоткового пункту, нижня межа одностороннього 95 % ДІ +2,5 % (p < 0,001). Не меншу ефективність підтверджено в ITT- та PP-аналізі; статистичну перевагу не встановлено (двосторонній 95 % ДІ −0,2 %; +32,3 %). Кумулятивний об’єм інфузії до T3 був меншим у групі персоналізованої стратегії (19,1 ± 4,8 проти 29,9 [29,3; 30,9] мл/кг ідеальної маси тіла). На T24 частка пацієнтів із VExUS ≥ 2 становила 16,7 проти 48,3 %, B-line score — 6,2 ± 4,0 проти 12,4 ± 5,5, внутрішньочеревний тиск — 12,5 ± 2,3 проти 13,8 ± 1,9 мм рт. ст. У PP-аналізі частота досягнення первинної кінцевої точки становила 74,6 проти 60,3 %.

Скоригована різниця SOFA становила −1,07 бала на T24 і −1,96 бала на T72; скоригований рівень лактату на T24 був нижчим на 0,42 ммоль/л, а повна нормалізація лактату спостерігалася у 33,3 проти 15,0 % пацієнтів. Тривалість ШВЛ була меншою на 24,3 години, перебування у ВІТ — на 1,2 доби. ГРДС реєстрували у 10,0 проти 25,0 %, набряк легень — у 10,0 проти 20,0 % пацієнтів; відмінностей у зміні креатиніну, частоті замісної ниркової терапії та летальності не виявлено. Вторинні результати мають пошуковий характер.

Наукова новизна. Уперше в українській клінічній когорті показано, що після стандартизованої початкової ресусцитації пацієнти з септичним шоком залишаються функціонально гетерогенними, а PPV-позитивний профіль не прогнозується рутинними клінічними, перфузійними, статичними гемодинамічними та коморбідними показниками. Уперше в українській клінічній популяції визначено порогові значення ΔCPSV (11 %) та ΔCVTI (12 %) для прогнозування чутливості до інфузії, їх діагностичну точність і відтворюваність. Уперше в Україні в межах рандомізованого контрольованого дослідження не меншої ефективності підтверджено клінічну прийнятність персоналізованої PPV-керованої стратегії інфузійної ресусцитації порівняно зі стандартною стратегією 30 мл/кг ідеальної маси тіла. Розроблено триетапну методологію персоналізації інфузійної ресусцитації.

Практичне значення. Розроблено та досліджено алгоритм PPV-керованої інфузійної ресусцитації при септичному шоці, який дозволив зменшити кумулятивний об’єм інфузії зі збереженням не меншої ефективності за первинною кінцевою точкою. Каротидні індекси ΔCPSV та ΔCVTI показали високу діагностичну точність; пороги 11 % та 12 % потребують зовнішньої валідації. Сформульовано рекомендації щодо відбору пацієнтів, стандартизованого вимірювання динамічних показників і моніторингу ознак рідинного перевантаження. Алгоритм застосовний у пацієнтів, які відповідають умовам валідності PPV: контрольована ШВЛ без спонтанного дихання, синусовий ритм, відсутність абдомінального компартмент-синдрому. Результати впроваджено у практику відділення анестезіології та інтенсивної терапії № 1 Університетської

лікарні ЛНМУ та відділення анестезіології та інтенсивної терапії філії «Лікарня Святого Пантелеймона» КНТ «Перше клінічне ТМО м. Львова». Отримано свідоцтва про реєстрацію авторського права на науковий твір «Каротидні динамічні ультразвукові методики оцінки чутливості до інфузійної терапії» (№ 144078) та комп'ютерну програму «Протокол ранньої ресусцитації септичного шоку з оцінкою чутливості та толерантності до інфузійної терапії» (№ 147828). За результатами роботи видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Методика оцінки чутливості за допомогою гемодинамічних та мікроциркуляторних показників до інфузійної терапії» (№ 9-ВР від 27.05.2026).

Висновки. Персоналізована PPV-керована стратегія інфузійної ресусцитації не поступається стандартній стратегії 30 мл/кг ідеальної маси тіла за раннім перфузійним ефектом і супроводжується меншим рідинним навантаженням та менш вираженими ознаками застою. Каротидні індекси ΔCPSV та ΔCVTI є перспективною неінвазивною альтернативою PPV за умови стандартизованого вимірювання та зовнішньої валідації порогових значень. Доцільні подальші багатоцентрові дослідження з оцінкою жорстких клінічних кінцевих точок.

Ключові слова: септичний шок, сепсис, інфузійна терапія, персоналізована інфузійна терапія, чутливість до інфузії, гемодинамічний моніторинг, динамічні показники гемодинаміки, варіабельність пульсового тиску, ультразвукова допплерографія сонної артерії, POCUS, тест пасивного підйому ніг, серцевий викид, рідинне перевантаження, кліренс лактату.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Оцінка чутливості до волемічного навантаження як складова гемодинамічного моніторингу в операційній та відділенні інтенсивної терапії. Медицина невідкладних станів. 2024. Т. 20, № 6. С. 475–481. DOI: 10.22141/2224-0586.20.6.2024.1759. (видання проіндексовано у Scopus). Особистий внесок здобувача: пошук і аналіз літератури, написання статті.

2. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Порівняння стартових гемодинамічних і мікроциркуляторних показників у пацієнтів із септичним шоком: респондери та нереспондери до інфузійної терапії. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2026. № 1 (114). С. 13–21. DOI: 10.25284/2519-2078.1(114).2026.355350. Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, гемодинамічні вимірювання, статистичний аналіз, написання статті; наукового керівника: концепція дослідження, редагування рукопису.

3. Yakymenko I.I., Matolinets N.V., Stevens R. Respiratory carotid Doppler indices for predicting fluid responsiveness in septic shock. Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2026. No. 1 (78). P. 1–15. DOI: 10.25040/ntsh2026.01.10. (видання проіндексовано у Scopus). Особистий внесок здобувача: концепція (спільно з науковим керівником), ультразвукові вимірювання, збір матеріалу, статистичний аналіз, написання статті.

4. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Гемодинамічна неоднорідність після початкової інфузійної ресусцитації при ранньому септичному шоці: аналіз за варіабельністю пульсового тиску. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2026. № 2 (115). С. 43–50. DOI: 10.25284/2519-2078.2(115).2026.364990. Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, гемодинамічні вимірювання, статистичний аналіз, написання статті; наукового керівника: концепція дослідження, редагування рукопису.

5. Матолінець Н.В., Якименко І.І. PPV-керована персоналізована стратегія інфузійної терапії при ранньому септичному шоці: рандомізоване контрольоване

дослідження. Медицина невідкладних станів. 2026. Т. 22, № 5. С. 481–493. DOI: 10.22141/2224-0586.22.5.2026.2040. (видання проіндексовано у Scopus). Особистий внесок здобувача: участь у розробці протоколу, набір пацієнтів, реалізація інтервенційних алгоритмів, формування бази даних, написання статті.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Порівняння ефективності динамічних методів оцінки волемічного статусу. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2024. № 2 (107). С. 81–82. Матеріали XVI Британо-Українського симпозіуму (БУС–16). Особистий внесок здобувача: збір та аналіз даних, написання тез.

7. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Дослідження ефективності неінвазивних ультразвукових методів оцінки чутливості до рідини при терапії септичного шоку. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2024. № 3 (108). С. 63–64. Матеріали Конгресу анестезіологів України КАН–2024. Особистий внесок здобувача: ультразвукові вимірювання, збір матеріалу, аналіз даних, написання тез.

8. Yakymenko I.I., Matolinets N.V. Personalized fluid therapy in early septic shock: impact on volume and lactate clearance. Eur J Anaesthesiol. 2025. Vol. 42, e-Suppl. 63. P. 497. Abstract 34AP02-2. Euroanaesthesia 2025. Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, аналіз даних, написання тез, підготовка та представлення стендової доповіді.

9. Yakymenko I.I., Matolinets N.V. Ultrasound-based dynamic parameters as alternatives to pulse pressure variation in septic shock resuscitation. Eur J Anaesthesiol. 2026. Vol. 43, e-Suppl. 64. P. 349. Abstract 34AP04-06. Euroanaesthesia 2026. Особистий внесок здобувача: ультразвукові вимірювання, статистичний аналіз, написання тез, підготовка та представлення стендової доповіді.

10. Yakymenko I.I., Matolinets N.V. Baseline clinical characteristics do not distinguish fluid responders from non-responders in septic shock. Eur J Anaesthesiol. 2026. Vol. 43, e-Suppl. 64. P. 418. Abstract 43AP01-05. Euroanaesthesia 2026. Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, статистичний аналіз, написання тез, підготовка та представлення стендової доповіді.

11. Якименко І.І., Матолінець Н.В. Індивідуалізована стратегія інфузійної терапії при ранньому септичному шоці: рандомізоване дослідження впливу на об’єм рідини та кліренс лактату. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2026. № 2 (115). С. 99–100. Матеріали XVIII Британо-Українського симпозіуму (БУС–18). Особистий внесок здобувача: набір пацієнтів, формування бази даних, написання тез.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

12. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Методика оцінки чутливості за допомогою гемодинамічних та мікроциркуляторних показників до інфузійної терапії : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я. Львів : ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», 2026. Підстава: рішення Вченої ради ДНТ «ЛНМУ ім. Данила Галицького» № 9-ВР від 27.05.2026. Особистий внесок здобувача: розробка методики, збір та аналіз клінічних даних, підготовка тексту інформаційного листа.

13. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Науковий твір «Каротидні динамічні ультразвукові методики оцінки чутливості до інфузійної терапії». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 144078 від 04.03.2026. Особистий внесок здобувача: розробка та стандартизація методик ультразвукових вимірювань ΔCPSV і ΔCVTI, підготовка тексту твору.

14. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Комп’ютерна програма «Протокол ранньої ресусцитації септичного шоку з оцінкою чутливості та толерантності до інфузійної терапії». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 147828 від 08.06.2026. Особистий внесок здобувача: розробка алгоритму програми на основі результатів дослідження, підготовка документації.

ABSTRACT

Yakymenko Ivan — Optimization of Fluid Therapy in Septic Shock Using Dynamic Methods of Hemodynamic Assessment. — Qualification scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Specialty 222 “Medicine” (Field of Knowledge 22 “Health Care”). — State nonprofit company “King Danylo Lviv national medical university”, Lviv, 2026.

The dissertation addresses a relevant scientific problem of modern anaesthesiology and intensive care — the rationale and clinical validation of a personalised fluid resuscitation strategy in septic shock based on pulse pressure variation (PPV) and non-invasive ultrasound dynamic indices of common carotid artery blood flow.

Relevance. Septic shock remains one of the leading causes of death in intensive care units, with mortality reaching 30–50 %. Fluid therapy is the first-line tool of haemodynamic stabilisation, yet its optimal volume remains a matter of debate. The initial crystalloid volume of 30 mL/kg recommended by the Surviving Sepsis Campaign 2021 is a weak recommendation based on low-quality evidence; the 2026 update retained this benchmark but added the requirement of individual reassessment and prevention of fluid overload. Only about half of critically ill patients respond to a fluid challenge with an increase in cardiac output, whereas a positive cumulative fluid balance is associated with acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury and higher mortality. The most validated dynamic index of fluid responsiveness, PPV, requires invasive arterial pressure monitoring, which is not available in every unit. Moreover, after the CLASSIC and CLOVERS trials, which showed no mortality difference between restrictive and liberal approaches, the choice of fluid strategy remains unresolved. This justifies the search for non-invasive alternatives and the clinical evaluation of a personalised approach to fluid resuscitation in a randomised controlled trial.

Aim of the study — to provide a scientific rationale and clinical validation of a personalised fluid resuscitation strategy in septic shock based on PPV and non-invasive ultrasound dynamic indices of common carotid artery blood flow — respiratory variations of peak systolic velocity (ΔCPSV) and velocity–time integral (ΔCVTI).

Objectives: 1) to characterise the clinical and haemodynamic profile of patients with septic shock after standardised initial resuscitation according to PPV; 2) to determine the diagnostic accuracy of ΔCPSV and ΔCVTI for predicting fluid responsiveness; 3) to establish their optimal cut-off values and agreement with PPV; 4) to assess the inter- and intra-rater reproducibility of carotid index measurements; 5) to compare the personalised PPV-guided and standard strategies by the rate of lactate clearance ≥ 10 % at 6 hours in a randomised non-inferiority trial; 6) to evaluate the effect of the strategies on fluid volume, fluid balance, congestion markers, SOFA dynamics and duration of organ support; 7) to compare the safety profiles of the strategies; 8) to develop practical recommendations for implementing the personalised strategy.

Object of the study — septic shock in intensive care patients. **Subject of the study** — clinical efficacy and safety of the personalised PPV-guided fluid resuscitation strategy compared with the standard strategy of 30 mL/kg ideal body weight; diagnostic accuracy and reproducibility of ultrasound dynamic indices of common carotid artery blood flow.

Materials and methods. The study was conducted in the Department of Anaesthesiology and Intensive Care of St. Panteleimon Hospital, 1st Clinical Territorial Medical Union of Lviv, from January 2024 to March 2025. Of 350 screened patients, 120 patients with septic shock (Sepsis-3) on controlled mechanical ventilation receiving noradrenaline were included. Inclusion criteria were age ≥ 18 years, septic shock according to Sepsis-3, controlled mechanical ventilation without spontaneous breathing efforts, sinus rhythm, an invasive arterial line and enrolment within 1 hour of diagnosis. The protocol was approved by the Ethics Committee (protocol No. 13 of 15.12.2023). After standardised initial resuscitation (10 mL/kg ideal body weight of balanced crystalloid), a comprehensive haemodynamic assessment was performed at the baseline time-point T0. In Stage 1, patients were compared according to their PPV profile. In Stage 2, the diagnostic accuracy of ΔCPSV and ΔCVTI was assessed against the passive leg raising (PLR) test with echocardiographic cardiac output assessment (ΔCO ≥ 12 %). In Stage 3 (prospective randomised controlled non-inferiority trial, 1 : 1), the personalised strategy (500 mL bolus only if PPV ≥ 12 %; n = 60) was compared with the standard strategy of 30 mL/kg ideal body weight over the first 3 hours (n = 60). The primary

endpoint was the proportion of patients with lactate clearance ≥ 10 % at 6 hours; the non-inferiority margin was −15 %. Statistical analysis included ROC analysis with bootstrap BCa, the Youden index, the DeLong test, the Bland–Altman method, ICC, the Farrington–Manning test with Newcombe confidence intervals, logistic regression and MMRM models; secondary results were interpreted as exploratory with nominal p values. Measurements were performed with a Samsung HM70EVO ultrasound system; reproducibility of the carotid indices was assessed in a stratified subsample of 50 patients by two independent operators, and congestion was assessed by an operator blinded to group allocation.

Personal contribution of the applicant. The applicant personally performed the literature review, developed the study design and protocol together with the supervisor, screened and enrolled the patients, performed haemodynamic and ultrasound measurements (the latter under the supervision of the on-duty certified functional diagnostics physician), built the database and performed the statistical analysis of Stages 1–2, wrote all chapters of the dissertation and prepared the publications.

Main results. Stage 1 showed that after standardised initial resuscitation the cohort remained functionally heterogeneous: 70 patients (58.3 %) had PPV ≥ 12 % and 50 (41.7 %) had PPV < 12 %. The subgroups did not differ in severity, demographics, source of infection, comorbidities, mean arterial pressure, heart rate, noradrenaline dose, lactate, capillary refill time, central venous pressure or inferior vena cava diameter; they differed significantly only in cardiac output (3.80 vs 4.11 L/min; $p = 0.030$) and in ΔCPSV and ΔCVTI ($p < 0.001$). In adjusted logistic models, no comorbidity was associated with the PPV-positive profile, including after Benjamini–Hochberg correction.

In Stage 2, 78 patients (65.0 %) were PLR responders. The AUC was 0.943 (95 % CI 0.899–0.980) for PPV, 0.931 (0.882–0.968) for ΔCPSV at a cut-off of 11 % with sensitivity 93.6 % and specificity 81.0 %, and 0.900 (0.840–0.952) for ΔCVTI at a cut-off of 12 % with sensitivity 82.1 % and specificity 85.7 %. The combined ΔCPSV + ΔCVTI model showed the numerically highest AUC of 0.960 (0.927–0.986). The DeLong test revealed no significant differences between the AUCs; the results were robust to alternative PLR-response thresholds. The Bland–Altman limits of agreement with PPV

were approximately ±6–7 %. The inter-rater ICC was 0.946 for ΔCPSV and 0.936 for ΔCVTI, and the intra-rater ICC was 0.997 and 0.990, respectively. Internal validation of the combined model revealed no relevant overfitting (optimism-corrected AUC 0.957), and the grey zone was narrower for ΔCPSV (10.0–13.3 %) than for ΔCVTI (9.1–15.5 %).

In Stage 3, the primary endpoint was achieved by 45 of 60 patients (75.0 %) in the personalised strategy group and 35 of 60 (58.3 %) in the control group; the difference was +16.7 percentage points with a lower bound of the one-sided 95 % CI of +2.5 % ($p < 0.001$). Non-inferiority was confirmed in the ITT and PP analyses; superiority was not established (two-sided 95 % CI −0.2 % to +32.3 %). Cumulative fluid volume by T3 was lower in the personalised group (19.1 ± 4.8 vs 29.9 [29.3; 30.9] mL/kg ideal body weight). At T24, VExUS grade ≥ 2 occurred in 16.7 vs 48.3 %, the B-line score was 6.2 ± 4.0 vs 12.4 ± 5.5, and intra-abdominal pressure was 12.5 ± 2.3 vs 13.8 ± 1.9 mm Hg. In the PP analysis, the primary endpoint was achieved by 74.6 vs 60.3 %. The adjusted SOFA difference was −1.07 points at T24 and −1.96 points at T72; adjusted lactate at T24 was 0.42 mmol/L lower, and complete lactate normalisation occurred in 33.3 vs 15.0 % of patients. Mechanical ventilation was 24.3 hours shorter and ICU stay 1.2 days shorter. ARDS occurred in 10.0 vs 25.0 % and pulmonary oedema in 10.0 vs 20.0 % of patients; no differences were found in creatinine change, renal replacement therapy or mortality. Secondary results are exploratory.

Scientific novelty. For the first time in a Ukrainian clinical cohort, it was shown that after standardised initial resuscitation patients with septic shock remain functionally heterogeneous and that the PPV-positive profile cannot be predicted by routine clinical, perfusion, static haemodynamic or comorbidity variables. For the first time in a Ukrainian clinical population, the cut-off values of ΔCPSV (11 %) and ΔCVTI (12 %) for predicting fluid responsiveness, their diagnostic accuracy and reproducibility were established. For the first time in Ukraine, a randomised controlled non-inferiority trial confirmed the clinical acceptability of the personalised PPV-guided fluid resuscitation strategy compared with the standard strategy of 30 mL/kg ideal body weight. A three-stage methodology for personalising fluid resuscitation was developed.

Practical significance. A PPV-guided fluid resuscitation algorithm in septic shock was developed and studied; it reduced cumulative fluid volume while maintaining non-inferiority for the primary endpoint. The carotid indices ΔCPSV and ΔCVTI showed high diagnostic accuracy; the cut-offs of 11 % and 12 % require external validation. Recommendations were formulated on patient selection, standardised measurement of dynamic variables and monitoring of fluid overload. The algorithm is applicable in patients who meet the validity conditions of PPV: controlled ventilation without spontaneous breathing, sinus rhythm and absence of abdominal compartment syndrome. The results were implemented in the Department of Anaesthesiology and Intensive Care No. 1 of the University Hospital of the Lviv National Medical University and in the Department of Anaesthesiology and Intensive Care of St. Panteleimon Hospital, 1st Clinical Territorial Medical Union of Lviv. Copyright registration certificates were obtained for the scientific work “Carotid dynamic ultrasound techniques for assessing fluid responsiveness” (No. 144078) and the computer program “Early resuscitation protocol for septic shock with assessment of fluid responsiveness and fluid tolerance” (No. 147828). An information letter on innovations in the health care system “Method for assessing fluid responsiveness using haemodynamic and microcirculatory parameters” was issued (No. 9-BP of 27.05.2026).

Conclusions. The personalised PPV-guided fluid resuscitation strategy is non-inferior to the standard strategy of 30 mL/kg ideal body weight in terms of early perfusion effect and is associated with lower fluid load and less pronounced congestion. The carotid indices ΔCPSV and ΔCVTI are a promising non-invasive alternative to PPV, provided that measurement is standardised and the cut-off values are externally validated. Further multicentre studies assessing hard clinical endpoints, including mortality, are warranted.

Key words: septic shock, sepsis, fluid therapy, personalised fluid therapy, fluid responsiveness, haemodynamic monitoring, dynamic haemodynamic indices, pulse pressure variation, carotid Doppler ultrasonography, point-of-care ultrasound (POCUS), passive leg raising test, cardiac output, fluid overload, lactate clearance.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ....2

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ....8

ABSTRACT....11

ЗМІСТ....16

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ....20

ВСТУП....24

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ СЕПТИЧНОГО ШОКУ. ДИНАМІЧНІ МЕТОДИ ОЦІНКИ ЧУТЛИВОСТІ ДО ІНФУЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)....33

1.1. Визначення сепсису та септичного шоку: еволюція концепцій....33

1.2. Патогенез сепсису та септичного шоку....35

1.3. Патофізіологія гемодинамічних і мікроциркуляторних порушень при септичному шоці....37

1.4. Загальні принципи лікування сепсису та рекомендації Surviving Sepsis Campaign....41

1.5. Перевантаження рідиною та венозний застій при сепсисі....44

1.6. Методи оцінки волемічного статусу: еволюція поглядів....46

1.7. Фізіологічні основи динамічних методів....47

1.8. Динамічні методи оцінки чутливості до інфузії....52

1.9. Чутливість до інфузії та толерантність до рідини: сучасна інтегрована парадигма....63

1.10. Оцінка толерантності до рідини: протокол VExUS....63

1.11. Критичний аналіз рекомендації фіксованого об'єму інфузійної терапії (30 мл/кг)....65

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ....70

2.1. Дизайн дослідження.....70
2.2. Загальна характеристика пацієнтів.....79
2.3. Дизайн окремих етапів дослідження.....86
2.4. Методи оцінки гемодинаміки.....98
2.5. Перфузійні методи та оцінка органної дисфункції.....103
2.6. Протокол інфузійної ресусцитації.....107
2.7. Кінцеві точки дослідження.....110
2.8. Статистичний аналіз.....113
2.9. Використання інструментів штучного інтелекту.....126
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕПТИЧНИМ ШОКОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАБЕЛЬНОСТІ ПУЛЬСОВОГО ТИСКУ.....130
3.1. Загальна характеристика першого етапу дослідження.....130
3.2. Порівняння тяжкості стану між групами.....132
3.3. Демографічні характеристики пацієнтів залежно від PPV-профілю.....133
3.4. Розподіл пацієнтів за первинним джерелом інфекції залежно від PPV-профілю.....134
3.5. Рутинні макрогемодинамічні показники.....135
3.6. Показники тканинної перфузії та мікроциркуляції.....136
3.7. Серцевий викид.....138
3.8. Статичні показники переднавантаження.....139
3.9. Динамічні гемодинамічні індекси.....140
3.10. Вплив супутньої патології на ймовірність PPV-позитивного гемодинамічного профілю.....142
3.11. Узагальнення результатів першого етапу.....146

РОЗДІЛ 4 ДІАГНОСТИЧНА ТОЧНІСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ДИНАМІЧНИХ ІНДЕКСІВ СОННОЇ АРТЕРІЇ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО ІНФУЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕПТИЧНИМ ШОКОМ.....150

4.1. Загальна характеристика другого етапу дослідження.....150

4.2. Розподіл пацієнтів за результатами тесту пасивного підйому ніг.....151

4.3. Діагностична точність PPV, ΔCPSV та ΔCVTI.....151

4.4. Аналіз чутливості щодо порогу позитивної відповіді на тест пасивного підйому ніг.....155

4.5. Порівняння діагностичної точності методів за тестом DeLong.....158

4.6. Узгодженість PPV з ультразвуковими індексами за аналізом Bland–Altman 159

4.7. Кореляційний зв’язок між PPV, ΔCPSV та ΔCVTI.....161

4.8. Відтворюваність вимірювань ΔCPSV та ΔCVTI.....162

4.9. Узагальнення результатів другого етапу.....163

РОЗДІЛ 5 ПЕРСОНАЛІЗОВАНА ТА СТАНДАРТНА СТРАТЕГІЇ ІНФУЗІЙНОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ ПРИ СЕПТИЧНОМУ ШОЦІ: РЕЗУЛЬТАТИ РАНДОМІЗОВАНОГО КОНТРОЛЬОВАНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ НЕ МЕНШОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ.....168

5.1. Загальна характеристика третього етапу дослідження.....168

5.2. Базові характеристики пацієнтів двох груп.....170

5.3. Первинна кінцева точка: кліренс лактату ≥ 10 % на Т6.....174

5.4. Об'ємні характеристики інфузійної терапії та кумулятивний рідинний баланс.....178

5.5. Показники венозного, легеневого та абдомінального застою.....180

5.6. Динаміка органної дисфункції за шкалою SOFA.....182

5.7. Динаміка рівня лактату та вазопресорної підтримки.....184

5.8. Функція нирок та динаміка рівня креатиніну.....185
5.9. Тривалість штучної вентиляції легень та перебування у відділенні інтенсивної терапії.....186
5.10. Кінцеві точки безпеки.....187
5.11. Летальність.....188
5.12. Комбінований показник адекватності перфузії на Т6.....188
5.13. Повнота даних.....189
5.14. Узагальнення результатів третього етапу.....189
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....193
6.1. Загальна характеристика результатів дисертаційного дослідження.....193
6.2. Аналіз результатів першого етапу дослідження.....195
6.3. Аналіз результатів другого етапу дослідження.....197
6.4. Аналіз результатів третього етапу дослідження.....200
6.5. Інтегральний аналіз результатів трьох етапів дослідження.....207
ВИСНОВКИ.....210
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....214
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....217
ДОДАТКИ.....240
ДОДАТОК А. ПУБЛІКАЦІЇ АВТОРА ДИСЕРТАЦІЇ.....241
ДОДАТОК Б. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ 244
ДОДАТОК В. ШКАЛА APACHE II.....245
ДОДАТОК Г. ШКАЛА SOFA.....247
ДОДАТОК Д. ШКАЛА VExUS.....248
ДОДАТОК Е. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....250

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВІТ — відділення інтенсивної терапії

ВЧГ — внутрішньочеревна гіпертензія (intra-abdominal hypertension)

ВЧТ — внутрішньочеревний тиск

ВШ — відношення шансів (odds ratio)

ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу

ГРДС — гострий респіраторний дистрес-синдром

ГПН — гостре пошкодження нирок

ДВЗ — дисеміноване внутрішньосудинне згортання

ДІ — довірчий інтервал

ЗНТ — замісна ниркова терапія (renal replacement therapy)

ІМТ — індекс маси тіла

НПВ — нижня порожниста вена

РКД — рандомізоване контрольоване дослідження

САТ — середній артеріальний тиск

СРБ — С-реактивний білок

ТЗЛА — тиск заклинювання легеневої артерії

УЗД — ультразвукове дослідження

УО — ударний об’єм

ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень

ЦВТ — центральний венозний тиск

ЦНС — центральна нервова система

ЧКН — час капілярного наповнення

ЧСС — частота серцевих скорочень

ШВЛ — штучна вентиляція легень

ШКГ — шкала коми Глазго

ACS — abdominal compartment syndrome (абдомінальний компартмент-синдром)

APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (шкала оцінки тяжкості стану пацієнта)

AUC — area under the curve (площа під кривою робочої характеристики приймача (Receiver Operating Characteristic, ROC))

BE — base excess (зсув буферних основ)

CRF — case report form (індивідуальна реєстраційна карта пацієнта)

CV — coefficient of variation (коефіцієнт варіації)

DAMPs — damage-associated molecular patterns (молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням)

EEOT — end-expiratory occlusion test (оклюзійний тест наприкінці видиху)

EIOT — end-inspiratory occlusion test (оклюзійний тест наприкінці вдиху)

EMA — European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)

FDR — false discovery rate (частка хибних відкриттів)

FiO_2 — fractional inspired oxygen concentration (фракція кисню у вдихуваній суміші)

GEDV — global end-diastolic volume (глобальний кінцево-діастолічний об’єм)

HES — hydroxyethyl starch (гідроксіетилкрохмаль)

ICC — intraclass correlation coefficient (внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції)

ICH — International Council for Harmonisation (Міжнародна рада з гармонізації)

ITT — intention-to-treat (аналіз за наміром лікувати)

KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes (міжнародні рекомендації щодо ниркових захворювань)

LB — lower bound (нижня межа довірчого інтервалу)

LoA — limits of agreement (межі згоди за методом Bland–Altman)

LVOT — left ventricular outflow tract (вихідний тракт лівого шлуночка)

MAR — missing at random (механізм випадкової відсутності даних)

MICE — multiple imputation by chained equations (множинна імпутація з ланцюгами рівнянь)

MMRM — mixed-effects model for repeated measures (модель змішаних ефектів для повторюваних вимірювань)

NI — non-inferiority (не менша ефективність)

OR — odds ratio (відношення шансів)

PaO_2 — partial pressure of oxygen in arterial blood (парціальний тиск кисню в артеріальній крові)

PEEP — positive end-expiratory pressure (позитивний кінцево-експіраторний тиск)

P/F — PaO_2/FiO_2 ratio (індекс оксигенації)

PAMPs — pathogen-associated molecular patterns (молекулярні патерни, асоційовані з патогенами)

PLR — passive leg raising (тест пасивного підйому ніг)

PP — per-protocol (аналіз за протоколом)

PPV — pulse pressure variation (варіабельність пульсового тиску)

+PV — positive predictive value (позитивна прогностична цінність)

−PV — negative predictive value (негативна прогностична цінність)

Q1 — нижній квартиль розподілу

Q3 — верхній квартиль розподілу

ROC — receiver operating characteristic (характеристика операційної ефективності діагностичного тесту)

SD — standard deviation (стандартне відхилення)

SIRS — systemic inflammatory response syndrome (синдром системної запальної відповіді)

SNOSE — sequentially numbered opaque sealed envelopes (метод приховування рандомізаційної послідовності)

SOFA — Sequential Organ Failure Assessment (шкала оцінки органної дисфункції)

SSC — Surviving Sepsis Campaign (міжнародна кампанія «Переможемо сепсис»)

STARD — Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies (стандарти звітування про діагностичні дослідження)

SVV — stroke volume variation (варіабельність ударного об’єму)

T0 — базова часова точка спостереження після стандартизованої початкової ресусцитації (перед рандомізацією)

T3, T6, T12, T24, T48, T72 — часові точки спостереження, відраховані від T0 (відповідно через 3, 6, 12, 24, 48 та 72 години)

TTE — transthoracic echocardiography (трансторакальна ехокардіографія)

TTE-VTI — transthoracic echocardiography velocity-time integral (інтеграл швидкість–час за даними трансторакальної ехокардіографії)

VExUS — Venous Excess Ultrasound (протокол ультразвукової оцінки венозного застою)

VT — tidal volume (дихальний об’єм)

VTI — velocity-time integral (інтеграл швидкість–час кровотоку)

WSACS — World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (Всесвітнє товариство абдомінального компартмент-синдрому)

ΔCO — відносна зміна серцевого викиду при PLR-тесті (%)

ΔCPSV — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку в загальній сонній артерії (%)

ΔCVTI — респіраторні варіації інтегралу швидкість–час кровотоку в загальній сонній артерії (%)

aOR — adjusted odds ratio (скориговане відношення шансів)

Me [Q1; Q3] — медіана з міжквартильним розмахом (нижній та верхній квартилі)

M ± SD — середнє значення зі стандартним відхиленням

n (%) — абсолютна частота з часткою у відсотках

p — рівень статистичної значущості

r — коефіцієнт рангової кореляції Спірмена

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Септичний шок залишається одним з провідних викликів сучасної анестезіології та інтенсивної терапії. За даними Global Burden of Disease Study 2017, у світі щорічно реєструється близько 49 мільйонів випадків сепсису та 11 мільйонів пов'язаних смертей, а летальність у відділеннях інтенсивної терапії при септичному шоці сягає 30–50 % залежно від географії та ресурсного забезпечення. У ранній фазі септичного шоку інфузійна терапія є першочерговим інструментом гемодинамічної стабілізації, однак оптимальна стратегія її проведення — об'єм-орієнтована за фіксованим протоколом чи персоналізована за функціональною гемодинамічною відповіддю пацієнта — залишається предметом активної міжнародної дискусії.

Рекомендації Surviving Sepsis Campaign 2021, чинні на момент планування й проведення дослідження, пропонують початкову інфузію 30 мл/кг кристалоїдів упродовж перших трьох годин від встановлення діагнозу як умовну рекомендацію (suggest) з низькою якістю доказів, що відображає неоднозначність наявних даних і реальну невпевненість міжнародної експертної спільноти. Оновлення рекомендацій 2026 року зберегло цей кількісний орієнтир, доповнивши його вимогою індивідуальної повторної оцінки стану та запобігання рідинному перевантаженню. Великі рандомізовані дослідження останніх років (CLASSIC, 2022; CLOVERS, 2023) продемонстрували, що рестриктивні стратегії інфузійної ресусцитації не поступаються традиційним об'єм-орієнтованим підходам за основними клінічними результатами і можуть асоціюватися з меншим рідинним перевантаженням та його віддаленими ускладненнями. Водночас за даними сучасних метааналізів лише близько 50 % гемодинамічно нестабільних критично хворих пацієнтів справді відповідають на інфузійне навантаження приростом серцевого викиду, тоді як решта пацієнтів отримує рідину без очікуваного гемодинамічного ефекту, але з ризиком рідинного перевантаження.

Зазначене формує клінічну потребу в індивідуалізованих стратегіях інфузійної терапії, які враховують функціональну гемодинамічну гетерогенність пацієнтів і базуються на динамічних показниках чутливості до інфузії. Серед таких

показників найбільш валідованим є варіабельність пульсового тиску (PPV), що потребує інвазивного моніторингу артеріального тиску, наявного далеко не в кожному відділенні інтенсивної терапії. Це обґрунтовує наукову актуальність пошуку неінвазивних альтернатив, зокрема ультразвукових допплерівських індексів кровотоку в загальній сонній артерії, а також клінічної актуальності перевірки персоналізованої стратегії інфузійної ресусцитації в межах рандомізованого контрольованого випробування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії факультету післядипломної освіти ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила» відповідно до планів науково-дослідних робіт кафедри: «Зміни гомеостазу у критичних хворих та їх корекція сучасними технологіями анестезії та інтенсивної терапії» (державний реєстраційний номер 0120U002137, 2020–2024 рр.) та «Клініко-патофізіологічне обґрунтування протезування органної дисфункції у хворих під час анестезії та при невідкладних станах» (державний реєстраційний номер 0124U005089, 2025–2029 рр.). Дисертація є фрагментом зазначених науково-дослідних робіт; здобувач є відповідальним виконавцем НДР 0124U005089.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження є наукове обґрунтування та клінічна перевірка персоналізованої стратегії інфузійної ресусцитації при септичному шоці на основі показника варіабельності пульсового тиску та неінвазивних ультразвукових динамічних індексів кровотоку в загальній сонній артерії.

Для досягнення мети поставлено такі **завдання:**

1) охарактеризувати клініко-гемодинамічний профіль пацієнтів із септичним шоком після стандартизованої початкової ресусцитації залежно від значення варіабельності пульсового тиску;

2) визначити діагностичну точність ультразвукових динамічних індексів кровотоку в загальній сонній артерії — респіраторних варіацій пікової систолічної швидкості (ΔCPSV) та інтегралу швидкість–час (ΔCVTI) — для прогнозування чутливості до інфузії;

3) встановити оптимальні порогові значення ΔCPSV та ΔCVTI з оцінкою чутливості, специфічності та узгодженості з інвазивним показником варіабельності пульсового тиску;

4) оцінити міжоператорну та внутрішньооператорну відтворюваність вимірювань ультразвукових каротидних динамічних індексів;

5) у проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні не меншої ефективності порівняти клінічну ефективність персоналізованої PPV-керованої та стандартної об’єм-орієнтованої стратегій інфузійної ресусцитації за частотою досягнення кліренсу лактату ≥ 10 % через 6 годин;

6) оцінити вплив досліджуваних стратегій на об’ємні характеристики інфузійної терапії, кумулятивний рідинний баланс, маркери венозного, легеневого та абдомінального застою, динаміку органної дисфункції за шкалою SOFA та тривалість органної підтримки;

7) порівняти профіль безпеки персоналізованої та стандартної стратегій з оцінкою частоти ускладнень, пов’язаних із рідинним перевантаженням, та впливу на функцію нирок;

8) розробити практичні рекомендації щодо впровадження персоналізованої PPV-керованої стратегії інфузійної ресусцитації при септичному шоці у клінічну практику відділень інтенсивної терапії.

Об’єкт дослідження — септичний шок у пацієнтів відділень інтенсивної терапії.

Предмет дослідження — клінічна ефективність та безпечність персоналізованої PPV-керованої стратегії інфузійної ресусцитації порівняно зі стандартною об’єм-орієнтованою стратегією 30 мл/кг ідеальної маси тіла; діагностична точність та відтворюваність неінвазивних ультразвукових динамічних індексів кровотоку в загальній сонній артерії.

Методи дослідження. У роботі використано комплекс клінічних, інструментальних, лабораторних та статистичних методів дослідження. Клінічні методи включали оцінку гемодинамічного статусу за параметрами середнього артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, дози вазопресорної підтримки,

часу капілярного наповнення, погодинного діурезу та шкал тяжкості стану APACHE II і SOFA. Інструментальні методи включали інвазивний моніторинг артеріального тиску з реєстрацією варіабельності пульсового тиску, трансторакальну ехокардіографію з оцінкою серцевого викиду та інтегралу швидкість–час, допплерівське ультразвукове дослідження загальної сонної артерії з вимірюванням ΔCPSV та ΔCVTI, ультразвукову оцінку нижньої порожнистої вени, протокол VExUS для оцінки венозного застою, легеневе ультразвукове дослідження з підрахунком B-line score, моніторинг внутрішньочеревного тиску трансвезикальним методом. Лабораторні методи включали визначення рівня лактату, креатиніну, С-реактивного білка, прокальцитоніну, газового складу крові та інших стандартних показників. Як референтний метод оцінки чутливості до інфузії використано тест пасивного підйому ніг з ехокардіографічною оцінкою відносної зміни серцевого викиду. Статистичні методи включали ROC-аналіз з визначенням площі під кривою методом bootstrap BCa, тест DeLong для порівняння AUC, метод Bland–Altman для оцінки узгодженості методів, кореляційний аналіз за Спірменом, оцінку відтворюваності за внутрішньокласовим коефіцієнтом кореляції, бінарну логістичну регресію з коваріатною корекцією, тест Farrington–Manning для перевірки гіпотези не меншої ефективності, метод Newcombe hybrid-score для побудови довірчих інтервалів різниці часток, модель змішаних ефектів для повторюваних вимірювань (MMRM) та корекцію множинних порівнянь методом Бенджаміні–Хохберга з контролем частки хибних відкриттів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше виконано комплексне триетапне дослідження, що включало клініко-гемодинамічну характеристику когорти пацієнтів із септичним шоком, валідацію неінвазивних ультразвукових інструментів динамічної оцінки чутливості до інфузії та проспективне рандомізоване контрольоване випробування персоналізованої стратегії інфузійної ресусцитації.

Уперше в українській клінічній когорті охарактеризовано клініко-гемодинамічний профіль пацієнтів із септичним шоком після стандартизованого стартового болюсу 10 мл/кг ідеальної маси тіла та показано, що жоден із рутинних

клінічних, демографічних, перфузійних, статичних гемодинамічних чи коморбідних показників, зокрема у скоригованому аналізі, не асоціювався з PPV-позитивним гемодинамічним профілем. Збереження функціональної гемодинамічної гетерогенності після стандартизованої початкової ресусцитації обґрунтовує необхідність переходу від уніфікованого до диференційованого підходу до інфузійної терапії.

У досліджуваній українській клінічній когорті визначено порогові значення ΔCPSV (11 %) та ΔCVTI (12 %) для прогнозування чутливості до інфузії у пацієнтів із септичним шоком на ШВЛ та оцінено їх діагностичну точність. Статистично значущих відмінностей AUC порівняно з PPV не виявлено; це не є доказом еквівалентності або взаємозамінності методів. Комбінована модель ΔCPSV + ΔCVTI мала AUC 0,960 (95 % ДІ 0,927–0,986) у вибірці, на якій її побудовано; незалежної перевірки цієї моделі не проведено.

Документовано високу міжоператорну відтворюваність вимірювань каротидних індексів (ICC 0,936–0,946) та високу внутрішньооператорну відтворюваність повторного аналізу збережених допплерівських записів (ICC 0,990–0,997). Остання характеризує стабільність аналізу записів і не є оцінкою відтворюваності повторного отримання сигналу в різні моменти часу.

Уперше в Україні в межах рандомізованого контрольованого дослідження не меншої ефективності підтверджено клінічну прийнятність персоналізованої PPV-керованої стратегії інфузійної ресусцитації порівняно зі стандартною об’єм-орієнтованою стратегією 30 мл/кг ідеальної маси тіла. У пошуковому аналізі описано відмінності маркерів венозного (за шкалою VExUS), легеневого (за B-line score) та абдомінального (за внутрішньочеревним тиском) застою на 24-й годині спостереження між персоналізованою та стандартною стратегіями інфузійної ресусцитації.

Описано частоту ускладнень та показники функції нирок при застосуванні персоналізованої стратегії. Частота ГРДС і набряку легень була чисельно нижчою; статистично значущих відмінностей у зміні креатиніну та потребі в замісній

нирковій терапії не виявлено. Вибірка не була розрахована на доведення еквівалентності безпеки або виключення рідкісних небажаних подій.

У дослідженні поєднано основний ITT-аналіз та підтримувальний PP-аналіз первинної кінцевої точки, додаткову коваріатну корекцію і моделювання повторних вимірювань. Підтверджувальний висновок обмежено не меншою ефективністю за первинною кінцевою точкою; вторинні результати інтерпретовано як пошукові.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та досліджено алгоритм PPV-керованої інфузійної ресусцитації при септичному шоці. У пацієнтів, які відповідали критеріям включення та умовам застосовності PPV, алгоритм дозволив зменшити кумулятивний об’єм інфузії зі збереженням не меншої ефективності за частотою досягнення кліренсу лактату ≥ 10 % на Т6. Дані щодо інших клінічних результатів мають пошуковий характер.

Каротидні динамічні індекси ΔCPSV та ΔCVTI досліджено як неінвазивні маркери чутливості до інфузії. Отримані пороги 11 % та 12 % відповідно потребують зовнішньої валідації; їх застосування не замінює клінічних показань до артеріального моніторингу при септичному шоці.

Сформовано практичні рекомендації щодо впровадження персоналізованої стратегії інфузійної ресусцитації у клінічну практику відділень анестезіології та інтенсивної терапії, що включають критерії відбору пацієнтів, технічний протокол вимірювань, цільові показники моніторингу та критерії оцінки ефективності інтервенції.

За результатами дослідження видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я «Методика оцінки чутливості за допомогою гемодинамічних та мікроциркуляторних показників до інфузійної терапії» (затверджений рішенням Вченої ради ДНТ «ЛНМУ ім. Данила Галицького» № 9-ВР від 27.05.2026), призначений для впровадження у практику відділень анестезіології та інтенсивної терапії. Зареєстровано авторське право на науковий твір «Каротидні динамічні ультразвукові методики оцінки чутливості до інфузійної терапії» (свідоцтво № 144078 від 04.03.2026), що містить стандартизований протокол

вимірювання ΔCPSV і ΔCVTI, та на комп'ютерну програму «Протокол ранньої ресусцитації септичного шоку з оцінкою чутливості та толерантності до інфузійної терапії» (свідоцтво № 147828 від 08.06.2026), яка реалізує розроблений алгоритм персоналізованої інфузійної ресусцитації для використання біля ліжка хворого.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у клінічну практику відділення анестезіології та інтенсивної терапії № 1 кампусу ім. Мар'яна Панчишина Університетської лікарні ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (нині — імені Короля Данила) та відділення анестезіології та інтенсивної терапії філії «Лікарня Святого Пантелеймона» КНТ «Перше клінічне територіальне медичне об'єднання міста Львова» (акти впровадження від 24.09.2026, додаток Е).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Здобувач особисто здійснив інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури за темою дисертації; спільно з науковим керівником сформулював наукову гіпотезу, мету й завдання дослідження, розробив його дизайн і протокол. Здобувач особисто виконав скринінг і відбір пацієнтів, отримав інформовану згоду, провів стандартизовану початкову ресусцитацію, інвазивні та неінвазивні гемодинамічні вимірювання в точках спостереження, реалізував інтервенційні алгоритми, виконав ультразвукове дослідження загальної сонної артерії з оцінкою ΔCPSV та ΔCVTI, ехокардіографічну оцінку серцевого викиду під час PLR-тесту та вимірювання внутрішньочеревного тиску. Ультразвукові дослідження здобувач виконував під керівництвом чергового сертифікованого лікаря з функціональної діагностики. Повторні вимірювання каротидних індексів для оцінки міжоператорної відтворюваності виконував другий оператор — лікар відділення з досвідом ультразвукової діагностики. Оцінку маркерів венозного та легеневого застою (VExUS, B-line score) у рандомізованих пацієнтів виконував лікар, не залучений до інтервенційного протоколу та не поінформований про групу розподілу. Здобувач особисто сформував первинну базу даних і виконав статистичну обробку даних етапів 1 і 2; остаточний аналіз кінцевих точок етапу 3 за кодованими даними виконав незалежний статистик за участі

здобувача в плануванні аналізу. Здобувач самостійно узагальнив результати, сформулював висновки та практичні рекомендації, написав усі розділи дисертації, підготував публікації та здійснив апробацію.

У працях, опублікованих у співавторстві, здобувачеві належать: в оглядовій статті 1 — пошук і аналіз літератури, написання рукопису; у статтях 2–5 і тезах 6–11 — збір клінічного матеріалу, формування бази даних, статистичний аналіз (у працях 5 і 11 — крім остаточного аналізу етапу 3, виконаного незалежним статистиком), інтерпретація результатів, підготовка рукописів. У статті 3 співавтор R. Stevens брав участь в обговоренні результатів і редагуванні англомовного рукопису. Науковий керівник д. мед. н. Н. В. Матолінець брала участь у формулюванні концепції, обговоренні результатів і редагуванні рукописів. У дисертації використано лише ті положення спільних праць, що є результатом особистої роботи здобувача.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження оприлюднено на наукових форумах: XVI Британо-Українському симпозіумі «Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика» (БУС–16) (м. Київ, 16–17 травня 2024 р.); Конгресі анестезіологів України (КАН–2024) (м. Київ, 20–21 вересня 2024 р.); Європейському конгресі анестезіології та інтенсивної терапії Euroanaesthesia 2025 (м. Лісабон, Португалія, 25–27 травня 2025 р.); XVIII Британо-Українському симпозіумі з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю «Новітні світові стандарти і рекомендації в анестезіології, інтенсивній терапії та медицині болю» (БУС–18) (м. Київ, 7–9 травня 2026 р.); Європейському конгресі анестезіології та інтенсивної терапії Euroanaesthesia 2026 (м. Роттердам, Нідерланди, 6–8 червня 2026 р.). Відомості про апробацію наведено в додатку Б.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з яких: 5 статей, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації (3 — у виданнях, проіндексованих у наукометричній базі Scopus, 2 — у наукових фахових виданнях України), та 6 тез доповідей у матеріалах наукових конгресів і симпозіумів. Крім того, видано 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я та

отримано 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір. Перелік публікацій наведено в анотації та додатку А, відомості про апробацію результатів дисертації — у додатку Б.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 251 сторінці комп'ютерного тексту, з яких основний текст (без рисунків, анотацій, списку використаних джерел і додатків) займає 176 сторінок. Робота складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаних джерел містить 199 найменувань і займає 23 сторінки. Основний текст ілюстровано 26 таблицями та 26 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ СЕПТИЧНОГО ШОКУ. ДИНАМІЧНІ МЕТОДИ ОЦІНКИ ЧУТЛИВОСТІ ДО ІНФУЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Визначення сепсису та септичного шоку: еволюція концепцій

Сепсис — одна з провідних причин смерті серед критично хворих і, по суті, фінальний спільний шлях тяжкого перебігу багатьох інфекцій. За даними Global Burden of Disease, у світі щороку реєструють приблизно 48,9 млн випадків сепсису, з яких понад 11 млн завершуються летально, що становить майже 20% усіх смертей [1]. Офіційна позиція Всесвітньої організації охорони здоров'я також визнає сепсис глобальною медичною проблемою та пріоритетом охорони здоров'я [2]. Це зумовлює потребу в чітких патофізіологічних і клінічних критеріях сепсису, однаково зрозумілих лікарям усіх спеціальностей [3,4].

Раніше сепсис розглядали як системну запальну реакцію на інфекцію: визначення 1992 року базувалося на критеріях синдрому системної запальної відповіді (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), запропонованих Bone та співавт. [5], переглянутих у 2001 році [6]. Проте критерії SIRS виявилися недостатньо специфічними — вони трапляються і при неінфекційних станах (опіки, панкреатит, травма) — та мали обмежену прогностичну цінність [7,8]. Тому у 2016 році робоча група Sepsis-3 (Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock) змістила акцент із запалення на мультиорганну дисфункцію внаслідок дизрегульованої відповіді організму на інфекцію [9].

Відповідно до концепції Sepsis-3, сепсис визначають як життєво небезпечну органну дисфункцію, спричинену дизрегульованою відповіддю організму на інфекцію [9]. Ключовою є не наявність інфекції чи запалення як такого, а поява клінічно значущої органної дисфункції: захисна реакція перестає бути адаптивною і спричиняє тканинне ушкодження, мікроциркуляторні розлади, метаболічну дезорганізацію та поліорганну недостатність [10,11,12,13].

Для оцінки органної дисфункції рекомендована шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), розроблена Vincent та співавт. у 1996 році [14]. Органну

дисфункцію вважають наявною за підвищення SOFA на 2 бали і більше на тлі підозрюваної або підтвердженої інфекції, що асоціюється зі зростанням внутрішньолікарняної летальності [9,15]; динамічна оцінка SOFA додатково підвищує прогностичну цінність [16], а загалом шкала краще за SIRS пов'язана з прогнозом [15,17].

Сепсис не ототожнюється з бактеріємією чи тяжкою інфекцією як такою: вирішальним є поєднання інфекційного процесу з ознаками гострої органної дисфункції. Одна й та сама інфекція в одного пацієнта може перебігати локально, а в іншого — запускати каскад системних гемодинамічних, імунних, ендотеліальних і метаболічних порушень [9,11,18,19], що зумовлено характеристиками патогена, вихідним імунним статусом і преморбідним фоном пацієнта [20].

Окреме місце посідає септичний шок — підгрупа сепсису з особливо вираженими циркуляторними, клітинними та метаболічними порушеннями, що суттєво підвищують ризик смерті [9,21]. Згідно з Sepsis-3, септичний шок діагностують у пацієнтів із сепсисом, у яких, незважаючи на адекватну інфузійну ресусцитацію, зберігається потреба у вазопресорах для підтримання середнього артеріального тиску (САТ) ≥65 мм рт. ст., а рівень лактату становить >2 ммоль/л [9,21]. Класифікацію циркуляторного шоку та роль вазопресорної підтримки додатково розглянуто у консенсусному документі Європейського товариства інтенсивної терапії [22].

Гіперлактатемія є важливим критерієм септичного шоку. Підвищення лактату в цьому контексті відображає не лише можливу тканинну гіпоперфузію [23], а й складніші механізми — порушення мікроциркуляції [24], дисфункцію мітохондрій [25], β-адренергічну стимуляцію [26], метаболічний стрес і зниження кліренсу лактату [27]. Саме тому поєднання артеріальної гіпотензії, потреби у використанні вазопресорів та гіперлактатемії виділяє групу пацієнтів із вищим ризиком летального наслідку порівняно з хворими, у яких наявна лише одна з цих ознак [9,21].

У межах Sepsis-3 запропоновано також шкалу qSOFA (quick SOFA) як простий приліжковий скринінг для виявлення пацієнтів із підозрою на інфекцію та

підвищеним ризиком несприятливого перебігу поза відділенням інтенсивної терапії (ВІТ) [15]. До її критеріїв належать частота дихання ≥22/хв, порушення свідомості та систолічний артеріальний тиск ≤100 мм рт. ст.; наявність двох і більше ознак асоціюється з гіршим прогнозом [15,28]. Утім через обмежену чутливість qSOFA, особливо на етапі приймального відділення [29,30], сучасні рекомендації не радять використовувати її як самостійний інструмент діагностики сепсису: це інструмент оцінки ризику, а не діагностичний стандарт [17,31].

Рекомендації Surviving Sepsis Campaign 2021 підкреслюють, що діагностика сепсису та септичного шоку має базуватися на комплексній клінічній оцінці джерела інфекції, органної дисфункції, гемодинаміки, тканинної перфузії та динаміки стану пацієнта [31]. Найновіша редакція — Surviving Sepsis Campaign 2026 [32] — оновлює положення 2021 року, доповнюючи їх, зокрема, твердженнями щодо запобігання рідинному перевантаженню (див. підрозділи 1.4 та 1.11). Порівняно з настановами 2016 та 2018 років [33,34], рекомендації 2021 року суттєво розширили положення щодо раннього розпізнавання і ведення септичного шоку, від якого безпосередньо залежать строки початку антибактеріальної терапії, інфузійної ресусцитації та вазопресорної підтримки [31].

Отже, сучасне визначення сепсису відображає еволюцію поглядів від інфекції з системною запальною відповіддю до синдрому інфекційно-індукованої органної дисфункції [9,10,13], а септичний шок є його найтяжчим фенотипом із поєднанням стійких циркуляторних розладів і метаболічної дезорганізації [21,22]. Таке трактування створює основу для аналізу гемодинамічних порушень, інфузійної терапії та методів оцінки чутливості до рідини при септичному шоці [9,31,35].

1.2. Патогенез сепсису та септичного шоку

1.2.1. Роль PAMPs, DAMPs та дизрегульованої імунної відповіді

Сепсис розвивається внаслідок порушення балансу про- і протизапальних механізмів у відповідь на інфекцію. Ключовим етапом є розпізнавання клітинами вродженого імунітету патоген-асоційованих молекулярних структур (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) та молекул, асоційованих з ушкодженням

тканин (damage-associated molecular patterns, DAMPs), через рецептори розпізнавання патернів — насамперед Toll-подібні, NOD-подібні та RIG-I-подібні рецептори — з активацією NF-κB і MAP-кіназних шляхів та синтезом прозапальних цитокінів і хемокінів [36,37]. DAMPs (високомобільний білок групи B1, мітохондріальна ДНК, гістони) формують «стерильний компонент» запалення, що підтримує системну відповідь навіть за відсутності активної реплікації патогену [36,37,38].

Масивне вивільнення фактора некрозу пухлини-α (TNF-α), інтерлейкінів (IL-1β, IL-6) та інтерферонів супроводжується активацією комплементу і коагуляційного каскаду [36,39]. При цьому про- та протизапальні процеси активуються одночасно, а не послідовно: продукція IL-10, апоптоз лімфоцитів і функціональна анергія імунних клітин формують стан імуносупресії, що зумовлює схильність до вторинних інфекцій [40].

PAMP- та DAMP-індукована експресія тканинного фактора на моноцитах і ендотелії активує коагуляцію, сприяє формуванню мікротромбів і пригнічує фібриноліз [41], а активація ендотелію з підвищенням проникності та ушкодженням глікокаліксу зумовлює капілярний витік, інтерстиціальний набряк і порушення мікроциркуляції [42]. Ці процеси швидко набувають системного характеру і визначають подальші гемодинамічні та мікроциркуляторні порушення, від яких залежить клінічний перебіг сепсису [43].

1.2.2. Механізми органної дисфункції при сепсисі

Органна дисфункція є центральною ознакою сепсису, що визначає його тяжкість і прогноз. За сучасними даними, поліорганна недостатність зумовлена не лише гіпоперфузією, а складною взаємодією запальних, мікроциркуляторних, метаболічних і клітинних механізмів, які не завжди корелюють із макрогемодинамічними показниками [44,45,46].

Порушення мікроциркуляції характеризується гетерогенністю кровотоку, зменшенням щільності функціонуючих капілярів і шунтуванням крові без ефективного тканинного обміну [47,48], тож тканини можуть залишатися гіпоксичними навіть за нормалізації артеріального тиску і серцевого викиду. Такий

феномен описують як втрату гемодинамічної узгодженості між макро- та мікроциркуляцією [48].

Ендотеліальна дисфункція підвищує проникність судин, активує лейкоцитарну адгезію і порушує регуляцію судинного тонусу [42,49], а мітохондріальна дисфункція зумовлює так звану «цитопатичну гіпоксію» — нездатність клітин ефективно використовувати кисень навіть за достатньої його доставки [44,50].

Окремим механізмом є дисрегуляція імунної відповіді на рівні органів, що поєднує надмірну локальну запальну реакцію з імуносупресією [48,51,52]. Ініційована PAMPs і DAMPs [36,53,54] інфільтрація тканин активованими нейтрофілами і макрофагами супроводжується вивільненням протеаз, цитокінів і вільних радикалів, які безпосередньо ушкоджують паренхіму органів [51,52].

Мікротромбоз і пригнічення фібринолізу додатково погіршують тканинну перфузію і створюють умови для дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), пов’язаного з прогресуванням органної недостатності [41,55,56]. У сукупності ці механізми зумовлюють розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), гострого пошкодження нирок (ГПН), порушення функції центральної нервової системи (ЦНС), кардіальної та печінкової дисфункції, які на ранніх етапах мають переважно функціонально-метаболічний характер [44,45].

1.3. Патофізіологія гемодинамічних і мікроциркуляторних порушень при септичному шоці

Септичний шок є найбільш тяжким гемодинамічним фенотипом сепсису. Його патофізіологія не зводиться до артеріальної гіпотензії: системна вазодилатація, відносна та абсолютна гіповолемія, порушення венозного повернення, депресія міокарда, ендотеліальна дисфункція і мікроциркуляторна дезорганізація формують стан тканинної гіпоперфузії, що нерідко зберігається навіть після нормалізації системних гемодинамічних показників [10,12,22,57].

1.3.1. Системна вазодилатація і вазоплегія

Найхарактернішою ознакою септичного шоку є зниження системного судинного опору внаслідок вазоплегії — патологічного зниження судинного

тонусу і реактивності судинної стінки до вазоконстрикторів [57,58]. Центральну роль відіграє надмірна продукція оксиду азоту індуцибельною NO-синтазою [57]; додатково діють простаноїди, адреномедулін, активація АТФ-залежних калієвих каналів та оксидативний стрес [58]. Десенситизація α-адренорецепторів і відносна недостатність вазопресину зумовлюють те, що навіть екзогенні вазопресори не завжди забезпечують повноцінне відновлення судинного тонусу [57,58].

1.3.2. Відносна гіповолемія, капілярний витік і зменшення ефективного циркулюючого об'єму

Попри дистрибутивний характер септичного шоку, одночасно зменшується ефективний циркулюючий об'єм: дилатація венозного русла збільшує його ємність, ендотеліальна дисфункція і руйнування глікокаліксу спричиняють капілярний витік, а гарячка, тахіпное і шлунково-кишкові втрати посилюють абсолютний дефіцит об'єму [42,59].

Унаслідок венодилатації зростає частка нестресового об’єму (unstressed volume), а стресовий об’єм (stressed volume) і середній системний тиск наповнення знижуються. Це зменшує градієнт між середнім тиском наповнення і тиском у правому передсерді (центральним венозним тиском, ЦВТ) та знижує венозне повернення навіть без істинної крововтрати [59] (детальніше — у підрозділі 1.7.2). Тому значна частина пацієнтів із септичним шоком є залежними від переднавантаження (preload-dependent) і тимчасово відповідає на інфузійне навантаження, хоча шок не є суто гіповолемічним [59,60].

1.3.3. Серцевий викид: від гіпердинамічного профілю до септичної кардіоміопатії

Класичний гіпердинамічний профіль кровообігу притаманний не всім пацієнтам і не зберігається протягом усього перебігу захворювання: у значної частини формується сепсис-індукована міокардіальна дисфункція зі зниженням скоротливості лівого шлуночка, діастолічною дисфункцією і правошлуночковою недостатністю [12,61]. Її механізми включають дію цитокінів, оксиду азоту, мітохондріальну дисфункцію кардіоміоцитів і β-адренергічну десенситизацію [11,61]. Знижена скоротливість може маскуватися нормальною фракцією викиду

через зниження постнавантаження, тому ехокардіографічну оцінку слід інтерпретувати з урахуванням умов навантаження та рівня вазопресорної підтримки [61].

1.3.4. Невідповідність між артеріальним тиском і станом тканинної перфузії

Однаковий рівень САТ у двох пацієнтів може відповідати принципово різному стану тканинної перфузії, оскільки доставка кисню визначається також серцевим викидом, регіонарним розподілом кровотоку, станом мікроциркуляції та утилізацією кисню клітинами [10,22,62]. Згідно з концепцією втрати гемодинамічної узгодженості (когерентності) Ince, корекція артеріального тиску, частоти серцевих скорочень (ЧСС) і навіть серцевого викиду не обов'язково відновлює мікросудинний кровотік [62]; тому агресивна інфузійна чи вазопресорна терапія може покращити показники моніторингу, але не реальну перфузію органів [60,62].

1.3.5. Мікроциркуляторна дезорганізація як центральний механізм тканинної гіпоперфузії

Мікроциркуляторне русло при септичному шоці зазнає складної просторової дезорганізації: зменшення щільності функціонуючих капілярів, чергування перфузованих і неперфузованих мікросудин, гетерогенності кровотоку та мікросудинного шунтування [63,64], що формує локальні зони гіпоксії навіть за нормального серцевого викиду [63]. Її причинами є ендотеліальна активація, адгезія лейкоцитів, мікротромбоз, знижена деформованість еритроцитів і руйнування глікокаліксу [47,64]; показово, що сублінгвальні мікроциркуляторні зміни корелюють із тяжкістю стану і прогнозом краще, ніж макрогемодинамічні показники [63,64].

1.3.6. Ендотелій і глікокалікс: вузлова ланка між запаленням, капілярним витоком і шоком

Під впливом цитокінів, PAMP/DAMP-сигналів та оксидативного стресу ендотелій набуває проадгезивного й прокоагулянтного фенотипу і втрачає бар’єрну функцію [42,64]. Паралельно відбувається руйнування (shedding) глікокаліксу — шару глікопротеїнів і протеогліканів, що підтримує ламінарний кровотік і виконує

механосенсорну функцію; це посилює проникність судин, інтерстиціальний набряк і контакт лейкоцитів і тромбоцитів з ендотелієм [65,66]. Відтак ендотеліопатія одночасно підтримує вазоплегію, капілярний витік і мікроциркуляторну недостатність [42,48].

1.3.7. Коагуляція, мікротромбоз і поглиблення перфузійного дефіциту

Активація тканинного фактора, пригнічення протеїну С, антитромбіну та фібринолізу створюють умови для внутрішньомікросудинного тромбоутворення [41,49,55], яке навіть без клінічно явного ДВЗ-синдрому погіршує розподіл кровотоку і дифузію кисню [41,51,56]. Тому тканинна гіпоксія при септичному шоці є результатом гетерогенного мікрокровотоку, інтерстиціального набряку та порушеної утилізації кисню, а рівень лактату не може трактуватися лише як маркер гіповолемії [27,50].

1.3.8. Чутливий до інфузії (fluid responsive), але не толерантний до інфузії (fluid tolerant): патофізіологічне обґрунтування розмежування понять

Інфузійне навантаження при септичному шоці може тимчасово покращити венозне повернення і ударний об'єм, тобто дати позитивну відповідь за критеріями чутливості до інфузії. Однак через капілярний витік значна частина рідини переміщується в інтерстицій, а венозне перевантаження поглиблює мікроциркуляторну та органну дисфункцію [60,67]. Тому сучасна концепція розмежовує чутливість до інфузії (fluid responsiveness) — здатність серця відповісти на збільшення переднавантаження приростом ударного об'єму — і толерантність до інфузії (fluid tolerance) — здатність організму переносити інфузійне навантаження без шкідливих наслідків рідинного перевантаження [60,67].

1.3.9. Узагальнення

Отже, септичний шок є багатокомпонентним синдромом, у якому вазоплегія, зменшення ефективного циркулюючого об'єму, септична кардіоміопатія, мікроциркуляторна дезорганізація та ендотеліопатія підтримують тканинну гіпоперфузію, а макрогемодинамічна стабілізація не гарантує відновлення органної перфузії [10,12,22,62]. Ця складність обґрунтовує індивідуалізовану

гемодинамічну підтримку на основі динамічних предикторів відповіді на рідину з урахуванням ризику рідинного перевантаження [60,67].

1.4. Загальні принципи лікування сепсису та рекомендації Surviving Sepsis Campaign

Сучасне лікування сепсису ґрунтується на концепції раннього розпізнавання та негайного початку терапії: кожна година затримки від встановлення діагнозу до початку ефективного лікування асоціюється з достовірним зростанням летальності [31,68]. Ця концепція знайшла відображення у формуванні так званих "пучків терапії" (bundles), що об'єднують ключові втручання в чіткі часові рамки [31,34].

Ключовими напрямами лікування є контроль джерела інфекції, рання антибактеріальна терапія, гемодинамічна стабілізація, респіраторна підтримка та корекція органної дисфункції. Антибіотики широкого спектра дії слід призначати бажано протягом першої години, оскільки затримка навіть на кілька годин погіршує прогноз [31,69], з подальшою деескалацією за результатами мікробіологічного дослідження; паралельно обов'язковим є хірургічний або ендоскопічний контроль джерела інфекції [31].

Гемодинамічна підтримка поєднує інфузійну терапію та вазопресори і доповнюється підтримуючою терапією — контролем глікемії, профілактикою тромбоемболічних ускладнень і стресових виразок, нутритивною підтримкою [31]. У разі рефрактерного шоку може розглядатися гідрокортизон, що зменшує потребу у вазопресорах, хоча його вплив на виживаність залишається дискусійним [31,70,71].

1.4.1. Інфузійна терапія при септичному шоці: від стандартизованих обсягів до індивідуалізованого підходу

Рекомендації Surviving Sepsis Campaign 2021 зберігають положення про раннє введення кристалоїдних розчинів у дозі не менше 30 мл/кг протягом перших 3 годин у пацієнтів із сепсис-індукованою гіпоперфузією або септичним шоком [31]. Ця рекомендація спрямована на корекцію відносної гіповолемії, пов'язаної з венодилатацією та капілярним витоком. Проте вона не враховує індивідуальну чутливість до рідини та ризик рідинного перевантаження, що обумовило активну

дискусію в літературі та появу досліджень із більш консервативними стратегіями [72,73].

Дослідження CLASSIC (2022) [72] і CLOVERS (2023) [73] не підтвердили переваг ліберальної стратегії над рестриктивною щодо 90-денної летальності (докладніше — у підрозділі 1.11), що разом із попередніми даними формує підґрунтя для перегляду підходу до фіксованого обсягу ресусцитації [60,67,72,73].

Оновлені рекомендації Surviving Sepsis Campaign 2026 зберегли положення про введення щонайменше 30 мл/кг кристалоїдів протягом перших 3 годин як слабку рекомендацію з низькою якістю доказів, проте доповнили його застереженнями щодо врахування індивідуальних характеристик пацієнта і частої повторної оцінки стану для уникнення як недостатньої, так і надмірної ресусцитації; для пацієнтів із персистуючою гіпоперфузією визнано рівноцінність ліберальної та рестриктивної стратегій і окремо наголошено на запобіганні рідинному перевантаженню [32].

Щодо вибору типу інфузійного розчину, рекомендації SSC 2021 надають перевагу збалансованим кристалоїдним розчинам порівняно з 0,9 % розчином натрію хлориду [31]. Це обґрунтовано результатами досліджень SMART та SALT-ED, які продемонстрували асоціацію між введенням "фізіологічного" розчину та підвищеною частотою гострого пошкодження нирок і 30-денної летальності [74,75]. Ризик гіперхлоремічного ацидозу та ниркової вазоконстрикції при використанні 0,9 % NaCl є додатковим аргументом на користь збалансованих розчинів [74].

У пацієнтів, які потребують значних об'ємів кристалоїдів, рекомендації допускають застосування альбуміну [31]. Хоча дослідження ALBIOS не виявило його впливу на виживаність [76], ряд метааналізів вказує на можливий позитивний ефект у хворих із тяжким септичним шоком [77]. Гідроксиетилкрохмалі при сепсисі протипоказані через доведене підвищення ризику ГПН, потреби в нирковій замісній терапії та смертності [78,79].

Рекомендації SSC 2021 наголошують також на перевазі динамічних методів оцінки гемодинамічного статусу над статичними показниками для прийняття рішень щодо інфузійної терапії [31].

1.4.2. Вазопресорна підтримка: вибір препаратів і цільові параметри

Рекомендації SSC 2021 передбачають раннє призначення вазопресорів — паралельно з початковою ресусцитацією або одразу після неї — у пацієнтів із персистуючою артеріальною гіпотензією з метою досягнення цільового САТ не нижче 65 мм рт. ст. [31]. Концепція раннього застосування вазопресорів отримала підтримку в дослідженні Permpikul та співавт. (2019), яке продемонструвало, що ранній початок гемодинамічної підтримки норадреналіном асоціюється з нижчою летальністю і меншим сумарним обсягом рідини порівняно з відстроченим призначенням [80].

Норадреналін залишається препаратом першої лінії завдяки вираженому α-адренергічному ефекту при меншому впливі на ЧСС і нижчому ризику аритмій порівняно з дофаміном [31,81], що підтверджено метааналізом De Backer та співавт. [81]. За недостатньої ефективності норадреналіну рекомендовано додавання вазопресину, що компенсує його відносний дефіцит і зменшує потребу в катехоламінах [31,82]. Адреналін розглядається як препарат другої лінії, а дофамін не рекомендований для рутинного застосування [31].

У пацієнтів із ознаками септичної кардіоміопатії та збереженою артеріальною гіпотензією попри адекватний об'єм циркулюючої крові може бути обґрунтованим призначення добутаміну як інотропного препарату [31]. Його ефект має оцінюватися індивідуально з урахуванням ризику тахікардії та зростання споживання кисню міокардом.

Отже, рекомендації Surviving Sepsis Campaign відображають перехід від стандартизованих до індивідуалізованих алгоритмів гемодинамічної підтримки на основі динамічної оцінки відповіді на рідину [60,67,72,73] — що і є центральним питанням даної роботи.

1.5. Перевантаження рідиною та венозний застій при сепсисі

Перевантаження рідиною — одна з центральних і водночас недооцінених проблем ведення пацієнтів із сепсисом: накопичення позитивного водного балансу після початкової ресусцитації асоціюється з погіршенням прогнозу [60,67,83]. За даними метааналізу 26 досліджень (64 755 пацієнтів із сепсисом або септичним шоком), вищий кумулятивний водний баланс був незалежно пов'язаний із вищою летальністю (відношення шансів 2,11; 95% ДІ 1,65–2,69) [84].

Перевантаження рідиною формується швидко: у дослідженні Kelm та співавт. після ранньої цілеспрямованої ресусцитації його ознаки виявлено у 67% хворих уже через 24 години, а у 48% воно зберігалося і надалі [85]; 52% пацієнтів мали рентгенологічні ознаки легеневого застою та/або плеврального випоту вже на першу добу [85].

1.5.1. Патофізіологічне підґрунтя накопичення рідини при сепсисі

Схильність до накопичення рідини пояснюється тим, що через ендотеліальну дисфункцію і руйнування глікокаліксу [42,65,66] навіть значні обсяги кристалоїдів не забезпечують тривалого збільшення ефективного циркулюючого об'єму, а венодилатація переводить частину об'єму у функціонально неактивний пул [58,59]. Це формує клінічний парадокс: загальний об'єм рідини в організмі збільшений, але ефективна гемодинаміка недостатня, що стимулює подальші інфузії і підтримує хибне коло перевантаження [86].

Суттєвий внесок робить ниркова дисфункція: на тлі сепсис-асоційованого ушкодження нирок [44,50] венозний застій підвищує нирковий венозний тиск, зменшує трансренальний перфузійний градієнт і обмежує виведення натрію і води [87,88]. Крім того, традиційні стратегії тривалий час фокусувалися на корекції гіпотензії без належної оцінки переносимості рідини [31,60].

1.5.2. Венозний застій як самостійна патофізіологічна ланка органної дисфункції

Венозний застій є гемодинамічним еквівалентом перевантаження рідиною. За даними метааналізу 15 когортних досліджень критично хворих пацієнтів, підвищений ЦВТ асоціювався зі зростанням ризику смерті (відношення шансів

[ВШ] 1,65; 95% ДІ 1,19–2,29) та ГПН (ВШ 2,09; 95% ДІ 1,39–3,14), а кожне підвищення ЦВТ на 1 мм рт. ст. збільшувало ймовірність ГПН на 6% [87].

Оскільки перфузія органів визначається різницею між артеріальним і венозним тиском, підвищення венозного тиску зменшує органний кровоплин навіть при задовільному САТ [62,86]. У когортному дослідженні Хіао та співавт. (n=9668 пацієнтів із септичним шоком) тривала експозиція до високого ЦВТ у перші 24 години була незалежно пов'язана з ГПН і 28-денною летальністю; найменша смертність спостерігалась при ЦВТ 6–12 см вод. ст. [88].

1.5.3. Органоспецифічні наслідки рідинного перевантаження

Для легень надлишок рідини на тлі ушкодженого альвеолярно-капілярного бар'єра означає наростання інтерстиціального й альвеолярного набряку, погіршення оксигенації та зростання потреби в респіраторній підтримці [42,89]; пацієнти з перевантаженням рідиною значно частіше потребували торакоцентезу, ультрафільтрації або діуретиків [85].

Для нирок підвищення венозного тиску означає зниження клубочкової фільтрації та ефективності ниркового кровотоку [87,88,90]; для органів черевної порожнини — набряк стінки кишки і порушення її бар'єрної функції зі схильністю до бактеріальної транслокації [18,19]; для печінки — синусоїдальний застій і погіршення кліренсу лактату й білірубіну [91].

1.5.4. Зв'язок перевантаження рідиною з летальністю

Зв'язок між позитивним водним балансом і летальністю при сепсисі є послідовним. У дослідженні Acheampong і Vincent добовий водний баланс у померлих був більш ніж удвічі більшим, ніж у тих, хто вижив [83]; у дослідженні Kelm та співавт. перевантаження рідиною було незалежно пов'язане з вищим ризиком госпітальної смерті [85]; Boyd та співавт. показали, що кожний додатковий літр позитивного балансу на першу добу асоціювався зі зростанням 28-денної летальності [92].

Отже, перевантаження рідиною при септичному шоці є поширеним і прогностично несприятливим [83–85,87,88], а оцінка пацієнта має відповідати не лише на питання, чи відповість серцевий викид на інфузію, а й чи перенесе пацієнт

цю рідину без поглиблення венозного застою — що підводить до розмежування чутливості і толерантності до інфузії [60,67,86].

1.6. Методи оцінки волемічного статусу: еволюція поглядів

Тривалий час домінувало уявлення, що наповнення серця можна оцінити за показниками тиску в центральних відділах кровообігу як непрямими сурогатами переднавантаження згідно з моделлю Франка–Старлінга [93]. Впровадження у 1970 році катетера Swan–Ganz [94] сприяло широкому використанню ЦВТ і тиску заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) [95], які лягли в основу ранньої цілеспрямованої терапії Rivers та співавт. [93]. Проте дослідження ARISE, ProCESS і ProMISe не підтвердили переваг цільових значень ЦВТ і $ScvO_2$ над стандартною терапією [96].

1.6.1. Центральний венозний тиск: від "золотого стандарту" до забуття

ЦВТ тривалий час розглядався як основний показник переднавантаження правого шлуночка, однак він визначається взаємодією венозного повернення і функції правих відділів серця та залежить від внутрішньогрудного тиску, венозного тонусу і розтяжності правого шлуночка [97,98], тому не дозволяє оцінити ні об'єм циркулюючої крові, ні чутливість до інфузії.

Систематичний огляд Marik та співавт. показав слабкий і клінічно незначущий зв'язок ЦВТ з об'ємом крові та нездатність прогнозувати ефективність інфузії [99], а повторний аналіз 1148 індивідуальних наборів даних Eskesen та співавт. підтвердив ці висновки, зокрема в підгрупі із сепсисом [100]. ЦВТ може бути корисним лише при динамічній інтерпретації — як зміна у відповідь на втручання [98].

1.6.2. Тиск заклинювання легеневої артерії та об'ємні параметри

Аналогічні обмеження має ТЗЛА, значення якого залежить від розтяжності лівого шлуночка, внутрішньогрудного тиску та легеневої гемодинаміки, тож за міокардіальної дисфункції при сепсисі він втрачає точність як показник переднавантаження [101,102]. Крім того, рутинне використання катетера легеневої артерії не покращило клінічних результатів [95].

Глобальний кінцево-діастолічний об'єм (Global end-diastolic volume, GEDV), що визначається транспульмональною термодилюцією, корелює з переднавантаженням краще за ЦВТ і ТЗЛА [103], а системи PiCCO та EV1000 дозволяють оцінювати також позасудинну воду легень [104]. Проте GEDV також є статичним параметром, залежить від геометрії камер серця і функції міокарда і не прогнозує чутливість до інфузії [101,104].

1.6.3. Ехокардіографічні статичні параметри

Ехокардіографічні статичні параметри — кінцево-діастолічні розміри лівого шлуночка, діаметр і спадання нижньої порожнистої вени (НПВ) — дозволяють виявити крайні стани (критичну гіповолемію чи виражене перевантаження), але не прогнозують ефекту інфузії [101,105]; прогностична цінність показників НПВ додатково знижується при штучній вентиляції легень (ШВЛ), підвищеному внутрішньочеревному тиску (ВЧТ) і правошлуночковій дисфункції [105].

Схожі обмеження має і клінічна оцінка волемії (ЧСС, артеріальний тиск, діурез, стан периферичної перфузії, набряки): залишаючись базовим компонентом обстеження, ці ознаки мають низьку специфічність і значно залежать від вазоплегії, дії вазопресорів, температури тіла та функції міокарда, особливо при септичному шоці [31,60].

1.6.4. Від статичних до динамічних методів

Отже, статичні методи не відповідають на ключове клінічне питання — чи призведе введення рідини до підвищення серцевого викиду: однакове значення ЦВТ, ТЗЛА або GEDV може спостерігатися в пацієнтів із різним положенням на кривій Франка–Старлінга [99–101]. Це й зумовило перехід до динамічних методів, що оцінюють реакцію гемодинаміки на контрольовані зміни переднавантаження [31,101,105].

1.7. Фізіологічні основи динамічних методів

За переходом від статичних до динамічних методів стоїть глибше розуміння фізіології кровообігу. На відміну від статичних показників, що фіксують стан системи в певний момент часу, динамічні методи оцінюють реакцію серцево-судинної системи на короткочасну і контрольовану зміну переднавантаження.

Теоретичним підґрунтям цього підходу є взаємодія двох ключових концепцій: закону Франка–Старлінга і моделі венозного повернення, розробленої A. Guyton [106,107].

1.7.1. Закон Франка–Старлінга і нелінійність кривої серцевого викиду

Закон Франка–Старлінга описує залежність сили скорочення міокарда від ступеня його попереднього розтягнення: у фізіологічних умовах збільшення кінцево-діастолічного об'єму підвищує напруження міофібрил і забезпечує більшу силу скорочення, а отже — більший ударний об'єм [106,108]. Графічно ця залежність представлена кривою, де по осі абсцис відкладається переднавантаження, а по осі ординат — ударний об'єм або серцевий викид (**рис. 1.1**).

Принципово важливою є нелінійність цієї кривої: на висхідній ділянці невелике збільшення переднавантаження значно підвищує ударний об'єм, тоді як на плато додаткове розтягнення приросту не дає [106,108]. Пацієнти на висхідній ділянці є чутливими до інфузії, а ті, хто перебуває на плато, не отримають гемодинамічної користі від рідини, але матимуть ризик перевантаження [101,106].

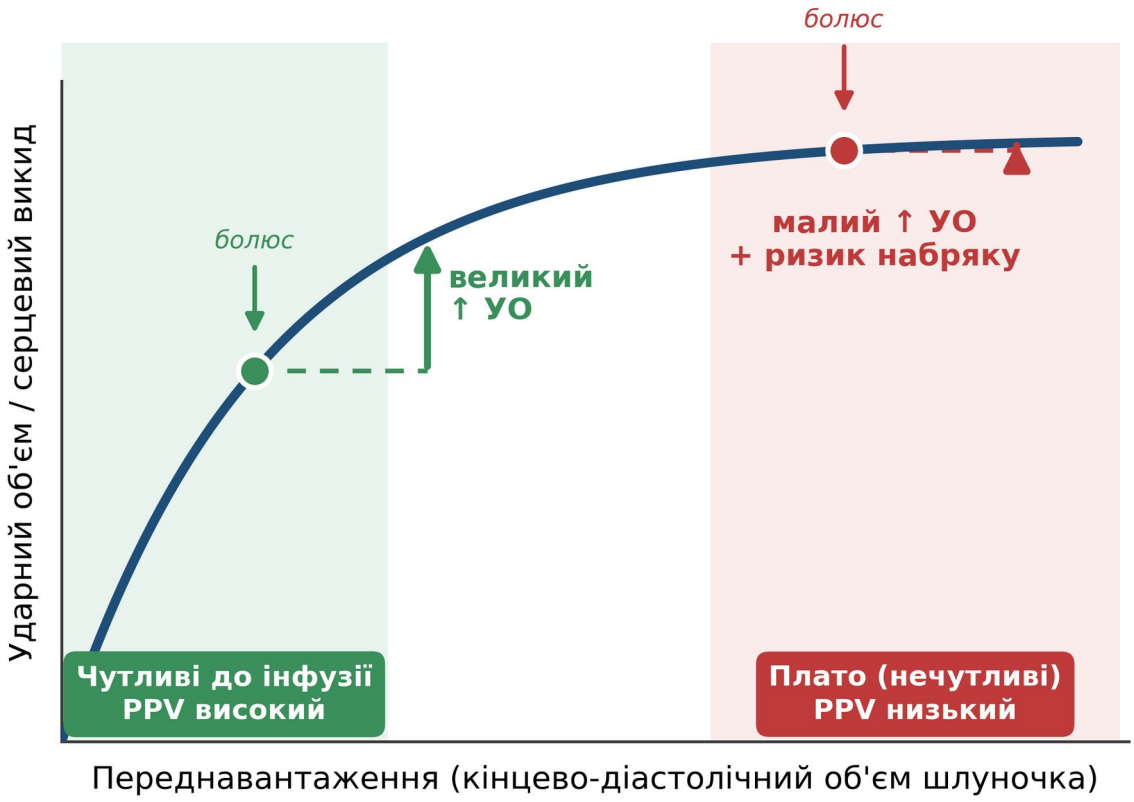


Рисунок 1.1. *Крива Франка–Старлінга та клінічна інтерпретація чутливості до інфузії. На висхідній ділянці болюс рідини дає значний приріст ударного об'єму (УО), а PPV високий — пацієнти чутливі до інфузії. На плато той самий болюс майже не збільшує УО, але створює ризик перевантаження рідиною, а PPV низький — пацієнти нечутливі. Ілюстрацію створено автором на основі концепції за Starling E.H., 1918 [106] та Pinsky M.R., 2016 [108] з використанням інструментів штучного інтелекту.*

Положення пацієнта на кривій не є фіксованим — воно залежить від скоротливості міокарда, постнавантаження, ЧСС і поточного стану венозного повернення — і може швидко змінюватися під впливом терапевтичних втручань [108,109].

1.7.2. Модель венозного повернення Ґайтона: венозна система як детермінант серцевого викиду

Модель венозного повернення Guyton та співавт. пояснює, що визначає саме наповнення серця: серцевий викид у стані рівноваги залежить і від здатності венозної системи повертати кров до правого передсердя [59,107].

Ключовим параметром є середній системний тиск наповнення (mean systemic filling pressure, Pmsf) — умовний тиск, який встановився б у кровоносній системі за умов зупинки серця. Він залежить від загального об'єму крові та тонусу венозного русла. Венозне повернення визначається градієнтом між Pmsf і тиском у правому передсерді, поділеним на венозний опір [59,107]. Критичним є розподіл загального об'єму крові на стресовий об’єм (stressed volume) — частину, що реально створює тиск і забезпечує венозне повернення, та нестресовий об’єм (unstressed volume) — частину, що заповнює судини без створення значущого тиску [107] (**рис. 1.2**).

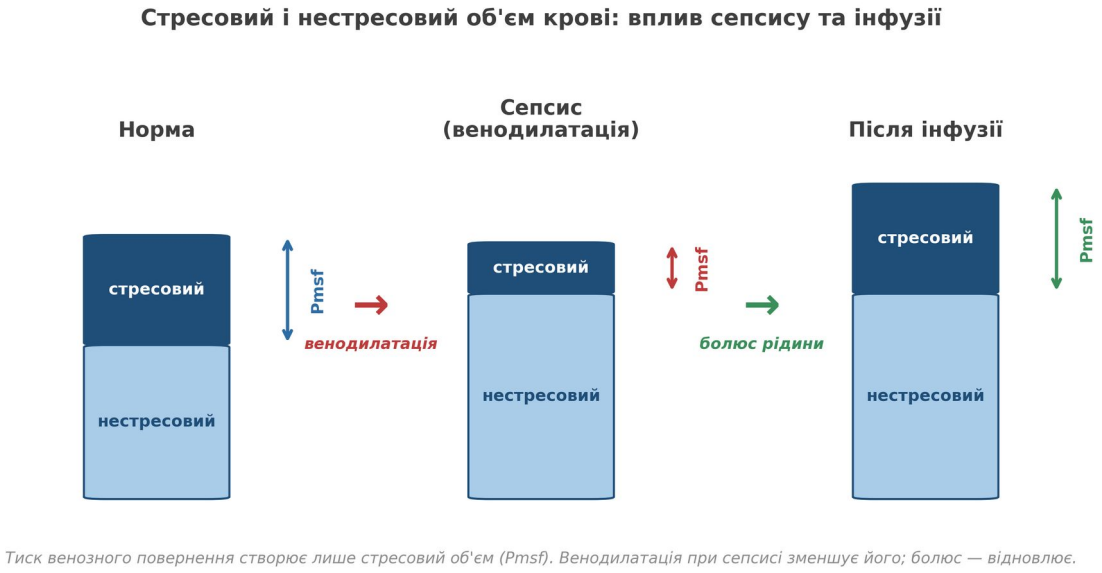


Рисунок 1.2. *Стресовий і нестресовий об'єм крові та їх зміни. У нормі частина об'єму крові є стресовою і створює середній системний тиск наповнення (Pmsf), що визначає венозне повернення. Венодилатація при сепсисі переводить частину стресового об'єму в нестресовий, знижуючи Pmsf; болюс рідини відновлює стресовий об'єм і Pmsf. Ілюстрацію створено автором на основі концепції за Guyton A.C. et al., 1973 [107] з використанням інструментів штучного інтелекту.*

Серцевий викид у стані рівноваги визначається точкою перетину кривої Франка–Старлінга та кривої венозного повернення; інфузія, підвищуючи Pmsf, зсуває криву венозного повернення вгору [59,107].

1.7.3. Модифікація цих механізмів при септичному шоці

При септичному шоці обидва компоненти інтегрованої моделі зазнають суттєвих порушень, що принципово змінює відповідь на інфузійну терапію [12,57,110].

З боку кривої Франка–Старлінга міокардіальна дисфункція зменшує крутизну кривої, що лише частково компенсується зниженням постнавантаження [12,61]; цим пояснюється, чому лише близько 40–50% пацієнтів у ВІТ демонструють клінічно значущу відповідь на інфузію [109,110].

З боку венозного повернення венодилатація знижує Pmsf навіть без істинної гіповолемії [59,107], підвищена проникність ендотелію сприяє переходу введеної рідини в інтерстицій, тому зростання стресового об’єму у відповідь на інфузію є нестійким [42,65], а зростання тиску в правому передсерді при перевантаженні зменшує градієнт венозного повернення [86,107].

Тому при септичному шоці чутливість до інфузії може зберігатися навіть на тлі рідинного перевантаження, однак введена рідина швидко залишає судинне русло, збільшуючи набряк і венозний застій без стійкого гемодинамічного ефекту [42,60,86].

1.7.4. Динамічні методи як функціональна оцінка резерву переднавантаження

Динамічні методи оцінки волемії фактично відтворюють короткочасну контрольовану зміну переднавантаження й оцінюють відповідь серцевого викиду на цей вплив [101,111]: значуще зростання ударного об'єму свідчить про положення пацієнта на висхідній ділянці кривої Франка–Старлінга і потенційну користь від інфузії, а відсутність відповіді — про плато кривої і є підставою утриматися від подальшого введення рідини.

Динамічні показники відповідають не на питання «скільки рідини є в організмі», а на питання «чи збільшиться серцевий викид у відповідь на її введення» [101,111,112]. Водночас позитивна відповідь не гарантує клінічної користі через мікроциркуляторні порушення і ризик венозного застою [60,62,86], а аритмії, спонтанне дихання, низький дихальний об'єм і правошлуночкова

дисфункція обмежують достовірність окремих методів [112,113]. Тому динамічні показники слід інтегрувати з оцінкою венозного застою, тканинної перфузії та клінічного контексту [60,67,114].

1.8. Динамічні методи оцінки чутливості до інфузії

За механізмом створення тимчасової зміни переднавантаження динамічні методи поділяють на дві групи. Перша ґрунтується на серцево-легеневих взаємодіях під час ШВЛ: варіабельність пульсового тиску (Pulse Pressure Variation, PPV), варіабельність ударного об'єму (Stroke Volume Variation, SVV), ехокардіографічні показники та оклюзійні дихальні тести [101,112,115]. Друга створює «функціональний болюс»: тест пасивного підйому ніг (Passive Leg Raising, PLR), міні-болюс і класичний болюсний тест [112,116].

1.8.1. Варіабельність пульсового тиску (Pulse Pressure Variation, PPV)

Варіабельність пульсового тиску є одним із найбільш валідованих динамічних показників для прогнозування чутливості до інфузії у пацієнтів на ШВЛ [115,117]. Метод ґрунтується на аналізі циклічних змін пульсового тиску протягом дихального циклу, які відображають взаємодію між серцем, легенями і венозною системою.

Під час вдиху з позитивним тиском підвищується внутрішньогрудний тиск, що зменшує градієнт між периферичними венами і правим передсердям і, відповідно, знижує венозне повернення. Через 2–3 серцевих цикли це призводить до зменшення наповнення лівого шлуночка і зниження ударного об'єму. На видиху ці зміни мають зворотний характер [115,118]. У пацієнтів, серце яких функціонує на висхідній частині кривої Франка–Старлінга, навіть невеликі зміни переднавантаження зумовлюють виражені коливання ударного об'єму і, відповідно, пульсового тиску; у пацієнтів на плато кривої ці коливання мінімальні [115].

PPV розраховується за формулою:

$$PPV = (PPmax - PPmin) / PPmean \times 100\%,$$

де PPmax і PPmin — максимальне і мінімальне значення пульсового тиску протягом дихального циклу, PPmean — їх середнє (**рис. 1.3**).

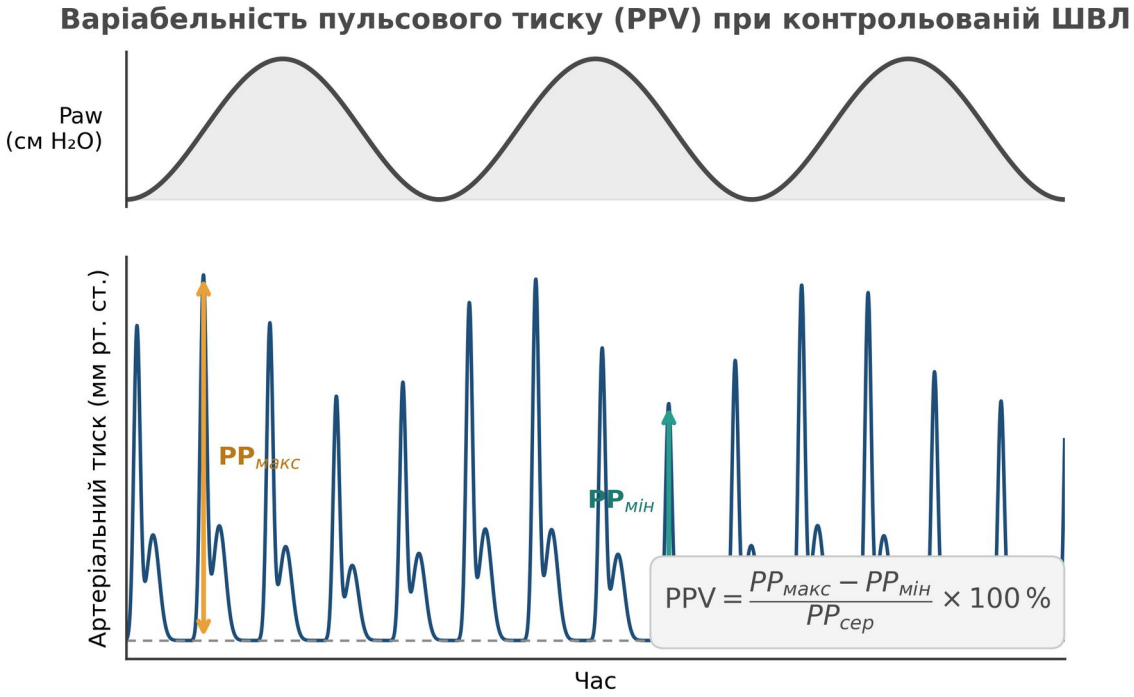


Рисунок 1.3. *Принцип варіабельності пульсового тиску (PPV) при контрольованій штучній вентиляції легень. Циклічні зміни внутрішньогрудного тиску (верхня панель) зумовлюють дихальну модуляцію амплітуди артеріальної пульсової хвилі (нижня панель); PPV обчислюється з максимального (PPmax) та мінімального (PPmin) пульсового тиску протягом дихального циклу. Ілюстрацію створено автором на основі концепції за Michard F., 2005 [118] з використанням інструментів штучного інтелекту.*

Сучасні монітори розраховують цей показник автоматично при наявності у пацієнта моніторингу інвазивного артеріального тиску. Загальноприйнятим пороговим значенням є 12–13%: перевищення цього порогу свідчить про високу ймовірність чутливості до інфузії, нижчі значення — про її відсутність [115,117]. Поряд із цим існує так звана "сіра зона" (приблизно 9–13%), у межах якої прогностична цінність знижується і потрібне залучення додаткових методів [119].

Метод має чітко визначені умови коректного застосування: контрольована штучна вентиляція без спонтанного дихання, синусовий ритм, дихальний об'єм ≥8 мл/кг (за деякими даними 6 мл/кг) ідеальної маси тіла, відсутність значущої правошлуночкової дисфункції та внутрішньочеревної гіпертензії (ВЧГ) [112,113,117]. Найважливішим обмеженням є залежність від параметрів вентиляції: при низькому дихальному об'ємі, що використовується в протективній стратегії,

зміни внутрішньогрудного тиску недостатні для формування значущих коливань ударного об'єму, що суттєво знижує чутливість методу [113,120]. Додатково на значення PPV впливають податливість (комплаєнс) легень і грудної клітки, ВЧТ та правошлуночкова дисфункція [113].

У контексті септичного шоку PPV відображає лише гемодинамічний резерв серця, але не переносимість рідини: навіть при високому PPV додатковий об'єм може переходити в інтерстицій і сприяти венозному застою [60,86,121]. Тому PPV є інструментом відбору пацієнтів для інфузійного навантаження, а не самостійним критерієм рішення.

1.8.2. Варіабельність ударного об'єму (Stroke Volume Variation, SVV)

Варіабельність ударного об'єму (SVV) базується на тих самих фізіологічних принципах серцево-легеневих взаємодій, що й PPV, але відображає відносні зміни безпосередньо ударного об'єму лівого шлуночка, а не пульсового тиску [101,115]. SVV розраховується як відносна різниця між максимальним і мінімальним ударним об'ємом протягом дихального циклу, зазвичай автоматично системами аналізу артеріальної хвилі (PiCCO, FloTrac/Vigileo та ін.) або за допомогою транспульмональної термодилюції [104,122].

Порогові значення SVV становлять приблизно 10–15%, а діагностична точність близька до PPV [115,122]. Обмеження методу аналогічні PPV; точність додатково залежить від алгоритму моніторної системи та податливості артеріальної стінки [122,123]. Перевагою SVV є можливість безперервного відстеження у системах моніторингу серцевого викиду.

1.8.3. Оклюзійні дихальні тести (End-Expiratory Occlusion Test [EEOT], End-Inspiratory Occlusion Test [EIOT]) з ехокардіографічною оцінкою серцевого викиду

Тести інспіраторної (EIOT) та експіраторної (EEOT) оклюзій займають проміжне місце між показниками серцево-легеневих взаємодій і тестами з функціональним болюсом. Вони дозволяють оцінити чутливість до інфузії шляхом короткочасного впливу на венозне повернення без введення рідини, що принципово усуває ризик перевантаження [124,125].

Під час EEOT утримання видиху протягом 15 секунд припиняє циклічне підвищення внутрішньогрудного тиску і збільшує венозне повернення, фізіологічно імітуючи введення рідини [124]; під час EIOT утримання вдиху, навпаки, знижує венозне повернення [124,125]. Поєднане виконання обох тестів підвищує діагностичну точність [125].

Відповідь оцінюють за інтегралом швидкості за часом (Velocity–Time Integral, VTI) у вихідному тракті лівого шлуночка (Left Ventricular Outflow Tract, LVOT): критерієм чутливості до інфузії є збільшення серцевого викиду понад 5 % під час EEOT [124] або сумарна зміна VTI ≥ 13 % під час EIOT та EEOT [125]. Метод потребує досвіду оператора, якісного акустичного вікна та контрольованої вентиляції без аритмій [125].

Порівняно з PPV і SVV оклюзійні тести мають принципову перевагу: вони не залежать від дихального об'єму і можуть зберігати інформативність при протективній вентиляції [124,126]. Крім того, одночасне виконання ехокардіографії дозволяє оцінити функцію правого шлуночка, наявність венозного застою та інші структурні зміни, що надає методу комплексний характер [105,125].

1.8.4. Ультразвукові методи оцінки чутливості до інфузії на основі кровотоку в загальній сонній артерії (ΔCPSV, ΔCVTI)

Логічним продовженням концепції динамічної оцінки гемодинаміки стали неінвазивні ультразвукові методи, що базуються на аналізі кровотоку в загальній сонній артерії: вони не потребують інвазивного моніторингу, доступні біля ліжка пацієнта і можуть безпечно повторюватися [101,111,127]. Загальна сонна артерія є зручним об'єктом для такої оцінки завдяки поверхневому розташуванню, стабільній ехогенності та тісному зв'язку її гемодинаміки з центральним серцевим викидом [128,129].

Фізіологічне обґрунтування підходу ґрунтується на тих самих механізмах серцево-легеневих взаємодій, що й PPV та SVV: під час ШВЛ з позитивним тиском циклічні зміни внутрішньогрудного тиску індукують коливання венозного повернення, ударного об'єму і, відповідно, кровотоку в периферичних артеріях. У пацієнтів, серце яких функціонує на висхідній частині кривої Франка–Старлінга, ці

коливання є вираженими; на плато — мінімальними [115,127]. Узагальнюючи, каротидний допплер використовує сонну артерію як неінвазивне "вікно" до центральної гемодинаміки (**рис. 1.4**).

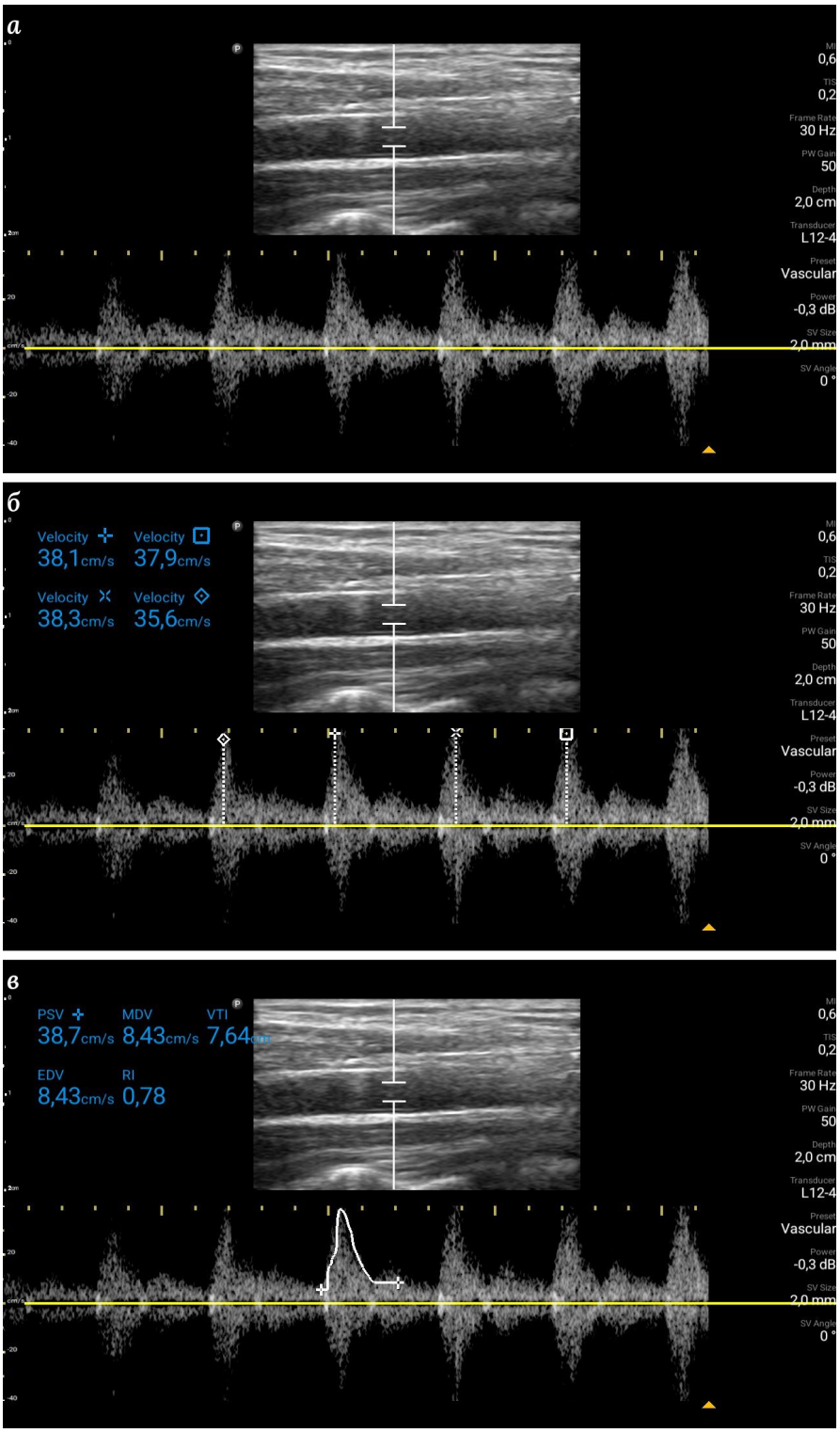


Рисунок 1.4. *Ультразвукове допплерівське дослідження загальної сонної артерії в режимі імпульсно-хвильового допплера (PW-Doppler) у пацієнта із септичним шоком на штучній вентиляції легень. У верхній частині кожної панелі*

— В-режим загальної сонної артерії з позиціонуванням контрольного об'єму в просвіті судини; у нижній — відповідна спектральна допплерограма. (А) Послідовні серцеві цикли спектральної допплерограми з респіраторними варіаціями амплітуди систолічного піку; (Б) вимірювання пікової систолічної швидкості (CPSV) у чотирьох послідовних серцевих циклах для розрахунку респіраторних варіацій ΔCPSV; (В) обведення спектральної огинаючої одного серцевого циклу для визначення інтегралу швидкості за час (CVTI) та подальшого розрахунку ΔCVTI.

Респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у сонній артерії (Respiratory variation in carotid peak systolic velocity, ΔCPSV)

Респіраторна варіабельність пікової систолічної швидкості кровотоку в загальній сонній артерії (delta carotid peak systolic velocity, ΔCPSV) є динамічним показником, що відображає циклічні зміни систолічного компонента потоку, індуковані вентиляцією. Методика передбачає виконання імпульсно-хвильового допплера в поздовжній проєкції середньої третини загальної сонної артерії з кутом інсонування ≤60°; реєструють максимальну і мінімальну пікову систолічну швидкість (Vpeak) не менш ніж за п'ять послідовних дихальних циклів із подальшим розрахунком їх відносної різниці [127,130].

Перші великі клінічні дані щодо ΔCPSV при септичному шоці отримали Ibarra-Estrada та співавт.: у пацієнтів на ШВЛ показник продемонстрував AUC 0,88 при пороговому значенні 14% і сильну кореляцію з PPV (r=0,82) [130]. Marik та співавт. показали, що ΔCPSV у поєднанні з PLR дозволяє оцінити чутливість до інфузії без інвазивного моніторингу [127], а Song та співавт. у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на ШВЛ отримали AUC 0,85 при порозі 11% [131].

У метааналізі Singla та співавт. узагальнена чутливість варіації пікової швидкості кровотоку в сонній артерії становила 0,83, специфічність — 0,81, площа під SROC-кривою — 0,894 [132]. Водночас у спонтанно дихаючих пацієнтів або при низькому дихальному об'ємі ΔCPSV суттєво втрачає точність [133], а пікова швидкість чутлива до артефактів, що потребує усереднення вимірювань.

Респіраторні варіації інтегралу швидкості за часом на сонній артерії (Respiratory variation in carotid velocity–time integral, ΔCVTI)

Каротидний VTI відображає весь об'єм крові, що проходить через судину за серцевий цикл, тому теоретично тісніше корелює зі змінами ударного об'єму, ніж пікова швидкість, яка більш чутлива до пружних властивостей судинної стінки та артефактів [129,131,134].

Cheong та співавт. показали, що зміни каротидного VTI під час PLR прогнозують чутливість до інфузії з AUC 0,869 [135], а Kenny та співавт. підтвердили чутливість каротидного VTI до змін переднавантаження за умови усереднення кількох серцевих циклів [136].

Однак дані щодо ΔCVTI при септичному шоці менш систематизовані: показник досліджувався переважно в хірургічних або змішаних популяціях, а кореляція каротидного і центрального VTI при вираженій вазоплегії нестабільна [135,137].

Порівняльна характеристика та невирішені питання

Отже, ΔCPSV та ΔCVTI мають переконливе фізіологічне обґрунтування і прийнятну прогностичну точність [130,131,132], а також практичні переваги: неінвазивність, можливість повторних вимірювань і доступність до встановлення артеріального катетера [127,130].

Проте ряд ключових питань залишається відкритим. По-перше, більшість наявних досліджень виконані на змішаних або хірургічних популяціях; даних саме у пацієнтів із септичним шоком на механічній вентиляції та вазопресорній підтримці — найбільш клінічно актуальній групі — недостатньо [136,138]. По-друге, порівняльна діагностична точність ΔCPSV і ΔCVTI між собою та відносно PPV у цій популяції систематично не оцінювалася. По-третє, можливість і клінічна доцільність комбінованого використання обох каротидних показників практично не досліджена [139,140]. По-четверте, оптимальні порогові значення для цих показників при септичному шоці залишаються предметом дискусії, а дані про відтворюваність вимірювань між операторами є обмеженими [136,140].

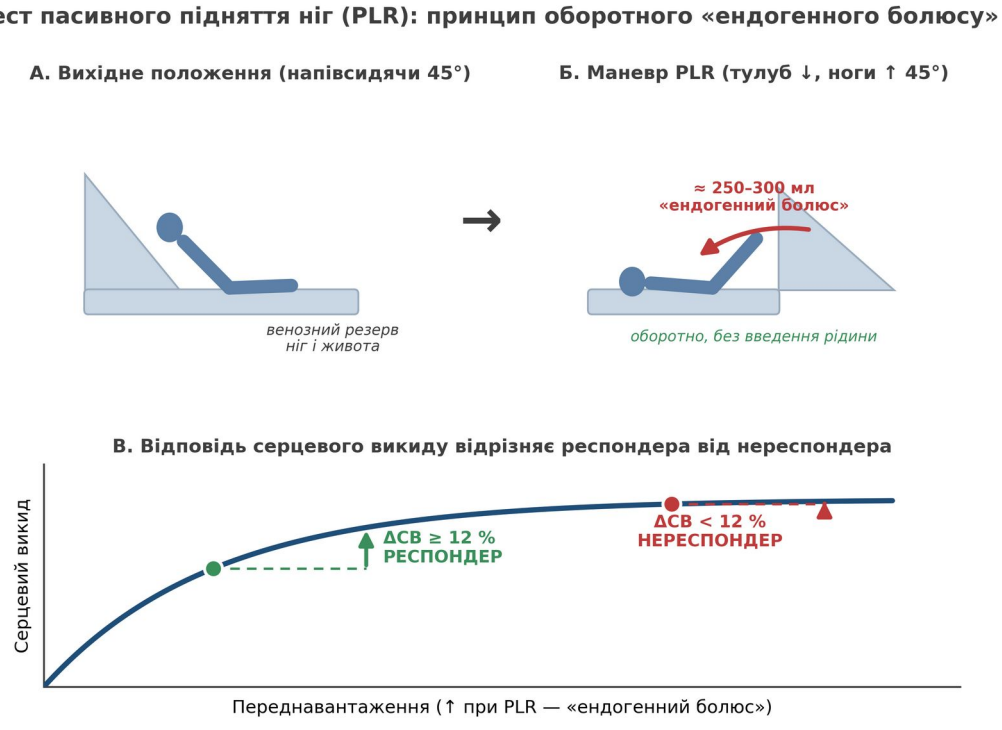
Ці невирішені питання зумовлюють наукову актуальність досліджень, спрямованих на валідацію ΔCPSV і ΔCVTI як неінвазивних предикторів чутливості до інфузії при септичному шоці — що і становить одне з ключових завдань даної роботи.

1.8.5. Динамічні методи на основі «функціонального болюсу»

Методи «функціонального болюсу» не залежать від режиму вентиляції і можуть застосовуватися у пацієнтів зі спонтанним диханням, аритміями та низьким дихальним об'ємом [112,116,141].

Тест пасивного підйому ніг (Passive Leg Raising, PLR)

PLR є найбільш фізіологічно обґрунтованим і широко валідованим методом цієї групи. Маневр полягає у переведенні пацієнта з напівсидячого положення (30–45°) у горизонтальне з одночасним підняттям нижніх кінцівок під кутом 45°, що мобілізує 250–300 мл крові з венозного резерву нижніх кінцівок і черевної порожнини до центрального кровообігу — створюючи транзиторний "ендогенний болюс" без введення рідини (рис. 1.5) [116,141]. Принциповою перевагою є повна оборотність ефекту: після повернення у вихідне положення гемодинамічні зміни зникають, що виключає будь-який ризик перевантаження рідиною [116].



Підняття ніг мобілізує кров із венозного резерву до центрального кровообігу. Приріст серцевого викиду ≥ 12 % означає чутливість до інфузії.

Рисунок 1.5. *Принцип тесту пасивного підняття ніг (PLR). А — вихідне напівсидяче положення (венозна кров депонована в нижніх кінцівках і черевній порожнині); Б — маневр PLR: тулуб переводять у горизонтальне положення, ноги піднімають під кутом 45°, що мобілізує 250–300 мл крові до центрального кровообігу як оборотний «ендогенний болюс» без введення рідини; В — приріст серцевого викиду ≥ 12 % означає чутливість до інфузії (респондер), менший приріст — її відсутність (нереспондер). Ілюстрацію створено автором на основі концепції за Monnet X. et al., 2006 [141] та Monnet X., Teboul J.L., 2015 [116] з використанням інструментів штучного інтелекту.*

Діагностична точність PLR стабільно висока: у метааналізі Cherpanath та співавт. (23 дослідження) узагальнена AUC становила 0,95 при чутливості 86% і специфічності 92% [142]; тест зберігає валідність при спонтанному диханні, аритміях і низькому дихальному об'ємі [141]. Відповідь слід оцінювати за серцевим викидом або VTI LVOT протягом перших 60–90 секунд (артеріальний тиск і ЧСС недостатньо чутливі) [116,139]; позитивною вважають зміну ≥10% [116,142].

Обмеженнями PLR є необхідність зміни положення тіла — що може бути протипоказано при черепно-мозковій травмі, внутрішньочеревній гіпертензії, нестабільних переломах кісток тазу та хребта — а також ризик зміщення дренажів і катетерів [116,140].

Класичний інфузійний болюс (fluid challenge)

Класичний інфузійний болюс (250–500 мл кристалоїду) з оцінкою приросту ударного об'єму ≥10–15% [143,144] є прямим тестом, але не діагностично нейтральним: введений об'єм змінює водний баланс незалежно від результату [60,86], що при септичному шоці підвищує ризик перевантаження [83,85]. У дослідженні FENICE більшість болюсів у реальній практиці вводилася без системної оцінки відповіді [114].

Міні-болюс

Міні-болюс (зазвичай 100 мл протягом 1 хвилини) зберігає діагностичну цінність тесту при мінімізації ризику перевантаження [145,146]: зростання VTI LVOT ≥10% прогнозує відповідь на болюс 500 мл з AUC 0,89 [145]. Через малі

абсолютні зміни метод потребує дуже точного вимірювання серцевого викиду [145,146].

Загалом методи «функціонального болюсу» незамінні там, де серцево-легеневі взаємодії не можуть бути використані: PLR з ехокардіографічною оцінкою є універсальним і безпечним варіантом, тоді як класичний болюс і міні-болюс потребують суворого контролю об'єму і оцінки переносимості рідини [60,67,114,143].

1.8.6. Обмеження динамічних методів, «сіра зона» та клінічні пастки інтерпретації

Жоден із динамічних методів не є універсальним, а їх інтерпретація потребує врахування клінічного контексту, параметрів вентиляції та функціонального стану серцево-судинної системи [97,112,113].

Методи серцево-легеневих взаємодій — PPV, SVV та ультразвукові каротидні показники — мають суворі умови валідності: контрольована штучна вентиляція без спонтанного дихання, синусовий ритм і достатній дихальний об'єм. Порушення будь-якої з цих умов призводить до суттєвого зниження точності або повної втрати інформативності [113,120,121,147]. Навіть за ідеальних умов ці методи відображають лише залежність серцевого викиду від переднавантаження, але не враховують скоротливість міокарда, постнавантаження та стан мікроциркуляції, що принципово обмежує їхню клінічну інтерпретацію [60,62,148].

Хибно позитивні результати

Хибно позитивні результати виникають, коли тест показує чутливість до інфузії, але рідина не покращує або погіршує стан: при підвищеному венозному тиску додатковий об'єм посилює застій і дисфункцію нирок [87,88], а при вазоплегії і підвищеній проникності судин транзиторний приріст серцевого викиду швидко нівелюється набряком [42,65,86]. Низький судинний тонус може також призводити до переоцінки PPV [113,149].

Хибно негативні результати

Хибно негативні результати найчастіше спричинені протективною вентиляцією з низьким дихальним об'ємом, за якої зміни внутрішньогрудного

тиску недостатні для коливань переднавантаження [113,120], а також підвищеним ВЧТ, зниженим комплаєнсом легень і грудної стінки та правошлуночковою дисфункцією [150,151]. За тяжкої міокардіальної дисфункції серце може не реагувати на переднавантаження навіть за відносної гіповолемії [61,145].

Концепція «сірої зони»

Концепція «сірої зони» була запропонована Cannesson та співавт. для формального опису діапазону значень динамічного показника, у якому він не дозволяє достовірно класифікувати пацієнта як респондера або нереспондера [119]. Для PPV цей діапазон становить приблизно 9–13% і в клінічній практиці охоплює до 25–30% пацієнтів — тобто значну частку тих, у кого рішення про інфузію є найбільш складним і потребує додаткових тестів: PLR, міні-болюсу або оклюзійних дихальних проб [119,146,152,153]. Ця концепція демонструє, що навіть найбільш валідовані показники мають зону діагностичної невизначеності [119,154].

Клінічні пастки інтерпретації

Серед найпоширеніших помилок — застосування динамічних показників поза межами їх валідності [112,113] та ототожнення чутливості до інфузії з її необхідністю або безпечністю: пацієнт може бути чутливим до інфузії, але нетолерантним до неї [60,67,86].

Крім того, через роз'єднання макро- і мікроциркуляції приріст серцевого викиду у відповідь на інфузію не гарантує покращення мікроциркуляторної перфузії [62,63,155,156] і не повинен бути єдиним критерієм продовження інфузії.

Ультразвукові методи, зокрема каротидні показники, мають додаткові обмеження, пов'язані з досвідом оператора та природною варіабельністю сигналу. Дослідження показали, що варіабельність каротидного VTI між вимірюваннями може досягати 10–12%, що потребує усереднення не менш ніж п'яти послідовних серцевих циклів для отримання достовірних результатів [157,158,159]. Міжоператорна відтворюваність каротидних показників залишається одним із найменш вивчених аспектів і потребує систематичної оцінки перед широким клінічним впровадженням [133,160].

Відтак жоден із динамічних методів не може використовуватися ізольовано: його результати слід розглядати в контексті клінічного стану, ознак венозного застою, маркерів тканинної перфузії та переносимості рідини [60,67,97,114].

1.9. Чутливість до інфузії та толерантність до рідини: сучасна інтегрована парадигма

Упродовж останнього десятиліття концепція, що базувалася лише на визначенні чутливості до інфузії (fluid responsiveness), виявилася недостатньою, оскільки не враховує ризик перевантаження рідиною. Сучасна парадигма передбачає її обов'язкову інтеграцію з оцінкою толерантності до рідини (fluid tolerance) — здатності організму переносити додатковий об'єм без розвитку венозного застою та органної дисфункції [60,67,86,161].

Чутливість до інфузії відображає положення пацієнта на кривій Франка–Старлінга [101,106,109], тоді як толерантність характеризує здатність венозної системи та органів-мішеней адаптуватися до збільшення об'єму [60,67,162]. Ці поняття незалежні і можуть поєднуватися в будь-якій комбінації [60,67,86]; поєднання чутливості з непереносимістю є типовим саме для септичного шоку [42,65,83].

Відповідно, сучасні підходи еволюціонували від стратегії «вводити рідину за наявності відповіді» до поетапного ведення з «чотирма фазами інфузійної терапії» (ресусцитація, оптимізація, стабілізація, деескалація) та принципом «чотирьох D» (drug, dose, duration, de-escalation), що передбачають динамічну оцінку ефективності і переносимості інфузії на кожному етапі [60,86].

1.10. Оцінка толерантності до рідини: протокол VExUS

Одним із найбільш перспективних інструментів оцінки венозного застою є ультразвуковий протокол оцінки венозного надлишку (Venous Excess Ultrasound Score, VExUS), розроблений Beaubien-Souligny та співавт. Він базується на комплексному аналізі венозного кровотоку в НПВ, печінкових, портальних і внутрішньониркових венах із оцінкою характеру допплерівських кривих [163,164]. Ступінь венозного застою визначається на основі комбінації ознак: розширення НПВ (>2 см) є скринінговою умовою, після чого оцінюються патологічні зміни

допплерівського спектра печінкових, портальних і внутрішньониркових вен — що відображають підвищення тиску у венозному руслі та порушення органного венозного відтоку (рис. 1.6) [163].



Рисунок 1.6. *Шкала VExUS для оцінки венозного застою. Крок 1 — скринінг діаметра нижньої порожнистої вени; крок 2 — оцінка патерну допплерограми кожної з трьох вен (печінкової — за S/D-хвилями, портальної — за пульсативністю, ниркової — за фазністю потоку); крок 3 — інтегральний бал (VExUS 1–3) за підрахунком балів відповідних патернів. Ілюстрацію створено автором на основі концепції за Beaubien-Souligny W. et al., 2020 [163] з використанням інструментів штучного інтелекту.*

Beaubien-Souligny та співавт. показали, що тяжкий ступінь VExUS (grade 3) після кардіохірургічних втручань є незалежним предиктором ГПН (відношення шансів 3,69; 95% ДІ 1,62–8,38) [163]; подальші дослідження підтвердили асоціацію VExUS з гіршим прогнозом у різних категоріях критично хворих, зокрема при

септичному шоці [164,165]. На відміну від ЦВТ, VExUS дозволяє оцінити органні наслідки підвищеного венозного тиску [163,166,167,168].

У поєднанні з динамічними методами оцінки чутливості до інфузії протокол VExUS формує основу інтегрованого гемодинамічного моніторингу, спрямованого на одночасну оцінку ефективності та безпечності інфузійної терапії [165,169,170].

Оптимальні порогові значення, міжоператорна відтворюваність і прогностична точність VExUS при септичному шоці ще потребують вивчення [166,169,170], однак вже наявні дані дозволяють розглядати цей протокол як практичний інструмент оцінки толерантності до інфузії.

1.11. Критичний аналіз рекомендації фіксованого об'єму інфузійної терапії (30 мл/кг)

Рекомендація введення 30 мл/кг кристалоїдів упродовж перших 3 годин є однією з найпоширеніших у практиці, однак її доказова база суперечлива, а в настановах SSC 2021 її силу знижено до слабкої з низькою якістю доказів [31].

Походження рекомендації та її доказова база

Рекомендація 30 мл/кг сформувалася як еволюція концепції ранньої цілеспрямованої терапії Rivers та співавт. (2001), де агресивна рання ресусцитація із цільовими значеннями гемодинамічних показників асоціювалася зі зниженням летальності [93]. Проте вже наступні великі рандомізовані дослідження — ProCESS, ARISE і ProMISe — не підтвердили переваг протоколізованої ранньої цілеспрямованої терапії над стандартним лікуванням, поставивши під сумнів і жорстке дотримання фіксованих об'ємів інфузії [96]. Примітно, що цифра 30 мл/кг ніколи не порівнювалася з альтернативними об'ємами у рандомізованих дослідженнях — це, по суті, емпіричний компроміс, а не фізіологічно обґрунтована норма [171,172].

Гетерогенність септичного шоку та її значення для індивідуалізації терапевтичних підходів

Головна проблема цієї рекомендації — надмірна універсальність: за значної гетерогенності вазоплегії, міокардіальної дисфункції, венозного застою і капілярного витоку [10,12,57] фіксований об'єм неминуче призводить до надмірної

інфузії в одних пацієнтів і може бути недостатнім для інших [60,86,171]. Значна частка пацієнтів, які отримують 30 мл/кг за протоколом, на момент ресусцитації вже не є чутливими до інфузії [110,173].

Нелінійний зв'язок між об'ємом інфузії та прогнозом

Обсерваційні дослідження демонструють нелінійну залежність між об'ємом рідини та результатами: як недостатній, так і надлишковий об'єм асоціюється з гіршими наслідками, а оптимальний діапазон залежить від фенотипу пацієнта [83,84,85]. Пацієнти з вихідно вищим серцевим викидом і нижчою чутливістю до інфузії отримують найменшу користь від стандартного болюсу, але несуть повний ризик перевантаження [85,172].

Докази на користь рестриктивних стратегій

Рандомізовані дослідження останніх років безпосередньо ставлять під сумнів перевагу ліберальної стратегії. У дослідженні CLASSIC (2022; 1554 пацієнти із септичним шоком) рестриктивна група отримала менший об'єм рідини без збільшення 90-денної летальності і з меншою кількістю серйозних небажаних явищ [72]. У дослідженні CLOVERS (2023) рання рестриктивна стратегія з акцентом на вазопресори також не збільшувала летальність [73].

Ця тенденція знайшла відображення і в настановах Surviving Sepsis Campaign 2026, які визнали рівноцінність ліберальної та рестриктивної стратегій після початкової ресусцитації і наголосили на запобіганні рідинному перевантаженню [32]. Водночас у них констатовано недостатність доказів для рутинного додавання малоінвазивного чи неінвазивного моніторингу серцевого викиду [32], що підкреслює актуальність валідації неінвазивних динамічних методів оцінки чутливості до інфузії — завдання, якому присвячена дана робота.

Венозний застій як недооцінений компонент

Підхід «30 мл/кг» орієнтований переважно на артеріальний компонент гемодинаміки і не враховує венозного застою, який є критичним детермінантом органної дисфункції при сепсисі: підвищення ЦВТ знижує перфузійний градієнт органів навіть при задовільному САТ [87,88,163].

Чутливість до інфузійної терапії та її переносимість як фундаментальна дихотомія

Підхід «30 мл/кг» також не розмежовує чутливість до інфузії і толерантність до рідини: пацієнт може залишатися чутливим до інфузії, але не переносити додатковий об'єм, тому продовження інфузії лише на основі гемодинамічної відповіді, без урахування венозного застою, є патофізіологічно необґрунтованим [42,60,65,67].

Обґрунтування індивідуалізованого підходу

З урахуванням наведених аргументів дедалі більше авторів і клінічних товариств розглядають 30 мл/кг лише як початковий орієнтир, що потребує негайної адаптації до індивідуальних особливостей пацієнта [60,67,174]: ранньої переоцінки гемодинамічного статусу за допомогою динамічних методів, обмеження подальших інфузій на основі об'єктивної відповіді серцевого викиду та обов'язкової оцінки ознак венозного застою перед кожним наступним болюсом [60,163,169]. Такий підхід дозволяє уникнути як гіпоперфузії при недостатній ресусцитації, так і перевантаження рідиною у пацієнтів, які вже не мають гемодинамічної потреби в її введенні [72,73,175].

Саме на цьому концептуальному підґрунті базується важливий етап даної роботи, яка порівнює ефективність динамічно керованої стратегії інфузійної терапії на основі PPV зі стандартним підходом 30 мл/кг у пацієнтів із септичним шоком. Перевагою досліджуваної стратегії є можливість об'єктивної, відтворюваної та своєчасної оцінки гемодинамічної потреби в рідині — що є саме тим, чого принципово бракує у фіксованому протоколі [60,67,115,118].

Висновки до розділу 1

1. Септичний шок є багатокомпонентним синдромом тканинної гіпоперфузії, у якому системна вазоплегія, ендотеліальна дисфункція, порушення венозного повернення та мікроциркуляторна дезорганізація формують патофізіологічне підґрунтя, що не може бути адекватно відображене жодним ізольованим гемодинамічним показником.

2. Статичні параметри гемодинаміки — ЦВТ, тиск заклинювання легеневої артерії, діаметр НПВ та загальноклінічні маркери — не дозволяють достовірно прогнозувати чутливість до інфузії і не можуть бути підставою для прийняття рішення про введення рідини у пацієнтів із септичним шоком.
3. Динамічні методи оцінки гемодинаміки, що базуються на аналізі реакції серцевого викиду на контрольовану зміну переднавантаження, мають суттєво вищу діагностичну точність порівняно зі статичними показниками; PPV залишається одним із найбільш валідованих із них у пацієнтів на контрольованій ШВЛ.
4. Ультразвукові неінвазивні методи оцінки кровотоку в загальній сонній артерії — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості (ΔCPSV) та інтегралу швидкості за часом (ΔCVTI) — є фізіологічно обґрунтованими альтернативами інвазивному PPV, однак їхня порівняльна діагностична точність, оптимальні порогові значення та можливість комбінованого використання у пацієнтів із септичним шоком на вазопресорній підтримці залишаються недостатньо вивченими.
5. Рекомендація введення фіксованого об'єму 30 мл/кг рідини протягом перших 3 годин не має прямого рандомізованого підтвердження як оптимальної для всієї популяції пацієнтів із септичним шоком, не враховує патофізіологічну гетерогенність стану і не розмежовує поняття чутливості до інфузії та її переносимості — що зумовлює ризик як надмірної, так і недостатньої ресусцитації.
6. Сучасна концепція інфузійної терапії при сепсисі передбачає обов'язкове розмежування чутливості і толерантності до інфузії та інтеграцію динамічних методів оцінки чутливості до рідини з оцінкою венозного застою, що разом формує підґрунтя для індивідуалізованої гемодинамічної стратегії.

7. Наведені дані обґрунтовують доцільність проведення проспективного рандомізованого дослідження, спрямованого на порівняння ефективності динамічно керованої інфузійної стратегії на основі PPV зі стандартним протоколом 30 мл/кг, а також на валідацію неінвазивних ультразвукових каротидних індексів як предикторів чутливості до інфузії у пацієнтів із септичним шоком на механічній вентиляції та вазопресорній підтримці.

Матеріали розділу висвітлено в праці [1] зі списку публікацій за темою дисертації.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

2.1.1. Загальна концепція дисертаційного дослідження

Дисертаційна робота присвячена вирішенню науково-практичного завдання оптимізації інфузійної ресусцитації у пацієнтів з септичним шоком на основі персоналізованої оцінки чутливості до інфузії. В основу роботи покладено концепцію переходу від стандартизованого об'єм-орієнтованого підходу — раннє введення фіксованого об'єму кристалоїдів 30 мл/кг ідеальної маси тіла відповідно до Surviving Sepsis Campaign 2021 [31] — до індивідуалізованої стратегії, заснованої на динамічних показниках чутливості до інфузії. Така зміна парадигми зумовлена накопиченими впродовж останнього десятиліття даними про шкідливість надмірного позитивного рідинного балансу при септичному шоці, зокрема асоціацію кумулятивного рідинного перевантаження із підвищеним ризиком ГРДС, ГПН, набряку інтерстицію та підвищенням летальності [67, 83, 84, 86].

Дослідження сплановане як комплексне триетапне і послідовно вирішує три взаємопов'язаних наукових завдання.

Перше завдання (етап 1) — виявлення клініко-демографічних, коморбідних та гемодинамічних характеристик, асоційованих з PPV-позитивним гемодинамічним профілем після стандартизованої початкової ресусцитації.

Друге завдання (етап 2) — валідація неінвазивних ультразвукових методів оцінки чутливості до інфузії (респіраторних варіацій ΔCVTI та ΔCPSV у загальній сонній артерії) як альтернативи інвазивному моніторингу PPV, з визначенням їх діагностичної точності, оптимальних порогових значень та відтворюваності.

Третє завдання (етап 3) — порівняльна оцінка клінічної ефективності та безпечності двох стратегій інфузійної ресусцитації: персоналізованої, керованої показником PPV, та стандартної, що передбачала досягнення кумулятивного об'єму 30 мл/кг ідеальної маси тіла.

Усі три етапи виконано на єдиній клінічній базі та на одній когорті пацієнтів, що забезпечило методологічну однорідність дослідження, зіставність результатів між етапами та можливість їх інтегрованого аналізу у рамках єдиної концептуальної моделі.

Концептуальною основою інтегрованого аналізу є використання усталеного у міжнародній літературі порогового значення PPV ≥ 12 % як зовнішньо валідованого критерію прогнозованої чутливості до інфузії в умовах контрольованої ШВЛ. Цей поріг та його діагностична точність відносно референтних методів встановлені у численних оригінальних дослідженнях [115] та консолідовані у систематичних оглядах і метааналізах [117, 120, 176]; об’єднана діагностична точність PPV щодо чутливості до інфузії за даними цих метааналізів становить AUC у межах 0,84–0,88 з оптимальним порогом дискримінації, що варіює близько 12 %.

У цій дисертації поріг PPV ≥ 12 % сам по собі не є предметом первинної валідації — він виконує три різні ролі залежно від етапу дослідження.

(i) На етапі 1 PPV-позитивний профіль (PPV ≥ 12 %) використовується як операційний критерій потенційної залежності серцевого викиду від переднавантаження: за ним пацієнтів розподіляють на групи для порівняння клінічних характеристик.

(ii) На етапі 2 PPV використовується як уже валідований порівняльний тест: діагностична точність нових ультразвукових індексів ΔCVTI і ΔCPSV оцінюється паралельно з PPV відносно референтного стандарту — тесту пасивного підйому ніг (PLR).

(iii) На етапі 3 PPV застосовується як критерій персоналізованої стратегії інфузійної ресусцитації, яку тестують у дизайні не меншої ефективності (non-inferiority) проти стандартної об'єм-орієнтованої стратегії 30 мл/кг.

Така архітектура передбачає аналіз одного й того самого показника на різних рівнях і водночас виключає циркулярну самовалідацію: жоден із досліджуваних методів не виступає власним референтним критерієм у межах відповідного аналізу.

Роль PPV у валідаційному дизайні етапу 2 описано у підрозділі 2.3.2.1, а сферу застосування неінвазивних методів — у підрозділі 2.3.2.2.

Слід підкреслити, що поріг PPV ≥ 12 % застосовувався в етапах 1 і 3 як встановлений операційний критерій, обраний на підставі зовнішньо валідованих даних попередніх метааналізів [117, 120, 176], тоді як його внутрішня діагностична точність у досліджуваній когорті паралельно валідувалася в етапі 2 проти референтного PLR-тесту. Такий розподіл аналітичних ролей виключає циркулярну логіку — результат внутрішньої валідації PPV в етапі 2 не використовується ні для класифікації пацієнтів в етапі 1, ні для обґрунтування його застосування як керуючого параметра в етапі 3. Водночас результати етапів 1 і 3 коректно інтерпретуються лише у контексті висновків етапу 2 щодо діагностичної точності PPV у цій конкретній клінічній популяції; інтерпретаційні обмеження, що випливають із цієї залежності, обговорюються у розділі 6.

Виконання трьох етапів на спільній клінічній когорті є методологічно обґрунтованим за рахунок чіткого розмежування аналітичних ролей ключових змінних та відсутності взаємних залежностей у визначенні референтних критеріїв. Запуск інтервенційного етапу 3 не передбачав попереднього отримання результатів обсерваційного етапу 2: рішення про використання порогу PPV ≥ 12 % як порогу для початку інтервенції методологічно ґрунтувалося на зовнішній валідації цього порогу у попередніх метааналізах, а етап 2 виконувався паралельно як автономне аналітичне завдання. Референтний метод оцінки чутливості до інфузії на етапі 2 (PLR) не застосовувався як критерій ні в етапі 1, ні в етапі 3; рандомізація етапу 3 виконувалась випадковим чином, незалежно від PPV-фенотипу та результату PLR-тесту. Загальну схему організації та послідовності етапів представлено на **рисунку 2.1**.

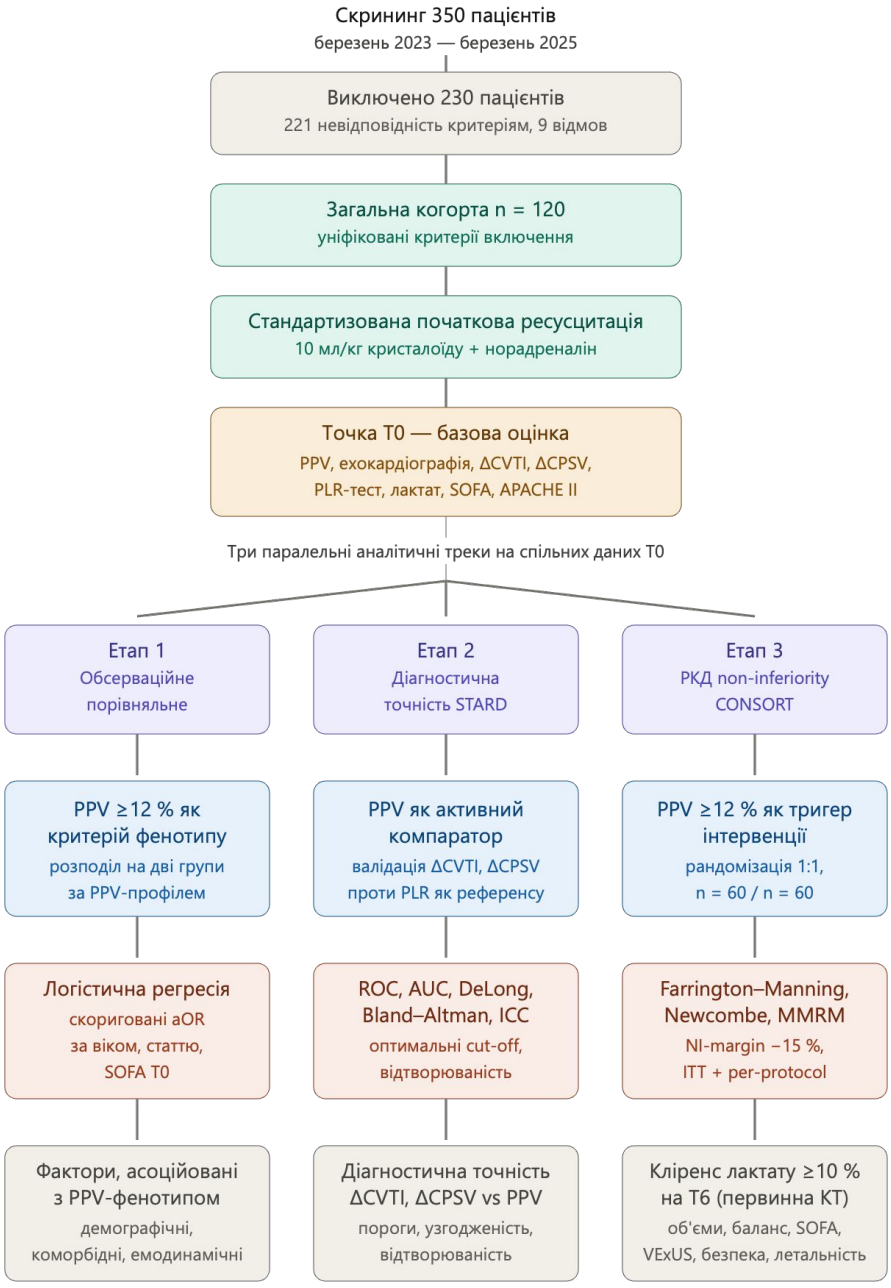


Рисунок 2.1. *Дизайн дослідження: етапи формування когорти, базової оцінки та трирівневого аналізу (обсерваційний, діагностичний і рандомізований) у пацієнтів із септичним шоком.*

2.1.2. База та період проведення дослідження

Дослідження виконано на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії комунального некомерційного товариства «Перше клінічне територіальне медичне об’єднання міста Львова», філія «Лікарня Святого Пантелеймона» — багатопрофільного лікувального закладу третинного рівня, який надає невідкладну та планову допомогу дорослому населенню м. Львова та Львівської області, що

забезпечило достатній потік пацієнтів з септичним шоком різної етіології та формування репрезентативної досліджуваної вибірки. Набір пацієнтів проводився упродовж 15 місяців — з 1 січня 2024 року по березень 2025 року. Зазначений період обрано для забезпечення достатнього розміру вибірки, статистичної потужності дослідження та охоплення сезонних коливань частоти і структури сепсису.

2.1.3. Етичні аспекти

Дослідження проведене з дотриманням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації [177] щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини в редакції останнього перегляду, а також відповідно до вимог чинного законодавства України у сфері охорони здоров'я та проведення біомедичних досліджень. Протокол дисертаційного дослідження схвалений Комісією з етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (нині — ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила»), протокол № 13 від 15 грудня 2023 р.

Усі пацієнти або їхні законні представники (у випадках, коли пацієнт перебував у стані, що унеможливлював надання інформованої згоди особисто) надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні до зарахування. Інформована згода передбачала роз'яснення мети, методів, очікуваної користі та потенційних ризиків дослідження, а також права пацієнта на відмову від участі в будь-який момент без негативних наслідків для подальшого лікування. У випадках надання згоди законним представником при відновленні у пацієнта здатності до прийняття рішень додатково отримували підтверджувальну інформовану згоду безпосередньо від нього. Конфіденційність персональних даних пацієнтів забезпечували деідентифікацією первинної документації: кожному пацієнту присвоювали унікальний ідентифікаційний код, який використовували в усіх дослідницьких документах та базах даних замість прямих ідентифікаторів особи; зв'язок між кодом та персональними даними зберігали в окремому захищеному файлі, доступ до якого мав виключно головний дослідник.

Окремої етичної аргументації потребує вибір контрольної (стандартної) стратегії інфузійної ресусцитації 30 мл/кг ідеальної маси тіла. Зазначений об’єм є чинною рекомендацією Surviving Sepsis Campaign 2021 [31] і на момент проведення дослідження залишається міжнародно визнаним стандартом початкової ресусцитації при септичному шоці; саме тому він обраний як компаратор у дизайні не меншої ефективності — як «поточний стандарт», а не як ідеалізований підхід. Водночас усвідомлювалась потенційна вразливість стандартної стратегії у пацієнтів із вихідним PPV < 12 %, у яких додатковий об’єм інфузії може не давати гемодинамічного приросту і теоретично сприяти рідинному перевантаженню. Цей ризик мінімізували: (i) розрахунком рекомендованого SSC 2021 об’єму 30 мл/кг на ідеальну (а не фактичну) масу тіла, що знижує абсолютне навантаження у пацієнтів із надлишковою вагою, тоді як у пацієнтів, фактична маса тіла яких була меншою за ідеальну (29 із 120; 24,2 %), такий розрахунок відповідав дещо більшому об’єму в перерахунку на фактичну масу тіла; цей підхід прийнято для уніфікації дозування в обох групах; (ii) безперервним клінічним і гемодинамічним моніторингом упродовж інтервенційного періоду; (iii) апріорно зафіксованими критеріями дострокового припинення інтервенційного протоколу при появі ознак рідинної непереносимості (підрозділ 2.6.3.4); (iv) безперервним моніторингом ознак рідинного перевантаження (ВЧТ, VExUS, B-line score) у заздалегідь визначених часових точках. За наявності клінічних показань відхилення від рандомізованого протоколу дозволялося, і кожен такий випадок реєстрували (підрозділ 2.6.3.4). Вибір компаратора відповідав принципу клінічної рівноваги (equipoise): на момент планування дослідження переконливих доказів переваги жодної з двох стратегій не було.

2.1.4. Критерії включення та виключення

Уніфіковані критерії включення та виключення застосовувалися до всієї когорти та забезпечували відбір пацієнтів, що відповідають умовам валідного гемодинамічного моніторингу за показником PPV.

Критерії включення:

вік ≥ 18 років;

встановлений діагноз септичного шоку відповідно до критеріїв Sepsis-3 [9];

потреба у ШВЛ з контрольованим режимом без спонтанних дихальних спроб; дихальний об'єм 6–8 мл/кг ідеальної маси тіла; PEEP ≤ 10 см H_2O;

наявність синусового ритму (для забезпечення валідності PPV);

встановлений інвазивний артеріальний доступ для безперервного моніторингу артеріального тиску та реєстрації PPV;

час від встановлення діагнозу септичного шоку до включення у дослідження не перевищував 1 години;

письмова інформована згода пацієнта або його законного представника.

Критерії виключення:

вагітність;

очікувана тривалість життя менше 48 годин незалежно від проведеного лікування;

декомпенсована термінальна стадія хронічних захворювань (хронічна серцева недостатність NYHA IV, термінальна ниркова недостатність на замісній нирковій терапії, декомпенсований цироз печінки Child–Pugh C, термінальна стадія хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), метастатичне онкологічне захворювання);

значуща клапанна патологія серця (помірний або тяжкий стеноз/недостатність аортального чи мітрального клапанів);

хронічна правошлуночкова недостатність III–IV функціонального класу;

наявність аритмій, що порушують валідність PPV (фібриляція передсердь, часті екстрасистоли, пейсмейкер-залежні режими);

відсутність технічної можливості адекватної ехокардіографічної візуалізації для виконання референтного PLR-тесту;

абдомінальний компартмент-синдром (стійкий ВЧТ ≥ 20 мм рт. ст. у поєднанні з новою органною дисфункцією) на момент включення;

тяжкий ГРДС (PaO_2/FiO_2 ≤ 100 мм рт. ст. при PEEP ≥ 5 см H_2O за Берлінськими критеріями) на момент включення;

відмова пацієнта або його законного представника від участі у дослідженні.

2.1.5. Послідовність включення пацієнтів та формування базової точки T0

У дослідження послідовно включали всіх пацієнтів із діагнозом септичного шоку, які надходили до відділення анестезіології та інтенсивної терапії або у яких септичний шок розвинувся під час перебування у відділенні, незалежно від часу доби. Скринінг проводила чергова бригада відділення з повідомленням дослідника одразу після верифікації діагнозу. Усі пацієнти, які відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення, проходили уніфікований період початкової ресусцитації перед включенням у дослідницькі процедури:

інфузія збалансованого кристалоїду (Плазмовен) в об'ємі 10 мл/кг ідеальної маси тіла (розрахованої за формулою Devine) упродовж 10–15 хвилин через периферичний або центральний венозний доступ. Розрахунок об'єму інфузії за ідеальною (а не фактичною) масою тіла обраний для мінімізації ризику гіперволемії у пацієнтів із надлишковою вагою та ожирінням; такий підхід узгоджується з принципами обмеження кумулятивного позитивного рідинного балансу при септичному шоці [60, 67]. Незбалансовані сольові розчини (0,9 % NaCl, розчин Рінгера) у фазі ресусцитації не застосовували, з огляду на сучасні рекомендації щодо вищої частоти ГПН та гіперхлоремічного метаболічного ацидозу при їх застосуванні у септичних пацієнтів [74, 75];

ранній початок норадреналінової підтримки з цільовим середнім артеріальним тиском (САТ) ≥ 65 мм рт. ст.; дозу норадреналіну титрували в діапазоні 0,02–1,0 мкг/кг/хв з кроком корекції 0,02–0,05 мкг/кг/хв кожні 5–15 хвилин відповідно до клінічної ситуації;

встановлення інвазивного артеріального катетера та центрального венозного доступу;

налаштування контрольованої ШВЛ з дихальним об’ємом 6–8 мл/кг ідеальної маси тіла, PEEP ≤ 10 см H_2O, FiO_2 — мінімально необхідною для підтримання SpO_2 ≥ 92 %;

виконання вихідної (T0) гемодинамічної оцінки, що включала PPV, ехокардіографію, ультразвук сонної артерії, статичні показники

переднавантаження (ЦВТ, діаметр НПВ) та PLR-тест (повний протокол — підрозділи 2.4 та 2.5).

Часова точка T0 визначалася як момент завершення стандартизованої початкової ресусцитації та виконання вихідної гемодинамічної оцінки. У цій точці реєстрували усі параметри, передбачені протоколом дослідження (САТ, ЧСС, доза норадреналіну, рівень лактату, PPV, серцевий викид методом ехокардіографії, ультразвукові індекси ΔCVTI та ΔCPSV, бал SOFA та APACHE II тощо), а також виконували функціональні гемодинамічні тести, передбачені протоколом діагностичного етапу. Дані T0 одночасно слугували для аналізу етапу 1 (PPV-позитивний vs PPV-негативний профіль), етапу 2 (валідація ультразвукових індексів) та як передрандомізаційна характеристика для етапу 3. Після завершення базової оцінки пацієнтів рандомізували для участі в інтервенційному етапі. Деталі процедури рандомізації, генерації послідовності, забезпечення прихованості розподілу та маскування наведені у підрозділах 2.3.3.3–2.3.3.6. Усі подальші часові точки спостереження відраховували від T0.

2.1.6. Часові точки оцінки

Уніфікований протокол реєстрації передбачав послідовність часових точок, спільну для всіх трьох етапів дослідження:

T0 — базова оцінка після стандартизованої початкової ресусцитації, перед рандомізацією; реєстрація первинного гемодинамічного профілю та виконання референтних і неінвазивних тестів чутливості до інфузії;

T3 — через 3 години після T0; завершення інтервенційного періоду етапу 3, проміжна оцінка ефективності інфузійної стратегії;

T6 — через 6 годин після T0; точка реєстрації первинної кінцевої точки етапу 3 (кліренс лактату ≥ 10 %);

T12 — через 12 годин після T0;

T24 — через 24 години після T0; ключова точка оцінки органної дисфункції, рідинного балансу, маркерів венозного, легеневого та абдомінального застою;

T48 — через 48 годин після T0;

T72 — через 72 години після T0; завершальна точка реєстрації клінічної динаміки, яку використовували для оцінки органної дисфункції за SOFA та описових клінічних результатів.

Перелік показників, що оцінювалися у кожній часовій точці, та частота їх вимірювання деталізовані у відповідних підрозділах (2.4–2.5) та узагальнені у **таблиці 2.6**.

2.1.7. Джерела фінансування та конфлікт інтересів

Дисертаційне дослідження не мало зовнішнього фінансування, зокрема з боку фармацевтичних компаній, виробників медичного обладнання або інших комерційних організацій. Усі використані в дослідженні лікарські засоби, медичні вироби та діагностичне обладнання є рутинно застосовуваними у клінічній практиці відділення анестезіології та інтенсивної терапії і не надавалися спеціально для цілей дослідження. Автор дисертації та співвиконавці заявляють про відсутність конфлікту інтересів щодо матеріалів та результатів проведеного дослідження.

2.2. Загальна характеристика пацієнтів

2.2.1. Формування когорти

Упродовж періоду набору з 1 січня 2024 року по березень 2025 року на відповідність критеріям дослідження проведений скринінг 350 пацієнтів із підозрою на сепсис та септичний шок, які надходили до відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Із них 221 пацієнт був виключений на етапі скринінгу через невідповідність критеріям включення або наявність критеріїв виключення; ще 9 пацієнтів або їхніх законних представників відмовилися від участі в дослідженні. Остаточно у дослідження включено 120 пацієнтів, які увійшли до загальної когорти і одночасно слугували матеріалом для всіх трьох етапів дисертаційної роботи. Деталізована блок-схема формування досліджуваної когорти та потоку пацієнтів через інтервенційний етап представлена на **рисунку 2.2**.

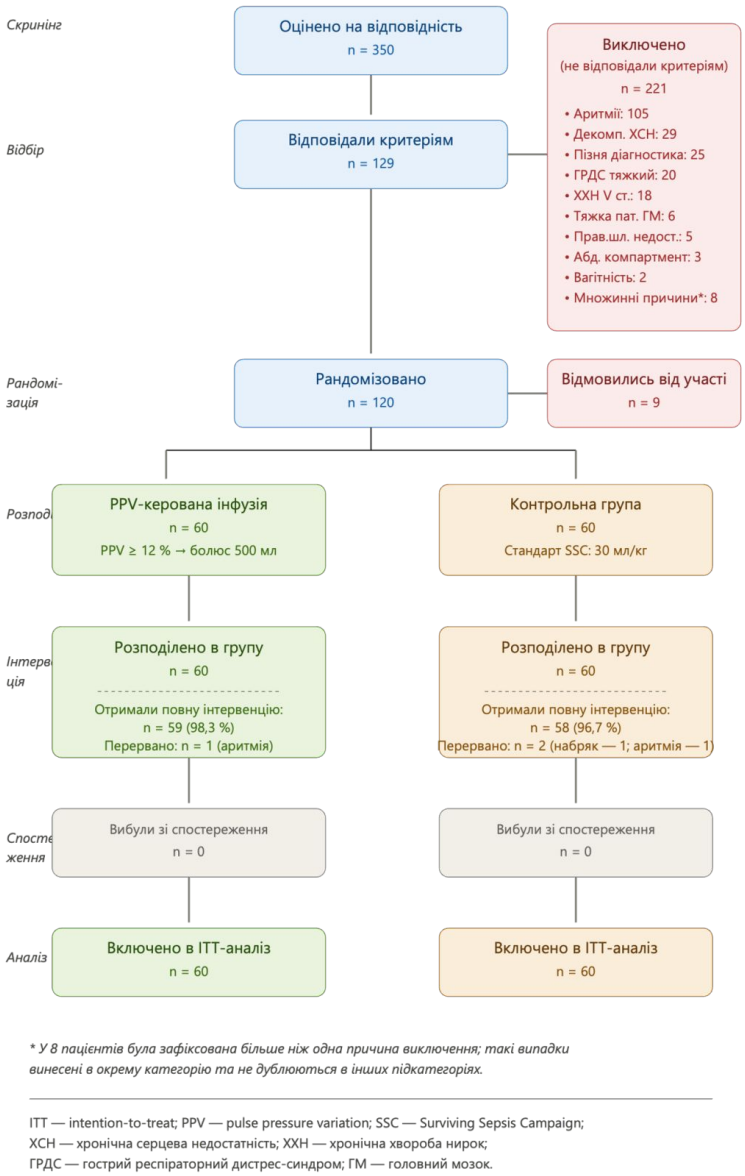


Рисунок 2.2. *Блок-схема формування досліджуваної вибірки (3 етап): етапи скринінгу 350 пацієнтів із підозрою на септичний шок, виключення 221 пацієнта через невідповідність критеріям включення або наявність критеріїв виключення, відмови від участі 9 пацієнтів або їхніх законних представників та остаточного включення 120 пацієнтів до загальної когорти дослідження.*

2.2.2. Демографічна характеристика та шкали тяжкості

Демографічні характеристики пацієнтів, коморбідний фон та оцінка тяжкості стану у базовій точці T0 представлені в **таблиці 2.1**.

Медіана віку пацієнтів становила 62 роки [інтерквартильний розмах 43; 71], що відповідає середньому віку контингенту ВІТ при септичному шоці. У структурі

за статтю переважали чоловіки — 75 пацієнтів (62,5 %), жінки — 45 пацієнтів (37,5 %). Медіана індексу маси тіла (ІМТ) дорівнювала 24,5 кг/м² [22,6; 29,0], що відповідає верхній межі нормальної маси тіла; при цьому надлишкову масу тіла або ожиріння (ІМТ ≥ 25 кг/м²) мали 46 пацієнтів (38,3 %), з них ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) — 27 (22,5 %). Розподіл пацієнтів за віком та ІМТ представлено на **рисунку 2.3**.

Тяжкість стану пацієнтів у базовій точці Т0 була високою, що відповідало клінічному контексту септичного шоку. Середній бал за шкалою гострих фізіологічних відхилень та хронічного стану здоров'я (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE) II становив 21,5 ± 4,7. Медіана балу за шкалою SOFA у точці Т0 дорівнювала 10 балів [8; 11], що свідчить про виражену поліорганну дисфункцію. Медіана балу за шкалою коми Глазго (ШКГ), оціненої у момент мінімізації або тимчасового призупинення анальгоседації відповідно до підрозділу 2.5.2.3, становила 12 балів [11; 13], що зумовлено поєднанням енцефалопатії септичного ґенезу та залишкового ефекту седативної підтримки в умовах ШВЛ. Розподіл пацієнтів за шкалами SOFA та APACHE II представлено на **рисунку 2.4**.

Таблиця 2.1. Демографічні характеристики пацієнтів та тяжкість стану у базовій точці Т0 (n = 120)

Показник	Значення (n = 120)
Вік, роки, Me [Q1; Q3]	62 [43; 71]
Стать чоловіча, n (%)	75 (62,5)
Стать жіноча, n (%)	45 (37,5)
Маса тіла, кг, M ± SD	80,6 ± 13,4
Зріст, м, Me [Q1; Q3]	1,79 [1,71; 1,82]
Індекс маси тіла, кг/м², Me [Q1; Q3]	24,5 [22,6; 29,0]
Ідеальна маса тіла, кг, Me [Q1; Q3]	74,3 [62,6; 77,0]
APACHE II, бали, M ± SD	21,5 ± 4,7
SOFA Т0, бали, Me [Q1; Q3]	10 [8; 11]
ШКГ Т0, бали, Me [Q1; Q3]	12 [11; 13]

***Примітка**. M ± SD — середнє ± стандартне відхилення; Me [Q1; Q3] — медіана та інтерквартильний розмах; APACHE II — Acute Physiology and Chronic*

Health Evaluation II; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; ШКГ — шкала коми Глазго; Т0 — базова точка дослідження.

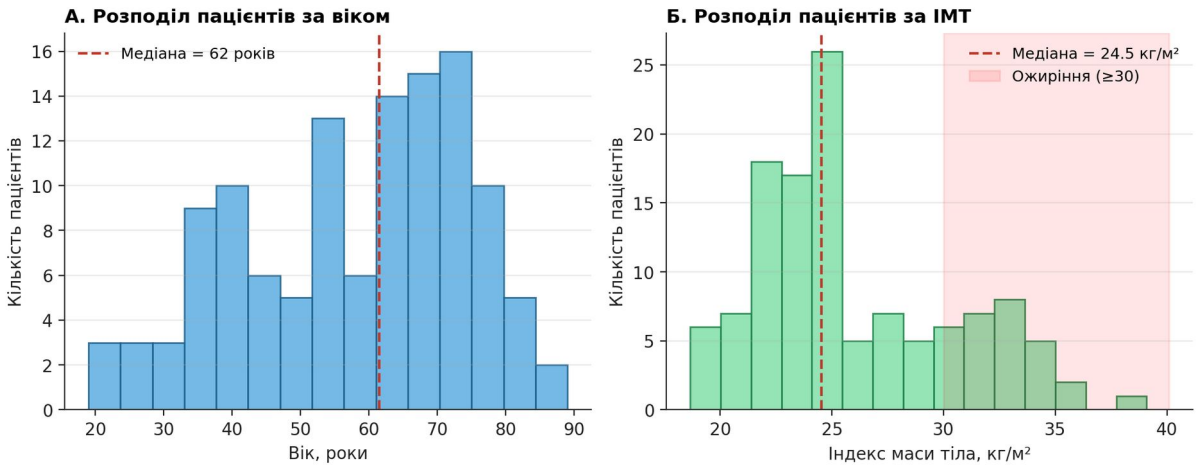


Рисунок 2.3. *Розподіл пацієнтів за віком (А — гістограма, Б — boxplot) та ІМТ (В — гістограма, Г — boxplot) у базовій точці Т0 (n = 120).*

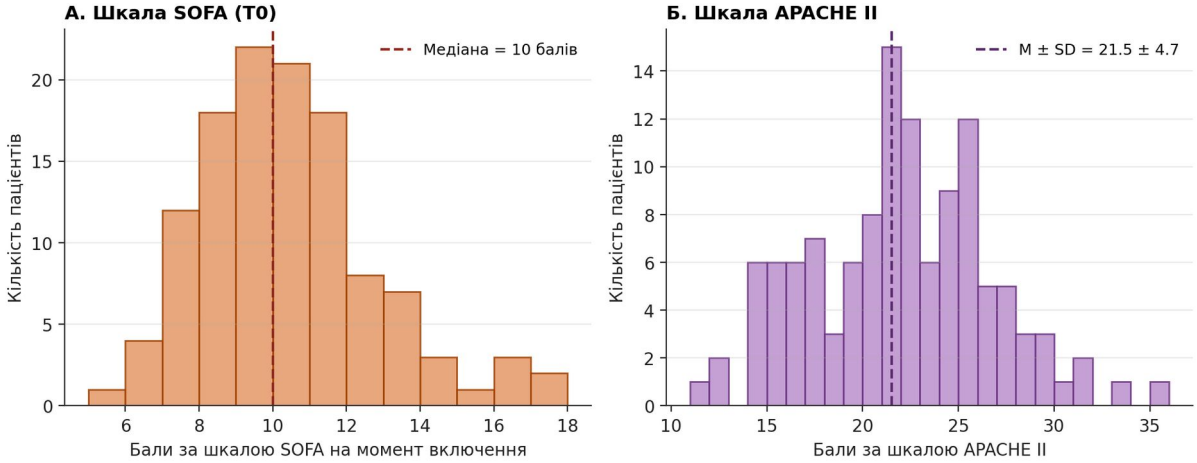


Рисунок 2.4. *Розподіл пацієнтів за шкалами SOFA та APACHE II у базовій точці Т0 (n = 120).*

2.2.3. Супутні захворювання

Структура супутньої патології у досліджуваній когорті відображає типовий контингент пацієнтів, які надходять до ВІТ з септичним шоком — переважно осіб старшого віку зі значним коморбідним фоном (**таблиця 2.2**, **рисунок 2.5**).

Одночасну наявність гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця було встановлено у 72 (60,0 %) пацієнтів досліджуваної когорти.

Таблиця 2.2. Структура супутніх захворювань у пацієнтів досліджуваної когорти (n = 120)

Супутнє захворювання	n	%
Гіпертонічна хвороба	77	64,2
Ішемічна хвороба серця	77	64,2
Надлишкова маса тіла / ожиріння (ІМТ ≥ 25 кг/м²)	46	38,3
Анемія	32	26,7
Цукровий діабет	31	25,8
Хронічне обструктивне захворювання легень	30	25,0
Хронічна хвороба нирок (I–IV ст.)	20	16,7
Онкологічна патологія (I–III ст.)	17	14,2
Цироз печінки	14	11,7
Наслідки гострого порушення мозкового кровообігу	8	6,7
Інфаркт міокарда в анамнезі	7	5,8

Примітка. *ІМТ — індекс маси тіла. Абсолютна кількість пацієнтів та частка від загальної кількості (n = 120). У одного пацієнта могло бути зафіксовано кілька супутніх захворювань. Одночасну наявність гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця встановлено у 72 (60,0 %) пацієнтів. Надлишкова маса тіла / ожиріння — ІМТ ≥ 25 кг/м² на момент включення; з них ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) мали 27 пацієнтів (22,5 %).*

Структура супутньої патології в досліджуваній когорті подана на **рисунку 2.5.**

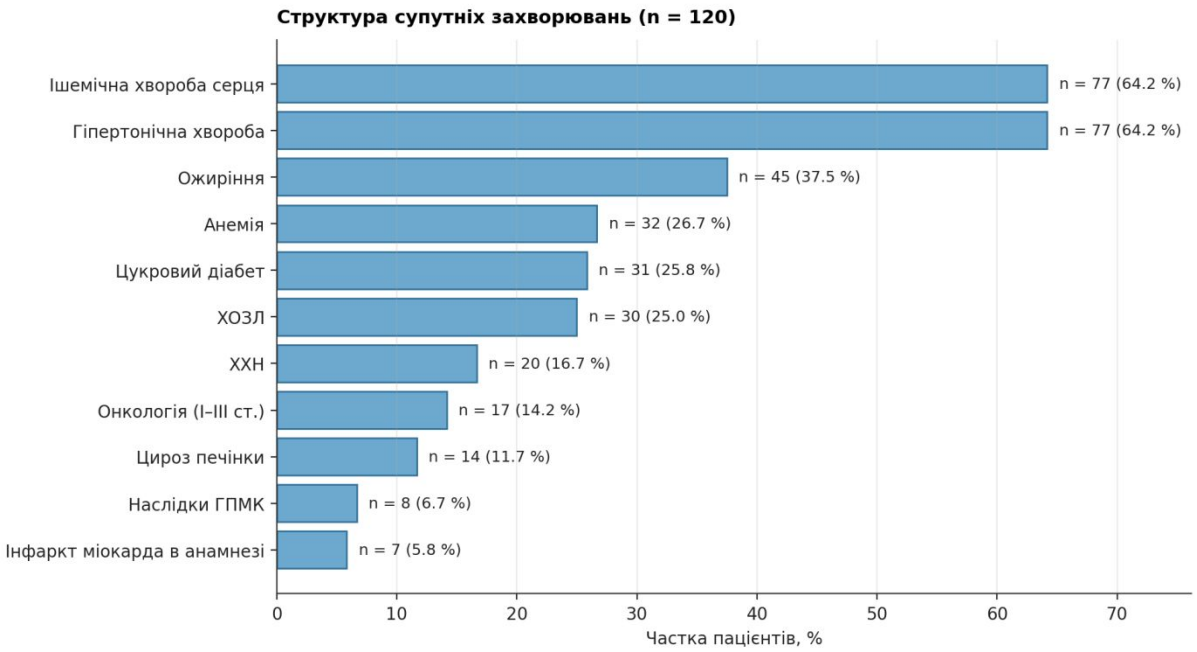


Рисунок 2.5. *Структура супутніх захворювань у пацієнтів досліджуваної когорти (n = 120).*

2.2.4. Джерело інфекції

Розподіл пацієнтів за первинним джерелом інфекції наведений у **таблиці 2.3**. У структурі джерел сепсису переважали абдомінальні інфекції (33,3 %), інфекції м’яких тканин (25,8 %) та легеневі інфекції (25,0 %); рідше зустрічалися урогенітальні інфекції (8,3 %) та інфекції ЦНС (7,5 %). Графічне представлення розподілу пацієнтів за джерелом інфекції наведено на **рисунку 2.6**.

Таблиця 2.3. Розподіл пацієнтів за первинним джерелом інфекції (n = 120)

Джерело інфекції	n	%
Абдомінальне	40	33,3
М’яких тканин	31	25,8
Легеневе	30	25,0
Урогенітальне	10	8,3
Центральна нервова система	9	7,5
Усього	**120**	**100,0**

Примітка. *Первинне джерело інфекції визначали під час первинної оцінки пацієнта за результатами клінічного обстеження, методів візуалізації та мікробіологічних досліджень.*

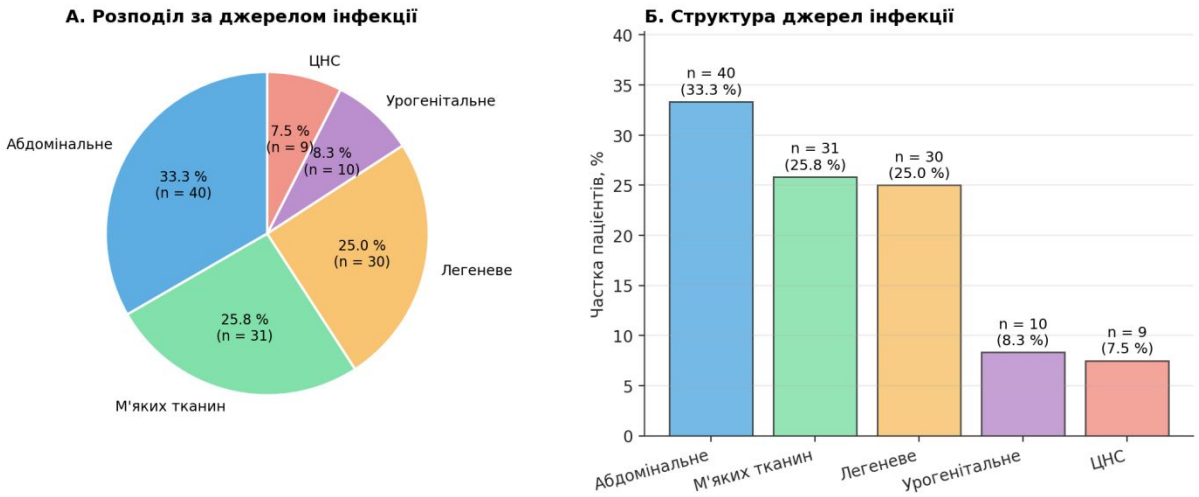


Рисунок 2.6. *Розподіл пацієнтів за первинним джерелом інфекції (n = 120). А — кругова діаграма; Б — стовпчикова діаграма часток.*

2.2.5. Базові клінічні та лабораторні показники

Базові клінічні, гемодинамічні, функціональні та лабораторні показники пацієнтів у точці Т0 представлені в **таблиці 2.4**. Стан пацієнтів у базовій точці характеризувався вираженою гемодинамічною нестабільністю на тлі вазопресорної підтримки: медіана САТ становила 70 мм рт. ст. [68; 73], ЧСС — 122 ± 16 уд/хв, медіана дози норадреналіну — 0,3 мкг/кг/хв [0,2; 0,3]. Усі пацієнти мали ознаки тканинної гіпоперфузії: медіана рівня лактату артеріальної крові — 4,74 ммоль/л [4,20; 5,50], часу капілярного наповнення (ЧКН) — 4 с [3; 4]. Параметри ШВЛ відповідали умовам легенево-протективної вентиляції з дихальним об’ємом 6–8 мл/кг ідеальної маси тіла, медіана PEEP — 10 см H_2O [8; 10], середнє PaO_2/FiO_2 — 203 ± 35 мм рт. ст. Лабораторні показники підтверджували виражений системний запальний процес з ознаками поліорганної дисфункції: медіана СРБ — 160,0 мг/л [125,0; 216,2], прокальцитоніну — 6,55 нг/мл [3,80; 13,25], лейкоцитозу — 12,5 ± 4,5 $\times 10^9$/л; медіана креатиніну — 147,5 мкмоль/л [106,0; 244,8].

Таблиця 2.4. Базові клінічні, гемодинамічні та лабораторні показники пацієнтів у точці Т0 після стандартизованої початкової ресусцитації (n = 120)

Показник	Значення (n = 120)
Гемодинамічні параметри	
Середній артеріальний тиск, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	70 [68; 73]
Частота серцевих скорочень, уд/хв, M ± SD	122 ± 16

Показник	Значення (n = 120)
SpO_2, %, Me [Q1; Q3]	94 [93; 95]
Температура тіла, °C, Me [Q1; Q3]	38,0 [37,6; 38,3]
Час капілярного наповнення, с, Me [Q1; Q3]	4 [3; 4]
Доза норадреналіну, мкг/кг/хв, Me [Q1; Q3]	0,3 [0,2; 0,3]
Серцевий викид (УЗД), л/хв, Me [Q1; Q3]	3,95 [3,05; 4,60]
Варіабельність пульсового тиску (PPV), %, M ± SD	12,5 ± 2,9
Об'єм рідини до рандомізації (включно з розчинниками препаратів), мл, Me [Q1; Q3]	800 [700; 900]
Параметри штучної вентиляції легень	
PEEP, см H_2O, Me [Q1; Q3]	10 [8; 10]
PaO_2/FiO_2, мм рт. ст., M ± SD	203 ± 35
FiO_2, %, Me [Q1; Q3]	60 [50; 60]
Лабораторні показники	
Лактат артеріальної крові, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,74 [4,20; 5,50]
pH артеріальної крові, Me [Q1; Q3]	7,32 [7,28; 7,37]
BE, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	−6,5 [−9,0; −4,2]
Креатинін, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	147,5 [106,0; 244,8]
Тромбоцити, $\times 10^9$/л, M ± SD	168 ± 78
Лейкоцити, $\times 10^9$/л, M ± SD	12,5 ± 4,5
С-реактивний білок, мг/л, Me [Q1; Q3]	160,0 [125,0; 216,2]
Прокальцитонін, нг/мл, Me [Q1; Q3]	6,55 [3,80; 13,25]

Примітка. *M ± SD — середнє ± стандартне відхилення; Me [Q1; Q3] — медіана та інтерквартильний розмах; PPV — варіабельність пульсового тиску; PEEP — позитивний кінцево-експіраторний тиск; PaO_2/FiO_2 — індекс оксигенації; BE — надлишок основ; T0 — базова точка дослідження після стандартизованої початкової ресусцитації.*

2.3. Дизайн окремих етапів дослідження

У підрозділах 2.3.1–2.3.3 послідовно представлено дизайн кожного з трьох етапів дисертаційного дослідження. Підрозділи зосереджені на специфічних для кожного етапу методологічних рішеннях; перелік кінцевих точок для всіх етапів консолідовано в таблиці 2.5 (підрозділ 2.7), статистичні методи — у підрозділі 2.8.

2.3.1. Етап 1. Обсерваційне порівняння пацієнтів за PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем

2.3.1.1. Дизайн етапу та наукове обґрунтування

Перший етап дисертаційного дослідження виконано як проспективне обсерваційне порівняльне дослідження на загальній когорті пацієнтів (n = 120). Метою етапу було ідентифікувати клініко-демографічні, коморбідні та гемодинамічні характеристики, потенційно асоційовані з наявністю PPV-позитивного гемодинамічного профілю після стандартизованої початкової ресусцитації. На цьому етапі пацієнтів загальної когорти розподіляли на дві групи залежно від базового значення PPV, виміряного у точці T0: пацієнтів із PPV ≥ 12 % відносили до групи з PPV-позитивним гемодинамічним профілем, а пацієнтів із PPV < 12 % — до групи з PPV-негативним. Класифікація на цьому етапі базувалася виключно на інвазивно зареєстрованому показнику PPV без використання референтного PLR-тесту.

2.3.1.2. Класифікація пацієнтів

Класифікацію пацієнтів проводили на підставі значення PPV, виміряного у точці T0 за умов забезпечення валідності методу: контрольована ШВЛ без спонтанних дихальних спроб, синусовий ритм, дихальний об’єм 6–8 мл/кг ідеальної маси тіла, PEEP ≤ 10 см H_2O, стабільні параметри вентиляції та доза вазопресорів. Технічні аспекти моніторингу PPV докладно описані у підрозділі 2.4.1.

2.3.1.3. Параметри, що порівнювалися між групами

Між групами PPV-позитивного та PPV-негативного гемодинамічного профілю порівнювали наступні групи параметрів, зареєстрованих у точці T0 або з даних анамнезу та клінічного обстеження:

інтегральні шкали тяжкості стану — APACHE II, SOFA T0;

демографічні характеристики — вік, стать, ІМТ;

первинне джерело інфекції — абдомінальне, легеневе, м’яких тканин, урогенітальне, ЦНС;

рутинні макрогемодинамічні показники — САТ, ЧСС, доза норадреналіну;

показники тканинної перфузії та мікроциркуляції — лактат артеріальної крові, ЧКН;

серцевий викид — виміряний методом трансторакальної ехокардіографії (**підрозділ 2.4.2**);

статичні показники переднавантаження — центральний венозний тиск (ЦВТ), абсолютний діаметр НПВ (**підрозділ 2.4.5**);

динамічні гемодинамічні індекси — варіабельність пульсового тиску (PPV), респіраторні варіації пікової систолічної швидкості (ΔCPSV) та інтегралу швидкість–час (ΔCVTI) кровотоку у загальній сонній артерії (**підрозділи 2.4.1, 2.4.3**);

супутні захворювання — гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, надлишкова маса тіла / ожиріння, цукровий діабет, ХОЗЛ, хронічна хвороба нирок, цироз печінки, онкологічна патологія, анемія, наслідки гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), інфаркт міокарда в анамнезі.

2.3.1.4. Аналітичні завдання етапу 1

Перший етап виконано як проспективне обсерваційне порівняльне дослідження, у якому формальний поділ на первинну та вторинні кінцеві точки не застосовувався. Основним аналітичним завданням етапу було ідентифікувати клініко-демографічні, коморбідні та гемодинамічні характеристики, потенційно асоційовані з наявністю PPV-позитивного гемодинамічного профілю після стандартизованої початкової ресусцитації.

Аналітичні завдання етапу 1 включали: (i) міжгрупове порівняння параметрів, перерахованих у **підрозділі 2.3.1.3**, між пацієнтами з PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем; (ii) розрахунок скоригованих відношень шансів (adjusted OR) для окремих коморбідних факторів щодо ймовірності належності пацієнта до групи з PPV-позитивним гемодинамічним профілем. Зведений перелік аналітичних завдань етапу 1 наведено у **таблиці 2.5** (**підрозділ 2.7**).

2.3.1.5. Статистичний аналіз етапу 1

Статистичний аналіз даних етапу 1 виконано із застосуванням методів описової статистики, тестів порівняння двох незалежних вибірок та окремих логістичних регресійних моделей для кожного коморбідного фактора з фіксованими коваріатами — віком, статтю та вихідним балом SOFA. Деталі — у **підрозділі 2.8.5**.

2.3.2. Етап 2. Дослідження діагностичної точності ультразвукових індексів чутливості до інфузії

2.3.2.1. Дизайн етапу та наукове обґрунтування

Другий етап дисертаційного дослідження виконано як проспективне обсерваційне дослідження діагностичної точності відповідно до стандартів STARD 2015 (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) [178]. На цьому етапі оцінювалася діагностична точність двох неінвазивних ультразвукових індексів (ΔCVTI та ΔCPSV) щодо ідентифікації чутливості до інфузії з використанням PLR як референтного методу. Інвазивний показник варіабельності пульсового тиску (PPV) на цьому етапі виступав як активний компаратор — попередньо валідований інвазивний стандарт, з яким проводили порівняння діагностичної ефективності неінвазивних методів.

2.3.2.2. Сфера застосування результатів етапу 2

На етапі 2 визначено діагностичну точність каротидних індексів ΔCVTI та ΔCPSV щодо PLR-відповіді та оцінено пороги бінарної класифікації у цій когорті. Це створює основу для подальшої зовнішньої валідації. Самостійне використання отриманих порогів для вибору інфузійної тактики поза умовами дослідження ще не перевірено.

2.3.2.3. Умови проведення вимірювань

Усі вимірювання виконували у точці T0 — після завершення стандартизованої початкової ресусцитації, в умовах стабільної гемодинаміки та контрольованої ШВЛ. Дотримання критеріїв валідності динамічного моніторингу (контрольована ШВЛ без спонтанних дихальних спроб, регулярний синусовий ритм, дихальний об’єм 6–8 мл/кг ідеальної маси тіла, PEEP ≤ 10 см H_2O, стабільні

параметри вентиляції та доза вазопресорів) забезпечило коректну інтерпретацію результатів вимірювань.

2.3.2.4. Референтний метод оцінки чутливості до інфузії

Як референтний метод оцінки чутливості до інфузії використовували PLR (PLR-тест) з ехокардіографічною реєстрацією відносної зміни серцевого викиду (ΔCO). Деталі техніки виконання, обладнання та критеріїв інтерпретації PLR-тесту представлено у **підрозділі 2.4.4**. У первинному ROC-аналізі застосовували основний поріг ΔCO ≥ 12 % для класифікації респондерів. Додатково в аналізі чутливості використовували альтернативні пороги PLR-відповіді ΔCO ≥ 10 % та ΔCO ≥ 15 %.

2.3.2.5. Маскування

Ультразвукові вимірювання каротидних індексів та ехокардіографічну оцінку серцевого викиду під час PLR-тесту виконував один дослідник (здобувач). Для зменшення ризику упередженості застосовували стандартизовану послідовність: допплерівські записи кровотоку в загальній сонній артерії реєстрували до виконання PLR-тесту, тобто до отримання його результату. Кількісний аналіз ΔCPSV і ΔCVTI виконували офлайн за збереженими знеособленими записами без доступу до значень ΔCO.

2.3.2.6. Контроль похибки референтного методу

З метою мінімізації варіабельності референтного методу всі ехокардіографічні вимірювання серцевого викиду виконував один оператор — здобувач під керівництвом чергового сертифікованого лікаря з функціональної діагностики з досвідом виконання трансторакальної ехокардіографії у пацієнтів інтенсивної терапії > 2 років. Базове та постнавантажувальне вимірювання інтегралу швидкості часу (VTI) у вихідному тракті лівого шлуночка виконували тим самим ультразвуковим вікном з ідентичним кутом нахилу датчика. Усі параметри вентиляції, седації та вазопресорної підтримки залишалися незмінними протягом періоду виконання PLR-тесту.

2.3.2.7. Аналіз відтворюваності вимірювань

Для оцінки відтворюваності ультразвукових вимірювань ΔCVTI та ΔCPSV проводили аналіз міжоператорної та внутрішньооператорної згоди на репрезентативній підвибірці з 50 пацієнтів із загальної когорти етапу 2. Підвибірку формували методом стратифікованої випадкової вибірки: до неї включили 25 респондерів і 25 нереспондерів за результатами референтного PLR-тесту. Така стратифікація забезпечила рівне представництво обох гемодинамічних класів та коректну оцінку відтворюваності у всьому діапазоні значень досліджуваних індексів. Міжоператорну відтворюваність оцінювали за послідовними вимірюваннями двох незалежних операторів, засліплених щодо результатів один одного, з мінімальним часовим інтервалом між вимірюваннями та незмінних параметрах вентиляції, седації та вазопресорної підтримки. Внутрішньооператорну відтворюваність оцінювали за повторним аналізом тих самих збережених допплерівських записів тим самим оператором з інтервалом ≥ 2 тижні між первинним та повторним аналізом для уникнення ефекту запам’ятовування. Згоду оцінювали за ICC (ICC, two-way mixed model, absolute agreement, single measures) з 95 % ДІ та CV (CV %). Деталі статистичних розрахунків — у підрозділі 2.8.7.

2.3.2.8. Кінцеві точки етапу 2

Первинна кінцева точка — порівняння діагностичної точності функціональних індексів (PPV, ΔCVTI та ΔCPSV) щодо виявлення чутливості до інфузії, визначеної референтним PLR-тестом (приріст серцевого викиду ΔCO ≥ 12 %), за площею під ROC-кривою (AUC).

Вторинні кінцеві точки етапу 2:

оптимальні порогові значення PPV, ΔCPSV та ΔCVTI за критерієм Юдена та відповідні їм показники чутливості, специфічності, позитивної (+PV) і негативної (−PV) прогностичної цінності;

діагностична точність комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI;

аналіз чутливості з альтернативними порогами PLR-відповіді ΔCO ≥ 10 % та ΔCO ≥ 15 % для всіх досліджуваних діагностичних показників (PPV, ΔCPSV, ΔCVTI та комбінованої моделі);

статистичне порівняння AUC між методами за тестом DeLong;

розбіжності між ультразвуковими індексами ΔCVTI/ΔCPSV і PPV за методом Bland–Altman;

кореляційний зв’язок між динамічними індексами PPV, ΔCPSV та ΔCVTI за Спірменом;

між- та внутрішньооператорна відтворюваність вимірювань ультразвукових індексів.

Повний перелік кінцевих точок етапу 2 наведено у зведеній **таблиці 2.5** (**підрозділ 2.7**).

Комбінована модель ΔCPSV + ΔCVTI у межах етапу 2 розглядалася як інструмент оцінки інкрементальної діагностичної точності двох ультразвукових індексів за ROC-аналізом, а не як готова клінічна прогностична модель для індивідуального розрахунку ймовірності чутливості до інфузії — її валідація як самостійного прогностичного інструмента (зокрема, оцінка калібрації, перехресна валідація на зовнішній вибірці) виходить за межі задач даного етапу.

2.3.2.9. Статистичний аналіз етапу 2

Аналіз діагностичної точності виконано за методами ROC-аналізу з розрахунком AUC та 95 % ДІ методом bootstrap BCa, визначення оптимальних порогових значень за критерієм Юдена, тесту DeLong для порівняння AUC, побудови комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI на основі багатофакторної логістичної регресії, методу Bland–Altman для оцінки узгодженості ультразвукових індексів і PPV, кореляційного аналізу за Спірменом та аналізу відтворюваності (ICC, CV %). Додатково виконували аналіз чутливості з альтернативними порогами PLR-відповіді ΔCO ≥ 10 % та ΔCO ≥ 15 %. Деталі — у **підрозділі 2.8.7**.

2.3.3. Етап 3. Рандомізоване контрольоване дослідження персоналізованої та стандартної стратегій інфузійної ресусцитації

2.3.3.1. Дизайн етапу та наукове обґрунтування

Третій етап дисертаційного дослідження виконано як проспективне рандомізоване контрольоване клінічне випробування на підтвердження не меншої ефективності (non-inferiority randomised controlled trial). Метою етапу було порівняти клінічну ефективність і безпечність двох стратегій інфузійної

ресусцитації у пацієнтів із септичним шоком упродовж протоколізованого 3-годинного інтервенційного періоду T0–T3 після завершення базової оцінки та рандомізації: персоналізованої стратегії, керованої показником PPV, та стандартної об’єм-орієнтованої стратегії, що передбачала досягнення кумулятивного об’єму 30 мл/кг ідеальної маси тіла з урахуванням стартового болюсу, введеного до T0.

Наукове обґрунтування дизайну не меншої ефективності базувалося на клінічній гіпотезі, що персоналізована PPV-керована стратегія може забезпечити не гірший ранній перфузійний ефект порівняно зі стандартною об’єм-орієнтованою стратегією при потенційно меншому кумулятивному об’ємі інфузії та нижчому ризику рідинного перевантаження.

2.3.3.2. Групи рандомізації

Пацієнти розподілялися у співвідношенні 1 : 1 у дві інтервенційні групи:

група персоналізованої інфузійної терапії — PPV-керована стратегія (n = 60); болюс 500 мл збалансованого кристалоїду виконували виключно при PPV ≥ 12 % з повторною оцінкою через 10 хвилин;

група стандартної інфузійної терапії — стратегія 30 мл/кг ідеальної маси тіла (n = 60); сумарний об’єм 30 мл/кг ідеальної маси тіла отримували упродовж інтервенційного періоду T0–T3 (3 години) з урахуванням стартового болюсу, введеного до T0.

Деталі інтервенційних протоколів наведено у **підрозділі 2.6.3**. Розрахунок розміру вибірки представлено у **підрозділі 2.8.2**.

2.3.3.3. Генерація послідовності рандомізації

Послідовність рандомізації генерував незалежний статистик, не залучений до клінічного ведення пацієнтів, виконання інтервенційного протоколу та оцінки кінцевих точок, із використанням середовища R (R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія). Генерація послідовності проводилася одноразово до початку набору пацієнтів; згенерований список зберігався у захищеному файлі з обмеженим доступом і не розкривався клінічній команді протягом усього періоду дослідження.

2.3.3.4. Блокова рандомізація змінного розміру

Для забезпечення збалансованості груп упродовж усього періоду набору застосовували блокову рандомізацію змінного розміру з блоками 4 та 6 пацієнтів. Послідовність блоків розмірами 4 і 6 вибиралася випадковим чином, що мінімізувало ризик прогнозування групи розподілу клінічними дослідниками наприкінці кожного блоку. Співвідношення розподілу 1 : 1 (PPV-керована : стандартна) забезпечувалося в межах кожного блоку, що гарантувало рівномірний розподіл пацієнтів між групами на будь-якій проміжній точці набору.

2.3.3.5. Прихованість розподілу (allocation concealment)

Згенеровану послідовність рандомізації кодували у послідовно пронумеровані непрозорі запечатані конверти (SNOSE — sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), які зберігалися у BIT у замкненій шафі з обмеженим доступом. Конверт відкривав дослідник безпосередньо після завершення стандартизованої початкової ресусцитації, базової оцінки T0 та остаточного підтвердження придатності пацієнта до участі в інтервенційному етапі. Конверти відкривалися у послідовному порядку без можливості пропуску або заміни. Після відкриття конверта пацієнта розподіляли до однієї з двох груп, а сам конверт реєстрували у журналі рандомізації з зазначенням часу відкриття та ідентифікаційного коду пацієнта.

2.3.3.6. Маскування

З огляду на характер інтервенції повне маскування клінічної команди, яка виконувала інфузійну стратегію, було неможливим — третій етап мав відкритий дизайн щодо клінічного персоналу. Незалежне маскування забезпечувалося для статистичного аналізу: статистик, який виконував первинний аналіз кінцевих точок, отримував знеособлені дані з кодуванням груп як «A» та «B» без відомостей про відповідність кодів інтервенціям. Для остаточного аналізу розкриття кодування проводилось одноразово після завершення основного аналізу первинної та вторинних кінцевих точок; проміжний описовий аналіз для апробації матеріалів описано в підрозділі 2.8.6.8.

Маскування дослідників, що виконували оцінку ультразвукових кінцевих точок (VExUS-протокол, B-line score), забезпечувалося шляхом виконання

дослідження окремим оператором, не залученим до інтервенційного протоколу та не поінформованим про групу розподілу пацієнта на момент проведення вимірювання.

2.3.3.7. Інтервенційний протокол

Деталі обох інтервенційних алгоритмів (PPV-керованого та стандартного 30 мл/кг), включно зі спільними елементами терапії (титрація норадреналіну, режим ШВЛ, седація), критеріями дострокового припинення інтервенційного протоколу та постінтервенційного періоду наведено у підрозділах 2.6.3–2.6.4.

2.3.3.8. Кінцеві точки етапу 3

2.3.3.8.1. Первинна кінцева точка

Первинною кінцевою точкою інтервенційного етапу визначено частку пацієнтів, які досягли зниження рівня лактату артеріальної крові ≥ 10 % від вихідного значення на 6-й годині після рандомізації (T6). Кліренс лактату ≥ 10 % розраховували відповідно до формули, наведеної у **підрозділі 2.5.1.2**. Вибір зазначеної кінцевої точки обґрунтовано клінічною значущістю кліренсу лактату як інтегрального маркера відновлення тканинної перфузії, який широко застосовується у сучасних дослідженнях септичного шоку та рекомендований Surviving Sepsis Campaign 2021 як цільовий показник ефективності ранньої ресусцитації [31].

Вибір саме порогу ≥ 10 % (а не альтернативного порогу ≥ 20 %, що також зустрічається у літературі) обґрунтований трьома міркуваннями. По-перше, поріг ≥ 10 % є більш чутливим до раннього перфузійного ефекту в межах інтервенційного періоду до T6, тоді як вищі пороги (≥ 20 %) формуються пізніше і клінічно більш доречні для оцінки на T24 (вторинна кінцева точка дослідження). По-друге, поріг ≥ 10 % забезпечує достатню частоту досягнення кінцевої точки на T6 для адекватної статистичної потужності за реалістичного розміру вибірки в межах дизайну не меншої ефективності. По-третє, поріг ≥ 10 % узгоджується з рекомендацією Surviving Sepsis Campaign 2021 орієнтуватися під час ранньої ресусцитації на зниження рівня лактату як маркер відновлення перфузії [31]; конкретного порогового значення ця рекомендація не встановлює. Кліренс лактату на T24 та

частка пацієнтів з повною нормалізацією рівня лактату (< 2 ммоль/л) аналізували додатково як вторинні кінцеві точки.

2.3.3.8.2. Вторинні кінцеві точки

Вторинні кінцеві точки використовували для комплексної оцінки об'єму інфузійної терапії, тканинної перфузії, органної дисфункції, ознак рідинного перевантаження та вазопресорної підтримки. Їх перелік наведено у тематичному порядку; вторинні аналізи мають пошуковий характер із номінальними значеннями p (підрозділ 2.8.6.5):

об'ємні характеристики інфузійної терапії — кумулятивний об'єм кристалоїдів від початку стандартизованої ресусцитації (включно зі стартовим болюсом 10 мл/кг до T0) до T3 та до T24 (мл/кг ідеальної маси тіла); кумулятивний рідинний баланс на T6, T24 та T48 (мл/кг ідеальної маси тіла);

маркери венозного, легеневого та абдомінального застою на T24 — частка пацієнтів з VExUS grade ≥ 2; B-line score за 8-зональним протоколом легеневого ультразвуку; ВЧТ (мм рт. ст.);

динаміка органної дисфункції за шкалою SOFA — бал SOFA на T24 та T72 з аналізом методом MMRM з корекцією на базове значення SOFA T0;

динаміка рівня лактату артеріальної крові — рівні лактату на T3, T6, T24 з аналізом методом MMRM з корекцією на базове значення лактату T0; частка пацієнтів з повною нормалізацією рівня лактату (< 2 ммоль/л) на T24; кліренс лактату ≥ 10 % на T24;

вазопресорна підтримка — кумулятивна доза норадреналіну за 24 години (мкг/кг фактичної маси тіла); погодинна доза норадреналіну на T6 та T24; частка пацієнтів із САТ ≥ 65 мм рт. ст. на T6 без зареєстрованого підвищення дози норадреналіну; частка пацієнтів з транзиторним підвищенням дози норадреналіну упродовж інтервенційного періоду як показник гемодинамічної переносимості інтервенції;

ниркова функція — рівень креатиніну сироватки на T24 та T48; зміна рівня креатиніну відносно базового значення; погодинний діурез на T24 (мл/кг фактичної маси тіла/год);

описові клінічні результати — тривалість ШВЛ (год); тривалість перебування у ВІТ (доби).

2.3.3.8.3. Кінцеві точки безпеки

Кінцеві точки безпеки реєстрували упродовж усього періоду спостереження:

частота нових випадків ГРДС (Берлінські критерії 2012 [179], **підрозділ 2.5.6.1**);

частота клінічно діагностованого набряку легень (**підрозділ 2.5.6.2**);

потреба у замісній нирковій терапії (**підрозділ 2.5.6.4**);

частота ВЧГ та абдомінального компартмент-синдрому (критерії WSACS [150], **підрозділ 2.5.6.3**);

частота дострокового припинення інтервенційного протоколу.

2.3.3.8.4. Описові кінцеві точки летальності

Летальність у ВІТ та госпітальну летальність реєстрували як описові показники. Дослідження не було розраховане на статистичне виявлення різниці за летальністю — розмір вибірки розраховували виключно для первинної кінцевої точки. Зазначені показники наведено у **підрозділі 5.11** з відповідним методологічним застереженням.

2.3.3.8.5. Пошукові кінцеві точки

Як пошукову кінцеву точку оцінювали комбінований показник адекватності перфузії на T6, визначений як одночасна відповідність ≥ 2 з 3 критеріїв:

кліренс лактату ≥ 10 % на T6;

САТ ≥ 65 мм рт. ст. на T6 без зареєстрованого підвищення дози норадреналіну;

ЧКН ≤ 3 секунд на T6.

Зазначений комбінований показник інтегрував маркери тканинної перфузії та гемодинамічної стабілізації. Його аналіз мав пошуковий характер; наведені оцінки та номінальне значення p не є самостійним підтверджувальним доказом ефективності інтервенції.

Повний консолідований перелік усіх кінцевих точок етапу 3 наведено у зведеній **таблиці 2.5** (**підрозділ 2.7**).

2.3.3.9. Статистичний аналіз даних рандомізованого клінічного дослідження

Загальна методологічна основа статистичного аналізу даних рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) базувалась на принципах ICH E9 (Statistical Principles for Clinical Trials) [180] та EMA Guideline on the Choice of Non-Inferiority Margin [181]. Аналіз виконувався у двох аналітичних популяціях, з тестуванням не меншої ефективності методом Farrington–Manning та пошуковою інтерпретацією вторинних кінцевих точок. Деталі статистичних методів — у підрозділі 2.8.6.

2.4. Методи оцінки гемодинаміки

У всіх трьох етапах дисертаційного дослідження використовувався єдиний уніфікований протокол гемодинамічного моніторингу, що забезпечило методологічну однорідність даних і коректність зіставлення результатів між етапами. До складу протоколу входили інвазивний моніторинг PPV, трансторакальна ехокардіографія, ультразвукова допплерографія загальної сонної артерії, функціональний PLR, а також статичні показники переднавантаження — ЦВТ та абсолютний діаметр НПВ.

2.4.1. Варіабельність пульсового тиску (PPV)

2.4.1.1. Технічне забезпечення

Інвазивне вимірювання артеріального тиску виконували через катетер, встановлений у променевій артерії з використанням стандартизованої техніки Сельдингера. Артеріальний катетер з’єднували з датчиком тиску Edwards, приліжковий монітор Nihon Kohden CSM-1502. Калібрування датчика виконували на рівні середньопідпахвинної лінії; «нульове» референтне значення встановлювали безпосередньо перед кожним вимірюванням.

2.4.1.2. Розрахунок PPV

Розрахунок PPV виконувався автоматично приліжковим монітором за формулою:

$$PPV\ (\%) = (PPmax - PPmin) / [(PPmax + PPmin) / 2] \times 100\ \%,$$

де PPmax — максимальне значення пульсового тиску впродовж дихального циклу; PPmin — мінімальне значення пульсового тиску впродовж дихального

циклу. Використовували усереднене значення PPV за три послідовні дихальні цикли.

2.4.1.3. Критерії валідності вимірювання PPV

Вимірювання PPV вважалося валідним за умови одночасного дотримання таких критеріїв:

контрольована ШВЛ без спонтанних дихальних спроб;

регулярний синусовий ритм без частих екстрасистол;

дихальний об’єм 6–8 мл/кг ідеальної маси тіла;

PEEP ≤ 10 см H_2O;

стабільні параметри вентиляції впродовж щонайменше 5 хвилин до вимірювання;

стабільна доза вазопресорів та седації впродовж щонайменше 5 хвилин до вимірювання.

Дотримання усіх критеріїв перевірялося безпосередньо перед кожним вимірюванням; за умови порушення хоча б одного з них вимірювання відкладали до відновлення критеріїв валідності або не реєстрували.

2.4.1.4. Інтерпретація PPV

PPV ≥ 12 % — позитивний тест чутливості до інфузії (потенційна залежність серцевого викиду від переднавантаження);

PPV < 12 % — негативний тест чутливості до інфузії.

2.4.2. Трансторакальна ехокардіографія

Трансторакальну ехокардіографію виконували з використанням ультразвукової системи Samsung HM70EVO з фазованим секторним датчиком 2–5 МГц. Серцевий викид (CO) розраховували методом інтегралу швидкості часу (VTI) у вихідному тракті лівого шлуночка з апікального п’ятикамерного або трикамерного ехокардіографічного вікна за стандартною формулою:

CO = VTI × CSA × HR,

де VTI — інтеграл швидкості за часом кровотоку у вихідному тракті лівого шлуночка (см); CSA — площа поперечного перерізу вихідного тракту лівого шлуночка (см²) (Cross-Sectional Area); HR — ЧСС (Heart Rate), уд/хв.

CSA розраховували одноразово при первинному дослідженні з вимірювання діаметра вихідного тракту в апікальному 5-камерному вікні у систолу; для повторних вимірювань CSA вважалася сталою величиною. Усі вимірювання VTI виконувалися наприкінці видиху для мінімізації впливу дихальних коливань.

2.4.3. Ультразвукова допплерографія загальної сонної артерії

Ультразвукове дослідження загальної сонної артерії виконували з використанням ультразвукової системи Samsung HM70EVO з лінійним датчиком 5–12 МГц. Датчик розташовували у поздовжньому зрізі загальної сонної артерії на 2–3 см проксимальніше біфуркації; контрольний об’єм PW-допплерографії встановлювали в центрі судини, кут інсонації становив ≤ 60°. Записували кровотік упродовж щонайменше 3 послідовних дихальних циклів; значення ΔCPSV та ΔCVTI розраховували для кожного дихального циклу та усереднювали, аналогічно до PPV (підрозділ 2.4.1.2).

Розраховували два динамічні індекси респіраторних варіацій кровотоку у загальній сонній артерії:

ΔCPSV (carotid peak systolic velocity variation, %) — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку, обчислювали як: ΔCPSV = (CPSVmax − CPSVmin) / [(CPSVmax + CPSVmin) / 2] × 100 %, де CPSVmax та CPSVmin — максимальне та мінімальне значення пікової систолічної швидкості упродовж дихального циклу.

ΔCVTI (carotid velocity-time integral variation, %) — респіраторні варіації інтегралу швидкості за часом кровотоку, обчислювали як: ΔCVTI = (CVTImax − CVTImin) / [(CVTImax + CVTImin) / 2] × 100 %, де CVTImax та CVTImin — максимальне та мінімальне значення інтегралу швидкості за часом упродовж дихального циклу;

Усі вимірювання виконувалися тим самим оператором (здобувачем під керівництвом чергового сертифікованого лікаря з функціональної діагностики) за стандартизованою технікою. Запис зображень зберігався для подальшого офлайн-аналізу та оцінки відтворюваності.

2.4.4. Тест пасивного підйому ніг (PLR-тест)

2.4.4.1. Принцип методу

Тест пасивного підйому ніг (passive leg raising test, PLR-тест) [141] є функціональним методом оцінки чутливості до інфузії, що базується на ефекті ендогенного об’ємного навантаження за рахунок гравітаційного перерозподілу крові з нижніх кінцівок та вентрального компартменту до центрального венозного пулу. Орієнтовний об’єм такого ендогенного навантаження становить близько 250–300 мл і може бути швидко реверсований поверненням пацієнта в горизонтальне положення.

2.4.4.2. Техніка виконання

Вихідне положення — напівсидяче (45°) з горизонтальним положенням нижніх кінцівок.

Реєстрували вихідні значення серцевого викиду методом ехокардіографії (VTI у вихідному тракті лівого шлуночка).

Швидко (упродовж < 30 секунд) переводили пацієнта в положення з пасивно піднятими на 45° нижніми кінцівками та горизонтальним тулубом.

Через 1 хвилину від моменту початку маневру повторно реєстрували значення серцевого викиду методом ехокардіографії.

Параметри вентиляції, дозу вазопресорів та седації не змінювали впродовж виконання тесту.

2.4.4.3. Інтерпретація PLR-тесту

Чутливість до інфузійної терапії оцінювали за відносною зміною серцевого викиду:

$\Delta CO\ (\%) = (CO\_PLR - CO\_baseline) / CO\_baseline \times 100\ \%$

де CO_baseline — серцевий викид у вихідному положенні; CO_PLR — серцевий викид через 1 хвилину від початку маневру.

Критерій інтерпретації:

$\Delta CO \geq 12\ \%$ — позитивна відповідь, пацієнт класифікований як респондер (чутливий до інфузії);

$\Delta CO < 12\ \%$ — негативна відповідь, пацієнт класифікований як нереспондер.

Пороги ΔCO ≥ 10 % та ΔCO ≥ 15 % використовували лише в додатковому аналізі чутливості та не змінювали основної класифікації пацієнтів.

2.4.4.4. Застосування в дослідженні

Тест пасивного підйому ніг виконували у точці T0 після завершення стандартизованої початкової ресусцитації та реєстрації вихідних параметрів. Результат тесту слугував референтним методом класифікації чутливості до інфузії на етапі 2 дисертаційного дослідження.

2.4.5. Статичні показники переднавантаження

2.4.5.1. Центральний венозний тиск

Центральний венозний тиск (ЦВТ) реєстрували через установлений центральний венозний катетер (Certofix Duo), з'єднаний з датчиком тиску Edwards та приліжковим монітором Nihon Kohden CSM-1502. Калібрування датчика виконували на рівні середньопідпахвинної лінії (флебостатичної осі) у горизонтальному положенні пацієнта; «нульове» референтне значення встановлювали безпосередньо перед кожним вимірюванням. Значення ЦВТ зчитували наприкінці видиху для мінімізації впливу дихальних коливань; використовували усереднене значення за три послідовні дихальні цикли.

2.4.5.2. Діаметр НПВ

Абсолютний діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ) вимірювали методом ультразвукової візуалізації з використанням системи Samsung HM70EVO з секторним датчиком 2–5 МГц із субксифоїдального доступу у поздовжній проекції на 1–2 см дистальніше місця впадіння у праве передсердя. Вимірювання виконували у режимі М-сканування наприкінці видиху на тлі стабільних параметрів вентиляції; для подальшого аналізу використовували усереднене значення трьох послідовних вимірювань.

2.4.5.3. Застосування в дослідженні

ЦВТ та діаметр НПВ реєстрували у точці T0 після завершення стандартизованої початкової ресусцитації як статичні показники переднавантаження. У межах дисертаційного дослідження ці показники використовували виключно для міжгрупового порівняння на етапі 1 (PPV-

позитивний vs PPV-негативний гемодинамічний профіль) як орієнтири, що традиційно застосовуються у клінічній практиці для оцінки волемічного статусу. Жоден зі статичних показників не застосовувався як критерій рандомізації, керуючий параметр інтервенційного протоколу етапу 3 чи референтний метод оцінки чутливості до інфузії на етапі 2.

2.5. Перфузійні методи та оцінка органної дисфункції

2.5.1. Лактат артеріальної крові

2.5.1.1. Метод вимірювання та часові точки

Рівень лактату артеріальної крові визначали як інтегральний маркер тканинної перфузії. Зразки артеріальної крові забирали з установленого артеріального катетера у попередньо гепаринізовані шприци, аналіз виконували на газовому аналізаторі впродовж 5 хвилин від моменту забору. Лактат реєстрували у точках T0, T3, T6, T12 та T24.

2.5.1.2. Розрахунок кліренсу лактату

Кліренс лактату розраховували за формулою:

Кліренс лактату (%) = (Lactate_T0 − Lactate_Tx) / Lactate_T0 × 100 %,

де Lactate_T0 — рівень лактату у вихідній точці T0; Lactate_Tx — рівень лактату у відповідній часовій точці.

Кліренс лактату ≥ 10 % у точці T6 використовували як первинну кінцеву точку інтервенційного етапу **(підрозділ 2.3.3.8.1**). Кліренс лактату на T24 та частку пацієнтів з повною нормалізацією рівня лактату (< 2 ммоль/л) на T24 використовували як вторинні кінцеві точки етапу 3.

2.5.2. Шкали тяжкості стану та органної дисфункції

2.5.2.1. Шкала SOFA

Бал за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [14] розраховували у точках T0, T24 та T72 на підставі оцінки шести систем органів (дихальної, серцево-судинної, нервової, ниркової, печінкової та системи коагуляції). Загальний бал SOFA отримували сумуванням балів за всі шість систем (0–24); вищий бал відповідав більш вираженій органній дисфункції.

2.5.2.2. Шкала APACHE II

Бал за шкалою APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [182] розраховували одноразово на підставі найгірших фізіологічних показників упродовж перших 24 годин перебування у ВІТ та використовували як інтегральний показник вихідної тяжкості стану.

2.5.2.3. Шкала коми Глазго

Бал за ШКГ [183] оцінювали у точці Т0 та у подальших часових точках до пробудження пацієнта. Шкала включає три компоненти (відкривання очей, словесна та рухова відповідь) із загальним діапазоном балів 3–15. Оцінку проводили у момент мінімізації або тимчасового призупинення анальгоседації.

2.5.2.4. Погодинний діурез

Погодинний діурез реєстрували у пацієнтів з установленим уретральним катетером впродовж усього періоду перебування у ВІТ. Для оцінки використовували середньогодинний діурез за період Т0–Т24, нормалізований до фактичної маси тіла (мл/кг/год).

2.5.2.5. Гостре пошкодження нирок (KDIGO 2012)

ГПН діагностували та стадіювали за критеріями KDIGO 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [184] на підставі динаміки рівня креатиніну сироватки та погодинного діурезу. Стадії 1–3 KDIGO відповідно реєстрували упродовж перших 72 годин від Т0.

2.5.3. Ультразвукова оцінка органного застою

2.5.3.1. VExUS-протокол (венозний застій)

Венозний застій оцінювали за протоколом VExUS (Venous Excess Ultrasound) [163] у точках Т6 та Т24 з використанням секторного датчика 2–5 МГц ультразвукової системи Samsung HM70EVO. Протокол передбачав послідовну оцінку діаметра НПВ, допплерівського патерну печінкових, портальних та інтраренальних вен. Кожен пацієнт отримував стадіювання VExUS grade 0–3 відповідно до уніфікованих критеріїв. Частку пацієнтів із VExUS grade ≥ 2 у точці Т24 використовували як вторинну кінцеву точку етапу 3 та клінічно значущий маркер венозного застою.

2.5.3.2. Оцінка легеневого застою (B-line score)

Легеневий застій оцінювали методом легеневого ультразвуку за стандартизованим 8-зональним протоколом [185] (по 4 зони на кожній половині грудної клітки) у точці Т24 з використанням лінійного датчика 5–12 МГц. У кожній зоні підраховували кількість В-ліній; загальний B-line score формували сумуванням значень за всіма зонами. Інтерпретація: 6–15 балів — помірний легеневий застій; > 15 балів — виражений.

2.5.4. Внутрішньочеревний тиск

Внутрішньочеревний тиск (ВЧТ) вимірювали трансвезикальним методом за рекомендаціями WSACS (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome) [150] у точках Т6 та Т24. Внутрішньочеревну гіпертензію (ВЧГ) діагностували при ВЧТ ≥ 12 мм рт. ст.; абдомінальний компартмент-синдром (ACS) — при ВЧТ ≥ 20 мм рт. ст. у поєднанні з новою органною дисфункцією.

2.5.5. Кумулятивний рідинний баланс

Кумулятивний рідинний баланс розраховували як різницю сумарного об’єму вхідних (інфузійна терапія, медикаменти, харчування) та вихідних рідин (діурез, інші втрати) у точках Т6, Т24 та Т48 і нормалізували до ідеальної маси тіла (мл/кг ідеальної маси тіла).

2.5.6. Кінцеві точки безпеки та клінічного перебігу

Кінцеві точки безпеки та описові клінічні результати реєстрували упродовж усього періоду спостереження.

2.5.6.1. Гострий респіраторний дистрес-синдром (Берлінські критерії 2012)

ГРДС діагностували за Берлінськими критеріями 2012 [179] на підставі одночасної відповідності таким критеріям: гострий початок симптомів упродовж 7 діб; двобічні інфільтрати на рентгенограмі органів грудної клітки, не повністю пояснювані випотом, ателектазом або вузловими утвореннями; респіраторна недостатність, не пояснювана повністю серцевою недостатністю або перевантаженням рідиною; знижене PaO_2/FiO_2 (≤ 300 мм рт. ст. при PEEP ≥ 5 см H_2O). Стадіювання тяжкості ГРДС проводили відповідно до Берлінських критеріїв за PaO_2/FiO_2: легкий (≤ 300), помірний (≤ 200), тяжкий (≤ 100 мм рт. ст.).

2.5.6.2. Набряк легень

Клінічний діагноз набряку легень встановлювали за наявності характерних симптомів (раптове наростання задишки, тахіпное, аускультативно — двобічні вологі хрипи у нижніх відділах легень, рожеве пінисте мокротиння) та підтверджували рентгенологічно за наявності картини інтерстиціального або альвеолярного набряку.

2.5.6.3. Внутрішньочеревна гіпертензія та абдомінальний компартмент-синдром (WSACS)

Внутрішньочеревну гіпертензію (ВЧГ) та абдомінальний компартмент-синдром (ACS) діагностували відповідно до критеріїв WSACS (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome) [150]. Внутрішньочеревну гіпертензію реєстрували при стійкому або повторному підвищенні ВЧТ ≥ 12 мм рт. ст. при двох послідовних вимірюваннях. Абдомінальний компартмент-синдром діагностували при стійкому ВЧТ ≥ 20 мм рт. ст. у поєднанні з появою нової органної дисфункції, не пояснюваної іншими причинами. Технічні аспекти трансвезикального вимірювання ВЧТ — у **підрозділі 2.5.4**.

2.5.6.4. Замісна ниркова терапія

Замісну ниркову терапію (ЗНТ) реєстрували за фактом ініціації, часом початку від Т0, типом процедури (тривала вено-венозна гемофільтрація, інтермітуючий гемодіаліз) та тривалістю проведення. Показання до ініціації ЗНТ встановлювалися лікуючим лікарем відповідно до клінічного протоколу відділення; рішення про ЗНТ не залежало від групи рандомізації.

2.5.6.5. Тривалість ШВЛ

Тривалість інвазивної ШВЛ реєстрували в годинах від моменту інтубації трахеї. Для пацієнтів, яких екстубували, кінцевою подією була успішна екстубація без подальшої реінтубації упродовж 48 годин. Для пацієнтів, які померли до екстубації, тривалість ШВЛ обліковували до моменту смерті. Міжгруповий аналіз включав усі зареєстровані значення: по 60 пацієнтів у кожній групі, зокрема 14 померлих у ВІТ у групі PPV та 16 у контрольній групі. Це аналіз зареєстрованої

тривалості ШВЛ, а не часу до успішної екстубації з урахуванням конкуруючого ризику смерті.

2.5.6.6. Тривалість перебування у ВІТ

Тривалість перебування у ВІТ реєстрували у добах від моменту надходження до моменту переведення до профільного відділення або смерті пацієнта. Аналіз включав усіх 120 рандомізованих пацієнтів — по 60 у кожній групі, зокрема 14 померлих у ВІТ у групі PPV та 16 у контрольній групі. Смерть була подією завершення перебування у ВІТ; цей показник не є тривалістю перебування лише серед тих, хто вижив.

2.5.6.7. Летальність

Реєстрували летальність у ВІТ та госпітальну летальність як описові показники з відповідним методологічним застереженням щодо обмеженої статистичної потужності для оцінки летальності (**підрозділ 2.3.3.8.4**).

2.6. Протокол інфузійної ресусцитації

2.6.1. Загальні принципи

Протокол інфузійної ресусцитації базувався на принципах сучасних рекомендацій Surviving Sepsis Campaign 2021 [31] з урахуванням цілей та етапної структури дисертаційної роботи. Як інфузійні розчини застосовували виключно збалансовані кристалоїди (Плазмовен). Незбалансовані сольові розчини (0,9 % NaCl) у фазі ресусцитації не застосовували, відповідно до сучасних рекомендацій щодо вищої частоти ГПН та гіперхлоремічного метаболічного ацидозу при їх застосуванні у септичних пацієнтів [74, 75]. Гідроксиетилкрохмалі (HES) та інші синтетичні колоїди не застосовували у зв’язку з документованим підвищенням ризику ниркової дисфункції та коагулопатії [78, 79].

2.6.2. Початкова ресусцитація (передрандомізаційний період)

Початкову ресусцитацію проводили у всіх пацієнтів за уніфікованим протоколом, незалежно від подальшого розподілу до інтервенційних груп етапу 3. Передбачалося:

інфузія збалансованого кристалоїду (Плазмовен) у дозі 10 мл/кг ідеальної маси тіла упродовж 10–15 хвилин через периферичний або центральний венозний доступ;

ранній початок норадреналінової підтримки з цільовим середнім артеріальним тиском (САТ) ≥ 65 мм рт. ст.; дозу норадреналіну титрували у діапазоні 0,02–1,0 мкг/кг/хв з кроком корекції 0,02–0,05 мкг/кг/хв кожні 5–15 хвилин відповідно до клінічної ситуації;

встановлення інвазивного артеріального катетера та центрального венозного катетера (Certofix Duo);

налаштування контрольованої ШВЛ (дихальний об'єм 6–8 мл/кг ідеальної маси тіла, PEEP ≤ 10 см H_2O, FiO_2 — мінімально необхідна для підтримання $SpO_2 \geq$ 92 %);

забір крові для лабораторних досліджень та забезпечення відповідного мікробіологічного матеріалу до призначення антибіотикотерапії.

Завершення стандартизованої початкової ресусцитації відповідало визначенню точки Т0 — моменту виконання базової гемодинамічної оцінки та (для пацієнтів етапу 3) рандомізації.

2.6.3. Інтервенційний період (Т0–Т3)

2.6.3.1. Група персоналізованої інфузійної терапії (PPV-керована)

Алгоритм ухвалення рішень про інфузійні болюси у групі персоналізованої терапії базувався на безперервному моніторингу PPV з використанням такого правила:

При PPV ≥ 12 % — внутрішньовенно вводили 500 мл збалансованого кристалоїду (Плазмовен) упродовж 10–15 хвилин через центральний венозний катетер. Через 10 хвилин від моменту завершення введення проводили повторну оцінку PPV для прийняття рішення про необхідність наступного болюсу.

При PPV < 12 % — інфузійну терапію припиняли. Подальшу оцінку PPV проводили кожні 15 хвилин впродовж інтервенційного періоду.

2.6.3.2. Група стандартної інфузійної терапії (30 мл/кг)

Алгоритм у групі стандартної терапії передбачав досягнення кумулятивного об’єму інфузії 30 мл/кг ідеальної маси тіла упродовж інтервенційного періоду T0–T3 (3 години) з урахуванням стартового болюсу 10 мл/кг, введеного до T0. Залишковий об’єм (різниця між цільовим 30 мл/кг та фактично введеним до T0) вводили болюсами по 500 мл збалансованого кристалоїду (Плазмовен) упродовж інтервенційного періоду T0–T3. В обох групах об’єм інфузії до T3 у результатах наведено як кумулятивний об’єм кристалоїдів від початку стандартизованої ресусцитації, включно зі стартовим болюсом 10 мл/кг, нормалізований до ідеальної маси тіла.

2.6.3.3. Спільні елементи інтервенційного протоколу

Цільовий показник: середній артеріальний тиск (САТ) ≥ 65 мм рт. ст. Дозу норадреналіну титрували у діапазоні від 0,02 до 1,0 мкг/кг/хв з поетапним підвищенням до досягнення цільового САТ.

Контрольований режим ШВЛ — з дихальним об’ємом 6–8 мл/кг ідеальної маси тіла [186], PEEP ≤ 10 см H_2O, FiO_2 — мінімально необхідною для підтримання SpO_2 ≥ 92 %.

Глибока анальгоседація — для забезпечення відсутності спонтанних дихальних спроб, які могли б скомпрометувати валідність вимірювань PPV; за показаннями застосовували міорелаксанти.

Антибактеріальна терапія — емпіричну антибактеріальну терапію розпочинали в межах першої години від встановлення діагнозу септичного шоку [31] відповідно до клінічного протоколу відділення з урахуванням передбачуваного джерела інфекції. Старт антибіотикотерапії не залежав від рандомізації та виконувався до або у межах стандартизованої початкової ресусцитації.

2.6.3.4. Критерії дострокового припинення інтервенційного протоколу

Інтервенційний протокол достроково припиняли у разі:

розвитку життєзагрозливої гіпотензії, рефрактерної до максимальної дози норадреналіну та інфузійної терапії;

клінічно діагностованого гострого набряку легень;

появи критичних аритмій, що потребують негайної електричної кардіоверсії;

появи нових порушень серцевого ритму, що порушують валідність вимірювань PPV (фібриляція передсердь, часті екстрасистоли) — для пацієнтів групи PPV-керованої стратегії, оскільки це унеможливлює подальше використання PPV як керуючого параметра;

інших клінічно значущих подій, що вимагають негайного відхилення від протоколу.

Випадки дострокового припинення інтервенційного протоколу реєстрували з зазначенням причини, часової точки та подальшого ведення пацієнта. Пацієнти, у яких інтервенційний протокол було припинено достроково, виключалися з аналізу за принципом per-protocol, але залишалися в аналізі за принципом intention-to-treat відповідно до **підрозділу 2.8.6.1**.

2.6.4. Постінтервенційний період (T3–T72)

Після завершення інтервенційного періоду T0–T3 інфузійну терапію та вазопресорну підтримку проводили відповідно до клінічної потреби пацієнта на розсуд лікуючого лікаря, без жорсткої прихильності до досліджуваних протоколів. У зазначений період продовжували реєстрацію усіх запланованих параметрів — у визначені протоколом точки T6, T12, T24, T48 і T72.

2.7. Кінцеві точки дослідження

Кінцеві точки трьох етапів дослідження сформульовано відповідно до поставлених завдань та представлено консолідовано у **таблиці 2.5**. Первинною кінцевою точкою рандомізованого клінічного дослідження (Етап 3) визначено частку пацієнтів, які досягли зниження рівня лактату ≥ 10 % від вихідного значення на 6-й годині (T6) — клінічно значущий маркер відновлення тканинної перфузії, що широко використовується у сучасних дослідженнях септичного шоку.

Таблиця 2.5. Консолідований перелік кінцевих точок дослідження за етапами

Етап	Категорія	Кінцеві точки
Етап 1 (обсерваційний)	Гемодинамічні фенотипи	Розподіл PPV-позитивних та PPV-негативних пацієнтів за демографічними характеристиками, окремими супутніми захворюваннями, первинним джерелом інфекції; порівняння

Етап	Категорія	Кінцеві точки
		базових гемодинамічних та лабораторних параметрів між групами.
	Багатофакторні моделі	Скориговані відношення шансів (aOR з 95 % ДІ) клініко-демографічних та коморбідних факторів щодо ймовірності PPV-позитивного фенотипу за окремими логістичними регресійними моделями для кожного фактора з фіксованими коваріатами — віком, статтю та SOFA T0.
Етап 2 (діагностичної точності)	Первинна точка	Порівняння AUC ROC для PPV, ΔCVTI та ΔCPSV у виявленні позитивної відповіді на PLR-тест (ΔCO ≥ 12 %).
	Вторинні точки	Чутливість, специфічність, +PV, −PV при оптимальних порогових значеннях за критерієм Юдена; діагностична точність комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI (ROC-аналіз); аналіз чутливості з альтернативними порогами PLR-відповіді ΔCO ≥ 10 % та ΔCO ≥ 15 % для всіх діагностичних показників (PPV, ΔCPSV, ΔCVTI та комбінованої моделі); статистичне порівняння AUC методів за тестом DeLong; узгодженість ультразвукових індексів ΔCPSV та ΔCVTI з активним компаратором PPV (Bland–Altman, систематична різниця та 95 % межі узгодженості); кореляційний аналіз між PPV, ΔCPSV та ΔCVTI (Спірмен); між- та внутрішньооператорна відтворюваність вимірювань (ICC, CV %).
Етап 3 (РКД)	Первинна точка	Частка пацієнтів із кліренсом лактату ≥ 10 % у точці T6 (через 6 годин після T0).
	Аналіз чутливості первинної точки	Скориговане OR досягнення кліренсу лактату ≥ 10 % за моделлю бінарної логістичної регресії з коваріатами: вік, стать, SOFA T0, джерело інфекції, об’єм передрандомізаційної інфузії, базовий рівень лактату T0.
	Об’ємні характеристики	Кумулятивний об’єм кристалоїдів від початку стандартизованої ресусцитації (включно зі стартовим болюсом) до T3 і до T24; кумулятивний рідинний баланс на T6, T24 та T48 (мл/кг ідеальної маси тіла).

Етап	Категорія	Кінцеві точки
	Маркери застою (T24)	Частка пацієнтів з VExUS grade ≥ 2; B-line score; внутрішньочеревний тиск.
	Органна дисфункція	SOFA на T24 і T72 (MMRM: SOFA T0, вік, стать, джерело інфекції, передрандомізаційна інфузія).
	Перфузія та лактат	Динаміка лактату на T3, T6, T24 (MMRM: лактат T0, вік, стать, SOFA T0, джерело інфекції, передрандомізаційна інфузія); кліренс лактату ≥ 10 % на T24; повна нормалізація лактату < 2 ммоль/л на T24.
	Вазопресорна підтримка	Кумулятивна доза норадреналіну за 24 год; погодинна доза на T6, T24; САТ ≥ 65 мм рт. ст. на T6 без зареєстрованого підвищення дози норадреналіну; транзиторне підвищення дози норадреналіну упродовж інтервенційного періоду.
	Ниркова функція	Креатинін на T24, T48 та зміна відносно T0; погодинний діурез на T24; потреба у замісній нирковій терапії.
	Описові клінічні результати	Тривалість штучної вентиляції легень (год); тривалість перебування у ВІТ (доби).
	Кінцеві точки безпеки	Частота нових випадків ГРДС (Берлінські критерії 2012); набряк легень; внутрішньочеревна гіпертензія / ACS (критерії WSACS); потреба в замісній нирковій терапії; дострокове припинення інтервенційного протоколу.
	Описові точки летальності	Летальність у ВІТ та госпітальна (з методологічним застереженням щодо обмеженої статистичної потужності).
	Пошукові точки	Комбінований показник адекватності перфузії на T6 (≥ 2 з 3 критеріїв: кліренс лактату ≥ 10 %; САТ ≥ 65 без зареєстрованого підвищення норадреналіну; час капілярного наповнення ≤ 3 с).

Примітка. *PPV — варіабельність пульсового тиску; ΔCVTI — респіраторні варіації інтегралу швидкість-час кровотоку у загальній сонній артерії; ΔCPSV — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній*

артерії; PLR — тест пасивного підйому ніг; ΔCO — відносна зміна серцевого викиду; AUC ROC — площа під ROC-кривою; ICC — внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; VExUS — Venous Excess Ultrasound; ГРДС — гострий респіраторний дистрес-синдром; ACS — абдомінальний компартмент-синдром; aOR — скориговане відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал; MMRM — mixed model for repeated measures; T0 — базова точка; T3, T6, T12, T24, T48, T72 — часові точки оцінки після T0.

2.8. Статистичний аналіз

2.8.1. Описова статистика

Безперервні змінні представляли як середнє ± стандартне відхилення (M ± SD) при нормальному розподілі або медіану з інтерквартильним розмахом (Me [Q1; Q3]) при ненормальному розподілі. Нормальність розподілу оцінювали тестом Шапіро–Уілка та візуально за гістограмою. Тест нормальності виконували окремо для кожного аналізу — на загальній когорті при описі базових характеристик і на кожній підгрупі при міжгрупових порівняннях; відповідно, формат опису одного й того самого показника на рівні загальної когорти та на рівні підгруп може відрізнятись (наприклад, M ± SD на загальній вибірці та Me [Q1; Q3] на підвибірках, де розподіл після стратифікації перестає бути нормальним). Категоріальні змінні представляли як абсолютну кількість і частку від загальної (n, %). Показники, нормалізовані до маси тіла, розраховували так: об’єми інфузії, кумулятивний рідинний баланс і дихальний об’єм — на ідеальну масу тіла (за формулою Devine); дози норадреналіну (мкг/кг/хв, мкг/кг) та погодинний діурез (мл/кг/год) — на фактичну масу тіла. Об’єми кристалоїдів до T3 і до T24 наведено кумулятивно від початку стандартизованої початкової ресусцитації, включно зі стартовим болюсом 10 мл/кг ідеальної маси тіла, введеним до T0.

2.8.2. Розрахунок розміру вибірки

Розрахунок розміру вибірки для РКД (Етап 3) виконано за дизайном не меншої ефективності з використанням методу Farrington–Manning для двох незалежних часток [187]. Розрахунок базувався на таких припущеннях:

очікувана частка пацієнтів із кліренсом лактату ≥ 10 % у контрольній групі становила 75 %;

очікувана частка у PPV-керованій групі становила 80 % (очікувана різниця +5 процентних пунктів на користь персоналізованої стратегії);

межа не меншої ефективності становила −15 % для різниці часток (експериментальна − контрольна);

односторонній рівень значущості $\alpha = 0{,}05$;

статистична потужність 80 %;

співвідношення груп 1 : 1.

За цих умов мінімальний необхідний розмір вибірки становив 54 пацієнти в кожній групі; з урахуванням можливого вибуття до 10 % цільовий розмір вибірки встановлено на рівні 60 пацієнтів у кожній групі ($n = 120$ загалом). Повторний розрахунок за наведеними припущеннями відтворює 54 пацієнти в кожній групі (нормальне наближення для різниці двох часток; варіант формули з дисперсією, оціненою за нульовою гіпотезою методом обмеженої максимальної правдоподібності, дає 55 пацієнтів; обидва значення покриваються цільовим розміром 60 пацієнтів у групі); у публікації за матеріалами етапу 3 (додаток А, № 5) наведено проміжне значення 52 пацієнти з поправкою на вибуття 15 %; цільовий розмір вибірки (60 пацієнтів у кожній групі) в обох варіантах однаковий. Практичне обґрунтування обраного розміру вибірки враховує одноцентровий характер дослідження, жорсткі критерії включення (контрольована ШВЛ без спонтанних дихальних спроб, синусовий ритм, наявність інвазивного артеріального катетера) та межу не меншої ефективності −15 %, що відповідає клінічно прийнятному порогу різниці часток у дослідженнях ефективності інфузійних стратегій при септичному шоці. Плацебо-контрольованих даних щодо ефекту стратегії 30 мл/кг відносно відсутності інфузійної ресусцитації не існує, тому межу не меншої ефективності неможливо було вивести статистично з величини ефекту активного контролю (підхід M1/M2 настанови EMA [181]); її встановлено на підставі клінічного судження як максимально прийнятну втрату

частки пацієнтів із кліренсом лактату ≥ 10 % в обмін на очікуване зменшення рідинного навантаження.

2.8.3. Порівняння двох незалежних груп

Для порівняння безперервних змінних між двома незалежними групами застосовували:

t-критерій Стьюдента у модифікації Велча (Welch's modification) — при нормальному розподілі змінних в обох групах, без припущення про рівність дисперсій;

U-критерій Манна–Вітні — при ненормальному розподілі або при наявності вираженої асиметрії розподілу.

Для порівняння категоріальних змінних застосовували:

критерій χ^2 Пірсона (Pearson's chi-squared test) — для порівняння частот у таблицях спряженості; у РКД для таблиць 2 × 2 застосовували поправку Єйтса на неперервність, а для таблиць більшої розмірності — χ^2 без цієї поправки. У першому обсерваційному етапі застосовували χ^2 без поправки Єйтса;

точний двосторонній тест Фішера (Fisher's exact test) — для таблиць 2 × 2 з малими частотами. У РКД його застосовували, якщо принаймні одна спостережувана частота була меншою за 5; для решти таблиць 2 × 2 використовували χ^2 із поправкою Єйтса.

З огляду на множинність порівнянь у межах аналізу окремих супутніх захворювань додатково виконували аналіз чутливості з корекцією рівня статистичної значущості за методом Benjamini–Hochberg для контролю частки хибних відкриттів (false discovery rate, FDR) [188]. FDR-корекцію застосовували до p-значень, отриманих у серії окремих моделей, у яких залежною змінною була наявність PPV-позитивного гемодинамічного профілю, а кожне супутнє захворювання оцінювали в окремій моделі з поправкою на вік, стать і бал SOFA у точці T0. Скориговані q-значення використовували як аналіз чутливості; основну інтерпретацію здійснювали за величиною ефекту, 95% ДІ та клінічною узгодженістю результатів.

2.8.4. Кореляційний аналіз

Кореляційні зв’язки між безперервними змінними оцінювали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r) з 95 % ДІ. Сила кореляції інтерпретувалася як слабка ($r < 0,3$), помірна ($0,3 \leq r < 0,7$) або сильна ($r \geq 0,7$).

2.8.5. Багатофакторний регресійний аналіз

Для оцінки незалежної асоціації клініко-демографічних та коморбідних факторів із належністю пацієнта до групи з PPV-позитивним гемодинамічним профілем виконували окремі логістичні регресійні моделі для кожного фактора з фіксованим набором коваріат — віком, статтю та вихідним балом SOFA T0; покрокового відбору предикторів (forward / backward / stepwise selection) не застосовували. Кількість коваріат у кожній моделі обиралася з урахуванням правила щонайменше 10 подій на одну змінну. Результати представляли як скориговані відношення шансів (adjusted odds ratio, aOR) з 95 % ДІ. Як аналіз чутливості додатково проводили корекцію множинних порівнянь методом Бенджаміні–Хохберга з контролем частки хибних відкриттів (false discovery rate, FDR).

2.8.6. Аналіз даних рандомізованого клінічного дослідження

2.8.6.1. Аналітичні популяції

Аналіз даних РКД проводили у двох визначених аналітичних популяціях. Основною популяцією для аналізу первинної кінцевої точки була ITT-популяція (intention-to-treat, аналіз за наміром лікувати), тоді як PP-популяцію (per-protocol, аналіз за протоколом) використовували як підтримувальний аналіз чутливості для оцінки стійкості висновку про не меншу ефективність.

ITT (intention-to-treat) популяція включала всіх рандомізованих пацієнтів ($n = 120$) незалежно від фактичного виконання інтервенційного протоколу. Аналіз виконували відповідно до групи рандомізації.

PP (per-protocol) популяція включала пацієнтів, які повністю завершили протоколізований інтервенційний період без значущих відхилень від протоколу. З PP-популяції виключали пацієнтів, у яких введення інфузійного болюсу або

продовження протоколу стандартної ресусцитації було достроково припинено з клінічних міркувань відповідно до критеріїв підрозділу **2.6.3.4**.

Для досліджень не меншої ефективності паралельне представлення результатів в ITT- та PP-популяціях є методологічно важливим, оскільки ITT-аналіз може бути консервативним або, навпаки, сприяти хибному висновку про не меншу ефективність у разі суттєвих відхилень від протоколу, тоді як PP-аналіз оцінює ефект інтервенції за умов її фактичного виконання. Висновок про не меншу ефективність вважали стійким за умови узгодженості результатів основного ITT-аналізу та підтверджувального PP-аналізу чутливості.

2.8.6.2. Аналіз первинної кінцевої точки (тест не меншої ефективності)

Для перевірки гіпотези не меншої ефективності використовували тест Farrington–Manning [187] для двох незалежних часток з односторонньою $\alpha = 0{,}05$ та встановленою межею не меншої ефективності −15 % (різниця часток PPV − контроль). Додатково розраховували двосторонній 95 % ДІ різниці часток методом Newcombe hybrid-score [189].

Не меншу ефективність персоналізованої стратегії вважали підтвердженою, якщо нижня межа одностороннього 95 % ДІ різниці часток (експериментальна − контрольна) перевищувала межу −15 %.

Як аналіз стійкості висновку до вибору рівня значущості та межі не меншої ефективності додатково оцінювали не меншу ефективність при односторонньому $\alpha = 0{,}025$, що відповідає регуляторному стандарту ICH E9 [180] і нижній межі двостороннього 95 % ДІ різниці часток, а також визначали найсуворішу межу не меншої ефективності, за якої висновок зберігався б (значення нижньої межі відповідного ДІ).

Після оцінки не меншої ефективності додатково розглядали можливість переваги за первинною кінцевою точкою. Критерієм такого висновку була нижня межа двостороннього 95 % ДІ різниці часток за методом Newcombe hybrid-score, що перевищує нуль на користь PPV-керованої стратегії. Якщо двосторонній 95 % ДІ включав нуль, висновок обмежували не меншою ефективністю. Скориговане

відношення шансів у додатковій логістичній моделі не замінює цей критерій і не є тестом не меншої ефективності за встановленою межею різниці часток.

2.8.6.3. Аналіз чутливості первинної кінцевої точки (коваріатна корекція)

Як аналіз чутливості первинної кінцевої точки виконували бінарну логістичну регресію з оцінкою скоригованого відношення шансів (adjusted odds ratio, aOR) досягнення кліренсу лактату ≥ 10 % на T6 для групи PPV-керованої стратегії порівняно з контрольною групою. Модель включала такі включені коваріати:

вік (роки);

стать (чоловіча/жіноча);

бал SOFA на T0;

первинне джерело інфекції (категоріальна змінна);

об’єм передрандомізаційної інфузії (мл);

базовий рівень лактату на T0 (ммоль/л).

Коваріати включали з урахуванням їх клінічного зв’язку з кліренсом лактату. Результати представляли як aOR із 95 % ДІ та p за тестом Вальда. Модель використовували для додаткової оцінки асоціації стратегії з досягненням первинної кінцевої точки після коваріатної корекції. Висновок про не меншу ефективність за межею −15 % ґрунтується на аналізі різниці часток, а не на aOR.

2.8.6.4. Аналіз повторних вимірювань методом MMRM

Динаміку безперервних показників у часі аналізували методом MMRM (mixed model for repeated measures) з фіксованими ефектами групи рандомізації, часу як категоріальної змінної та взаємодії «група × час». Для внутрішньопацієнтської коваріації повторних вимірювань застосовували неструктуровану матрицю (unstructured). Моделі оцінювали в R за допомогою пакета mmrm з апроксимацією ступенів свободи за Kenward–Roger [190]. Специфікація включала вік, стать, SOFA T0, джерело інфекції та об’єм передрандомізаційної інфузії. Базове значення відповідного показника додатково включали для лактату; у моделі SOFA базовим значенням було SOFA T0, яке

включали лише один раз. Для рідинного балансу окремого базового значення не включали. Перелік коваріат для кожної моделі наведено нижче.

MMRM застосовували до таких показників:

кумулятивний рідинний баланс на T6, T24, T48: група × час + вік + стать + SOFA T0 + джерело інфекції + об’єм передрандомізаційної інфузії; без корекції на баланс T0;

бал SOFA на T24, T72: група × час + SOFA T0 + вік + стать + джерело інфекції + об’єм передрандомізаційної інфузії;

рівень лактату артеріальної крові на T3, T6, T24: група × час + лактат T0 + вік + стать + SOFA T0 + джерело інфекції + об’єм передрандомізаційної інфузії. Скориговані середні та контрасти між групами для кожної часової точки отримували за допомогою пакета emmeans.

З MMRM-моделей оцінювали скориговану різницю середніх (PPV − контроль) з 95 % ДІ у кожній часовій точці та значущість ефекту взаємодії «група × час». Скориговані середні значення представляли як точкові оцінки з 95 % ДІ.

Перевагами MMRM-підходу у порівнянні з простими попарними порівняннями є: коректне врахування внутрішньоіндивідуальної кореляції повторних вимірювань; коректне врахування неповних даних за припущенням MAR (missing at random); можливість корекції на базове значення показника, що мінімізує вплив випадкових вихідних дисбалансів між групами після рандомізації.

Динаміку рівня креатиніну сироватки та погодинної дози норадреналіну аналізували описово — через зміну від базового значення (T0) у фіксованих часових точках з міжгруповим порівнянням непараметричним U-критерієм Манна–Вітні; цей підхід обрано як методологічно адекватний з огляду на виражену асиметричність розподілу обох показників і відсутність необхідності у моделюванні складної траєкторії впродовж інтервенційного та постінтервенційного періоду.

2.8.6.5. Інтерпретація вторинних кінцевих точок та множинні порівняння

Підтверджувальний статистичний висновок у роботі стосується первинної кінцевої точки. Усі вторинні кінцеві точки аналізували як пошукові або підтримувальні. Для них наведено оцінки ефекту, 95 % ДІ, де їх розраховано, та номінальні значення p без контролю сукупної ймовірності помилки першого роду. Тому $p < 0,05$ для окремої вторинної точки не є самостійним підтверджувальним доказом переваги стратегії. Фізіологічна узгодженість результатів використовується для їх інтерпретації та формування гіпотез.

Тематичний порядок представлення вторинних результатів:

- об’ємні характеристики інфузійної терапії та кумулятивний рідинний баланс;

- маркери венозного, легеневого та абдомінального застою на T24 (VExUS ≥ 2; B-line score; ВЧТ);

- динаміка органної дисфункції за шкалою SOFA (T24, T72);

- динаміка лактату та повна нормалізація лактату на T24;

- вазопресорна підтримка (САТ ≥ 65 мм рт. ст. на T6 без зареєстрованого підвищення дози норадреналіну; кумулятивна доза);

- ниркова функція;

- клінічні результати (тривалість ШВЛ, перебування у ВІТ).

Порядок представлення не є процедурою послідовного підтверджувального тестування. Показники безпеки, летальності та комбінований показник адекватності перфузії на T6 також мають описовий або пошуковий характер. Корекція Бенджаміні–Хохберга, описана для аналізу коморбідних факторів першого етапу, не поширюється на вторинні кінцеві точки РКД.

2.8.6.6. Повнота даних та обробка пропущених значень

Повноту даних оцінювали як частку наявних значень для кожної змінної. Дані для первинної кінцевої точки — кліренсу лактату ≥ 10 % на T6 — були наявні для всіх 120 рандомізованих пацієнтів; імпутації первинного результату не проводили.

Частка пропущених значень у вторинних кінцевих точках становила до 5,0 %; множинну імпутацію, зокрема методом MICE, не застосовували. У простих

міжгрупових порівняннях використовували наявні значення відповідного показника. Для повторних вимірювань MMRM використовує наявні спостереження за припущенням MAR (missing at random). Це припущення не гарантує відсутності зміщення, якщо пропуски пов’язані з неврахованими причинами, зокрема тяжкістю стану або смертю.

2.8.6.7. Інтерпретація узгодженості результатів ITT та PP популяцій

Узгодженість висновків між ITT- та PP-аналізом оцінювалась як критерій стійкості результату дослідження. Висновок про не меншу ефективність вважається стійким, якщо і ITT-, і PP-аналіз приводять до того самого якісного результату — підтвердження не меншої ефективності в ITT-популяції та її PP-підмножині. У дизайні не меншої ефективності розмір ефекту в PP-аналізі може як збільшуватись (за рахунок виключення пацієнтів з відхиленнями від протоколу), так і зменшуватись (якщо з PP-популяції виключено переважно пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки в активній групі або не досягли її в контрольній). У будь-якому з цих сценаріїв збереження висновку про не меншу ефективність у PP-аналізі підтверджує робастність основного ITT-результату.

2.8.6.8. Проміжні аналізи

Формальних проміжних аналізів з метою перевірки гіпотез чи дострокового припинення дослідження протоколом не передбачалося. Для апробації матеріалів на наукових конгресах у період набору пацієнтів (зокрема Euroanaesthesia 2025, додаток А, № 8) виконано проміжний описовий аналіз даних пацієнтів, включених на той момент. Цей аналіз мав виключно описовий характер: його не використовували для рішень щодо продовження чи припинення набору, зміни протоколу, критеріїв включення або розміру вибірки, рівень значущості на нього не витрачався, а його результати не входять до остаточного аналізу. Остаточний аналіз первинної та вторинних кінцевих точок виконано після завершення набору на повній когорті (n = 120) за процедурою, описаною в підрозділах 2.3.3.6 та 2.8.6.1–2.8.6.7.

2.8.7. Аналіз діагностичної точності та відтворюваності

Аналіз діагностичної точності функціональних індексів (PPV, ΔCVTI, ΔCPSV) виконували за такими методами:

ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) та її 95 % ДІ методом bootstrap у модифікації BCa (bias-corrected and accelerated, 2000 ітерацій) [191]. Основний ROC-аналіз виконували з використанням порогу позитивної відповіді PLR-тесту ΔCO ≥ 12 %; додатково проводили аналіз чутливості для альтернативних порогів ΔCO ≥ 10 % та ΔCO ≥ 15 %, який виконувався для всіх досліджуваних діагностичних показників — PPV, ΔCPSV, ΔCVTI та комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI;

визначення оптимальних порогових значень для PPV, ΔCPSV та ΔCVTI за критерієм Юдена (J = чутливість + специфічність − 1) [192] з подальшим розрахунком чутливості, специфічності, позитивної (+PV) і негативної (−PV) прогностичної цінності при цих порогах;

порівняння AUC за методом DeLong [193] з оцінкою статистичної значущості парних різниць між AUC досліджуваних методів (PPV vs ΔCPSV, PPV vs ΔCVTI, ΔCPSV vs ΔCVTI), з розрахунком різниці AUC та її 95 % ДІ;

комбінована діагностична модель ΔCPSV + ΔCVTI із застосуванням багатофакторної логістичної регресії, у якій ΔCPSV і ΔCVTI слугували незалежними предикторами, а бінарною залежною змінною була позитивна відповідь на PLR-тест (ΔCO ≥ 12 %); за результатами моделі розраховували прогнозовану ймовірність належності пацієнта до групи респондерів та її AUC. Операційну точку для бінарної класифікації за комбінованою моделлю обирали за критерієм Юдена на ROC-кривій прогнозованої ймовірності (за порогом ймовірності, що максимізував J = чутливість + специфічність − 1); для цієї операційної точки розраховували чутливість, специфічність, +PV і −PV. Аналітичну рамку комбінованої моделі та обмеження її інтерпретації наведено у підрозділі 2.3.2.8;

аналіз узгодженості ультразвукових індексів ΔCPSV і ΔCVTI з активним компаратором PPV методом Bland–Altman [194]. Аналіз виконувався окремо для

пар PPV vs ΔCPSV і PPV vs ΔCVTI з розрахунком середньої систематичної різниці (bias) та її 95 % ДІ, а також 95 % меж згоди (limits of agreement, LoA), розрахованих за формулою LoA = bias ± 1,96 × SD різниць. Як об'єкт порівняння обрано саме PPV, а не референтний PLR-тест. Підставою такого вибору є однорідність розмірності трьох показників (PPV, ΔCPSV, ΔCVTI): усі три є респіраторними варіаціями гемодинамічних параметрів, вираженими у відсотках, з єдиною фізіологічною основою — коливання серцевого викиду під впливом циклічних змін внутрішньогрудного тиску при контрольованій ШВЛ. На відміну від цього, ΔCO PLR-тесту відображає зміну серцевого викиду іншої фізіологічної природи — відповідь на ендогенне об'ємне навантаження;

кореляційний аналіз між PPV, ΔCPSV і ΔCVTI методом рангової кореляції Спірмена (r) з оцінкою статистичної значущості та інтерпретацією сили зв'язку (слабкий — $r < 0,3$; помірний — $0,3 \leq r < 0,7$; сильний — $r \geq 0,7$);

оцінка міжоператорної та внутрішньооператорної відтворюваності ультразвукових індексів ΔCPSV і ΔCVTI на репрезентативній підвибірці з 50 пацієнтів (25 респондерів і 25 нереспондерів за результатами PLR-тесту, стратифікована випадкова вибірка) за внутрішньокласовим коефіцієнтом кореляції (ICC) у дизайні two-way mixed model, absolute agreement, single measures (ICC(A,1) за McGraw–Wong), з 95 % ДІ, та коефіцієнтом варіації (CV % = SD повторних вимірювань / середнє значення × 100 %) [195]. Якісну інтерпретацію значень ICC проводили за критеріями: ICC < 0,50 — низька відтворюваність; 0,50–0,75 — помірна; 0,75–0,90 — добра; > 0,90 — відмінна.

Додатково, як вторинні (уточнювальні) аналізи діагностичного етапу, виконували аналіз «сірої зони» (grey zone) для ультразвукових індексів ΔCPSV і ΔCVTI за двоетапним підходом Cannesson та співавт.: межі зони невизначеності визначали як порогові значення, що відповідають 90 % чутливості (нижня межа) та 90 % специфічності (верхня межа), із bootstrap-оцінкою меж (2000 ітерацій) і розрахунком частки пацієнтів, чиї значення потрапляли в межі сірої зони.

Для оцінки внутрішньої валідності комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI та ризику перенавчання застосовували bootstrap-корекцію оптимізму за Harrell (1000

повторних вибірок) із розрахунком вихідної (apparent) та скоригованої на оптимізм AUC, а також повторну стратифіковану 10-кратну крос-валідацію.

2.8.8. Програмне забезпечення та рівень статистичної значущості

Статистичний аналіз виконували з використанням наступного програмного забезпечення:

R (версія 4.4.1) — для MMRM-аналізу (пакет mmrm), тесту Farrington–Manning (пакет DescTools), розрахунку ДІ методом Newcombe hybrid-score, тесту DeLong (пакет pROC), аналізу Bland–Altman, ROC-аналізу, розрахунку ICC та логістичної регресії;

Python (версія 3.12) — для обробки даних, основних простих порівнянь РКД, обчислення не меншої ефективності та побудови візуалізацій;

JAMOVI (версія 2.4) — для частини базового статистичного аналізу та кореляційних розрахунків;

Microsoft Excel (Microsoft 365) — для первинної обробки даних, побудови баз CRF та підготовки даних до аналізу.

Для тесту не меншої ефективності Farrington–Manning застосовували одностороннє $\alpha = 0{,}05$. Для інших тестів наведено двосторонні p; рівень 0,05 використовували як номінальний орієнтир. Значення p для вторинних кінцевих точок РКД не скориговано на множинність порівнянь і вони мають пошукову інтерпретацію. ДІ наведено на рівні 95 % із зазначенням їх одностороннього або двостороннього характеру.

Таблиця 2.6. Протокол вимірювань за часовими точками дослідження

Категорія / Показник	T0	T3	T6	T12	T24	T48	T72
Гемодинаміка та інвазивний моніторинг							
САТ, ЧСС, SpO_2, Т° тіла	+	+	+	+	+	+	+
Час капілярного наповнення	+	+	+	+	+	—	—
Доза норадреналіну, мкг/кг/хв	+	+	+	—	+	—	—

Категорія / Показник	T0	T3	T6	T12	T24	T48	T72
PPV (інвазивний моніторинг)	+	+	—	—	—	—	—
Серцевий викид (ЕхоКГ, VTI)	+	+	—	—	—	—	—
ЦВТ, діаметр НПВ	+	—	—	—	—	—	—
Ультразвукові індекси чутливості до інфузії							
ΔCVTI, ΔCPSV (загальна сонна артерія)	+	—	—	—	—	—	—
PLR-тест (ΔCO)	+	—	—	—	—	—	—
Перфузія та лабораторні маркери							
Лактат артеріальної крові	+	+	+	+	+	—	—
pH, BE, гази крові	+	+	+	—	+	—	—
Креатинін сироватки	+	—	—	—	+	+	—
Білірубін, тромбоцити	+	—	—	—	+	—	—
Лейкоцити, СРБ, прокальцитонін	+	—	—	—	+	—	—
Погодинний діурез, мл/кг фактичної маси тіла/год	—	+	+	+	+	+	+
Шкали тяжкості та органної дисфункції							
APACHE II (одноразово, перші 24 год)	+	—	—	—	—	—	—
SOFA	+	—	—	—	+	—	+
Шкала коми Глазго (ШКГ)	+	—	—	—	+	+	+
Маркери органного застою (УЗД)							
VExUS-протокол (grade 0–3)	—	—	+	—	+	—	—
B-line score (8 зон)	—	—	—	—	+	—	—

Категорія / Показник	T0	T3	T6	T12	T24	T48	T72
Внутрішньочерепний тиск (трансвезикально)	—	—	+	—	+	—	—
Об’ємні характеристики та клінічний перебіг							
Об’єм інфузії (мл/кг ідеальної маси тіла)	+	+	—	—	+	—	—
Кумулятивний рідинний баланс (мл/кг ідеальної маси тіла)	—	—	+	—	+	+	—
Параметри ШВЛ (PEEP, VT, FiO_2, P/F)	+	+	+	+	+	+	+

Примітка. *«+» — показник реєструється у відповідній часовій точці; «—» — показник у даній точці не реєструється. У групі персоналізованої інфузійної терапії показник PPV додатково реєстрували кожні 10–15 хв упродовж інтервенційного періоду T0–T3 для прийняття рішень про інфузійні болюси відповідно до алгоритму, наведеного у підрозділі 2.6.3.1. T0 — базова точка після стандартизованої початкової ресусцитації, перед рандомізацією; T3, T6, T12, T24, T48, T72 — часові точки спостереження, відраховані від T0. PPV — варіабельність пульсового тиску; ЦВТ — центральний венозний тиск; НПВ — нижня порожниста вена; ΔCVTI, ΔCPSV — респіраторні варіації відповідно інтегралу швидкість-час та пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії; PLR — тест пасивного підйому ніг; ΔCO — відносна зміна серцевого викиду; APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; VExUS — Venous Excess Ultrasound; ШВЛ — штучна вентиляція легень; PEEP — позитивний кінцево-експіраторний тиск; VT — дихальний об’єм; P/F — індекс оксигенації* PaO_2/FiO_2.

2.9. Використання інструментів штучного інтелекту

Під час підготовки дисертації інструменти штучного інтелекту (великі мовні моделі) використовувалися виключно як допоміжний засіб відповідно до

принципів відповідального застосування, сформульованих у Delphi-консенсусі редакторів провідних журналів з анестезіології та медицини болю (RULE-AP) [196], та вимог Закону України «Про академічну доброчесність» від 18.12.2025 № 4742-IX [197]. Зазначені інструменти застосовано для редагування стилю та граматики тексту, мовної адаптації й перекладу, технічного оформлення і форматування рукопису, а також для створення авторських концептуальних ілюстрацій (рисунки 1.1–1.3, 1.5, 1.6), що ґрунтуються на класичних літературних джерелах із відповідним посиланням.

Згідно із зазначеними документами, інструменти штучного інтелекту не визнавалися співавторами дисертації та не використовувалися для прийняття наукових рішень. Наукові ідеї, дизайн дослідження, збір і статистичний аналіз первинних даних, інтерпретацію результатів та формулювання висновків виконано здобувачем без застосування інструментів штучного інтелекту, за участі наукового керівника та незалежного статистика в межах, зазначених у вступі («Особистий внесок здобувача»). Кожне твердження, числові дані й бібліографічні посилання, дотичні до застосування таких інструментів, були самостійно перевірені автором за первинними джерелами; фабрикації, фальсифікації чи недоброчесного використання згенерованих результатів не допущено. Здобувач несе повну відповідальність за зміст, достовірність і доброчесність дисертації.

Висновки до розділу 2

1. Дисертаційне дослідження сплановане як комплексне триетапне з послідовним вирішенням взаємопов’язаних наукових завдань — виявлення факторів, асоційованих із чутливістю до інфузії, валідації неінвазивних ультразвукових індексів цієї чутливості та порівняльної оцінки клінічної ефективності персоналізованої й стандартної стратегій інфузійної ресусцитації при септичному шоці. Такий дизайн забезпечив системний підхід до вирішення науково-практичної проблеми оптимізації інфузійної терапії.
2. Усі три етапи дослідження виконано на єдиній клінічній когорті (n = 120), сформованій за уніфікованими критеріями включення та

виключення на одній клінічній базі впродовж 15 місяців (1 січня 2024 р. — березень 2025 р.). Така організація забезпечила методологічну однорідність дослідження, зіставність результатів між етапами та можливість їх інтегрованої інтерпретації у рамках єдиної концептуальної моделі.

3. Обсерваційний характер етапів 1 і 2 (етап 2 — відповідно до стандарту звітування STARD 2015) та рандомізований дизайн не меншої ефективності етапу 3 з блоковою рандомізацією змінного розміру, прихованістю розподілу за допомогою SNOSE та маскованим статистичним аналізом мінімізують основні джерела методологічної похибки.
4. Уніфікований протокол гемодинамічного моніторингу (інвазивне вимірювання PPV, трансторакальна ехокардіографія, ультразвукова допплерографія загальної сонної артерії, статичні показники переднавантаження — ЦВТ та діаметр НПВ, PLR-тест) у поєднанні з протоколом оцінки органної дисфункції та органного застою (лактат, шкали SOFA/APACHE II/ШКГ, KDIGO 2012, VExUS, B-line score, ВЧТ) забезпечив комплексну характеристику пацієнтів у кожній часовій точці.
5. Розрахунок розміру вибірки виконано за дизайном не меншої ефективності методом Farrington–Manning (очікувані частки 75 % у контрольній та 80 % у PPV-керованій групі, межа −15 %, $\alpha = 0{,}05$ одностороннє, потужність 80 %, співвідношення груп 1 : 1) і дав 54 пацієнти в кожній групі; з урахуванням можливого вибуття до 10 % цільовий розмір становив $n = 60$ у кожній групі ($n = 120$ загалом).
6. Аналіз даних інтервенційного етапу базувався на основному ITT-аналізі первинної кінцевої точки з підтвердженням результату в PP-популяції; для оцінки не меншої ефективності застосовували тест Farrington–Manning із підтвердженням методом Newcombe hybrid-score.

7. Як аналіз чутливості первинної кінцевої точки виконували бінарну логістичну регресію з включеними коваріатами, а динаміку повторних вимірювань вторинних кінцевих точок оцінювали методом MMRM з неструктурованою коваріаційною матрицею та коваріатами, наведеними для кожної моделі у підрозділі 2.8.6.4.
8. Підтверджувальний висновок обмежено первинною кінцевою точкою. Вторинні кінцеві точки представлено як пошукові з номінальними значеннями p; контроль сукупної ймовірності помилки першого роду для них не заявляється.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕПТИЧНИМ ШОКОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАБЕЛЬНОСТІ ПУЛЬСОВОГО ТИСКУ

3.1. Загальна характеристика першого етапу дослідження

Перший етап дисертаційного дослідження був спрямований на оцінку клініко-демографічних, коморбідних, макрогемодинамічних, мікроциркуляторних та функціональних гемодинамічних характеристик пацієнтів із септичним шоком залежно від базового значення PPV після стандартизованої початкової ресусцитації.

Методологічний дизайн етапу наведено у підрозділі 2.3.1.

На цьому етапі метою було не підтвердження істинної чутливості до інфузії за допомогою референтного функціонального тесту, а фенотипове розмежування пацієнтів за динамічним гемодинамічним показником — PPV. Такий підхід дозволив оцінити, чи можуть рутинні клінічні, демографічні, статичні гемодинамічні, мікроциркуляторні або коморбідні характеристики допомогти ідентифікувати пацієнтів, у яких після стандартизованої початкової ресусцитації зберігається потенційна залежність серцевого викиду від переднавантаження.

До аналізу першого етапу було включено 120 пацієнтів із септичним шоком. Після проведення стандартизованої початкової інфузійної ресусцитації та стабілізації умов гемодинамічного і респіраторного моніторингу пацієнтів було розподілено на дві групи відповідно до базового значення PPV у точці T0.

До групи з PPV-позитивним гемодинамічним профілем, визначеним як PPV ≥ 12 %, увійшли 70 пацієнтів, що становило 58,3 % загальної вибірки. До групи з PPV-негативним гемодинамічним профілем, визначеним як PPV < 12 %, увійшли 50 пацієнтів, або 41,7 %. Розподіл пацієнтів за PPV-профілем наведено в **таблиці 3.1** та на **рисунку 3.1**.

Таблиця 3.1. Розподіл пацієнтів за PPV-профілем після стандартизованої початкової ресусцитації

Гемодинамічний профіль	Критерій класифікації	n	%
PPV-позитивний профіль	PPV ≥ 12 %	70	58,3

Гемодинамічний профіль	Критерій класифікації	n	%
PPV-негативний профіль	PPV < 12 %	50	41,7
Усього	—	120	100,0

Примітка. *PPV — варіабельність пульсового тиску. PPV-позитивний профіль інтерпретували як наявність високої ймовірності залежності серцевого викиду від переднавантаження після стандартизованої початкової ресусцитації.*

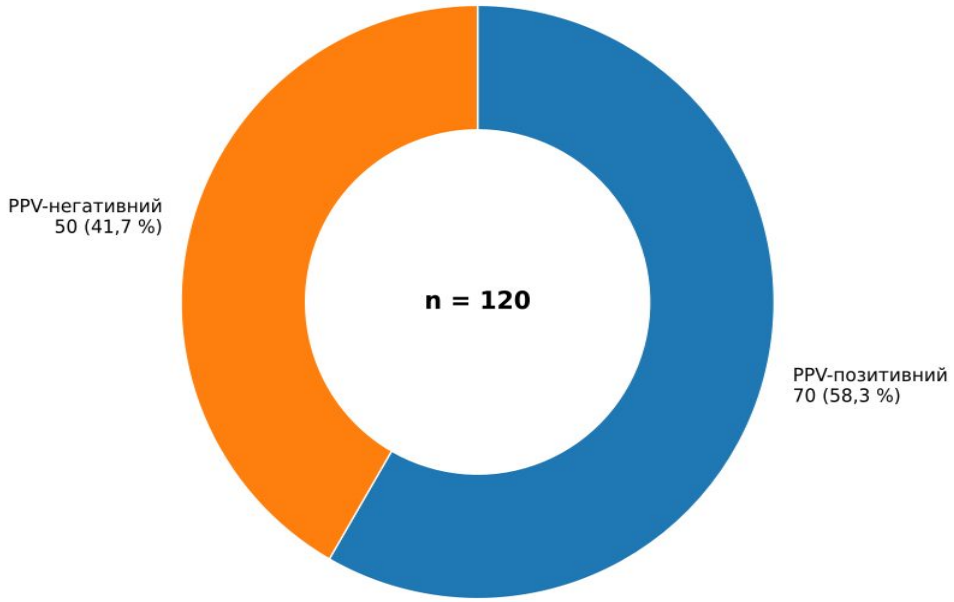


Рисунок 3.1. *Розподіл пацієнтів із септичним шоком за PPV-профілем після стандартизованої початкової ресусцитації.*

PPV-позитивний гемодинамічний профіль визначали як значення варіабельності пульсового тиску ≥ 12 %, PPV-негативний профіль — як PPV < 12 %. До PPV-позитивної групи увійшли 70 пацієнтів, до PPV-негативної — 50 пацієнтів.

Отриманий розподіл свідчить, що понад половина пацієнтів із септичним шоком після стандартизованої початкової ресусцитації зберігали ознаки потенційної залежності серцевого викиду від переднавантаження. Проте у понад третини пацієнтів значення PPV було нижчим за порогове, що вказувало на нижчу ймовірність гемодинамічно значущої відповіді на подальше інфузійне навантаження.

Важливо підкреслити, що в межах першого етапу класифікація пацієнтів мала фенотиповий характер і ґрунтувалася на значенні PPV у точці T0. Вона не ототожнювалася з референтним визначенням істинної чутливості до інфузії, яке окремо оцінювалося на другому етапі дослідження за допомогою функціонального PLR.

3.2. Порівняння тяжкості стану між групами

Першим кроком аналізу було порівняння інтегральної тяжкості стану між групами. Це мало принципове значення, оскільки різниця у вихідній тяжкості органної дисфункції могла б потенційно впливати на гемодинамічний профіль пацієнтів і ускладнювати інтерпретацію подальших міжгрупових порівнянь.

Пацієнти з PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем не відрізнялися за шкалою APACHE II. У групі з PPV-позитивним профілем медіана APACHE II становила 21 [18; 24] бал, тоді як у групі з PPV-негативним профілем — 22 [19; 25] бали; різниця не була статистично значущою, p = 0,2370.

Аналогічні результати отримано при порівнянні рівня органної дисфункції за шкалою SOFA. Медіана SOFA становила 9 [8; 11] балів у групі з PPV-позитивним профілем та 10 [9; 11] балів у групі з PPV-негативним профілем, p = 0,2064. Порівняння інтегральних шкал тяжкості стану між групами представлено в **таблиці 3.2**.

Таблиця 3.2. Порівняння тяжкості стану у пацієнтів із PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем

Показник	PPV-позитивний профіль, n = 70	PPV-негативний профіль, n = 50	p
APACHE II, бали	21 [18; 24]	22 [19; 25]	0,2370
SOFA, бали	9 [8; 11]	10 [9; 11]	0,2064

Примітка. *Дані подано як Me [Q1; Q3]. APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment.*

Як наслідок, групи були зіставними за вихідною тяжкістю критичного стану та вираженістю органної дисфункції. Це дозволяє інтерпретувати подальші відмінності у гемодинамічних показниках не як наслідок різної загальної тяжкості стану, а як відображення різного функціонального гемодинамічного профілю.

Отримані дані також підтверджують важливе методологічне положення: оцінка загальної тяжкості стану пацієнта та оцінка його потенційної залежності серцевого викиду від переднавантаження є різними клінічними задачами. Пацієнти зі зіставною тяжкістю органної дисфункції можуть мати принципово різну залежність серцевого викиду від переднавантаження.

3.3. Демографічні характеристики пацієнтів залежно від PPV-профілю

Наступним етапом аналізу було порівняння демографічних характеристик пацієнтів із PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем. Це мало значення для оцінки того, чи могли вік, стать або антропометричні особливості пацієнтів впливати на розподіл за PPV-профілем після стандартизованої початкової ресусцитації.

Медіана віку у групі з PPV-позитивним гемодинамічним профілем становила 61 [42,2; 70,5] рік, тоді як у групі з PPV-негативним профілем — 64 [47,2; 71] роки. Незважаючи на дещо вищий медіанний вік у PPV-негативній групі, статистично значущої різниці між групами не виявлено, p = 0,3913.

За статевим розподілом у групі з PPV-позитивним профілем чоловіки становили 40 пацієнтів із 70, тобто 57,1 %, жінки — 30 пацієнток, або 42,9 %. У групі з PPV-негативним профілем чоловіків було 35 із 50, тобто 70,0 %, жінок — 15, або 30,0 %. Різниця за статевим розподілом не досягла статистичної значущості, p = 0,1515, хоча спостерігалася тенденція до більшої частки чоловіків у PPV-негативній групі.

Індекс маси тіла також не відрізнявся між групами. У пацієнтів із PPV-позитивним профілем медіана ІМТ становила 24,42 [22,43; 27,85] кг/м², у пацієнтів із PPV-негативним профілем — 24,72 [23,29; 30,17] кг/м², p = 0,4545. Порівняння демографічних характеристик між групами наведено в **таблиці 3.3**.

Таблиця 3.3. Демографічні характеристики пацієнтів із PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем

Показник	PPV-позитивний профіль, n = 70	PPV-негативний профіль, n = 50	p
Вік, роки	61 [42,2; 70,5]	64 [47,2; 71]	0,3913
Чоловіча стать, n (%)	40 (57,1)	35 (70,0)	0,1515

Показник	PPV-позитивний профіль, n = 70	PPV-негативний профіль, n = 50	p
Жіноча стать, n (%)	30 (42,9)	15 (30,0)	0,1515
ІМТ, кг/м²	24,42 [22,43; 27,85]	24,72 [23,29; 30,17]	0,4545

Примітка. *Дані подано як Me [Q1; Q3] або n (%). ІМТ — індекс маси тіла.*

Таким чином, пацієнти з PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем були загалом зіставними за віком та ІМТ. Статевий розподіл демонстрував числову тенденцію до більшої частки чоловіків у PPV-негативній групі, однак ця відмінність не досягла статистичної значущості. Загалом демографічні характеристики не дозволяли надійно розмежувати пацієнтів за PPV-профілем після стандартизованої початкової ресусцитації.

3.4. Розподіл пацієнтів за первинним джерелом інфекції залежно від PPV-профілю

Окремо було проаналізовано розподіл пацієнтів із PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем залежно від первинного джерела інфекції. Такий аналіз був необхідний для оцінки того, чи міг тип інфекційного осередку бути пов’язаний із різною ймовірністю збереження залежності серцевого викиду від переднавантаження після стандартизованої початкової ресусцитації.

У групі з PPV-позитивним гемодинамічним профілем найчастішим джерелом інфекції були абдомінальні інфекції — 24 пацієнти із 70, що становило 34,3 %. Інфекції легень спостерігалися у 20 пацієнтів, або 28,6 %, інфекції м’яких тканин — у 19 пацієнтів, або 27,1 %. Урогенітальне джерело інфекції було зафіксоване у 4 пацієнтів, або 5,7 %, інфекції ЦНС — у 3 пацієнтів, або 4,3 %.

У групі з PPV-негативним гемодинамічним профілем абдомінальне джерело інфекції також було найчастішим і спостерігалося у 16 пацієнтів із 50, тобто у 32,0 %. Інфекції м’яких тканин були виявлені у 12 пацієнтів, або 24,0 %, легеневі інфекції — у 10 пацієнтів, або 20,0 %. Урогенітальні інфекції та інфекції ЦНС були представлені однаково часто — по 6 пацієнтів, або по 12,0 %.

Розподіл первинного джерела інфекції залежно від PPV-профілю наведено в **таблиці 3.4**. Статистично значущої різниці у структурі джерел інфекції між групами не виявлено, p = 0,3182.

Таблиця 3.4. Розподіл пацієнтів за первинним джерелом інфекції залежно від PPV-профілю

Джерело інфекції	PPV-позитивний профіль, n = 70	PPV-негативний профіль, n = 50	p
Абдомінальне	24 (34,3)	16 (32,0)	
М’яких тканин	19 (27,1)	12 (24,0)	
Легеневе	20 (28,6)	10 (20,0)	
Урогенітальне	4 (5,7)	6 (12,0)	
Центральна нервова система	3 (4,3)	6 (12,0)	
Загалом	**70 (100,0)**	**50 (100,0)**	**0,3182**

Примітка. *Дані подано як n (%). p розраховано за критерієм χ^2 Пірсона для загальної таблиці спряженості 5 × 2 і наведено в підсумковому рядку, що відображає сукупне порівняння структури джерел інфекції між групами.*

Утім описово можна відзначити, що у PPV-позитивній групі дещо частіше спостерігалися легеневі інфекції, тоді як у PPV-негативній групі відносно вищою була частка урогенітальних інфекцій та інфекцій ЦНС. Однак ці відмінності не були статистично значущими і не можуть розглядатися як надійні предиктори PPV-профілю.

У підсумку, як і демографічні характеристики, первинне джерело інфекції не дозволяло надійно ідентифікувати пацієнтів із PPV-позитивним гемодинамічним профілем. Це додатково підтверджує, що потенційна залежність серцевого викиду від переднавантаження є функціональним гемодинамічним феноменом, а не прямим наслідком певного клінічного джерела сепсису.

3.5. Рутинні макрогемодинамічні показники

Подальший аналіз був спрямований на оцінку рутинних макрогемодинамічних параметрів, які традиційно використовуються в клінічній практиці для характеристики стану пацієнтів із септичним шоком. До них належали САТ, ЧСС та доза норадреналіну.

Середній артеріальний тиск був зіставним у двох групах. У пацієнтів із PPV-позитивним гемодинамічним профілем медіана САТ становила 69,5 [68; 72] мм рт.

ст., тоді як у пацієнтів із PPV-негативним профілем — 70 [68; 73] мм рт. ст.; різниця не була статистично значущою, p = 0,2434.

Частота серцевих скорочень також не відрізнялася між групами. У PPV-позитивній групі медіана ЧСС становила 125 [110,2; 131] уд/хв, у PPV-негативній групі — 120 [110; 133] уд/хв, p = 0,6866. В обох групах спостерігалася тахікардія, що відповідало клінічному контексту септичного шоку, однак її вираженість не була пов’язана з PPV-профілем.

Не виявлено статистично значущої різниці і щодо потреби у вазопресорній підтримці. Медіана дози норадреналіну у групі з PPV-позитивним профілем становила 0,30 [0,20; 0,30] мкг/кг/хв, у групі з PPV-негативним профілем — 0,28 [0,20; 0,30] мкг/кг/хв, p = 0,7133.

Загалом, рутинні макрогемодинамічні показники не мали достатньої дискримінаційної здатності для розмежування пацієнтів із різним PPV-профілем. Подібні значення САТ, ЧСС та дози норадреналіну в обох групах демонструють, що клінічно подібна картина гемодинамічної нестабільності не означає однакової потенційної відповіді на подальше інфузійне навантаження.

3.6. Показники тканинної перфузії та мікроциркуляції

Для оцінки стану тканинної перфузії та мікроциркуляції аналізували рівень лактату артеріальної крові та ЧКН. Обидва показники є важливими маркерами тяжкості септичного шоку, однак не дозволяють надійно прогнозувати PPV-позитивний гемодинамічний профіль.

Рівень лактату був підвищеним в обох групах, що відповідало наявності тканинної гіпоперфузії та метаболічного стресу. У пацієнтів із PPV-позитивним гемодинамічним профілем медіана лактату становила 4,77 [4,30; 5,58] ммоль/л, у пацієнтів із PPV-негативним профілем — 4,62 [4,16; 5,43] ммоль/л. Статистично значущої різниці між групами не виявлено, p = 0,4543.

Час капілярного наповнення також був подібним в обох групах. Медіана ЧКН становила 3,5 [3; 4] с у групі з PPV-позитивним профілем та 4 [3; 4] с у групі з PPV-негативним профілем, p = 0,4680. Порівняння рутинних макрогемодинамічних

показників між групами наведено у **таблиці 3.5**, показників тканинної перфузії та мікроциркуляції — у **таблиці 3.6**.

Таблиця 3.5. Рутинні макрогемодинамічні показники у пацієнтів із різним PPV-профілем

Показник	PPV-позитивний профіль, n = 70	PPV-негативний профіль, n = 50	p
САТ, мм рт. ст.	69,5 [68; 72]	70 [68; 73]	0,2434
ЧСС, уд/хв	125 [110,2; 131]	120 [110; 133]	0,6866
Доза норадреналіну, мкг/кг/хв	0,30 [0,20; 0,30]	0,28 [0,20; 0,30]	0,7133

Примітка. *Дані подано як Me [Q1; Q3]. САТ — середній артеріальний тиск; ЧСС — частота серцевих скорочень.*

Таблиця 3.6. Показники тканинної перфузії та мікроциркуляції у пацієнтів із різним PPV-профілем

Показник	PPV-позитивний профіль, n = 70	PPV-негативний профіль, n = 50	p
Лактат, ммоль/л	4,77 [4,30; 5,58]	4,62 [4,16; 5,43]	0,4543
ЧКН, с	3,5 [3; 4]	4 [3; 4]	0,4680

Примітка. *Дані подано як Me [Q1; Q3]. ЧКН — час капілярного наповнення.*

Дані **таблиці 3.5** демонструють відсутність статистично значущих відмінностей між групами за САТ, ЧСС та дозою норадреналіну. Дані **таблиці 3.6** свідчать про відсутність статистично значущих відмінностей між групами за рівнем лактату артеріальної крові та ЧКН. За результатами аналізу, ці показники відображали тяжкість септичного шоку та наявність гіпоперфузії, але не дозволяли розмежувати пацієнтів за функціональним PPV-профілем.

Це має суттєве клінічне значення. Підвищення рівня лактату або подовження ЧКН вказують на порушення перфузії, однак не визначають механізм цієї гіпоперфузії. Вони не дозволяють відповісти на ключове для інфузійної терапії питання: чи зросте серцевий викид у відповідь на додаткове збільшення переднавантаження.

3.7. Серцевий викид

Окремо було проаналізовано серцевий викид як інтегральний показник насосної функції серця. На відміну від більшості рутинних показників, цей параметр продемонстрував статистично значущу відмінність між пацієнтами з різним PPV-профілем.

У групі з PPV-позитивним гемодинамічним профілем медіана серцевого викиду становила 3,80 [2,87; 4,45] л/хв. У групі з PPV-негативним профілем цей показник був вищим і становив 4,11 [3,29; 4,73] л/хв. Різниця між групами була статистично значущою, p = 0,0303 (**рисунок 3.2**).

Розподіл значень серцевого викиду залежно від PPV-профілю наведено на **рисунку 3.2**.

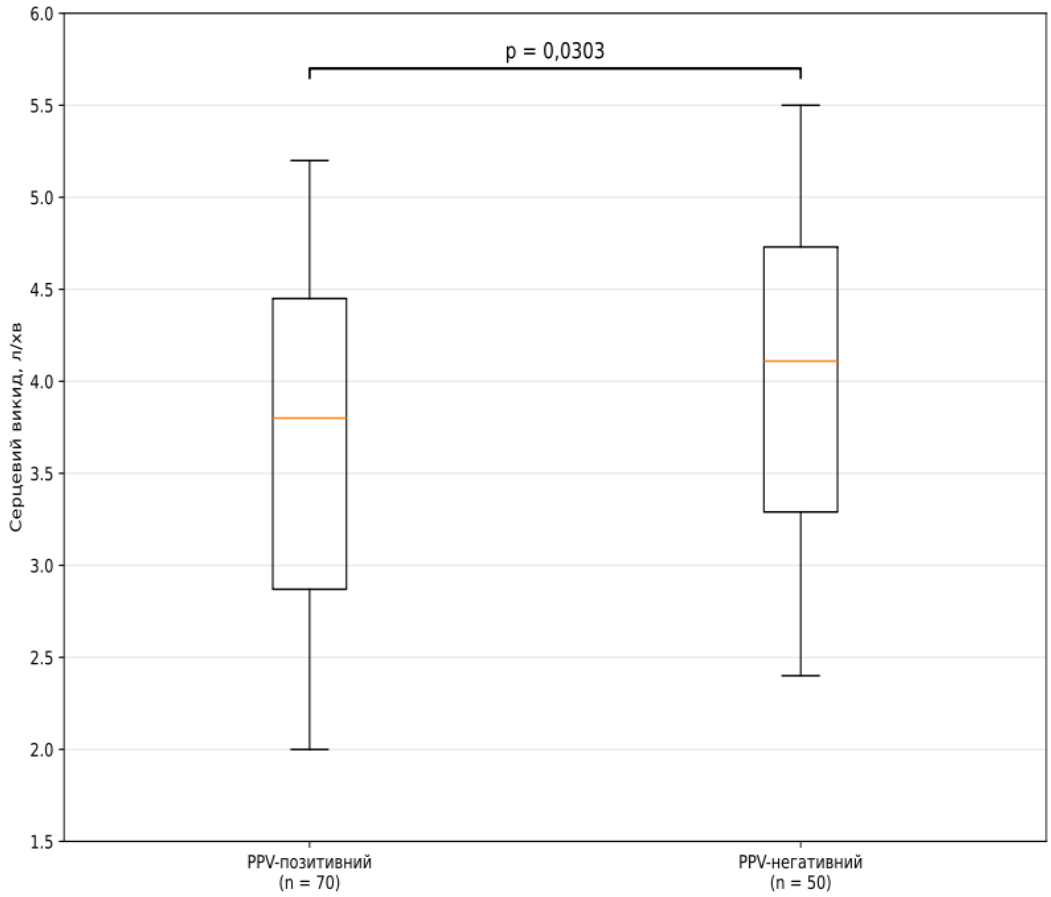


Рисунок 3.2. *Серцевий викид у пацієнтів із PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем.*

Діаграма розмаху відображає медіану, міжквартильний розмах та розподіл значень. У пацієнтів із PPV-негативним профілем серцевий викид був статистично значуще вищим порівняно з PPV-позитивною групою, що може свідчити про

відмінності поточного функціонального стану кровообігу, однак саме по собі не дозволяє прогнозувати чутливість до інфузії.

Це спостереження можна інтерпретувати з позицій функціональної гемодинаміки. Вищий серцевий викид у пацієнтів із PPV-негативним профілем може свідчити, що частина цих хворих могла перебувати на більш плоскій ділянці кривої Франка–Старлінга, де подальше збільшення переднавантаження не супроводжується значущим приростом насосної функції серця. Іншим можливим поясненням є гіпердинамічний тип кровообігу при септичному шоці, за якого серцевий викид може бути відносно збереженим або підвищеним, тоді як тканинна гіпоперфузія зберігається через вазоплегію, порушення мікроциркуляції та патологічний розподіл кровотоку.

Разом із тим цей результат слід інтерпретувати обережно. Серцевий викид відображає поточний стан насосної функції серця, але сам по собі не є функціональним тестом чутливості до інфузії. Він не визначає, чи зміниться цей показник у відповідь на додаткове збільшення переднавантаження. Тому серцевий викид може бути корисним компонентом комплексної гемодинамічної оцінки, але не замінює динамічні методи прогнозування чутливості до інфузії.

3.8. Статичні показники переднавантаження

Для оцінки статичних показників переднавантаження аналізували ЦВТ та абсолютний діаметр НПВ. Ці показники традиційно використовуються в клінічній практиці як орієнтири волемічного статусу, однак їхня здатність прогнозувати чутливість до інфузії залишається обмеженою.

Центральний венозний тиск не відрізнявся між групами. У пацієнтів із PPV-позитивним гемодинамічним профілем медіана ЦВТ становила 10 [8; 13] мм рт. ст., у пацієнтів із PPV-негативним профілем — 10 [7; 15] мм рт. ст., $p = 0{,}6444$.

Абсолютний діаметр НПВ також був зіставним у двох групах. У PPV-позитивній групі він становив 20,60 [17,60; 23,38] мм, у PPV-негативній групі — 20,05 [16,12; 25,70] мм, $p = 0{,}9364$.

Відсутність статистично значущих відмінностей за ЦВТ та діаметром НПВ підтверджує обмежену інформативність статичних показників переднавантаження

для ідентифікації пацієнтів із PPV-позитивним гемодинамічним профілем. У пацієнтів із септичним шоком ці параметри можуть змінюватися під впливом багатьох чинників: вазопресорної підтримки, венозного тонусу, ШВЛ, внутрішньогрудного тиску, функції правого шлуночка та ВЧТ. Тому однакові або близькі значення ЦВТ чи діаметра НПВ можуть відповідати різному положенню пацієнта на кривій переднавантаження–серцевий викид.

Відповідно, у межах першого етапу дослідження статичні показники переднавантаження не дозволили надійно розмежувати пацієнтів із PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем.

3.9. Динамічні гемодинамічні індекси

На відміну від рутинних макрогемодинамічних, мікроциркуляторних і статичних показників, динамічні гемодинамічні індекси продемонстрували чіткі статистично значущі відмінності між групами.

Значення PPV, яке використовувалося як класифікаційний критерій для розподілу пацієнтів, очікувано було вищим у групі з PPV-позитивним гемодинамічним профілем. У цій групі медіана PPV становила 14,45 [12,90; 15,40] %, тоді як у групі з PPV-негативним профілем — 9,65 [8,43; 10,88] %, $p < 0,001$.

Оскільки PPV безпосередньо застосовувався для формування груп, цю міжгрупову відмінність не слід інтерпретувати як незалежний результат порівняння. Значення PPV наведено описово для демонстрації операційного розподілу пацієнтів відповідно до заздалегідь визначеного порогового значення.

Поряд із цим неінвазивні ультразвукові динамічні індекси також були статистично значуще вищими у пацієнтів із PPV-позитивним профілем. Респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії становили 14,70 [12,25; 17,82] % у PPV-позитивній групі та 9,60 [7,20; 11,50] % у PPV-негативній групі, $p < 0,001$.

Аналогічну закономірність виявлено для респіраторних варіацій інтегралу швидкість–час кровотоку у загальній сонній артерії. Значення ΔCVTI становило 15,40 [13,33; 17,85] % у групі з PPV-позитивним профілем та 9,55 [8,43; 11,28] % у групі з PPV-негативним профілем, $p < 0,001$.

Порівняння серцевого викиду, статичних показників переднавантаження та динамічних гемодинамічних індексів між групами представлено в **таблиці 3.7**.

Таблиця 3.7. Серцевий викид, статичні показники переднавантаження та динамічні гемодинамічні індекси у пацієнтів із різним PPV-профілем

Показник	PPV-позитивний профіль, n = 70	PPV-негативний профіль, n = 50	p
Серцевий викид, л/хв	3,80 [2,87; 4,45]	4,11 [3,29; 4,73]	0,0303
ЦВТ, мм рт. ст.	10 [8; 13]	10 [7; 15]	0,6444
Діаметр НПВ, мм	20,60 [17,60; 23,38]	20,05 [16,12; 25,70]	0,9364
PPV, %	14,45 [12,90; 15,40]	9,65 [8,43; 10,88]	< 0,001
ΔCPSV, %	14,70 [12,25; 17,82]	9,60 [7,20; 11,50]	< 0,001
ΔCVTI, %	15,40 [13,33; 17,85]	9,55 [8,43; 11,28]	< 0,001

Примітка. *Дані подано як Me [Q1; Q3]. ЦВТ — центральний венозний тиск; НПВ — нижня порожниста вена; PPV — варіабельність пульсового тиску; ΔCPSV — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії; ΔCVTI — респіраторні варіації інтегралу швидкість–час кровотоку у загальній сонній артерії. Значення PPV наведено описово, оскільки цей показник використовували для класифікації пацієнтів.*

Як видно з **таблиці 3.7**, статичні показники переднавантаження — ЦВТ та абсолютний діаметр НПВ — не відрізнялися між групами. Натомість динамічні індекси ΔCPSV та ΔCVTI були статистично значуще вищими у пацієнтів із PPV-позитивним профілем. Це свідчить, що ультразвукові динамічні індекси кровотоку у загальній сонній артерії змінювалися узгоджено з інвазивним динамічним показником PPV і потенційно відображали той самий фізіологічний феномен — респіраторно-зумовлену варіабельність серцевого викиду в умовах залежності від переднавантаження.

Як випливає з наведеного, результати першого етапу свідчать, що динамічні гемодинамічні показники, на відміну від традиційних статичних і загальноклінічних параметрів, були пов’язані з PPV-позитивним гемодинамічним профілем і відображали функціональні відмінності між групами.

3.10. Вплив супутньої патології на ймовірність PPV-позитивного гемодинамічного профілю

Наступним кроком аналізу була оцінка структури супутньої патології у пацієнтів із PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем. Це питання має практичне значення, оскільки пацієнти із септичним шоком часто мають значний коморбідний фон, який потенційно може впливати на серцево-судинний резерв, судинний тонус, насосну функцію міокарда та переносимість інфузійної терапії.

Частоту окремих супутніх захворювань порівнювали між групами для оцінки того, чи відрізнявся коморбідний фон пацієнтів залежно від базового PPV-профілю після стандартизованої початкової ресусцитації. Результати наведено в **таблиці 3.8** та на **рисунку 3.3**.

Таблиця 3.8. Структура супутньої патології залежно від PPV-профілю

Супутнє захворювання	PPV-позитивний профіль, n = 70	PPV-негативний профіль, n = 50	p
Гіпертонічна хвороба	43 (61,4)	34 (68,0)	0,4592
Ішемічна хвороба серця	45 (64,3)	32 (64,0)	0,9743
Надлишкова маса тіла / ожиріння (ІМТ ≥ 25 кг/м²)	24 (34,3)	22 (44,0)	0,2806
Анемія	21 (30,0)	11 (22,0)	0,3286
Цукровий діабет	16 (22,9)	15 (30,0)	0,3782
ХОЗЛ	13 (18,6)	17 (34,0)	0,0543
Хронічна хвороба нирок	10 (14,3)	10 (20,0)	0,4076
Онкологічна патологія	9 (12,9)	8 (16,0)	0,6264
Цироз печінки	8 (11,4)	6 (12,0)	0,9234
Наслідки ГПМК	2 (2,9)	6 (12,0)	0,0659
Інфаркт міокарда в анамнезі	5 (7,1)	2 (4,0)	0,6979

Примітка. *Дані подано як n (%). PPV — варіабельність пульсового тиску; ІМТ — індекс маси тіла; ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу. p розраховано за критерієм χ^2 Пірсона або точним критерієм Фішера залежно від очікуваних частот у клітинках таблиці. Надлишкова маса тіла / ожиріння — ІМТ ≥ 25 кг/м² на момент включення.*

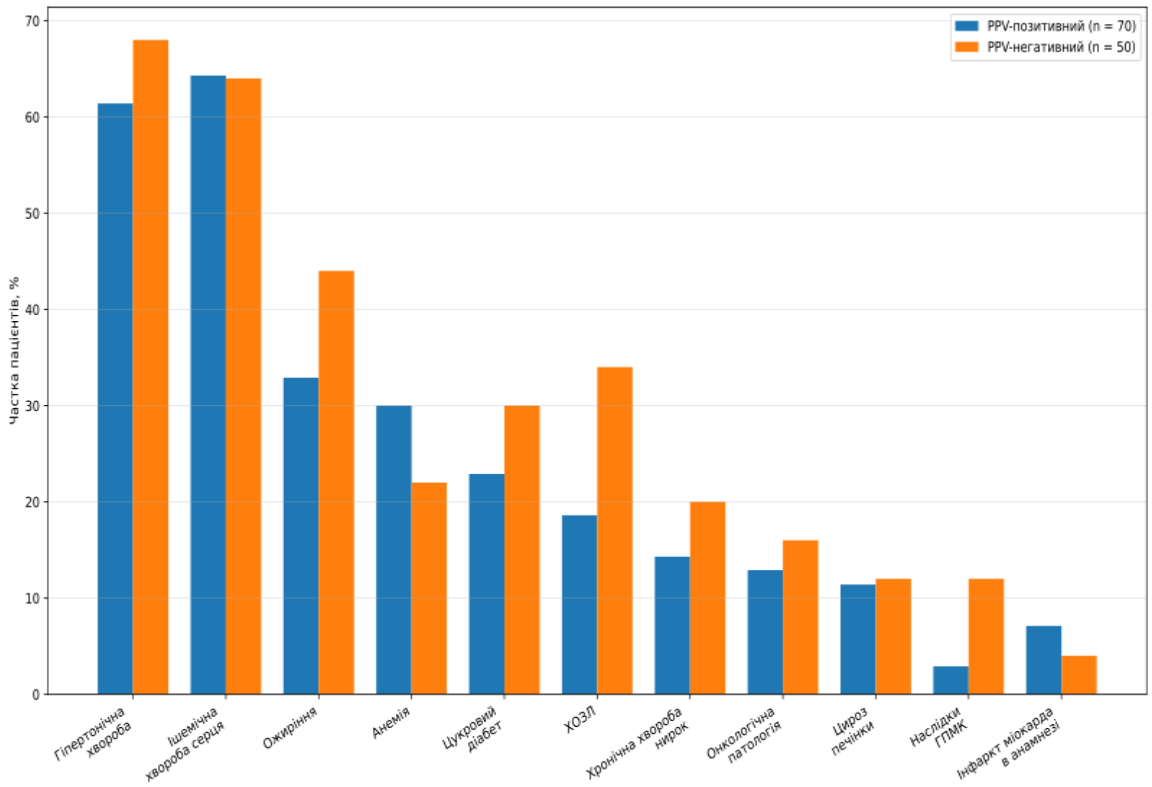


Рисунок 3.3. *Структура супутньої патології залежно від PPV-профілю.*

На рисунку представлено частоту окремих супутніх захворювань у пацієнтів із PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем. Значення подано як частку пацієнтів у відповідній групі. Структура супутньої патології не демонструвала статистично значущих міжгрупових відмінностей, які могли б самостійно пояснити належність пацієнтів до PPV-позитивного або PPV-негативного гемодинамічного профілю.

Для додаткової оцінки того, чи була наявність окремих супутніх захворювань пов’язана з імовірністю PPV-позитивного гемодинамічного профілю, було проведено серію окремих скоригованих логістичних регресійних моделей. Залежною змінною була наявність PPV-позитивного гемодинамічного профілю, визначеного як PPV $\geq$ 12 %. Для кожного супутнього захворювання будували окрему модель із поправкою на вік, стать та бал SOFA у точці T0. Результати регресійного аналізу наведено в **таблиці 3.9** та на **рисунку 3.4**.

Таблиця 3.9. Скориговані асоціації між супутніми захворюваннями та ймовірністю PPV-позитивного гемодинамічного профілю

Змінна	Скориговане відношення шансів, aOR [95 % ДІ]	p
Гіпертонічна хвороба	0,98 [0,32; 2,99]	0,9670
Ішемічна хвороба серця	2,36 [0,69; 8,07]	0,1694
Надлишкова маса тіла / ожиріння (ІМТ ≥ 25 кг/м²)	0,62 [0,27; 1,42]	0,2589
Анемія	1,45 [0,61; 3,44]	0,3997
Цукровий діабет	0,71 [0,30; 1,67]	0,4341
ХОЗЛ	0,56 [0,22; 1,47]	0,2405
Хронічна хвороба нирок	0,81 [0,29; 2,29]	0,6926
Онкологічна патологія	0,88 [0,30; 2,58]	0,8166
Цироз печінки	0,79 [0,23; 2,74]	0,7160
Наслідки ГПМК	0,23 [0,04; 1,22]	0,0836
Інфаркт міокарда в анамнезі	2,17 [0,38; 12,44]	0,3832

Примітка. *aOR — скориговане відношення шансів; 95 % ДІ — 95 % довірчий інтервал; ІМТ — індекс маси тіла; ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу. У кожній моделі виконували поправку на вік, стать та бал SOFA у точці T0. Надлишкова маса тіла / ожиріння — ІМТ ≥ 25 кг/м² на момент включення.*

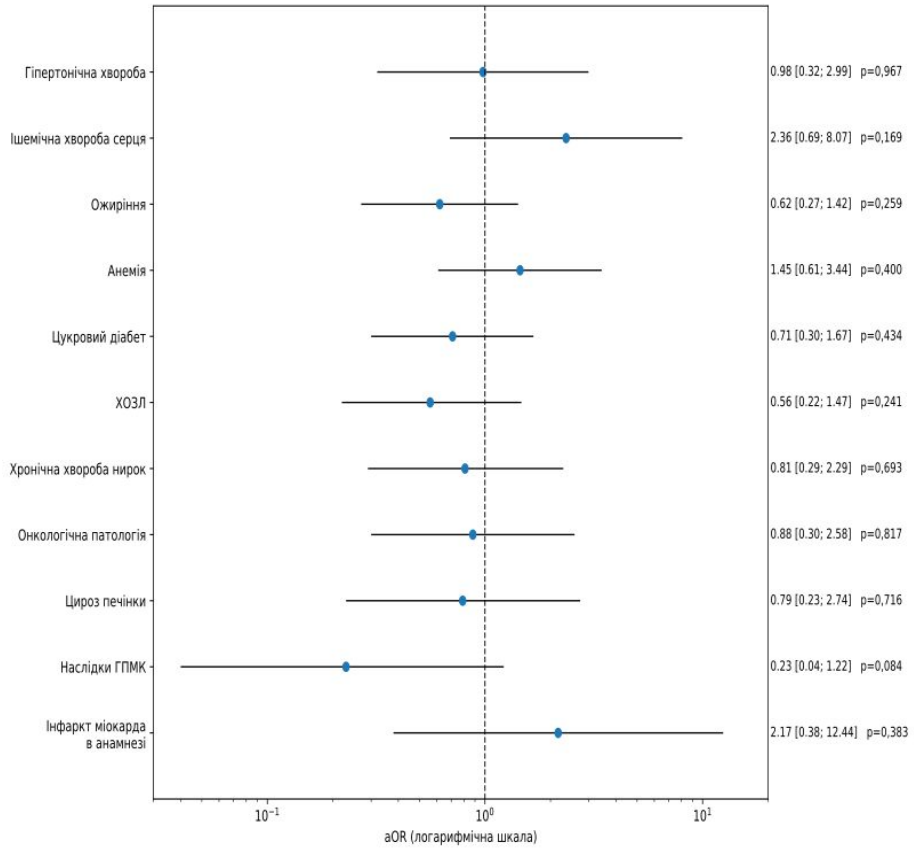


Рисунок 3.4. *Скориговані асоціації між супутніми захворюваннями та ймовірністю PPV-позитивного гемодинамічного профілю.*

На рисунку наведено скориговані відношення шансів (aOR) з 95 % довірчими інтервалами для окремих супутніх захворювань. Вертикальна пунктирна лінія відповідає відсутності асоціації (aOR = 1,0). Жодна з досліджуваних супутніх патологій не продемонструвала статистично значущої асоціації з імовірністю PPV-позитивного гемодинамічного профілю після поправки на вік, стать і SOFA T0.

З огляду на множинність проведених порівнянь додатково виконано аналіз чутливості з корекцією рівня статистичної значущості за методом Benjamini–Hochberg для контролю частки хибних відкриттів. Після FDR-корекції жодна з асоціацій між окремими супутніми захворюваннями та PPV-позитивним гемодинамічним профілем не досягала статистичної значущості, що підтверджувало дослідницький характер виявлених тенденцій.

За результатами окремих скоригованих моделей жодне із досліджуваних супутніх захворювань не мало статистично значущої асоціації з імовірністю PPV-позитивного гемодинамічного профілю після поправки на вік, стать і SOFA T0. Найбільша за величиною, але статистично незначуща асоціація спостерігалася для ішемічної хвороби серця: aOR становило 2,36 [0,69; 8,07], p = 0,169. Для анемії aOR становило 1,45 [0,61; 3,44], p = 0,400.

Інші супутні захворювання також не продемонстрували статистично значущого зв’язку з PPV-позитивним профілем. Зокрема, для гіпертонічної хвороби aOR становило 0,98 [0,32; 2,99], p = 0,967; для ХОЗЛ — 0,56 [0,22; 1,47], p = 0,241; для цирозу печінки — 0,79 [0,23; 2,74], p = 0,716; для хронічної хвороби нирок — 0,81 [0,29; 2,29], p = 0,693; для онкологічної патології — 0,88 [0,30; 2,58], p = 0,817; для цукрового діабету — 0,71 [0,30; 1,67], p = 0,434; для інфаркту міокарда в анамнезі — 2,17 [0,38; 12,44], p = 0,383; для надлишкової маси тіла / ожиріння — 0,62 [0,27; 1,42], p = 0,259. Для наслідків ГПМК спостерігалася тенденція до нижчої ймовірності PPV-позитивного гемодинамічного профілю, однак асоціація не досягла статистичної значущості: aOR 0,23 [0,04; 1,22], p = 0,084. З огляду на широкий ДІ, цей результат слід розглядати як дослідницьке спостереження.

Отримані результати свідчать, що коморбідний фон не дозволяв надійно прогнозувати наявність PPV-позитивного гемодинамічного профілю після стандартизованої початкової ресусцитації. Хронічні захворювання можуть впливати на загальний ризик, перебіг критичного стану та переносимість інтенсивної терапії, однак у цьому аналізі вони не були статистично значуще пов'язані з поточною залежністю серцевого викиду від переднавантаження.

Узагальнюючи, PPV-позитивний гемодинамічний профіль слід розглядати не як нозологічно або коморбідно детерміновану характеристику, а як функціональний стан серцево-судинної системи в конкретний момент часу.

3.11. Узагальнення результатів першого етапу

Результати першого етапу дослідження продемонстрували, що пацієнти з септичним шоком після стандартизованої початкової ресусцитації є гемодинамічно неоднорідною популяцією. Попри подібну тяжкість стану, подібний рівень органної дисфункції, схожі демографічні характеристики, відсутність значущої різниці у структурі джерел інфекції, зіставні рутинні макрогемодинамічні параметри та однакову вираженість тканинної гіпоперфузії, пацієнти істотно відрізнялися за функціональними динамічними показниками.

Відсутність відмінностей за APACHE II, SOFA, віком, IMT, CAT, ЧСС, дозою норадреналіну, рівнем лактату, ЧКН, ЦВТ та діаметром НПВ свідчить, що ці показники не дозволяють надійно ідентифікувати пацієнтів із PPV-позитивним гемодинамічним профілем.

Єдиним гемодинамічним параметром, який статистично значуще відрізнявся між групами, був серцевий викид. Його вищі значення у групі з PPV-негативним профілем можуть свідчити про те, що частина таких пацієнтів могла мати відносно достатнє або надмірне наповнення внутрішньосудинного русла, за якого подальше введення рідини не забезпечує значущого приросту насосної функції серця. Однак серцевий викид не може розглядатися як самостійний критерій прогнозування чутливості до інфузії.

Натомість динамічні гемодинамічні індекси, включно з PPV, ΔCPSV та ΔCVTI, продемонстрували чіткі статистично значущі відмінності між групами. Це

свідчить, що функціональні динамічні показники, на відміну від статичних показників або загальної клінічної оцінки, були пов’язані з PPV-позитивним гемодинамічним профілем і краще відображали функціональні гемодинамічні відмінності між групами.

Регресійний аналіз не виявив статистично значущих скоригованих асоціацій між окремими супутніми захворюваннями та наявністю PPV-позитивного гемодинамічного профілю. Відповідно, потенційна залежність серцевого викиду від переднавантаження, операціоналізована через PPV-позитивний гемодинамічний профіль, не може бути надійно передбачена лише за демографічними характеристиками, коморбідним фоном, джерелом інфекції або загальною тяжкістю стану.

Результати першого етапу підтверджують принципову відмінність між оцінкою тяжкості септичного шоку та оцінкою потенційної залежності серцевого викиду від переднавантаження. Пацієнти можуть мати зіставну тяжкість клінічного стану, подібний рівень лактату, зіставну потребу у вазопресорній підтримці та однакові статичні показники переднавантаження, але при цьому принципово відрізнятися за функціональною залежністю серцевого викиду від переднавантаження.

Висновки до розділу 3

1. У загальній когорті пацієнтів із септичним шоком після стандартизованої початкової ресусцитації PPV-позитивний гемодинамічний профіль було виявлено у 70 пацієнтів, що становило 58,3 % вибірки; PPV-негативний профіль — у 50 пацієнтів, або 41,7 %. Це свідчить про суттєву гемодинамічну неоднорідність пацієнтів із септичним шоком уже на ранньому етапі лікування.
2. Пацієнти з PPV-позитивним та PPV-негативним гемодинамічним профілем не відрізнялися за інтегральною тяжкістю стану: показники APACHE II та SOFA були зіставними в обох групах. Таким чином, наявність PPV-позитивного профілю не визначалася загальною тяжкістю критичного стану або вираженістю органної дисфункції.

3. Демографічні характеристики (вік, стать, ІМТ) не мали статистично значущих відмінностей між групами і не дозволяли надійно розмежувати пацієнтів за PPV-профілем.
4. Структура первинного джерела інфекції статистично значуще не відрізнялася між групами. Загалом, локалізація інфекційного осередку не дозволяла прогнозувати наявність або відсутність потенційної залежності серцевого викиду від переднавантаження після стандартизованої початкової ресусцитації.
5. Рутинні макрогемодинамічні показники — САТ, ЧСС і доза норадреналіну — не мали статистично значущих відмінностей між групами, що свідчить про їхню обмежену здатність прогнозувати функціональний гемодинамічний профіль пацієнта.
6. Показники тканинної перфузії та мікроциркуляції, зокрема рівень лактату артеріальної крові та ЧКН, були подібними у пацієнтів із PPV-позитивним і PPV-негативним профілем. Це підтверджує, що наявність гіпоперфузії не дозволяє автоматично припускати потенційну залежність серцевого викиду від переднавантаження.
7. Центральний венозний тиск та абсолютний діаметр НПВ не відрізнялися між групами, що підтверджує обмежену інформативність статичних показників переднавантаження для прогнозування PPV-позитивного гемодинамічного профілю у пацієнтів із септичним шоком.
8. Серцевий викид був статистично значуще вищим у пацієнтів із PPV-негативним гемодинамічним профілем, що може свідчити про відмінності поточного функціонального стану кровообігу, однак саме по собі не дозволяє прогнозувати чутливість до інфузії.
9. Динамічні гемодинамічні індекси — PPV, ΔCPSV та ΔCVTI — були статистично значуще вищими у пацієнтів із PPV-позитивним гемодинамічним профілем. Це свідчить, що функціональні динамічні показники, на відміну від статичних показників переднавантаження,

були пов’язані з PPV-позитивним гемодинамічним профілем і відображали функціональні гемодинамічні відмінності між групами.

10. Окремі скориговані логістичні моделі не виявили статистично значущих асоціацій між досліджуваними супутніми захворюваннями та ймовірністю PPV-позитивного гемодинамічного профілю після поправки на вік, стать і SOFA T0.
11. Отримані результати підтверджують, що PPV-позитивний гемодинамічний профіль, як маркер потенційної залежності серцевого викиду від переднавантаження, є функціональним гемодинамічним феноменом, який не може бути надійно передбачений лише на підставі демографічних характеристик, коморбідного фону, джерела інфекції, загальної тяжкості стану або рутинних статичних показників.
12. Результати першого етапу обґрунтовують необхідність застосування динамічних методів гемодинамічного моніторингу для оцінки функціонального гемодинамічного профілю та персоналізації інфузійної ресусцитації у пацієнтів із септичним шоком.

Основні наукові результати, викладені в цьому розділі, опубліковано в працях [2, 4] зі списку публікацій за темою дисертації.

РОЗДІЛ 4
ДІАГНОСТИЧНА ТОЧНІСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ДИНАМІЧНИХ ІНДЕКСІВ СОННОЇ АРТЕРІЇ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО ІНФУЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕПТИЧНИМ ШОКОМ

4.1. Загальна характеристика другого етапу дослідження

Другий етап дисертаційного дослідження був спрямований на оцінку діагностичної точності ультразвукових динамічних індексів кровотоку у загальній сонній артерії для прогнозування чутливості до інфузії у пацієнтів із септичним шоком. Об’єктом аналізу були респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії — ΔCPSV, та респіраторні варіації інтегралу швидкість–час кровотоку у загальній сонній артерії — ΔCVTI.

Детальний дизайн діагностичного етапу наведено у підрозділі 2.3.2.

Аналіз другого етапу виконано на загальній когорті дисертаційного дослідження, що включала 120 пацієнтів із септичним шоком. Детальна клініко-демографічна характеристика когорти, структура супутньої патології, джерел інфекції, а також базові клінічні, гемодинамічні, лабораторні та респіраторні показники наведені в розділі 2. У цьому розділі наведено результати, специфічні саме для діагностичного етапу: розподіл пацієнтів за результатами PLR, ROC-аналіз досліджуваних динамічних індексів, визначення оптимальних порогових значень, порівняння AUC, аналіз узгодженості, кореляційний аналіз та оцінку відтворюваності вимірювань ΔCPSV і ΔCVTI.

Референтним методом визначення чутливості до інфузії на цьому етапі був PLR із ехокардіографічною оцінкою приросту серцевого викиду. Пацієнтів класифікували як респондерів у разі збільшення серцевого викиду на 12 % або більше після виконання PLR. Пацієнтів із приростом серцевого викиду менше 12 % класифікували як нереспондерів.

Варіабельність пульсового тиску у межах другого етапу використовували як активний інвазивний компаратор, а не як референтний метод. Такий підхід дозволив оцінити діагностичну точність ультразвукових індексів ΔCPSV та ΔCVTI

відносно функціонального референтного тесту та порівняти їх із валідованим інвазивним динамічним показником.

4.2. Розподіл пацієнтів за результатами тесту пасивного підйому ніг

Після базової оцінки гемодинаміки всім пацієнтам було виконано PLR із подальшою ехокардіографічною оцінкою зміни серцевого викиду. Приріст серцевого викиду на 12 % або більше розцінювали як позитивну відповідь.

Серцевий викид під час PLR вимірювали методом трансторакальної ехокардіографії з розрахунком через інтеграл швидкість-час кровотоку у вихідному тракті лівого шлуночка (TTE-VTI; детальний опис методу — у підрозділі 2.4.2). Для мінімізації варіабельності, властивої цьому методу, початкову оцінку та оцінку після виконання PLR вимірювання VTI виконувалися тим самим оператором у єдиному часовому вікні за незмінних параметрів ШВЛ, дози вазопресорів та позиціонування контрольного допплерівського об'єму (підрозділ 2.3.2.6). Дотримання цих стандартизованих умов забезпечувало відтворюваність референтного методу на рівні, прийнятному для бінарної класифікації респондерів за порогом $\Delta CO \geq 12$ %.

За результатами PLR 78 пацієнтів, що становило 65,0 % вибірки, були класифіковані як респондери до інфузійної терапії. Негативну відповідь на PLR мали 42 пацієнти, або 35,0 %, яких класифікували як нереспондерів.

Отриманий розподіл свідчить, що приблизно дві третини пацієнтів із септичним шоком у досліджуваній когорті мали референтно визначену здатність до збільшення серцевого викиду у відповідь на транзиторне збільшення переднавантаження. При цьому у понад третини пацієнтів така відповідь була відсутня, що підкреслює необхідність попередньої функціональної оцінки перед продовженням інфузійної терапії.

4.3. Діагностична точність PPV, ΔCPSV та ΔCVTI

Основним завданням другого етапу було визначення діагностичної точності PPV, ΔCPSV та ΔCVTI для виявлення респондерів за результатами PLR.

Для кожного з досліджуваних показників було проведено ROC-аналіз із визначенням AUC, 95 % ДІ, оптимального порогового значення за індексом Юдена,

чутливості, специфічності, позитивної та негативної прогностичної цінності. Результати ROC-аналізу наведено в **таблиці 4.1**. ROC-криві для PPV, ΔCPSV, ΔCVTI та комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI представлено на **рисунку 4.1**. Статистичний підхід до ROC-аналізу описано у підрозділах 2.3.2.9 та 2.8.7.

Таблиця 4.1. Діагностична точність динамічних індексів для прогнозування чутливості до інфузії

Показник	AUC (95 % ДІ)	p	Порогове значення, %	Чутливість, %	Специфічність, %	+PV, %	−PV, %
PPV	0,943 (0,899–0,980)	< 0,001	12	85,9	92,9	95,7	78,0
ΔCPSV	0,931 (0,882–0,968)	< 0,001	11	93,6	81,0	90,1	87,2
ΔCVTI	0,900 (0,840–0,952)	< 0,001	12	82,1	85,7	91,4	72,0
ΔCPSV + ΔCVTI	0,960 (0,927–0,986)	< 0,001	—	91,0	88,1	93,4	84,1

Примітка. *AUC — площа під ROC-кривою; ДІ — довірчий інтервал; +PV — позитивна прогностична цінність; −PV — негативна прогностична цінність; PPV — варіабельність пульсового тиску; ΔCPSV — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії; ΔCVTI — респіраторні варіації інтегралу швидкість–час кровотоку у загальній сонній артерії. Порогові значення наведено з округленням до цілих відсотків; точні оптимальні значення за індексом Юдена — у таблиці 4.3.*

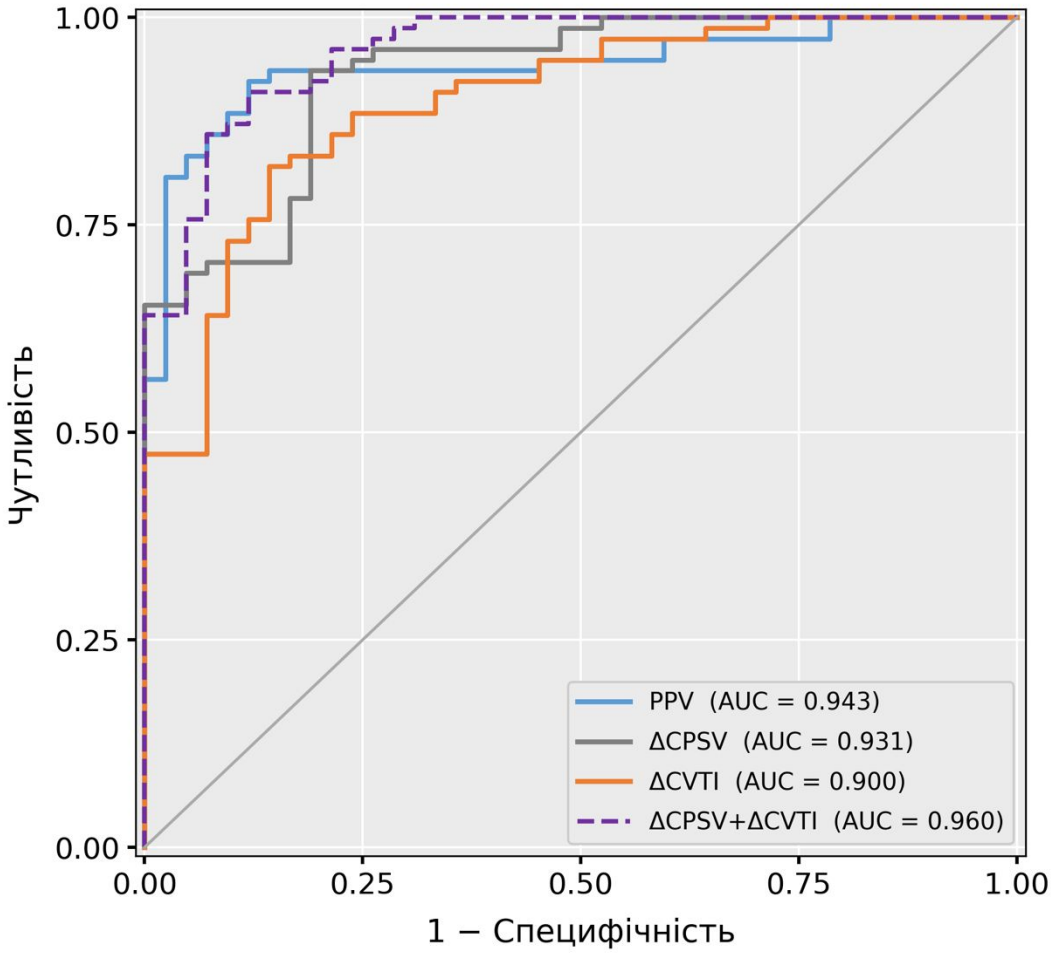


Рисунок 4.1. *ROC-криві діагностичної точності динамічних показників.*

PPV продемонстрував високу діагностичну точність для прогнозування чутливості до інфузії. Площа під ROC-кривою становила 0,943; 95 % ДІ 0,899–0,980; $p < 0,001$. Для PPV використано апріорно визначене порогове значення 12 % (оптимум за індексом Юдена — 11,5 %; таблиця 4.3). При порозі 12 % чутливість методу дорівнювала 85,9 %, специфічність — 92,9 %, позитивна прогностична цінність — 95,7 %, негативна прогностична цінність — 78,0 %.

ΔCPSV також мав високу діагностичну точність. AUC для ΔCPSV становила 0,931; 95 % ДІ 0,882–0,968; $p < 0,001$. Оптимальне порогове значення становило 11 %. При цьому чутливість ΔCPSV дорівнювала 93,6 %, специфічність — 81,0 %, позитивна прогностична цінність — 90,1 %, негативна прогностична цінність — 87,2 %.

ΔCVTI продемонстрував AUC 0,900; 95 % ДІ 0,840–0,952; $p < 0,001$. Оптимальне порогове значення становило 12 %. При цьому чутливість дорівнювала

82,1 %, специфічність — 85,7 %, позитивна прогностична цінність — 91,4 %, негативна прогностична цінність — 72,0 %.

Комбінована модель, побудована на одночасному використанні ΔCPSV та ΔCVTI, продемонструвала чисельно найвищу діагностичну точність серед усіх досліджуваних підходів; формально її перевагу над окремими індексами не перевіряли, а довірчі інтервали AUC перекривалися. AUC комбінованої моделі становила 0,960; 95 % ДІ 0,927–0,986; $p < 0,001$. Чутливість моделі становила 91,0 %, специфічність — 88,1 %, позитивна прогностична цінність — 93,4 %, негативна прогностична цінність — 84,1 %.

Для перевірки стабільності комбінованої моделі та ризику перенавчання виконано її внутрішню валідацію. Bootstrap-корекція оптимізму (1000 повторних вибірок) виявила мінімальний оптимізм (0,003) зі скоригованою на оптимізм AUC 0,957, а повторна стратифікована 10-кратна крос-валідація дала середню AUC 0,952 (SD 0,002), що практично збігається з вихідним значенням і свідчить про відсутність клінічно значущого перенавчання.

Паралельно комбінована модель у межах цього етапу розглядалася як інструмент оцінки діагностичної точності за ROC-аналізом, а не як окрема клінічна прогностична модель для індивідуального розрахунку ймовірності чутливості до інфузії.

Для оцінки діапазону діагностичної невизначеності виконано аналіз «сірої зони» за двоетапним підходом Cannesson із bootstrap-оцінкою меж. Зона невизначеності для ΔCPSV становила 10,0–13,3 % і охоплювала 26,7 % (32/120) пацієнтів, тоді як для ΔCVTI вона була ширшою — 9,1–15,5 % — і охоплювала 48,3 % (58/120) пацієнтів. Для порівняння: за даними літератури сіра зона PPV становить приблизно 9–13 % [119]. Таким чином, ΔCPSV характеризувався вужчою зоною невизначеності та меншою часткою клінічно неоднозначних результатів порівняно з ΔCVTI.

За результатами аналізу, PPV, ΔCPSV та ΔCVTI продемонстрували високу діагностичну точність для виявлення респондерів за результатами PLR, а

комбіноване використання двох каротидних ультразвукових індексів забезпечило найвище значення AUC.

4.4. Аналіз чутливості щодо порогу позитивної відповіді на тест пасивного підйому ніг

Для перевірки стійкості отриманих результатів було додатково проведено аналіз чутливості з використанням альтернативних порогових значень позитивної відповіді на PLR. Основним критерієм PLR-позитивної відповіді в дослідженні вважали приріст серцевого викиду ≥ 12 %. Додатково діагностичну точність досліджуваних індексів оцінювали при порогах приросту серцевого викиду ≥ 10 % та ≥ 15 %.

При використанні порогу ΔCO ≥ 10 % кількість респондерів становила 82 пацієнти, нереспондерів — 38 пацієнтів. У цьому варіанті аналізу всі динамічні показники зберігали високу діагностичну точність: AUC для PPV становила 0,957, для ΔCPSV — 0,944, для ΔCVTI — 0,911, а для комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI — 0,971.

При основному порозі ΔCO ≥ 12 % респондерами були 78 пацієнтів, нереспондерами — 42 пацієнти. Діагностична точність залишалася високою: AUC для PPV становила 0,943, для ΔCPSV — 0,931, для ΔCVTI — 0,900, а для комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI — 0,960.

При застосуванні більш консервативного порогу ΔCO ≥ 15 % кількість респондерів зменшувалася до 50 пацієнтів, тоді як кількість нереспондерів становила 70 пацієнтів. Попри це, діагностична точність досліджуваних показників залишалася високою: AUC для PPV становила 0,939, для ΔCPSV — 0,930, для ΔCVTI — 0,894, а для комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI — 0,949 (**таблиця 4.2** та **рисунок 4.2**).

Таблиця 4.2. Аналіз чутливості діагностичної точності при зміні порогу позитивної відповіді на PLR-тест

Поріг PLR	Розподіл пацієнтів		AUC досліджуваних показників			
ΔCO	Респондери, n (%)	Нереспон-дери, n (%)	PPV	ΔCPSV	ΔCVTI	ΔCPSV + ΔCVTI

Поріг PLR	Розподіл пацієнтів		AUC досліджуваних показників			
≥ 10 %	82 (68,3)	38 (31,7)	0,957	0,944	0,911	0,971
≥ 12 %	78 (65,0)	42 (35,0)	0,943	0,931	0,900	0,960
≥ 15 %	50 (41,7)	70 (58,3)	0,939	0,930	0,894	0,949

Примітка. *Основним порогом позитивної відповіді на PLR-тест вважали приріст серцевого викиду ≥ 12 %. Пороги ≥ 10 % та ≥ 15 % використано для аналізу чутливості. AUC — площа під ROC-кривою; PLR — тест пасивного підйому ніг; PPV — варіабельність пульсового тиску; ΔCPSV — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії; ΔCVTI — респіраторні варіації інтегралу швидкість–час кровотоку у загальній сонній артерії.*

Результати аналізу чутливості діагностичної точності досліджуваних показників за альтернативними порогами PLR-відповіді (≥ 10 %, ≥ 12 %, ≥ 15 %) представлено на **рисунку 4.2**.

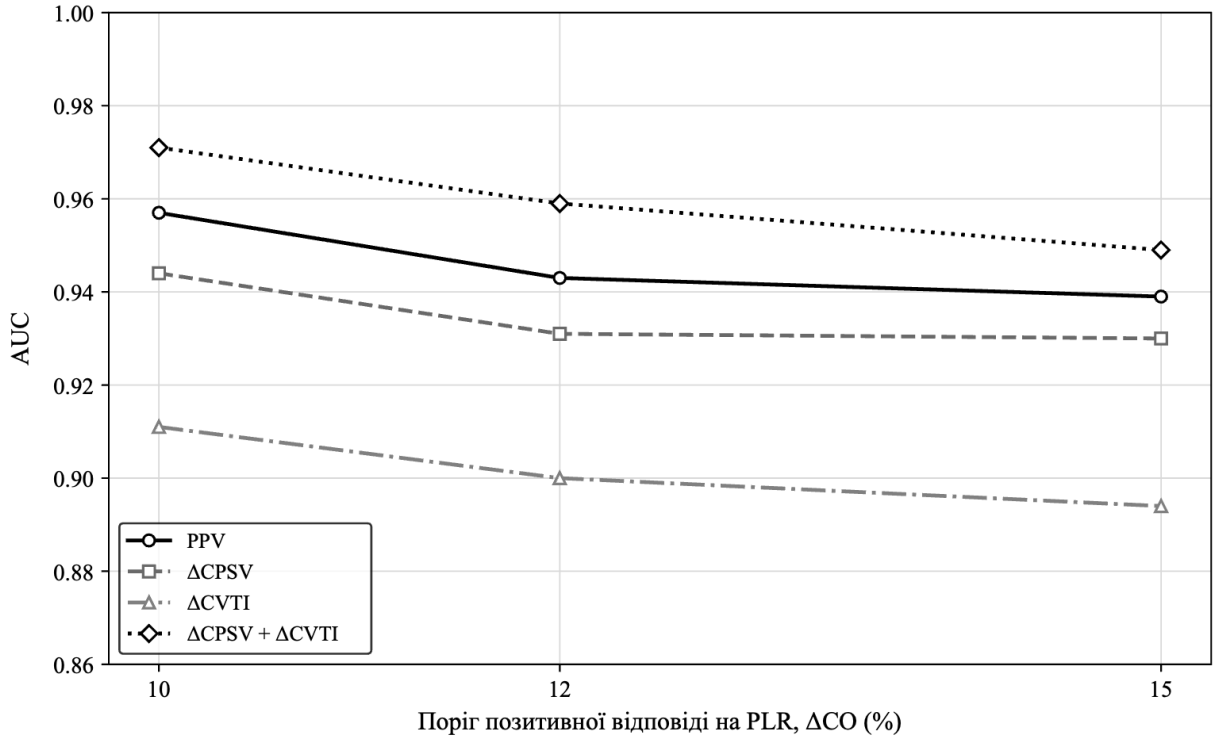


Рисунок 4.2. *Аналіз чутливості діагностичної точності PPV, ΔCPSV, ΔCVTI та комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI при зміні порогу позитивної відповіді на тест пасивного підйому ніг.*

На графіку представлено значення площі під ROC-кривою (AUC) для кожного динамічного показника при трьох альтернативних критеріях PLR-позитивної відповіді: прирості серцевого викиду ≥ 10 %, ≥ 12 % та ≥ 15 %. Збереження високих значень AUC при всіх порогах свідчить про стійкість діагностичної точності досліджуваних індексів до вибору операціонального критерію респондера.

Скорочення: *PLR — passive leg raising test (тест пасивного підйому ніг); ΔCO — приріст серцевого викиду; AUC — area under the curve (площа під ROC-кривою); PPV — pulse pressure variation (варіабельність пульсового тиску); ΔCPSV — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії; ΔCVTI — респіраторні варіації інтегралу швидкість–час кровотоку у загальній сонній артерії.*

Окремо було проаналізовано вплив зміни референтного порогу PLR-відповіді на оптимальні порогові значення (за критерієм максимуму індексу Юдена) досліджуваних динамічних показників, а також на відповідні значення чутливості і специфічності. Результати наведено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3. Оптимальні порогові значення PPV, ΔCPSV та ΔCVTI (за критерієм максимуму індексу Юдена) при альтернативних порогах позитивної відповіді на тест пасивного підйому ніг

Поріг PLR-відповіді	Показник	Оптимальний поріг, %	Чутливість, %	Специфічність, %
≥ 10 %	PPV	11,5	91,5	94,7
≥ 10 %	ΔCPSV	11,0	92,7	86,8
≥ 10 %	ΔCVTI	12,2	80,5	89,5
≥ 12 %	PPV	11,5	92,3	88,1
≥ 12 %	ΔCPSV	11,0	93,6	81,0
≥ 12 %	ΔCVTI	12,2	82,1	85,7
≥ 15 %	PPV	12,9	88,0	85,7
≥ 15 %	ΔCPSV	13,4	86,0	88,6
≥ 15 %	ΔCVTI	15,5	68,0	95,7

Примітка. *Наведено оптимальні порогові значення кожного показника та відповідні значення чутливості і специфічності, обчислені за критерієм максимуму індексу Юдена (J = чутливість + специфічність − 1) окремо для*

кожного референтного порогу PLR-відповіді. PLR — тест пасивного підйому ніг; PPV — варіабельність пульсового тиску; ΔCPSV — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії; ΔCVTI — респіраторні варіації інтегралу швидкість–час кровотоку у загальній сонній артерії.

Результати аналізу оптимальних порогових значень вказують на дві важливі закономірності. По-перше, при основному (≥ 12 %) та м'якшому (≥ 10 %) референтних порогах PLR-відповіді оптимальні порогові значення для PPV (11,5 %), ΔCPSV (11,0 %) та ΔCVTI (12,2 %) практично не змінювалися, що свідчить про їх клінічну стійкість у фізіологічно релевантному діапазоні. По-друге, при більш суворому референтному порозі (ΔCO ≥ 15 %) оптимальні порогові значення усіх трьох показників закономірно зміщувалися у бік вищих значень (PPV — 12,9 %; ΔCPSV — 13,4 %; ΔCVTI — 15,5 %), що відображає необхідність більш вираженої функціональної відповіді на інфузійне навантаження для класифікації пацієнта як респондера. Виявлена внутрішня узгодженість оптимальних порогів зі змінами референтного критерію є додатковим аргументом на користь стійкості діагностичної точності досліджуваних динамічних показників.

Аналіз показав, що зміна операціонального порогу позитивної відповіді на PLR-тест (альтернативні пороги ≥ 10 % та ≥ 15 % порівняно з основним ≥ 12 %) не змінювала загальної структури результатів. PPV, ΔCPSV і ΔCVTI демонстрували стабільно високу діагностичну точність при всіх трьох варіантах класифікації респондерів, а комбінована модель ΔCPSV + ΔCVTI зберігала найвищі значення AUC. Це підтверджує стійкість основних висновків етапу 2 щодо діагностичної цінності ультразвукових каротидних індексів для прогнозування чутливості до інфузії.

4.5. Порівняння діагностичної точності методів за тестом DeLong

Для статистичного порівняння діагностичної точності PPV, ΔCPSV та ΔCVTI було використано тест DeLong. Основною метою цього аналізу було встановити, чи відрізняються між собою площі під ROC-кривими досліджуваних методів.

Порівняння PPV та ΔCPSV не виявило статистично значущої різниці між AUC. Різниця AUC становила 0,013; 95 % ДІ від −0,041 до 0,067; p = 0,640.

Порівняння PPV та ΔCVTI також не показало статистично значущої різниці. Різниця AUC становила 0,043; 95 % ДІ від −0,019 до 0,106; p = 0,174.

Між ΔCPSV та ΔCVTI також не було виявлено статистично значущої різниці за діагностичною точністю. Різниця AUC становила 0,031; 95 % ДІ від −0,033 до 0,094; p = 0,341.

За тестом DeLong жодна з парних відмінностей AUC між PPV, ΔCPSV та ΔCVTI не досягла статистичної значущості. Це означає, що у цій вибірці відмінностей не виявлено; еквівалентності діагностичної точності та взаємозамінності методів не встановлено. Кожний індекс слід інтерпретувати за його власним пороговим значенням.

4.6. Узгодженість PPV з ультразвуковими індексами за аналізом Bland–Altman

Для оцінки узгодженості між PPV та ультразвуковими індексами сонної артерії було проведено аналіз Bland–Altman. Окремо оцінювали узгодженість між PPV і ΔCPSV, а також між PPV і ΔCVTI. Результати наведено в **таблиці 4.4** та на **рисунку 4.3**.

Таблиця 4.4. Результати аналізу Bland–Altman для оцінки узгодженості між PPV та ультразвуковими індексами

Порівняння	Систематична різниця (bias), % (95 % ДІ)	Межі узгодженості, % (LoA)
PPV vs ΔCPSV	−0,422 (−0,969 до +0,125)	−6,354 до +5,511
PPV vs ΔCVTI	−0,869 (−1,451 до −0,287)	−7,181 до +5,443

Примітка. *LoA — limits of agreement, межі узгодженості, розраховані як bias ± 1,96 × SD; PPV — варіабельність пульсового тиску; ΔCPSV — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії; ΔCVTI — респіраторні варіації інтегралу швидкість–час кровотоку у загальній сонній артерії.*

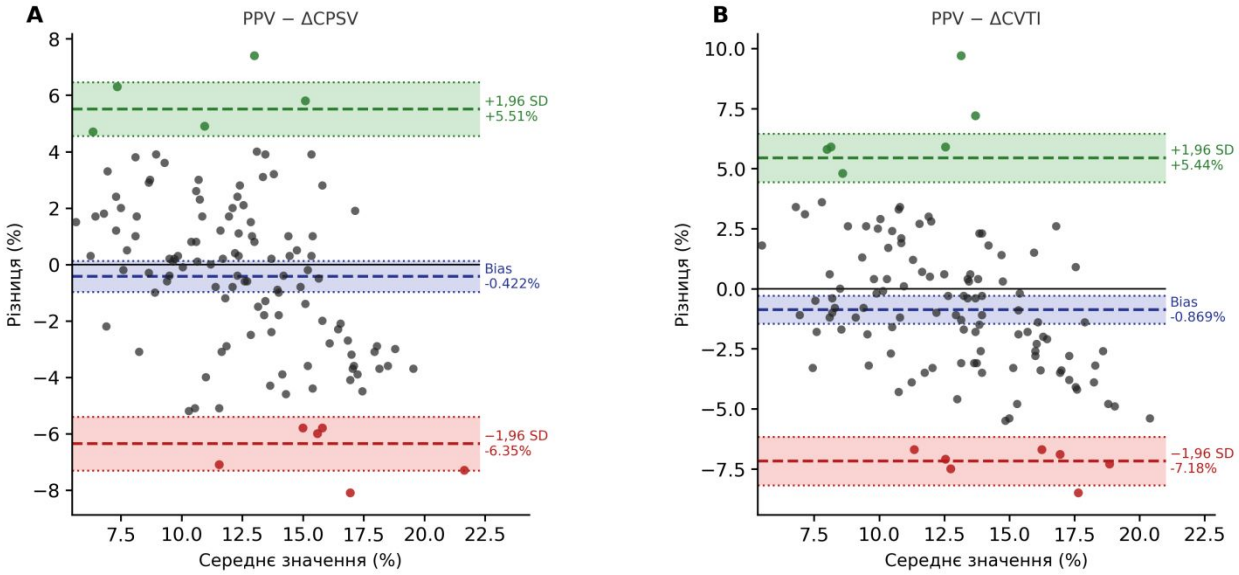


Рисунок 4.3. *Графіки Бленда–Альтмана для оцінки узгодженості між PPV та ΔCPSV (A) і між PPV та ΔCVTI (B).*

При порівнянні PPV і ΔCPSV систематична різниця становила −0,422 %; 95 % ДІ від −0,969 до +0,125 %. Межі узгодженості становили від −6,354 % до +5,511 %. Такий рівень систематичної різниці свідчив про незначне середнє зміщення між PPV та ΔCPSV.

При порівнянні PPV і ΔCVTI систематична різниця становила −0,869 %; 95 % ДІ від −1,451 до −0,287 %. Межі узгодженості становили від −7,181 % до +5,443 %. Порівняно з ΔCPSV, для ΔCVTI систематична різниця була дещо більшою, однак залишалася помірною за абсолютною величиною.

Загалом аналіз Bland–Altman показав мінімальне систематичне зміщення між PPV та ультразвуковими каротидними індексами. Водночас межі узгодженості в діапазоні приблизно ±6–7 % є широкими відносно порогового значення PPV (12 %) і свідчать, що ці методи не є взаємозамінними для числового відтворення значення PPV у конкретного пацієнта; тому ультразвукові індекси слід інтерпретувати за їхніми власними пороговими значеннями. Їхня основна практична роль полягає у функціональній класифікації пацієнтів за ймовірністю відповіді на збільшення переднавантаження.

4.7. Кореляційний зв’язок між PPV, ΔCPSV та ΔCVTI

Для оцінки взаємозв’язку між досліджуваними динамічними показниками було проведено кореляційний аналіз за Спірменом. Результати наведено в **таблиці 4.5**, а графічно представлено на **рисунку 4.4**.

Таблиця 4.5. Кореляційний зв’язок між динамічними індексами

Порівняння	r Спірмена	95 % ДІ	p
PPV ↔ ΔCPSV	0,709	0,600–0,792	< 0,001
PPV ↔ ΔCVTI	0,685	0,569–0,774	< 0,001
ΔCPSV ↔ ΔCVTI	0,707	0,597–0,791	< 0,001

Примітка. *r — коефіцієнт рангової кореляції Спірмена; 95 % ДІ — 95 % довірчий інтервал, розрахований методом z-перетворення Фішера з поправкою Bonett–Wright; p — рівень статистичної значущості.*

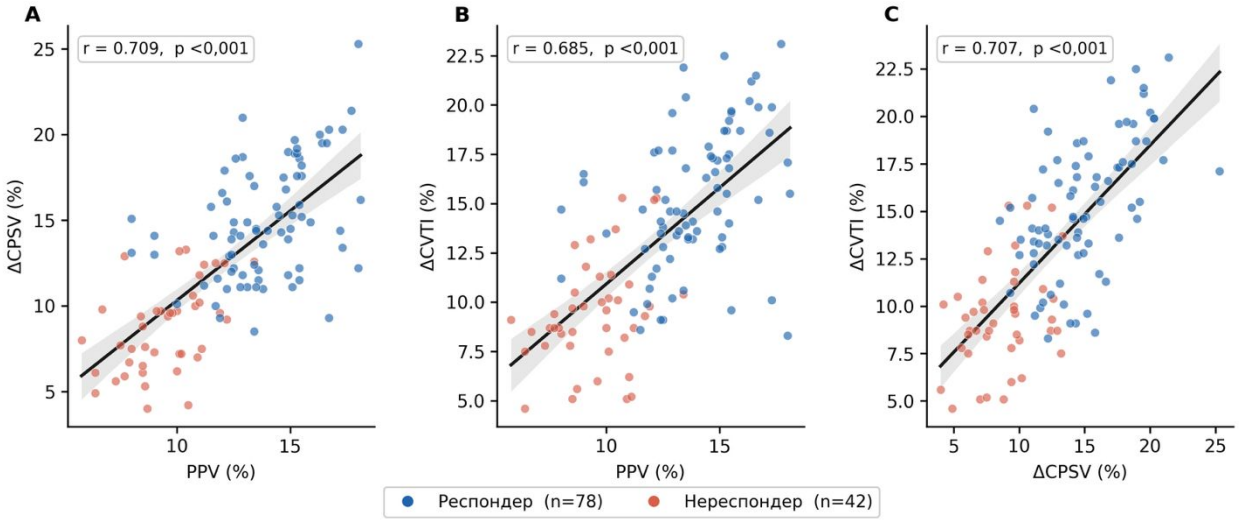


Рисунок 4.4. *Кореляційні зв’язки між динамічними показниками.*

Між PPV та ΔCPSV виявлено сильний позитивний кореляційний зв’язок: r = 0,709 (95 % ДІ 0,600–0,792); p < 0,001. Це свідчить, що зі зростанням респіраторних варіацій пульсового тиску зростали і респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії.

Між PPV та ΔCVTI виявлено помірний (на межі сильного) позитивний кореляційний зв’язок: r = 0,685 (95 % ДІ 0,569–0,774); p < 0,001. Як випливає з наведеного, респіраторні варіації інтегралу швидкість–час кровотоку у сонній артерії змінювалися узгоджено з респіраторними варіаціями пульсового тиску.

Крім того, сильний позитивний зв’язок було встановлено між двома ультразвуковими індексами — ΔCPSV та ΔCVTI: r = 0,707 (95 % ДІ 0,597–0,791); p < 0,001. Такий результат свідчить про спільну фізіологічну основу обох каротидних показників і пояснює їхню подібну діагностичну ефективність у ROC-аналізі.

Це означає, що кореляційний аналіз підтвердив тісний зв’язок між PPV, ΔCPSV та ΔCVTI як динамічними показниками, що відображають респіраторно-зумовлені коливання гемодинаміки в умовах контрольованої ШВЛ.

4.8. Відтворюваність вимірювань ΔCPSV та ΔCVTI

Окремим компонентом другого етапу було оцінювання відтворюваності саме ультразвукових каротидних індексів ΔCPSV та ΔCVTI. Аналіз проводили у репрезентативній підвибірці з 50 пацієнтів, сформованій методом стратифікованої випадкової вибірки із загальної когорти етапу 2: до підвибірки увійшли 25 респондерів та 25 нереспондерів за результатами PLR.

Оцінювали міжоператорну та внутрішньооператорну відтворюваність. Кількісну оцінку проводили за допомогою ICC та CV. Внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції розраховували у двофакторній змішаній моделі (two-way mixed model) з абсолютною угодою (absolute agreement) для одиничного вимірювання (single measures) та 95 % ДІ. Якісну інтерпретацію значень ICC проводили за критеріями: ICC < 0,50 — низька відтворюваність; 0,50–0,75 — помірна; 0,75–0,90 — добра; > 0,90 — відмінна. Результати наведено в **таблиці 4.6** та на **рисунку 4.5**.

Таблиця 4.6. Міжоператорна та внутрішньооператорна відтворюваність вимірювань ΔCPSV і ΔCVTI

Показник	Міжоператорний ICC (95 % ДІ)	CV, %	Внутрішньооператорний ICC (95 % ДІ)	CV, %
ΔCPSV	0,946 (0,906–0,969)	11,3	0,997 (0,994–0,998)	2,8
ΔCVTI	0,936 (0,889–0,963)	11,6	0,990 (0,983–0,994)	4,4

Примітка. *ICC — коефіцієнт внутрішньокласової кореляції; ДІ — довірчий інтервал; CV — коефіцієнт варіації; ΔCPSV — респіраторні варіації пікової систолічної швидкості кровотоку у загальній сонній артерії; ΔCVTI —*

респіраторні варіації інтегралу швидкість–час кровотоку у загальній сонній артерії.

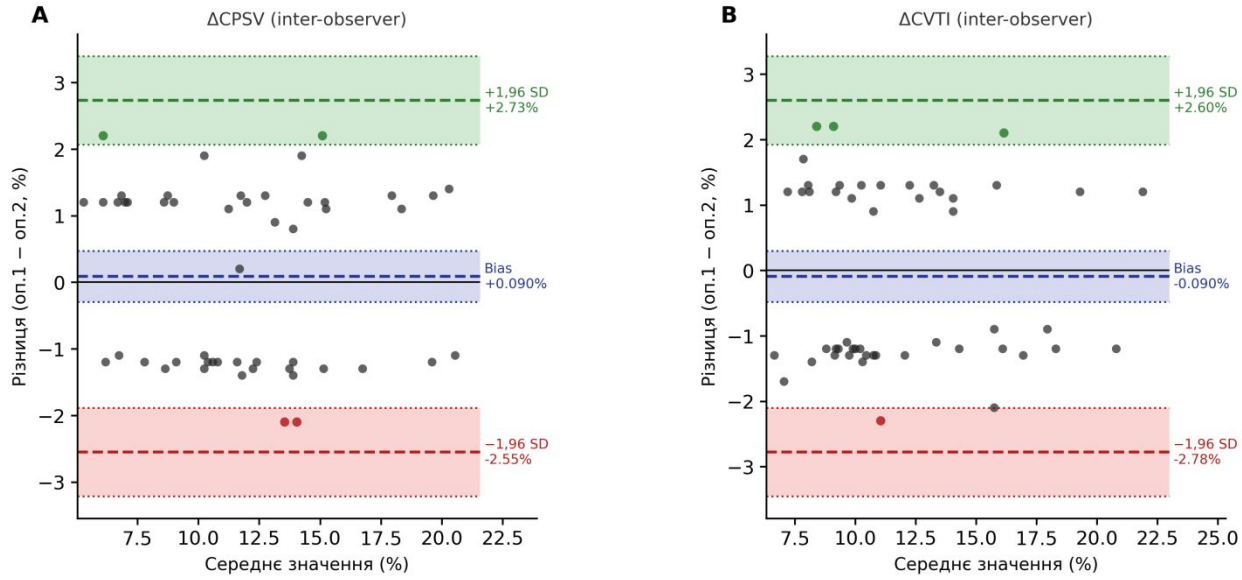


Рисунок 4.5. *Графіки Бленда–Альтмана для оцінки міжоператорної відтворюваності вимірювань ΔCPSV (A) та ΔCVTI (B).*

Для ΔCPSV міжоператорний ICC становив 0,946; 95 % ДІ 0,906–0,969. Коефіцієнт варіації становив 11,3 %. Для ΔCVTI міжоператорний ICC становив 0,936; 95 % ДІ 0,889–0,963, CV — 11,6 %. Обидва показники відповідали відмінній міжоператорній відтворюваності.

Внутрішньооператорна відтворюваність була ще вищою. Для ΔCPSV ICC становив 0,997; 95 % ДІ 0,994–0,998, CV — 2,8 %. Для ΔCVTI ICC становив 0,990; 95 % ДІ 0,983–0,994, CV — 4,4 %.

Отримані результати свідчать про високу стабільність повторних вимірювань ΔCPSV та ΔCVTI як між різними операторами, так і при повторній оцінці одним оператором. Це підтверджує технічну відтворюваність каротидного допплерівського підходу в умовах стандартизованого протоколу вимірювання.

4.9. Узагальнення результатів другого етапу

Результати другого етапу дослідження показали, що ультразвукові динамічні індекси кровотоку в загальній сонній артерії мають високу діагностичну точність для прогнозування чутливості до інфузії у пацієнтів із септичним шоком, які перебувають на контрольованій ШВЛ і отримують вазопресорну підтримку.

Аналіз «сірої зони» виявив вужчу зону діагностичної невизначеності для ΔCPSV порівняно з ΔCVTI, а внутрішня валідація комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI підтвердила стабільність оцінки діагностичної точності та відсутність суттєвого перенавчання.

За результатами референтного PLR 78 пацієнтів, або 65,0 %, були класифіковані як респондери, тоді як 42 пацієнти, або 35,0 %, були нереспондерами. Це підтверджує наявність функціональної гемодинамічної неоднорідності в межах клінічно подібної популяції пацієнтів із септичним шоком.

PPV продемонстрував високу діагностичну точність із AUC 0,943. Ультразвукові каротидні індекси також мали високі значення AUC: 0,931 для ΔCPSV та 0,900 для ΔCVTI. За результатами тесту DeLong статистично значущих відмінностей між діагностичною точністю PPV, ΔCPSV та ΔCVTI не виявлено.

Чисельно найвище значення AUC продемонструвала комбінована модель ΔCPSV + ΔCVTI (0,960). Це свідчить, що одночасне використання двох ультразвукових індексів може покращувати класифікаційну здатність порівняно з використанням кожного показника окремо. Слід наголосити, що значення AUC 0,960 для комбінованої моделі є оцінкою на навчальній вибірці (in-sample), оскільки модель побудовано і протестовано на одній і тій самій когорті (n = 120). Для перевірки стабільності цієї оцінки виконано внутрішню валідацію: bootstrap-корекція оптимізму виявила мінімальний оптимізм (0,003; скоригована AUC 0,957), а повторна стратифікована 10-кратна крос-валідація дала AUC 0,952, що практично збігається з вихідним значенням і свідчить про відсутність суттєвого перенавчання. Водночас зовнішньої валідації на незалежній когорті не проводили, тому перед клінічним впровадженням комбінованої моделі отримані оцінки мають бути підтверджені на незалежних вибірках.

Аналіз Bland–Altman засвідчив мінімальне систематичне зміщення між PPV та ультразвуковими індексами за широких меж узгодженості (близько ±6–7 %), а кореляційний аналіз підтвердив помірний–сильний позитивний зв’язок між PPV, ΔCPSV та ΔCVTI (r = 0,685–0,709). Обидва каротидні індекси також продемонстрували відмінну міжоператорну та внутрішньооператорну

відтворюваність. Короткочасна варіабельність референтного методу (ехокардіографічно визначений серцевий викид) може впливати на класифікацію пацієнтів, чиї значення ΔCO близькі до порогу PLR-відповіді; стандартизовані умови вимірювання (підрозділ 2.3.2.6) мінімізували цей вплив до рівня, прийнятного для бінарної класифікації респондерів.

Результати другого етапу обґрунтовують використання ΔCPSV та ΔCVTI як точних і відтворюваних неінвазивних інструментів динамічної гемодинамічної оцінки у пацієнтів із септичним шоком за умов, що відповідають критеріям валідності динамічних методів.

Висновки до розділу 4

1. За результатами PLR 78 пацієнтів із септичним шоком, що становило 65,0 % вибірки, були класифіковані як респондери до інфузійної терапії; 42 пацієнти, або 35,0 %, були нереспондерами.
2. PPV продемонстрував високу діагностичну точність для прогнозування чутливості до інфузії: AUC 0,943; 95 % ДІ 0,899–0,980. При апріорному порозі 12 % чутливість становила 85,9 %, специфічність — 92,9 %, позитивна прогностична цінність — 95,7 %, негативна прогностична цінність — 78,0 %.
3. ΔCPSV мав високу діагностичну точність: AUC 0,931; 95 % ДІ 0,882–0,968. Оптимальний поріг становив 11 %, чутливість — 93,6 %, специфічність — 81,0 %, позитивна прогностична цінність — 90,1 %, негативна прогностична цінність — 87,2 %.
4. ΔCVTI також мав високу діагностичну точність: AUC 0,900; 95 % ДІ 0,840–0,952. Оптимальний поріг становив 12 %, чутливість — 82,1 %, специфічність — 85,7 %, позитивна прогностична цінність — 91,4 %, негативна прогностична цінність — 72,0 %.
5. За тестом DeLong статистично значущих відмінностей AUC між PPV, ΔCPSV та ΔCVTI не виявлено. Дослідження не було тестом еквівалентності; цей результат не доводить взаємозамінності індексів.

6. Комбінована модель ΔCPSV + ΔCVTI продемонструвала чисельно найвищу діагностичну точність серед досліджуваних підходів: AUC 0,960; 95 % ДІ 0,927–0,986; чутливість 91,0 %, специфічність 88,1 %, позитивна прогностична цінність 93,4 %, негативна прогностична цінність 84,1 %.
7. Додатковий аналіз чутливості з використанням альтернативних порогів позитивної відповіді на PLR ≥ 10 % та ≥ 15 % (порівняно з основним порогом ≥ 12 %) показав, що зміна порогу не змінювала загальної структури результатів: PPV, ΔCPSV і ΔCVTI зберігали високу діагностичну точність, а комбінована модель ΔCPSV + ΔCVTI демонструвала найвищі значення AUC при всіх варіантах класифікації. Це підтверджує стійкість основних висновків другого етапу дослідження.
8. Аналіз Bland–Altman показав мінімальну систематичну різницю між PPV та ультразвуковими каротидними індексами (−0,422 % для PPV–ΔCPSV та −0,869 % для PPV–ΔCVTI) за широких меж узгодженості (близько ±6–7 %), тому ультразвукові індекси слід інтерпретувати за власними пороговими значеннями, а не як числовий замінник PPV.
9. Кореляційний аналіз підтвердив сильний позитивний зв’язок між PPV та ΔCPSV, $r = 0,709$, $p < 0,001$; помірний (на межі сильного) — між PPV та ΔCVTI, $r = 0,685$, $p < 0,001$; а також між ΔCPSV та ΔCVTI, $r = 0,707$, $p < 0,001$.
10. ΔCPSV та ΔCVTI продемонстрували відмінну міжоператорну відтворюваність: ICC 0,946 та 0,936 відповідно, а також відмінну внутрішньооператорну відтворюваність: ICC 0,997 та 0,990 відповідно.
11. ΔCPSV та ΔCVTI продемонстрували високу діагностичну точність і відтворюваність у досліджуваній когорті за контрольованої ШВЛ, регулярного ритму та стандартизованого протоколу вимірювання. Застосування отриманих порогів як самостійних критеріїв рішення

потребує зовнішньої валідації. Комбінована модель потребує незалежної перевірки перед клінічним використанням.

Основні наукові результати, викладені в цьому розділі, опубліковано в праці [3] зі списку публікацій за темою дисертації.

РОЗДІЛ 5
ПЕРСОНАЛІЗОВАНА ТА СТАНДАРТНА СТРАТЕГІЇ ІНФУЗІЙНОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ ПРИ СЕПТИЧНОМУ ШОЦІ: РЕЗУЛЬТАТИ РАНДОМІЗОВАНОГО КОНТРОЛЬОВАНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ НЕ МЕНШОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

5.1. Загальна характеристика третього етапу дослідження

Третій етап дисертаційного дослідження виконано як проспективне рандомізоване контрольоване клінічне випробування на підтвердження не меншої ефективності (non-inferiority trial). Метою етапу було порівняння клінічної ефективності та безпечності двох стратегій інфузійної ресусцитації у ранній фазі септичного шоку: персоналізованої стратегії, керованої показником варіабельності пульсового тиску (PPV), та стандартної об’єм-орієнтованої стратегії з досягненням кумулятивного об’єму 30 мл/кг ідеальної маси тіла. Детальний дизайн інтервенційного етапу, обґрунтування межі не меншої ефективності, протокол інтервенції та підхід до пошукової інтерпретації вторинних кінцевих точок наведені у підрозділах 2.3.3, 2.6, 2.8.2 та 2.8.6 матеріалів і методів.

До третього етапу дисертаційного дослідження включено 120 пацієнтів із септичним шоком, які відповідали критеріям включення та виключення (підрозділ 2.1.4) і пройшли стандартизовану початкову ресусцитацію та базову оцінку у точці T0 (підрозділ 2.6.2; рандомізація — підрозділи 2.3.3.3–2.3.3.6). Пацієнтів рандомізовано у співвідношенні 1 : 1 за допомогою комп'ютерно згенерованої послідовності із застосуванням блокової рандомізації змінного розміру (підрозділ 2.3.3.4) до групи персоналізованої стратегії, керованої PPV (n = 60), та групи стандартної об’єм-орієнтованої стратегії (n = 60). Усі рандомізовані пацієнти увійшли до ITT-популяції; втрат для ITT-аналізу та первинної кінцевої точки не зареєстровано.

Протокол інтервенційного періоду повністю виконано у 59 пацієнтів (98,3 %) групи PPV-керованої стратегії та у 58 пацієнтів (96,7 %) контрольної групи. Випадки дострокового припинення інтервенційного протоколу були поодинокими в обох групах: у групі PPV — 1 випадок (нове порушення серцевого ритму, що

унеможливлювало валідну оцінку PPV); у контрольній групі — 2 випадки (1 випадок розвитку набряку легень як ознаки непереносимості рідинного навантаження, 1 випадок — нова аритмія). Втрат для ITT-аналізу та первинної кінцевої точки не було; три пацієнти були виключені лише з PP-популяції відповідно до підрозділу 2.8.6.1. Деталізована блок-схема потоку пацієнтів через інтервенційний етап представлена на **рисунку 5.1**.

Якщо у тексті цього розділу не зазначено інше, усі довірчі інтервали (95 % ДІ) є двосторонніми; одностороннім є лише 95 % ДІ для первинної кінцевої точки в тесті не меншої ефективності (підрозділ 2.8.6.2).

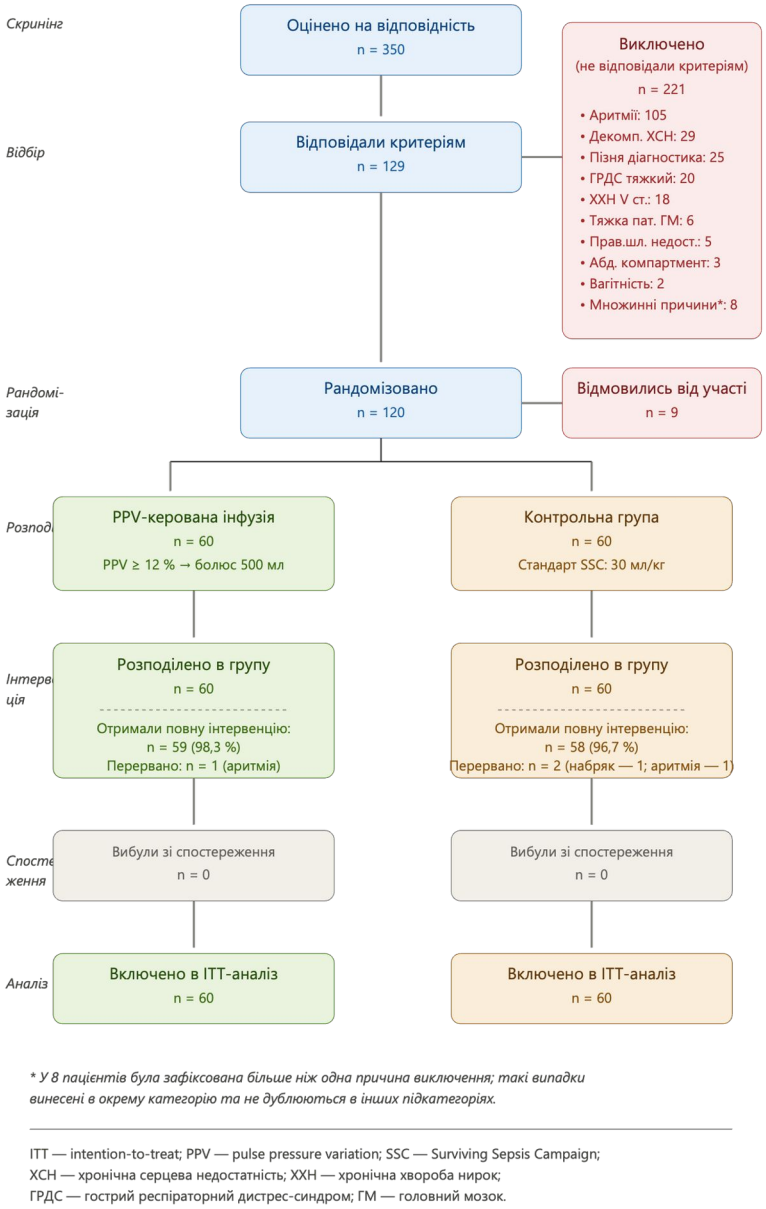


Рисунок 5.1. *Діаграма потоку учасників інтервенційного етапу дослідження.*

5.2. Базові характеристики пацієнтів двох груп

Демографічні характеристики, структура супутньої патології, розподіл за джерелом інфекції, показники тяжкості стану, базові клінічні, гемодинамічні, лабораторні та респіраторні параметри пацієнтів двох рандомізованих груп були загалом зіставними у точці T0; клінічно суттєвих вихідних дисбалансів, здатних очевидно пояснити подальші міжгрупові відмінності, не виявлено. Базові характеристики пацієнтів обох груп представлені у **таблиці 5.1**.

Медіана віку пацієнтів становила 61,5 [43,0; 71,0] року у групі PPV-керованої стратегії та 61,5 [44,5; 71,0] року у контрольній групі (p = 0,927). Чоловіча стать переважала в обох групах (61,7 % та 63,3 % відповідно; p = 1,000). Антропометричні характеристики (маса тіла, зріст, ІМТ, ідеальна маса тіла) також були зіставними між групами.

Тяжкість стану пацієнтів у точці T0 була високою та не відрізнялася між групами: середній бал за шкалою APACHE II становив 21,8 ± 4,6 у групі PPV та 21,2 ± 4,9 у контрольній групі (p = 0,524); медіана балу за шкалою SOFA — 10,0 [8,8; 11,0] та 9,0 [8,0; 11,0] балів відповідно (p = 0,298). Бал за ШКГ, оцінений у момент мінімізації або тимчасового призупинення анальгоседації (підрозділ 2.5.2.3), становив 12,0 [11,0; 13,0] балів в обох групах (p = 0,186), що зумовлено поєднанням енцефалопатії септичного ґенезу та залишкового ефекту седативної підтримки в умовах ШВЛ.

Розподіл пацієнтів за первинним джерелом інфекції не відрізнявся між групами (p = 0,815): найчастіше зустрічалися абдомінальні інфекції (36,7 % проти 30,0 %), м’яких тканин (26,7 % проти 25,0 %) та легеневі інфекції (23,3 % проти 26,7 %). У структурі коморбідності переважала кардіоваскулярна патологія: артеріальна гіпертензія (63,3 % проти 65,0 %; p = 1,000) та ішемічна хвороба серця (65,0 % проти 63,3 %; p = 1,000); статистично значущих відмінностей за жодним з аналізованих супутніх захворювань між групами не виявлено.

Базові гемодинамічні показники свідчили про виражену циркуляторну дисфункцію в обох групах. Медіана САТ становила 70 [68; 73] мм рт. ст. у групі PPV та 68 [68; 70,5] мм рт. ст. у контрольній групі (p = 0,062); ЧСС — 122,4 ± 15,4 та 123,5 ± 16,7 уд/хв відповідно (p = 0,717). Доза норадреналіну на момент рандомізації становила 0,3 [0,2; 0,3] мкг/кг/хв в обох групах (p = 0,922), що відображало значну тяжкість гемодинамічних порушень. Медіана рівня лактату артеріальної крові становила 4,8 [4,3; 5,9] ммоль/л у групі PPV та 4,5 [4,2; 5,2] ммоль/л у контрольній групі (p = 0,192). Об'єм рідини до рандомізації (стартовий болюс 10 мл/кг ідеальної маси тіла разом із розчинниками антибіотиків, норадреналіну та інших препаратів) був ідентичним в обох групах — 800,0 [700,0; 900,0] мл (p = 0,871), що підтверджувало успішну стандартизацію початкової ресусцитації (підрозділ 2.6.2).

Базове значення PPV у точці T0 становило 13,0 ± 2,9 % у групі PPV та 12,0 ± 2,8 % у контрольній групі (p = 0,067), що свідчило про збереження залежності серцевого викиду від переднавантаження у більшості пацієнтів обох груп після стандартизованої початкової ресусцитації. Параметри ШВЛ відповідали умовам легенепротективної вентиляції та критеріям валідності динамічного моніторингу (підрозділ 2.4.1.3): дихальний об'єм у межах 6,8–6,9 мл/кг ідеальної маси тіла, медіана PEEP — 10,0 [8,0; 10,0] см H_2O, медіана PaO_2/FiO_2 — близько 200 мм рт. ст. в обох групах.

До 3-ї години спостереження PPV знижувався в обох групах: до 8,2 [6,0; 10,0] % у групі PPV-керованої стратегії та до 8,9 [5,6; 12,1] % у контрольній групі. Така динаміка відображала зменшення залежності гемодинаміки від переднавантаження на тлі проведеної ранньої інфузійної ресусцитації та була узгодженою з перебігом протокольного інтервенційного періоду.

Розширені лабораторні показники (креатинін, гематокрит, тромбоцити, лейкоцити, білірубін, С-реактивний білок, прокальцитонін) також не мали статистично значущих відмінностей між групами, за винятком тенденції до вищого вихідного рівня креатиніну в групі PPV (169,5 [117,3; 277,3] проти 140,5 [95,7;

205,8] мкмоль/л; p = 0,061). Цей випадковий вихідний дисбаланс було враховано при аналізі ниркової функції у підрозділі 5.8.

Таблиця 5.1. Базові характеристики пацієнтів двох рандомізованих груп у точці T0 (n = 120)

Показник	PPV-керована (n = 60)	Контрольна (n = 60)	p-value
Демографічні характеристики			
Вік, роки	61,5 [43,0; 71,0]	61,5 [44,5; 71,0]	0,927
Чоловіча стать, n (%)	37 (61,7)	38 (63,3)	1,000
Маса тіла, кг	80,6 ± 15,4	80,7 ± 11,1	0,980
Зріст, м	1,8 [1,7; 1,8]	1,8 [1,7; 1,8]	0,784
Індекс маси тіла, кг/м²	24,3 [22,4; 30,7]	24,6 [23,0; 27,8]	0,877
Ідеальна маса тіла, кг	75,2 [61,7; 77,9]	73,0 [64,4; 77,0]	0,875
Шкали тяжкості стану			
APACHE II, бали	21,8 ± 4,6	21,2 ± 4,9	0,524
SOFA, бали	10,0 [8,8; 11,0]	9,0 [8,0; 11,0]	0,298
Шкала коми Глазго, бали	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [10,0; 13,0]	0,186
Джерело госпіталізації			
З дому, n (%)	18 (30,0)	20 (33,3)	0,333*
З відділення стаціонару, n (%)	35 (58,3)	28 (46,7)	—
Переведений у ВІТ, n (%)	7 (11,7)	12 (20,0)	—
Джерело інфекції			
Центральна нервова система (ЦНС), n (%)	3 (5,0)	6 (10,0)	0,815*
М’які тканини, n (%)	16 (26,7)	15 (25,0)	—
Черевна порожнина, n (%)	22 (36,7)	18 (30,0)	—
Легенева, n (%)	14 (23,3)	16 (26,7)	—
Урогенітальна, n (%)	5 (8,3)	5 (8,3)	—
Супутні захворювання			
Артеріальна гіпертензія, n (%)	38 (63,3)	39 (65,0)	1,000
Ішемічна хвороба серця, n (%)	39 (65,0)	38 (63,3)	1,000
Анемія, n (%)	14 (23,3)	18 (30,0)	0,536
Цукровий діабет, n (%)	18 (30,0)	13 (21,7)	0,404
Хронічна хвороба нирок (I–IV ст.), n (%)	8 (13,3)	12 (20,0)	0,462
Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), n (%)	12 (20,0)	18 (30,0)	0,292

Показник	PPV-керована (n = 60)	Контрольна (n = 60)	p-value
Надлишкова маса тіла / ожиріння (ІМТ ≥ 25 кг/м²), n (%)	21 (35,0)	25 (41,7)	0,573
Онкологічна патологія (I–III ст.), n (%)	7 (11,7)	10 (16,7)	0,601
Цироз печінки (Child-Pugh A/B), n (%)	10 (16,7)	4 (6,7)	0,153
Наслідки гострого порушення мозкового кровообігу, n (%)	2 (3,3)	6 (10,0)	0,272
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	2 (3,3)	5 (8,3)	0,439
Базові гемодинамічні показники			
Середній артеріальний тиск, мм рт. ст.	70 [68; 73]	68 [68; 70,5]	0,062
Частота серцевих скорочень, уд/хв	122,4 ± 15,4	123,5 ± 16,7	0,717
SpO_2, %	94,0 [93,8; 95,0]	94,0 [93,0; 95,0]	0,679
Температура тіла, °C	38,0 [37,6; 38,2]	37,9 [37,5; 38,4]	0,954
Час капілярного наповнення, с	3,5 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,393
Варіабельність пульсового тиску (PPV), %	13,0 ± 2,9	12,0 ± 2,8	0,067
Доза норадреналіну, мкг/кг/хв	0,3 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,3]	0,922
Серцевий викид, л/хв	4,0 [3,1; 4,6]	3,8 [3,0; 4,6]	0,347
Об’єм рідини до рандомізації (включно з розчинниками препаратів), мл	800,0 [700,0; 900,0]	800,0 [700,0; 900,0]	0,871
Базові лабораторні показники			
Лактат, ммоль/л	4,8 [4,3; 5,9]	4,5 [4,2; 5,2]	0,192
Креатинін, мкмоль/л	169,5 [117,3; 277,3]	140,5 [95,7; 205,8]	0,061
Гематокрит, %	34,6 ± 8,7	33,5 ± 7,4	0,462
Тромбоцити, $\times 10^9$/л	167,0 [108,0; 235,5]	209,5 [112,0; 327,0]	0,143
Лейкоцити, $\times 10^9$/л	12,4 ± 3,9	12,5 ± 5,0	0,917
Білірубін, мкмоль/л	17,6 [11,4; 32,4]	17,9 [11,1; 24,3]	0,560
С-реактивний білок, мг/л	152,5 [128,8; 195,0]	162,5 [123,8; 230,0]	0,935
Прокальцитонін, нг/мл	6,3 [3,8; 12,4]	6,6 [4,0; 15,2]	0,821
Параметри штучної вентиляції легень			
Дихальний об’єм, мл/кг ідеальної маси тіла	6,9 ± 0,3	6,8 [6,6; 7,0]	0,162
PEEP, см H_2O	10,0 [8,0; 10,0]	10,0 [8,0; 10,0]	0,802
FiO_2, %	60 [50; 60]	60 [50; 60]	0,359
PaO_2/FiO_2, мм рт. ст.	204,9 ± 32,9	201,7 ± 36,3	0,608

Примітки. *Кількісні змінні подано як M ± SD або Me [Q1; Q3]; категоріальні змінні — як n (%). * — p-значення для всієї категоріальної змінної в цілому, а не для*

окремих рівнів категорії. APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; PPV — pulse pressure variation; PEEP — positive end-expiratory pressure; FiO_2 — fraction of inspired oxygen; BIT — відділення інтенсивної терапії. Надлишкова маса тіла / ожиріння — IMT ≥ 25 кг/м² на момент включення.

5.3. Первинна кінцева точка: кліренс лактату ≥ 10 % на T6

Первинною кінцевою точкою інтервенційного етапу була частка пацієнтів із кліренсом лактату ≥ 10 % через 6 годин після базової оцінки T0 та рандомізації (підрозділи 2.3.3.8.1 та 2.5.1.2). Основний аналіз виконано в ITT-популяції; PP аналіз проведено як підтримувальний аналіз чутливості для перевірки стійкості результату основного ITT-аналізу (підрозділ 2.8.6.1).

Кліренсу лактату ≥ 10 % через 6 годин після рандомізації в ITT-популяції досягли 45 з 60 (75,0 %) пацієнтів групи PPV-керованої стратегії та 35 з 60 (58,3 %) пацієнтів контрольної групи. Різниця часток (PPV − контроль) становила +16,7 відсоткового пункту; нижня межа одностороннього 95 % ДІ за методом Newcombe hybrid-score становила +2,5 %, що перевищувало межу не меншої ефективності −15 %. Тест Farrington–Manning підтвердив не меншу ефективність (одностороннє $p < 0,001$). Додатково наведено двосторонній 95 % ДІ різниці часток: від −0,2 % до +32,3 %. Він включав нульове значення, тому статистичну перевагу за первинною кінцевою точкою не встановлено. При односторонньому $\alpha = 0,025$ (регуляторний стандарт ICH E9) нижня межа відповідного ДІ становила −0,2 % і також перевищувала межу −15 %. Отже, висновок про не меншу ефективність зберігався б за будь-якої межі, що лежить нижче −0,2 % (зокрема −5 % чи −10 %), і не залежить від обраного значення межі чи рівня α.

5.3.1. PP-аналіз

PP-аналіз проведено як підтримувальний аналіз чутливості для перевірки стійкості результату основного ITT-аналізу. До PP-популяції увійшли 117 пацієнтів, які повністю завершили протоколізований інтервенційний період: 59 у групі PPV-керованої стратегії та 58 у контрольній групі. З аналізу виключено трьох пацієнтів, у яких введення інфузійного болюсу або продовження протоколу

стандартної ресусцитації було достроково припинено з клінічних міркувань: один пацієнт групи PPV (аритмія, що унеможливлювала подальше використання PPV як керуючого параметра) та двоє пацієнтів контрольної групи (набряк легень — 1, нова аритмія — 1).

У PP-популяції кліренс лактату ≥ 10 % через 6 годин після рандомізації досягли 44 з 59 пацієнтів групи PPV (74,6 %) та 35 з 58 пацієнтів контрольної групи (60,3 %). Різниця часток становила +14,2 % на користь PPV-керованої стратегії. Нижня межа одностороннього 95 % ДІ для різниці часток (метод Newcombe hybrid-score) дорівнювала −0,01 %, що перевищувало заздалегідь встановлену межу не меншої ефективності −15 % і підтверджувало висновок про не меншу ефективність PPV-керованої стратегії в PP-популяції. Проте у PP-популяції нижня межа ДІ не перевищувала нульове значення, тому цей аналіз підтверджував не меншу ефективність, але не формальну статистичну перевагу персоналізованого підходу.

Порівняння результатів двох аналітичних популяцій свідчить про узгодженість висновків. Різниця часток у PP-популяції (+14,2 %) була дещо меншою, ніж у ITT-аналізі (+16,7 %), а нижня межа ДІ — близькою до нуля (−0,01 % проти +2,5 % відповідно). Ця закономірність є методологічно очікуваною: у групі PPV виключений пацієнт досяг первинної кінцевої точки, тобто його виключення знизило частку в групі PPV, тоді як обидва виключені з контрольної групи первинної точки не досягли, тому їх виключення підвищило частку в контрольній групі. У сукупності це зменшило спостережувану різницю між групами в PP-аналізі. Незважаючи на це, основний висновок про не меншу ефективність PPV-керованої стратегії зберігається в обох популяціях, а сигнал потенційної переваги персоналізованого підходу, виявлений в ITT-аналізі, у PP-популяції не досягає порогу нульової нижньої межі ДІ.

Додатковий описовий аналіз ключових вторинних показників у PP-популяції загалом відповідав даним ITT-аналізу. Кумулятивний рідинний баланс на T24 залишався значуще нижчим у групі PPV (36,6 ± 14,5 проти 60,3 ± 14,6 мл/кг ідеальної маси тіла; $p < 0,001$). Частка пацієнтів з VExUS grade ≥ 2 на T24 у PP-популяції становила 16,9 % у групі PPV проти 48,3 % у контрольній групі ($p <$

0,001). Показник B-line score (6,2 ± 4,0 проти 12,2 ± 5,4; p < 0,001) і просте порівняння шкали SOFA на T24 (6,0 [6,0; 9,0] проти 7,0 [6,0; 10,0]; p = 0,204) також узгоджувалися з ITT-результатами, включно зі збереженням незначущого результату простого порівняння SOFA (p = 0,204 у PP проти p = 0,247 у ITT).

Як наслідок, PP-аналіз підтверджує стійкість основного висновку дослідження і свідчить про відсутність суттєвого впливу дострокового припинення протоколу в трьох пацієнтів на загальні результати дослідження.

Не меншу ефективність персоналізованої стратегії, керованої PPV, відносно стандартної об’єм-орієнтованої стратегії 30 мл/кг було підтверджено за первинною кінцевою точкою в основному ITT-аналізі та в PP-аналізі чутливості. Ознаки потенційної переваги персоналізованого підходу мали чисельний характер: в ITT-популяції нижня межа одностороннього 95 % ДІ перевищувала нуль, однак двосторонній 95 % ДІ різниці часток включав нульове значення; у PP-популяції результат також був сумісним лише з не меншою ефективністю.

Аналіз чутливості первинної кінцевої точки виконано методом бінарної логістичної регресії з коваріатами «вік», «стать», «бал SOFA на T0», «джерело інфекції», «об’єм передрандомізаційної інфузії» та «базовий рівень лактату на T0» (підрозділ 2.8.6.3). Скориговане відношення шансів досягнення кліренсу лактату ≥ 10 % для групи PPV-керованої стратегії порівняно з контрольною групою становило 2,82 (95 % ДІ 1,18–6,72; p = 0,019), що підтверджувало стійкість ефекту інтервенції після врахування потенційних коваріат. Множинної імпутації не застосовували у зв’язку з відсутністю пропущених значень для первинної кінцевої точки.

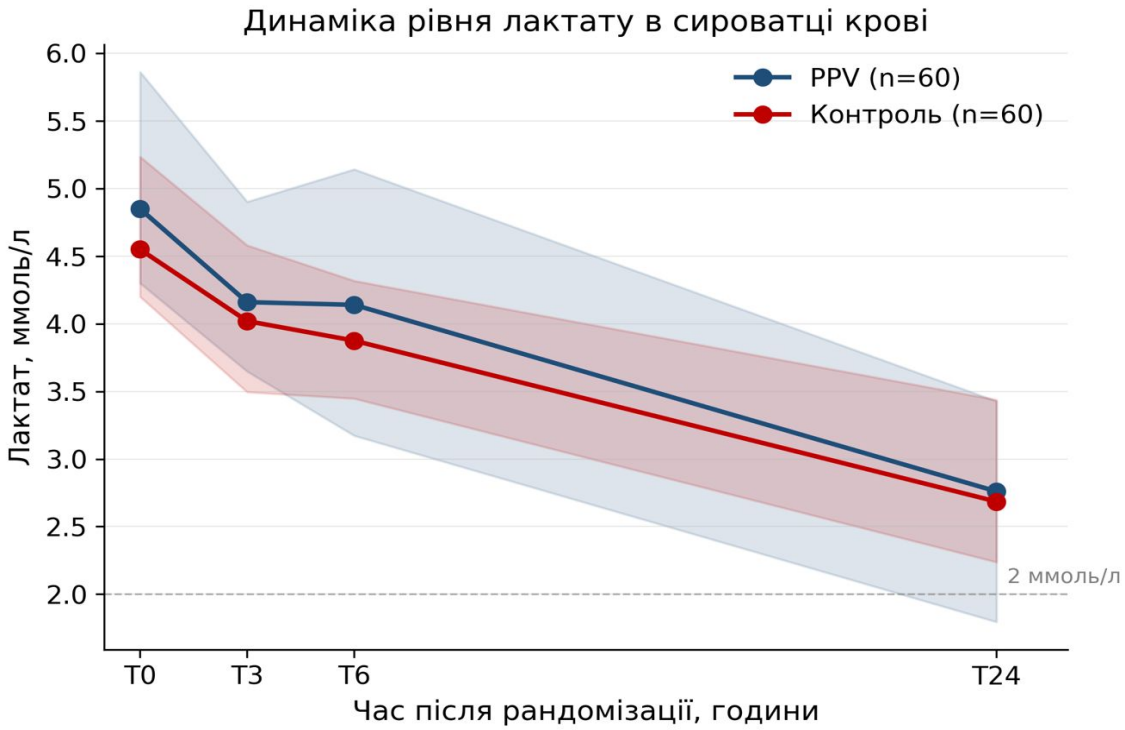
Результати основного ITT-аналізу первинної кінцевої точки та коваріатного аналізу чутливості наведено у таблиці 5.2. PP-аналіз подано в тексті як підтримувальний аналіз чутливості.

Таблиця 5.2. Первинна кінцева точка: кліренс лактату ≥ 10 % через 6 годин після рандомізації (аналіз не меншої ефективності) та аналіз чутливості

Показник	PPV (n = 60)	Контроль (n = 60)	Ефект (95 % ДІ)	Межа NI	p-value
Кліренс лактату ≥ 10 % на T6, n (%)	45 (75,0)	35 (58,3)	Δ = +16,7 % (LB: +2,5 %)*	−15 %	< 0,001†
Аналіз чутливості: скориговане OR‡	—	—	OR = 2,82 (1,18; 6,72)	—	0,019

Примітки. ** — різниця часток (PPV − контроль) з нижньою межею (LB, lower bound) одностороннього 95 % ДІ (метод Newcombe hybrid-score). † — односторонній тест Farrington–Manning для гіпотези H_0: різниця ≤ −15 %. Не меншу ефективність підтверджено, оскільки нижня межа одностороннього 95 % ДІ (+2,5 %) перевищує межу −15 %. ‡ — логістична регресія з корекцією на вік, стать, SOFA на T0, джерело інфекції, об'єм рідини до рандомізації та базовий рівень лактату. OR — odds ratio; ДІ — довірчий інтервал.*

Динаміка рівня лактату артеріальної крові за групами у часових точках T0–T24 наведена на **рисунку 5.2**.



Медіана (суцільна лінія) та міжквартильний розмах (затінена зона) для кожної групи.

Рисунок 5.2. *Динаміка рівня лактату артеріальної крові за групами у часових точках T0–T24.*

5.4. Об'ємні характеристики інфузійної терапії та кумулятивний рідинний баланс

Вторинні результати представлено у тематичному порядку, описаному в підрозділі 2.8.6.5. Спочатку оцінено об’ємні характеристики інфузійної терапії як показник реалізації досліджуваних стратегій. Наведені для всіх вторинних порівнянь p є номінальними; результати мають пошуковий характер.

Кумулятивний об’єм кристалоїдів від початку стандартизованої ресусцитації до точки T3, з урахуванням стартового болюсу до T0, був суттєво меншим у групі персоналізованої стратегії порівняно з контрольною: 19,1 ± 4,8 мл/кг ідеальної маси тіла у групі PPV проти 29,9 [29,3; 30,9] мл/кг у контрольній групі ($p < 0,001$).

Кумулятивний рідинний баланс був послідовно нижчим у групі PPV-керованої стратегії на всіх часових точках спостереження. У простому міжгруповому порівнянні рідинний баланс на 24-й годині становив 36,2 ± 14,6 мл/кг ідеальної маси тіла у групі PPV проти 59,5 ± 15,1 мл/кг у контрольній групі

(різниця −23,2 мл/кг; 95 % ДІ −28,6; −17,9; p < 0,001); на 48-й годині — 15,7 [1,2; 27,1] мл/кг проти 51,0 ± 19,1 мл/кг відповідно (p < 0,001).

У додатковому аналізі повторних вимірювань методом MMRM з неструктурованою коваріаційною матрицею (підрозділ 2.8.6.4) скоригована різниця між групами (PPV − контроль) у кумулятивному рідинному балансі становила −14,7 мл/кг ідеальної маси тіла у точці T6 (95 % ДІ −17,2; −12,2; p < 0,001), −23,7 мл/кг у точці T24 (95 % ДІ −28,6; −18,8; p < 0,001) та −36,0 мл/кг у точці T48 (95 % ДІ −43,4; −28,5; p < 0,001). Статистично значущий ефект взаємодії «група × час» (p < 0,001) свідчив про прогресуюче розходження траєкторій кумулятивного рідинного балансу між групами, особливо виражене у фазі стабілізації після 24 години.

Об'ємні характеристики інфузійної терапії, кумулятивного рідинного балансу та основні показники застою узагальнені у **таблиці 5.3**.

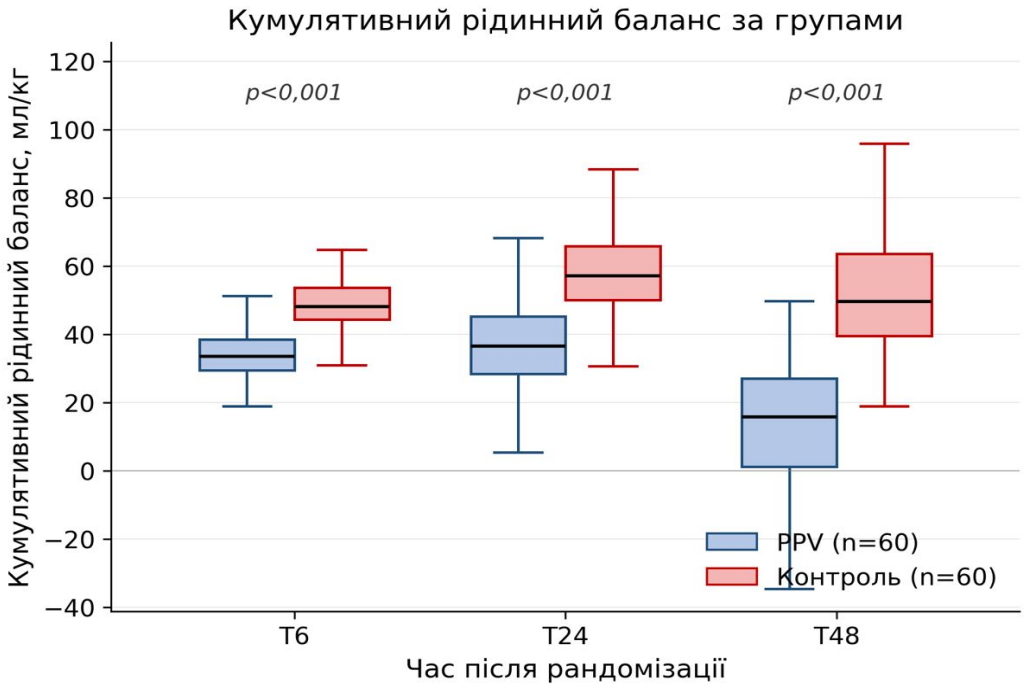
Таблиця 5.3. Об'єм інфузійної терапії, кумулятивний рідинний баланс та показники застою за групами

Показник	PPV (n = 60)	Контроль (n = 60)	Δ або різниця (95 % ДІ)	p-value
Об’єм інфузії та баланс				
Кумулятивний об’єм кристалоїдів до T3, мл/кг ідеальної маси тіла	19,1 ± 4,8	29,9 [29,3; 30,9]	—	< 0,001‡
Кумулятивний об’єм кристалоїдів до T24, мл/кг ідеальної маси тіла	56,1 ± 11,4	74,1 [68,2; 84,3]	—	< 0,001‡
Кумулятивний баланс T24, мл/кг ідеальної маси тіла	36,2 ± 14,6	59,5 ± 15,1	−23,2 (−28,6; −17,9)	< 0,001§
Кумулятивний баланс T48, мл/кг ідеальної маси тіла	15,7 [1,2; 27,1]	51,0 ± 19,1	—	< 0,001‡
Показники застою на T24				
VExUS ≥ 2, n (%)	10 (16,7)	29 (48,3)	—	< 0,001¶
B-line score (загальний)	6,2 ± 4,0	12,4 ± 5,5	−6,2 (−8,0; −4,4)	< 0,001§
Внутрішньочеревний тиск, мм рт. ст.	12,5 ± 2,3	13,8 ± 1,9	−1,3 (−2,1; −0,6)	< 0,001§

Примітки. Кількісні показники наведено як M ± SD або Me [Q1; Q3]. § — двосторонній t-критерій Стьюдента у модифікації Велча; ‡ — двосторонній U-критерій Манна–Вітні; ¶ — χ^2-критерій Пірсона з поправкою Єйтса для таблиць 2

× 2. Δ — різниця середніх (PPV − контроль) з двостороннім 95 % ДІ. Для B-line score на Т24 фактичні n становили 58 у групі PPV і 56 у контролі; для балансу Т48 — по 58. Інші показники цієї таблиці мали по 60 спостережень у кожній групі. Об'єми кристалоїдів до Т3 і до Т24 наведено кумулятивно від початку стандартизованої ресусцитації, включно зі стартовим болюсом 10 мл/кг ідеальної маси тіла до Т0.

Динаміка кумулятивного рідинного балансу за групами у часових точках Т6–Т48 наведена на **рисунку 5.3**.



Бокси — медіана та міжквартильний розмах; вуса — мінімум/максимум без викидів.

Рисунок 5.3. *Динаміка кумулятивного рідинного балансу (мл/кг ідеальної маси тіла) за групами у часових точках Т6–Т48. На Т6 і Т24 — по 60 спостережень у кожній групі; на Т48 — по 58.*

5.5. Показники венозного, легеневого та абдомінального застою

Далі проведено пошукову оцінку показників венозного, легеневого та абдомінального застою як ключових маркерів рідинного перевантаження. Усі показники застою реєстрували у точці Т24 за єдиним уніфікованим протоколом (підрозділи 2.5.3 та 2.5.4).

Розподіл пацієнтів за ультразвуковою шкалою VExUS у точці Т24 статистично значуще відрізнявся між групами ($p < 0{,}001$). VExUS grade ≥ 2, який

згідно з підрозділом 2.5.3.1 використовувався як маркер клінічно значущого венозного застою, було визначено у 10 з 60 (16,7 %) пацієнтів групи PPV-керованої стратегії та у 29 з 60 (48,3 %) пацієнтів контрольної групи ($p < 0,001$). У підсумку частота клінічно значущого венозного застою у групі персоналізованої стратегії була приблизно у три рази нижчою порівняно з контрольною групою.

Сумарний B-line score за 8-зонним протоколом легеневого УЗД у точці T24 був статистично значуще нижчим у групі PPV: 6,2 ± 4,0 проти 12,4 ± 5,5 у контрольній групі (різниця −6,2; 95 % ДІ −8,0; −4,4; $p < 0,001$). Це свідчило про менш виражене інтерстиціальне накопичення позасудинної рідини у легенях пацієнтів групи персоналізованої стратегії.

Внутрішньочеревний тиск у точці T24 також був статистично значуще нижчим у групі PPV: 12,5 ± 2,3 мм рт. ст. проти 13,8 ± 1,9 мм рт. ст. у контрольній групі (різниця −1,3 мм рт. ст.; 95 % ДІ −2,1; −0,6; $p < 0,001$).

Узгоджене зниження маркерів венозного, легеневого та абдомінального застою у групі персоналізованої стратегії узгоджувалося з менш вираженим рідинним перевантаженням на рівні системного венозного русла та органних компартментів. Показники застою на 24-й годині спостереження представлені у спільній зведеній **таблиці 5.3** та на **рисунку 5.4**.

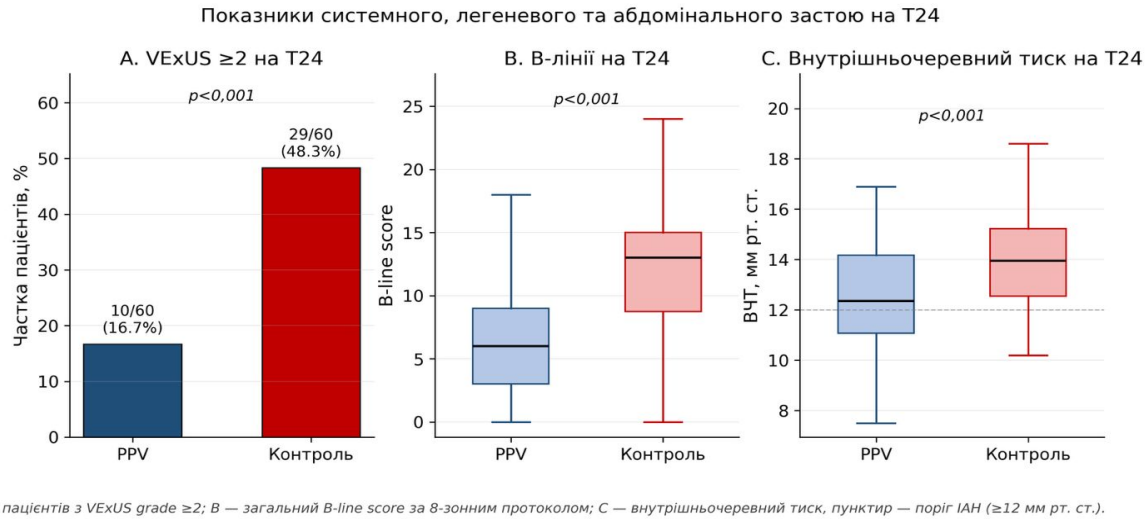


Рисунок 5.4. *Показники венозного, легеневого та абдомінального застою на 24 годину спостереження. Для B-line score — 58 спостережень у групі PPV і 56 у контролі; для VExUS та ВЧТ — по 60.*

5.6. Динаміка органної дисфункції за шкалою SOFA

Динаміку інтегральної органної дисфункції за шкалою SOFA аналізували як вторинний пошуковий результат (підрозділ 2.8.6.5).

Динаміку SOFA оцінювали методом MMRM з корекцією на базове значення SOFA у точці T0. Скориговані міжгрупові контрасти цієї моделі та прості порівняння спостережуваних значень оцінюють різні характеристики даних; їх результати наведено окремо. Аналіз є вторинним і має пошукову інтерпретацію.

У цьому аналізі виявлено статистично значуще більш виражене зниження органної дисфункції у групі PPV-керованої стратегії. Скоригована різниця між групами (PPV − контроль) становила −1,07 бала у точці T24 (95 % ДІ −1,61; −0,53; p < 0,001) та −1,96 бала у точці T72 (95 % ДІ −2,86; −1,06; p < 0,001). Статистично значущий ефект взаємодії «група × час» (p < 0,001) підтверджував відмінність траєкторій органної дисфункції між групами з тенденцією до сприятливішої динаміки у групі PPV-керованої стратегії.

Просте міжгрупове порівняння спостережуваних значень SOFA на T24 не виявило статистично значущої різниці: 6,5 [6,0; 9,0] бала у групі PPV проти 7,0 [6,0; 10,0] бала у контролі (номінальне p = 0,247). Вихідне SOFA на T0 було чисельно вищим у групі PPV: 10,0 [8,8; 11,0] проти 9,0 [8,0; 11,0] бала. MMRM враховувала SOFA T0 та інші коваріати, а також повторні вимірювання. Просте порівняння і модель повторних вимірювань оцінюють різні статистичні гіпотези; отримання меншого p у скоригованій моделі не надає цьому вторинному результату підтверджувального статусу.

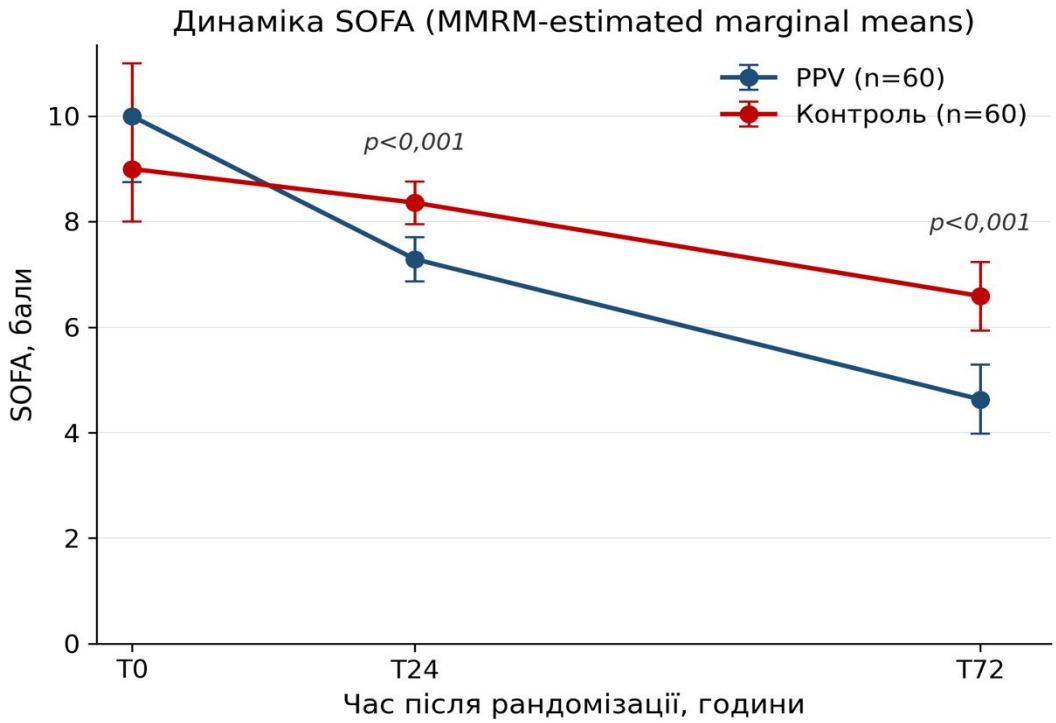
Динаміка балу за шкалою SOFA за групами представлена у **таблиці 5.4** та на **рисунку 5.5**.

Таблиця 5.4. Показники органної дисфункції, клінічні результати та комбінований показник адекватності перфузії за групами

Показник	PPV (n = 60)	Контроль (n = 60)	Δ або різниця (95 % ДІ)	p-value
SOFA на T24, бали*	6,5 [6,0; 9,0]	7,0 [6,0; 10,0]	—	0,247‡
Діурез на T24, мл/кг/год	0,72 ± 0,35	0,64 ± 0,30	+0,08 (−0,04; +0,19)	0,203§
Тривалість ШВЛ, год	91,5 ± 46,5	115,8 ± 51,0	−24,3 (−42,0; −6,7)	0,007§

Показник	PPV (n = 60)	Контроль (n = 60)	Δ або різниця (95 % ДІ)	p-value
Тривалість перебування у ВІТ, доби	6,0 ± 2,1	7,3 ± 2,4	−1,2 (−2,0; −0,4)	0,003§
Потреба в замісній нирковій терапії, n (%)	12 (20,0)	11 (18,3)	—	1,000¶
Летальність у ВІТ, n (%)	14 (23,3)	16 (26,7)	—	0,833¶
Госпітальна летальність, n (%)	30 (50,0)	27 (45,0)	—	0,715¶
Адекватність перфузії на Т6 (≥ 2/3 критеріїв), n (%)	42 (70,0)	30 (50,0)	—	0,040¶

*Примітки. * — просте порівняння спостережуваних значень SOFA на T24; скориговані контрасти MMRM наведено окремо в тексті. Різниці середніх і 95 % ДІ розраховано за неокругленими значеннями. Усі p для вторинних показників є номінальними, результати — пошуковими. § — двосторонній t-критерій Стьюдента у модифікації Велча; ‡ — двосторонній U-критерій Манна–Вітні; ¶ — χ^2-критерій Пірсона з поправкою Єйтса для таблиць 2 × 2.*



Для T0 наведено сиру медіану та міжквартильний розмах (baseline-коваріата в моделі). Для T24 і T72 наведено estimated marginal means з 95% ДІ за результатами MMRM з unstructured covariance structure.

Рисунок 5.5. *Динаміка органної дисфункції за шкалою SOFA у часових точках T0, T24 та T72. На T0 і T24 SOFA наявне для всіх 120 пацієнтів; на T72 — для 58 у кожній групі.*

5.7. Динаміка рівня лактату та вазопресорної підтримки

5.7.1. Динаміка рівня лактату артеріальної крові

При простих міжгрупових порівняннях рівні лактату на проміжних часових точках не відрізнялися між групами. У додатковому аналізі повторних вимірювань (MMRM) з корекцією на базовий рівень лактату у точці T0 та інші коваріати скоригована різниця між групами (PPV − контроль) становила −0,08 ммоль/л у точці T3 (95 % ДІ −0,19; +0,02; p = 0,125), −0,15 ммоль/л у точці T6 (95 % ДІ −0,45; +0,16; p = 0,340) та −0,42 ммоль/л у точці T24 (95 % ДІ −0,75; −0,09; p = 0,013). Скориговані середні значення лактату у точці T24 становили 2,66 ммоль/л (95 % ДІ 2,42–2,89) у групі PPV-керованої стратегії та 3,07 ммоль/л (95 % ДІ 2,84–3,31) у контрольній групі.

На T6 не меншу ефективність підтверджено за бінарною первинною кінцевою точкою, тоді як статистичну перевагу за двостороннім 95 % ДІ різниці часток не встановлено. У MMRM-аналізі безперервного рівня лактату на T6 статистично значущої міжгрупової відмінності також не виявлено. Ці аналізи перевіряють різні гіпотези та не суперечать один одному; p тесту не меншої ефективності не є доказом переваги за бінарним результатом.

Кліренсу лактату ≥ 10 % на 24-й годині досягли 58 з 60 (96,7 %) пацієнтів групи PPV та 56 з 60 (93,3 %) пацієнтів контрольної групи (p = 0,679, точний тест Фішера). Медіана глибини кліренсу лактату у точці T24 у групі PPV становила 47,8 % [35,5; 57,6], тоді як у контрольній групі — 39,3 ± 16,9 % (p = 0,028). Частка пацієнтів з повною нормалізацією рівня лактату (< 2 ммоль/л) у точці T24 була статистично значуще вищою у групі персоналізованої стратегії: 20 з 60 (33,3 %) у групі PPV проти 9 з 60 (15,0 %) у контрольній групі (p = 0,033).

5.7.2. Динаміка дози норадреналіну

Кумулятивна доза норадреналіну за 24 години була чисельно нижчою у групі PPV-керованої стратегії: 287,2 [174,9; 394,1] мкг/кг порівняно з 337,1 ± 183,6 мкг/кг у контрольній групі (p = 0,324). Погодинна доза норадреналіну послідовно знижувалася у часі в обох групах, залишаючись чисельно нижчою у групі PPV: у точці T6 — 0,181 [0,083; 0,266] мкг/кг/хв у групі PPV проти 0,221 ± 0,135 мкг/кг/хв

у контрольній групі; у точці T24 — 0,112 [0,040; 0,246] мкг/кг/хв проти 0,166 [0,086; 0,254] мкг/кг/хв відповідно.

САТ ≥ 65 мм рт. ст. на T6 без зареєстрованого підвищення дози норадреналіну мали 39 з 60 (65,0 %) пацієнтів групи PPV-керованої стратегії та 28 з 60 (46,7 %) пацієнтів контрольної групи (номінальне p = 0,066). Міжгрупова відмінність не досягла номінального рівня 0,05. Цей показник характеризує досягнення цільового САТ без зареєстрованого підвищення вазопресорної підтримки; він не є критерієм зниження дози норадреналіну на 20 %. Аналіз має пошуковий характер.

Транзиторне підвищення дози норадреналіну упродовж інтервенційного періоду спостерігали у 33,3 % пацієнтів групи PPV та 41,7 % контрольної групи (номінальне p = 0,451). Статистично значущої відмінності не виявлено; це не доводить відсутності підвищеного ризику гемодинамічної нестабільності.

5.8. Функція нирок та динаміка рівня креатиніну

Абсолютні значення креатиніну сироватки були чисельно вищими у групі PPV-керованої стратегії на всіх часових точках спостереження, що відповідало тенденції до вихідного дисбалансу між групами у точці T0 (169,5 [117,3; 277,3] мкмоль/л у групі PPV проти 140,5 [95,7; 205,8] мкмоль/л у контрольній групі; p = 0,061).

Аналіз зміни рівня креатиніну відносно базового значення (T0) як методологічно коректнішого підходу для оцінки ниркового ефекту інтервенції з урахуванням вихідного дисбалансу не виявив статистично значущих відмінностей між групами: медіана зміни креатиніну у точці T24 становила +6,3 [−13,4; 58,4] мкмоль/л у групі PPV проти +2,9 [−19,4; 23,9] мкмоль/л у контрольній групі (p = 0,121); у точці T48 — +6,6 [−29,6; 76,0] проти −11,6 [−33,5; 31,8] мкмоль/л відповідно (p = 0,143).

Потреба в замісній нирковій терапії упродовж періоду спостереження була зіставною між групами: 12 з 60 (20,0 %) у групі PPV проти 11 з 60 (18,3 %) у контрольній групі (p = 1,000). Погодинний діурез у точці T24 був чисельно вищим у

групі персоналізованої стратегії: 0,72 ± 0,35 мл/кг/год у групі PPV проти 0,64 ± 0,30 мл/кг/год у контрольній групі (різниця +0,08; 95 % ДІ −0,04; +0,19; p = 0,203).

Статистично значущої міжгрупової відмінності у зміні креатиніну відносно базового рівня та частоті замісної ниркової терапії не виявлено. Абсолютні значення креатиніну слід інтерпретувати з урахуванням вихідного дисбалансу. Ці вторинні результати не доводять еквівалентності ниркової безпеки і не виключають клінічно значущого ризику.

Деталізована динаміка показників ниркової функції за групами представлена у **таблиці 5.5**.

Таблиця 5.5. Динаміка рівня креатиніну та показники ниркової функції за групами

Показник	PPV (n = 60)	Контроль (n = 60)	Порівняння	p-value
Креатинін T0 (базовий), мкмоль/л	169,5 [117,3; 277,3]	140,5 [95,7; 205,8]	Між групами	0,061‡
Креатинін T24, мкмоль/л	175,9 [108,7; 333,1]	120,6 [83,3; 236,2]	Між групами	0,028‡
Креатинін T48, мкмоль/л	154,4 [82,7; 360,9]	95,7 [66,0; 255,8]	Між групами	0,030‡
Δ креатиніну T24 − T0, мкмоль/л	+6,3 [−13,4; 58,4]	+2,9 [−19,4; 23,9]	Δ між групами	0,121‡
Δ креатиніну T48 − T0, мкмоль/л	+6,6 [−29,6; 76,0]	−11,6 [−33,5; 31,8]	Δ між групами	0,143‡
Потреба в замісній нирковій терапії, n (%)	12 (20,0)	11 (18,3)	—	1,000¶

Примітки. Показники наведено як медіана [Q1; Q3] або n (%). ‡ — двосторонній U-критерій Манна–Вітні; ¶ — χ^2-критерій Пірсона з поправкою Єйтса для таблиць 2 × 2. Абсолютні значення креатиніну на T24/T48 слід оцінювати з урахуванням базових значень T0; відсутність значущої різниці у їх зміні не доводить еквівалентності безпеки. Для креатиніну T48 та зміни T48 − T0 використано по 58 наявних спостережень у кожній групі; для решти показників — по 60.

5.9. Тривалість штучної вентиляції легень та перебування у відділенні інтенсивної терапії

Тривалість інвазивної ШВЛ була меншою за спостережуваною оцінкою у групі персоналізованої стратегії: 91,5 ± 46,5 години у групі PPV проти 115,8 ± 51,0 години у контрольній групі (різниця −24,3 години; 95 % ДІ −42,0; −6,7; номінальне p = 0,007).

Тривалість перебування у ВІТ у всіх рандомізованих пацієнтів (n = 60 у кожній групі) становила 6,0 ± 2,1 доби у групі PPV-керованої стратегії та 7,3 ± 2,4 доби у контрольній групі (різниця −1,2 доби; 95 % ДІ −2,0; −0,4; номінальне p = 0,003). Облік завершували при переведенні з ВІТ або смерті, тому коротше перебування не можна окремо трактувати як швидше одужання. Результати тривалості ШВЛ і перебування у ВІТ мають пошуковий характер.

5.10. Кінцеві точки безпеки

Частота нових випадків ГРДС, діагностованого за Берлінськими критеріями 2012 року (підрозділ 2.5.6.1), була чисельно нижчою у групі PPV-керованої стратегії: 6 з 60 (10,0 %) у групі PPV проти 15 з 60 (25,0 %) у контрольній групі; різниця наближалася до межі статистичної значущості (p = 0,055).

Клінічно діагностований набряк легень реєстрували у 6 з 60 (10,0 %) пацієнтів групи PPV-керованої стратегії та у 12 з 60 (20,0 %) пацієнтів контрольної групи (p = 0,201).

Абдомінальний компартмент-синдром, діагностований відповідно до критеріїв WSACS (підрозділ 2.5.6.3), реєстрували виключно у контрольній групі — 2 з 60 (3,3 %) пацієнтів проти 0 з 60 у групі PPV-керованої стратегії (p = 0,496).

Внутрішньочеревну гіпертензію (ВЧГ), визначену як ВЧТ ≥ 12 мм рт. ст. за критеріями WSACS (підрозділ 2.5.4), у точці T24 реєстрували у переважної більшості пацієнтів обох груп з огляду на тяжкість вихідного клінічного стану та поліорганну дисфункцію. Безперервна оцінка ВЧТ виявила статистично значуще нижчий рівень у групі персоналізованої стратегії (12,5 ± 2,3 проти 13,8 ± 1,9 мм рт. ст.; різниця −1,3 мм рт. ст.; 95 % ДІ −2,1; −0,6; p < 0,001; підрозділ 5.5 та **таблиця 5.3**), що свідчило про менш виражену внутрішньочеревну гіпертензію у пацієнтів групи PPV-керованої стратегії порівняно з контрольною групою.

За дослідженими показниками не виявлено статистично значущого сигналу збільшення частоти ускладнень у групі PPV. Для ГРДС, набряку легень та абдомінального компартмент-синдрому частота була чисельно нижчою. Вибірка не була розрахована на доведення еквівалентності безпеки або виключення клінічно значущих відмінностей за рідкісними подіями.

5.11. Летальність

Летальність у ВІТ становила 14 з 60 (23,3 %) у групі PPV-керованої стратегії та 16 з 60 (26,7 %) у контрольній групі (p = 0,833). Госпітальна летальність становила 30 з 60 (50,0 %) та 27 з 60 (45,0 %) відповідно (p = 0,715). Різниця становила −3,3 відсоткового пункту (95 % ДІ −18,5; +12,1) для летальності у ВІТ та +5,0 відсоткового пункту (95 % ДІ −12,5; +22,1) для госпітальної летальності; широкі довірчі інтервали сумісні як із клінічно значущою користю, так і зі шкодою.

Відповідно до підрозділів 2.8.2 та 2.3.3.8.4 матеріалів і методів, дослідження не було розраховане для оцінки летальності як кінцевої точки. Розмір вибірки розраховували лише для первинної кінцевої точки (кліренс лактату ≥ 10 % на Т6), і він не дозволяв формувати статистично обґрунтованих висновків щодо клінічно жорстких кінцевих точок, до яких належить летальність. Зазначені результати наведено як описову характеристику. Крім того, інтервенційний протокол тривав лише 3 години (Т0–Т3), тоді як госпітальна летальність відображає весь подальший, значно триваліший перебіг захворювання і визначається переважно тяжкістю стану та коморбідним фоном, тому числові відмінності летальності навряд чи можна пов’язувати з досліджуваною стратегією.

5.12. Комбінований показник адекватності перфузії на Т6

Комбінований показник адекватності перфузії у точці Т6, визначений як одночасна відповідність ≥ 2 з 3 критеріїв (кліренс лактату ≥ 10 %; САТ ≥ 65 мм рт. ст. без зареєстрованого підвищення дози норадреналіну; ЧКН ≤ 3 с) (підрозділ 2.3.3.8.5), досягли 42 з 60 (70,0 %) пацієнтів групи PPV-керованої стратегії та 30 з 60 (50,0 %) пацієнтів контрольної групи (p = 0,040). Цей комбінований показник інтегрував ключові маркери тканинної перфузії, гемодинамічної стабілізації та мікроциркуляції в єдину інтегральну оцінку клінічної ефективності інтервенції на 6-й годині спостереження.

Комбінований показник належить до пошукових кінцевих точок; його результат є підтримувальним і гіпотезогенеруючим, а наведене p — номінальним.

Зведені результати за показниками органної дисфункції, клінічними результатами та комбінованим показником адекватності перфузії наведено у **таблиці 5.4**.

5.13. Повнота даних

Дані первинної кінцевої точки та всіх коваріат скоригованої логістичної моделі були повними для 120 пацієнтів; множинної імпутації не виконували. Для B-line score на T24 були відсутні 6 значень (5,0 %): 2 у групі PPV та 4 у контрольній групі; порівняння виконано на 58 і 56 спостереженнях відповідно. Для VExUS на T6, об’єму інфузії, балансу й креатиніну на T48 та SOFA на T72 були відсутні по 4 значення (3,3 %) — по 2 у кожній групі. У простих порівняннях використовували наявні значення відповідного показника; моделі повторних вимірювань описано в підрозділі 2.8.6.4. Причини пропусків окремо не аналізували.

Усі вторинні кінцеві точки інтерпретовано з урахуванням множинності порівнянь як пошукові або підтримувальні; наведені для них p є номінальними. Тривалість ШВЛ, перебування у ВІТ, летальність та показники безпеки не є самостійними підтверджувальними доказами ефективності або еквівалентності безпеки, оскільки вибірку не розраховували для таких висновків.

5.14. Узагальнення результатів третього етапу

У третьому етапі дослідження підтверджено не меншу ефективність персоналізованої PPV-керованої стратегії порівняно зі стандартною стратегією 30 мл/кг за частотою досягнення кліренсу лактату ≥ 10 % через 6 годин. Нижня межа одностороннього 95 % ДІ для різниці часток становила +2,5 % за межі не меншої ефективності −15 %; двосторонній 95 % ДІ (−0,2 %; +32,3 %) включав нуль, тому статистичну перевагу не встановлено. Підтримувальний PP-аналіз зберігав висновок про не меншу ефективність (нижня межа одностороннього 95 % ДІ −0,01 %).

Підтверджувальний висновок стосується не меншої ефективності за первинною кінцевою точкою. Вторинні дані були фізіологічно узгодженими: у групі PPV спостерігали менший кумулятивний об’єм інфузії до T3 та до T24, нижчий рідинний баланс на T24/T48, менш виражені ознаки венозного, легеневого

й абдомінального застою, нижчі скориговані значення SOFA та нижчий лактат на Т24. Тривалість ШВЛ і перебування у ВІТ також була меншою за спостережуваними оцінками. Усі ці вторинні результати мають пошуковий характер із номінальними p і потребують незалежного підтвердження.

ГРДС і набряк легень реєстрували чисельно рідше у групі PPV; випадків абдомінального компартмент-синдрому в цій групі не було. Статистично значущих відмінностей у зміні креатиніну та потребі в замісній нирковій терапії не виявлено. Це описує спостережувані результати, але не доводить еквівалентності безпеки та не виключає ризику небажаних подій.

Висновки до розділу 5

1. Персоналізована стратегія інфузійної ресусцитації, керована показником PPV, не поступається стандартній об’єм-орієнтованій стратегії 30 мл/кг ідеальної маси тіла за частотою досягнення кліренсу лактату ≥ 10 % через 6 годин у пацієнтів з септичним шоком на ШВЛ: 75,0 % пацієнтів групи PPV проти 58,3 % контрольної групи в ITT-популяції (різниця +16,7 %; нижня межа одностороннього 95 % ДІ +2,5 %; межа не меншої ефективності −15 %; $p < 0,001$ за тестом Farrington–Manning); статистичну перевагу формально не підтверджено (двосторонній 95 % ДІ −0,2 %; +32,3 %). PP-аналіз підтвердив висновок про не меншу ефективність: 74,6 % проти 60,3 %; різниця +14,2 %; нижня межа 95 % ДІ −0,01 %, що перевищувало межу не меншої ефективності −15 %, проте, як і в ITT-популяції, формального статистичного підтвердження переваги не отримано. Аналіз чутливості з коваріатною корекцією підтвердив стійкість ефекту: скориговане OR 2,82 (95 % ДІ 1,18–6,72; $p = 0,019$).
2. Вторинні кінцеві точки (висновки 2–7) мають пошуковий характер; наведені для них значення p є номінальними. Персоналізована стратегія асоціювалася із суттєво меншим кумулятивним об’ємом кристалоїдів до Т3 з урахуванням стартового болюсу до Т0 (19,1 ± 4,8 проти 29,9 [29,3; 30,9] мл/кг ідеальної маси тіла; $p < 0,001$) та до Т24

(56,1 ± 11,4 проти 74,1 [68,2; 84,3] мл/кг ідеальної маси тіла; p < 0,001). Кумулятивний рідинний баланс був послідовно нижчим у групі PPV із прогресуючим розходженням траєкторій між групами у MMRM-аналізі (скоригована різниця на T48: −36,0 мл/кг; p < 0,001).

3. У групі персоналізованої стратегії на 24-й годині спостерігалося приблизно триразове зниження частки пацієнтів з клінічно значущим венозним застоєм за шкалою VExUS ≥ 2 (16,7 % проти 48,3 %; p < 0,001), удвічі нижчий B-line score за легеневим ультразвуком (6,2 ± 4,0 проти 12,4 ± 5,5; p < 0,001) та статистично значуще нижчий ВЧТ (12,5 ± 2,3 проти 13,8 ± 1,9 мм рт. ст.; p < 0,001), що свідчило про менш виражене рідинне перевантаження на всіх рівнях системи кровообігу.
4. У додатковому аналізі повторних вимірювань (MMRM) з корекцією на базове значення SOFA (T0) виявлено статистично значуще зниження органної дисфункції на користь групи персоналізованої стратегії: різниця −1,07 бала на T24 (p < 0,001) та −1,96 бала на T72 (p < 0,001); ефект взаємодії «група × час» (p < 0,001) підтверджував відмінну динаміку органної дисфункції між групами.
5. У пошуковому аналізі персоналізована стратегія супроводжувалася нижчим скоригованим рівнем лактату на 24-й годині (різниця −0,42 ммоль/л; p = 0,013), більшою часткою пацієнтів із повною нормалізацією лактату < 2 ммоль/л (33,3 % проти 15,0 %; p = 0,033) та досягненням комбінованого показника адекватності перфузії на T6 (70,0 % проти 50,0 %; p = 0,040). САТ ≥ 65 мм рт. ст. на T6 без зареєстрованого підвищення дози норадреналіну мали 65,0 % проти 46,7 % пацієнтів (p = 0,066); статистично значущої відмінності за цим показником не виявлено.
6. Спостерігалося скорочення тривалості ШВЛ на 24,3 години (91,5 ± 46,5 проти 115,8 ± 51,0 години; p = 0,007) та тривалості перебування у ВІТ на 1,2 доби (6,0 ± 2,1 проти 7,3 ± 2,4 доби; p = 0,003).

7. ГРДС спостерігали у 10,0 % проти 25,0 % пацієнтів (номінальне p = 0,055), набряк легень — у 10,0 % проти 20,0 % (p = 0,201); випадків абдомінального компартмент-синдрому у групі PPV не було. Замісну ниркову терапію проводили у 20,0 % проти 18,3 % (p = 1,000). Ці описові та пошукові результати не доводять еквівалентності безпеки.
8. Летальність у ВІТ (23,3 % проти 26,7 %; p = 0,833) та госпітальна летальність (50,0 % проти 45,0 %; p = 0,715) не мали статистично значущих міжгрупових відмінностей; з огляду на те, що дослідження не було розраховане на оцінку летальності, ці результати наведено як описову характеристику.
9. Виявлені відмінності підтримують концепцію PPV-керованої інфузійної ресусцитації як потенційного інструменту персоналізації гемодинамічної терапії при септичному шоці; інтегральну модель «ланцюга ефектів» розгорнуто у підрозділі 6.5. Результати потребують обережної інтерпретації з урахуванням вторинного характеру більшості клінічних кінцевих точок.
10. Результати, отримані у межах одноцентрового дослідження з обмеженою тривалістю інтервенційного протоколу (3 години) та критеріями включення, що звужують зовнішню валідність (контрольована ШВЛ, регулярний синусовий ритм, повний комплекс умов валідності PPV), потребують підтвердження у багатоцентрових рандомізованих дослідженнях з достатньою статистичною потужністю для оцінки клінічно жорстких кінцевих точок, у тому числі летальності.

Основні наукові результати, викладені в цьому розділі, опубліковано в праці [5] зі списку публікацій за темою дисертації.

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

6.1. Загальна характеристика результатів дисертаційного дослідження

Септичний шок залишається одним з найскладніших станів сучасної інтенсивної медицини з рівнем госпітальної летальності, що, за різними даними, сягає 35–50 % і суттєво залежить від адекватності первинної гемодинамічної стабілізації [1, 13, 174]. Інфузійна ресусцитація становить наріжний камінь раннього лікування септичного шоку, однак оптимальна стратегія її проведення — об’єм-орієнтована за фіксованим протоколом чи персоналізована за гемодинамічною відповіддю пацієнта — залишається предметом активної дискусії [72, 73]. Рекомендації Surviving Sepsis Campaign 2021, чинні на момент планування й проведення дослідження, пропонують початкову інфузію 30 мл/кг кристалоїдів упродовж перших 3 годин від встановлення діагнозу як умовну рекомендацію (suggest) з низькою якістю доказів, що відображає неоднозначність наявних даних [31]. Оновлення рекомендацій 2026 року зберегло цей орієнтир, доповнивши його вимогою індивідуальної повторної оцінки стану та запобігання рідинному перевантаженню [32]. Останніми роками в літературі дедалі ширше обговорюється концепція рестриктивної або персоналізованої стратегії, орієнтованої на функціональні гемодинамічні показники та маркери чутливості до інфузії [72, 73, 109, 172].

Дисертаційне дослідження виконане як комплексне триетапне з послідовним вирішенням взаємопов’язаних завдань: характеристикою клініко-гемодинамічної гетерогенності когорти пацієнтів із септичним шоком після стандартизованої початкової ресусцитації; валідацією неінвазивних ультразвукових інструментів оцінки чутливості до інфузії; прямим інтервенційним порівнянням персоналізованої PPV-керованої та стандартної об’єм-орієнтованої стратегій у рамках рандомізованого контрольованого випробування не меншої ефективності. Така архітектура дозволила отримати цілісну характеристику клінічного й гемодинамічного контексту, у якому реалізовувалася інтервенційна перевірка.

Водночас вона дала змогу перевірити внутрішню узгодженість фізіологічної моделі, покладеної в основу концепції персоналізації.

Загальна когорта дослідження включала 120 пацієнтів із септичним шоком, які перебували на контрольованій інвазивній ШВЛ та отримували вазопресорну підтримку норадреналіном. Тяжкість стану у всій когорті була високою (APACHE II — 21,5 ± 4,7 балів, медіана SOFA — 10 [8; 11]; розділ 2, **таблиця 2.1**), що відповідає типовому профілю пацієнтів із септичним шоком у міжнародних дослідженнях [70, 71, 72]. Усі пацієнти проходили однотипний протокол стандартизованої початкової ресусцитації до базової точки оцінки T0, що забезпечило вирівняний клінічний контекст для подальшого аналізу.

Отримані результати інтерпретовано в межах фізіологічної моделі, згідно з якою клінічна гетерогенність пацієнтів із септичним шоком значною мірою зумовлена гемодинамічною неоднорідністю та потребує функціонально орієнтованого підходу до інфузійної терапії, що враховує індивідуальну залежність серцевого викиду від переднавантаження.

Три етапи дослідження пов’язані єдиною логікою: етап 1 встановив наявність функціональної гемодинамічної гетерогенності серед клінічно подібних пацієнтів після стандартизованої початкової ресусцитації — обставина, яка створює науково-методологічну передумову для персоналізації, але сама по собі ще не свідчить про її клінічну ефективність. Етап 2 валідував неінвазивний ультразвуковий інструмент функціональної оцінки чутливості до інфузії (ΔCPSV та ΔCVTI), що технічно уможливлює реалізацію персоналізованого підходу за межами умов інвазивного моніторингу артеріального тиску. Етап 3, спираючись на ці передумови, перевірив у дизайні рандомізованого контрольованого випробування не меншої ефективності, чи транслюється функціональна гемодинамічна персоналізація у клінічну користь — і отримав підтвердження не меншої ефективності з чисельною, але формально не підтвердженою перевагою персоналізованої стратегії. Внутрішня узгодженість цих трьох ланок підтверджує життєздатність концептуальної моделі та дає підставу для обговорення кожного етапу окремо у наступних підрозділах.

6.2. Аналіз результатів першого етапу дослідження

Перший етап дисертаційного дослідження продемонстрував, що навіть після виконання стандартизованої початкової ресусцитації когорта пацієнтів із септичним шоком залишається функціонально гетерогенною за гемодинамічним профілем. У точці T0, після введення стандартного початкового болюсу 10 мл/кг ідеальної маси тіла, 58,3 % пацієнтів зберігали значення PPV ≥ 12 %, що відповідало збереженій залежності серцевого викиду від переднавантаження. Решта 41,7 % пацієнтів мали PPV < 12 %, що свідчило про досягнення гемодинамічного стану, у якому подальша інфузія малоймовірно дала б приріст серцевого викиду. Цей розподіл узгоджується з даними попередніх досліджень, які описували частку інфузійно-чутливих пацієнтів серед хворих на септичний шок в межах 35–65 % залежно від часу оцінки та критерію класифікації [109, 110].

Принципово важливо, що ця неоднорідність зберігалася після, а не до проведення початкової ресусцитації. Поширений підхід, заснований на однаковому об’єм-орієнтованому дозуванні 30 мл/кг, базується на припущенні, що практично всі пацієнти із септичним шоком на ранній стадії перебувають у стані переднавантаженнєвої залежності та потребують подальшої агресивної інфузії. Результати першого етапу демонструють, що це справедливо лише для частини пацієнтів — значна частина когорти вже після початкової ресусцитації досягає стану, за якого додаткова інфузія не дасть гемодинамічного ефекту.

Підгрупи з різним PPV-профілем були загалом подібними за демографічними характеристиками, структурою джерел інфекції та коморбідним фоном, тобто виявлена гетерогенність мала функціональний, а не клініко-структурний характер. Підгрупи також не відрізнялися за рутинними макрогемодинамічними показниками (САТ, ЧСС, доза норадреналіну) та маркерами тканинної перфузії (лактат, ЧКН); статистично значуще вони відрізнялися лише за серцевим викидом, нижчим у PPV-позитивній групі (3,80 [2,87; 4,45] проти 4,11 [3,29; 4,73] л/хв; p = 0,030), та ультразвуковими динамічними індексами. Отже, ні вираженість гіпоперфузії, ні рутинні гемодинамічні параметри не дозволяють ідентифікувати

пацієнтів зі збереженою залежністю серцевого викиду від переднавантаження, що й обґрунтовує потребу в динамічних методах оцінки.

Наукова новизна першого етапу полягає у такому. Уперше в українській клінічній когорті охарактеризовано клініко-гемодинамічний профіль пацієнтів із септичним шоком після стандартизованого стартового болюсу 10 мл/кг ідеальної маси тіла з градацією за показником варіабельності пульсового тиску (Pulse Pressure Variation, PPV). Показано, що жоден із рутинних клінічних, демографічних, перфузійних, статичних гемодинамічних чи коморбідних показників, зокрема у скоригованому аналізі, не асоціювався з PPV-позитивним профілем. Сам факт функціональної гетерогенності пацієнтів за чутливістю до інфузії відомий з попередніх досліджень [109, 110]; новим є підтвердження того, що вона зберігається після стандартизованої початкової ресусцитації в досліджуваній популяції та не може бути передбачена за рутинними клінічними даними, що обґрунтовує необхідність переходу від уніфікованого об’єм-орієнтованого підходу до персоналізованої стратегії інфузійної терапії.

Обмеження першого етапу дослідження зумовлені методологічними особливостями використаного підходу. Класифікація за PPV є одномоментною оцінкою, що відображає гемодинамічний стан у конкретний момент часу і не враховує траєкторію відповіді на попередню терапію. Достовірність PPV критично залежить від виконання умов його валідності — контрольованої ШВЛ з адекватним дихальним об’ємом (оптимально $\geq$ 8 мл/кг ідеальної маси тіла), регулярного синусового ритму, відсутності значного підвищення ВЧТ, що зумовило відповідні критерії включення і виключення на рівні всього дослідження. Дослідження проведено в умовах одного клінічного центру, що накладає обмеження на зовнішню валідність висновків. Крім того, час включення обмежено одногодинним вікном від моменту встановлення діагнозу септичного шоку, що відображає реальну клінічну практику установи, але звужує можливості узагальнення на пацієнтів, які потрапляють до інтенсивної терапії у пізніші терміни.

6.3. Аналіз результатів другого етапу дослідження

Другий етап дослідження мав на меті валідацію неінвазивних ультразвукових індексів кровотоку в загальній сонній артерії — респіраторних варіацій пікової систолічної швидкості (ΔCPSV) та респіраторних варіацій інтегралу швидкість–час (ΔCVTI) — як неінвазивних альтернатив інвазивному показнику PPV для прогнозування чутливості до інфузії. Референтним методом обрано PLR із ехокардіографічною оцінкою приросту серцевого викиду — широко валідований функціональний інструмент, що дозволяє оцінити переднавантаженнєву залежність без введення додаткової рідини [116, 141, 142].

За результатами PLR 65,0 % пацієнтів класифіковано як респондерів до інфузійної терапії, а 35,0 % — як нереспондерів. Цей розподіл співмірний з аналогічними даними міжнародних досліджень, що використовували PLR-тест у когорті критично хворих пацієнтів [139, 142], і додатково підтверджує наявність функціональної гетерогенності, виявленої на першому етапі.

Усі три аналізовані динамічні показники продемонстрували високу діагностичну точність. Площа під ROC-кривою для PPV становила 0,943, для ΔCPSV — 0,931, для ΔCVTI — 0,900, а для комбінованої моделі ΔCPSV + ΔCVTI — 0,960. Тест DeLong не виявив статистично значущих відмінностей між парами площ під ROC-кривими, однак відсутність виявленої відмінності не доводить еквівалентності або взаємозамінності неінвазивних каротидних індексів та PPV. Комбіновану модель оцінено у вибірці її побудови, що потребує незалежної валідації. Цей результат має суттєве клінічне значення, оскільки PPV є найбільш валідованим динамічним показником, але потребує інвазивного вимірювання артеріального тиску, тоді як ультразвукова оцінка кровотоку в сонній артерії може бути виконана з мінімальним рівнем інвазивності та без необхідності безперервного інвазивного артеріального моніторингу.

Оптимальні порогові значення, визначені за індексом Юдена, становили 11 % для ΔCPSV та 12 % для ΔCVTI. При зазначених порогах чутливість і специфічність обох індексів відповідали стандартам, придатним для рутинного клінічного застосування. Комбінована модель ΔCPSV + ΔCVTI мала чисельно найвище

значення AUC (формально її перевагу над окремими індексами не перевіряли, довірчі інтервали перекривалися), що може відображати взаємну доповнюваність двох індексів. Поряд із цим комбінована модель розглядалася в межах діагностичного етапу як інструмент аналітичної оцінки інтегральної точності, а не як готова клінічна прогностична модель для індивідуального розрахунку ймовірності відповіді.

Аналіз чутливості з використанням альтернативних порогів позитивної відповіді на PLR-тест (≥ 10 % та ≥ 15 % приросту серцевого викиду на додаток до основного порогу ≥ 12 %) підтвердив стійкість результатів. При всіх трьох варіантах класифікації досліджувані показники зберігали високу діагностичну точність, а комбінована модель ΔCPSV + ΔCVTI послідовно демонструвала найвищі значення AUC. Це свідчить про відсутність критичної залежності одержаних висновків від конкретного обраного операціонального критерію респондера.

Отримане значення AUC для PPV (0,943) у цьому дослідженні є вищим за середні значення, описані в опублікованих метааналізах PPV у гетерогенних популяціях критично хворих, де AUC зазвичай знаходиться у діапазоні 0,80–0,90 [115, 117, 120, 176]. Така порівняно висока діагностична точність найімовірніше зумовлена дотриманням інших критеріїв валідності PPV у досліджуваній когорті (контрольована ШВЛ без спонтанних дихальних спроб на тлі глибокої анальгоседації, регулярний синусовий ритм, обмеження значущого підвищення ВЧТ), виконанням референтного PLR-тесту за тих самих параметрів вентиляції, а також близькістю оптимального за індексом Юдена порогу PPV (11,5 %) до апріорного (12 %). Водночас висока AUC не означає, що PPV за протективної вентиляції позбавлений обмежень (див. обмеження другого етапу). У ширших клінічних популяціях, де ці умови виконуються не повною мірою, очікувано нижчі значення діагностичної точності PPV; це обмеження стосується і ультразвукових індексів ΔCPSV/ΔCVTI, валідованих у тому самому методологічному контексті.

Аналіз узгодженості методом Bland–Altman виявив мінімальне зміщення між PPV та ультразвуковими каротидними індексами: систематична різниця становила

-0,422 % між PPV та ΔCPSV і -0,869 % між PPV та ΔCVTI. Межі узгодженості (±6–7 %) свідчать, що ці методи не є повністю взаємозамінними для абсолютного числового відтворення значень PPV в індивідуального пацієнта. Тому для функціональної бінарної класифікації пацієнтів ультразвукові індекси слід застосовувати з їхніми власними, валідованими проти PLR пороговими значеннями (11 % для ΔCPSV і 12 % для ΔCVTI), а не переносити на них поріг PPV. Кореляційний аналіз за Спірменом показав помірні–сильні позитивні зв'язки між усіма парами показників (r у межах 0,685–0,709; $p < 0,001$), що підтверджує спільну фізіологічну основу досліджуваних індексів — респіраторно-зумовлені варіації показників системного та регіонарного кровотоку в умовах контрольованої механічної вентиляції.

Оцінка відтворюваності методу, проведена у стратифікованій випадковій підвибірці з 50 пацієнтів, показала відмінні значення внутрішньокласових коефіцієнтів кореляції як між операторами (ICC 0,936 для ΔCVTI та 0,946 для ΔCPSV), так і при повторному аналізі збережених записів одним оператором (ICC 0,990 та 0,997 відповідно). Коефіцієнт варіації становив 11,3–11,6 % для міжоператорних і 2,8–4,4 % для внутрішньооператорних вимірювань. Такі показники відповідають критеріям відмінної відтворюваності за прийнятими градаціями [195] та характеризують відтворюваність за умов дослідження. Внутрішньооператорні показники не оцінюють повторного отримання сигналу в різні моменти часу; практична відтворюваність поза цими умовами потребує окремої перевірки.

Наукова новизна одержаних результатів другого етапу полягає у такому. Уперше в українській клінічній популяції визначено пороги, чутливість і специфічність ΔCPSV (11 %) та ΔCVTI (12 %) для прогнозування чутливості до інфузії у когорті пацієнтів із септичним шоком на ШВЛ. Виконано порівняльну оцінку діагностичної точності двох допплерівських індексів каротидної артерії та інвазивного PPV у межах єдиного протоколу. Запропоновано комбіновану модель ΔCPSV + ΔCVTI з чисельно найвищим значенням AUC (0,960). Документовано високу міжоператорну та внутрішньооператорну відтворюваність обох каротидних

індексів, що обґрунтовує можливість їх включення до рутинного гемодинамічного моніторингу за умов дотримання стандартизованого протоколу вимірювання. Заздалегідь специфікований аналіз чутливості з альтернативними порогами PLR-відповіді підтверджує методологічну стійкість одержаних висновків.

Обмеження другого етапу дослідження визначаються технічними особливостями ультразвукового методу та обраним референтним підходом. Виконання каротидного допплерівського вимірювання потребує адекватної ехографічної доступності сонної артерії та належної навички оператора; широкі межі узгодженості за Bland–Altman обмежують можливість використання ультразвукових індексів для абсолютного відтворення значень PPV, а короткочасна варіабельність референтного TTE-VTI може впливати на класифікацію пацієнтів біля порогу PLR-відповіді. Усі вимірювання виконано в умовах контрольованої ШВЛ із дотриманням критеріїв валідності динамічних методів, тому одержані результати не екстраполюються на пацієнтів зі спонтанним диханням, фібриляцією передсердь чи іншими станами, у яких валідність динамічних показників порушена. Підвибірка для оцінки відтворюваності, хоча й сформована методом стратифікованої випадкової вибірки, обмежена розміром 50 пацієнтів. Дослідження одноцентрове, що накладає обмеження на зовнішню валідність висновків. Фактичний дихальний об’єм (6,8–6,9 мл/кг ідеальної маси тіла) був нижчим за 8 мл/кг, при якому валідність PPV встановлена найнадійніше. За низького дихального об’єму очікується зниження чутливості PPV: у досліджуваній когорті 11 із 78 PLR-респондерів мали PPV < 12 %, і в групі персоналізованої стратегії такі пацієнти могли не отримати болюсу попри потенційну чутливість до інфузії. Для пацієнтів на протективній вентиляції запропоновано тест дихальним об’ємом (tidal volume challenge) [126], який доцільно включити до майбутніх версій алгоритму.

6.4. Аналіз результатів третього етапу дослідження

Третій етап дисертаційного дослідження, виконаний як проспективне рандомізоване контрольоване випробування не меншої ефективності, дозволив прямо порівняти клінічну ефективність та безпеку двох стратегій інфузійної

ресусцитації — персоналізованої PPV-керованої та стандартної об’єм-орієнтованої — у пацієнтів із септичним шоком. Дизайн дослідження із межею не меншої ефективності −15 % та паралельним проведенням ITT- і PP-аналізів дозволив перевірити основну гіпотезу; вторинні результати інтерпретовано як пошукові [180, 181].

Первинна кінцева точка — частка пацієнтів із кліренсом лактату ≥ 10 % через 6 годин після рандомізації — досягнута у 75,0 % пацієнтів групи персоналізованої стратегії проти 58,3 % у контрольній групі. Різниця часток становила +16,7 %, а нижня межа одностороннього 95 % ДІ, розрахована методом Newcombe hybrid-score, дорівнювала +2,5 %, що суттєво перевищувало межу не меншої ефективності (-15 %). Тест Farrington–Manning підтвердив гіпотезу не меншої ефективності з $p < 0,001$. Аналіз чутливості з коваріатною корекцією через бінарну логістичну регресію показав aOR 2,82 (95 % ДІ 1,18–6,72; $p = 0,019$). Ця додаткова модель оцінює інший параметр ефекту і не замінює основного аналізу різниці часток.

В основному ITT-аналізі нижня межа одностороннього 95 % ДІ перевищувала не лише межу не меншої ефективності, але й нульове значення. Перевагу за первинною кінцевою точкою додатково оцінювали (підрозділ 2.8.6.2) за двостороннім 95 % ДІ, який становив від −0,2 % до +32,3 % і включав нульове значення. Отже, статистичну перевагу персоналізованої стратегії формально не підтверджено, а спостережувана різниця (+16,7 %) є сигналом потенційної переваги, що потребує перевірки в дослідженні з достатньою потужністю. У PP-аналізі чутливості нижня межа одностороннього 95 % ДІ становила −0,01 %, тоді як основний висновок про не меншу ефективність зберігався. Така диференціація між ITT- і PP-результатами є методологічно очікуваною та відображає вплив виключення трьох пацієнтів з PP-популяції на оцінку міжгрупової різниці часток. Сам факт того, що обидва аналізи дають узгоджений висновок про не меншу ефективність персоналізованої стратегії, є додатковим аргументом на користь стійкості одержаних результатів.

Аналіз об’ємних характеристик інфузійної терапії продемонстрував суттєві кількісні відмінності між групами, що відповідають прямій реалізації

диференційованої стратегії інтервенції. Кумулятивний об’єм кристалоїдів від початку стандартизованої ресусцитації до точки Т3 був майже на третину меншим у групі PPV-керованої стратегії (19,1 проти 29,9 мл/кг ідеальної маси тіла). Спостережуваний у контрольній групі міжквартильний діапазон 29,3–30,9 мл/кг відображає неминучу варіативність протоколу 30 мл/кг у реальних клінічних умовах і зумовлений переважно об’ємами розчинів-носіїв (антибіотики, інфузійна вазопресорна підтримка, розведення інших медикаментозних форм), які входять до загального розрахункового об’єму інфузії, але не є частиною цільової ресусцитації як такої; за цим показником протоколу 30 мл/кг було дотримано в усіх пацієнтах контрольної групи з клінічно несуттєвим відхиленням у межах ±1 мл/кг. Кумулятивний рідинний баланс послідовно зростав на користь меншого навантаження у групі персоналізованої стратегії на всіх часових точках спостереження. У заздалегідь запланованому MMRM-аналізі скоригована різниця між групами становила -14,7 мл/кг у точці Т6, -23,7 мл/кг у точці Т24 та -36,0 мл/кг у точці Т48; статистично значущий ефект взаємодії «група × час» свідчив про прогресуюче розходження траєкторій кумулятивного балансу між групами, особливо виражене у фазі стабілізації після 24 години. Цей характер змін узгоджується з ефектом, описаним у попередніх дослідженнях рестриктивних стратегій інфузійної ресусцитації [72, 73, 171], і відображає кумулятивну природу впливу персоналізованого підходу на загальний рідинний статус пацієнта.

Варто наголосити, що різниця в об’ємних характеристиках транслювалася у диференційне зниження маркерів венозного, легеневого та абдомінального застою на 24-й годині спостереження. Частка пацієнтів із VExUS grade ≥ 2, що відповідає клінічно значущому венозному застою, була приблизно у три рази нижчою у групі персоналізованої стратегії (16,7 проти 48,3 %). Сумарний B-line score за легеневим ультразвуковим дослідженням був майже удвічі меншим (6,2 ± 4,0 проти 12,4 ± 5,5). Внутрішньочеревний тиск також був статистично значуще нижчим у групі PPV (12,5 ± 2,3 проти 13,8 ± 1,9 мм рт. ст.). Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що менший кумулятивний об’єм інфузії при персоналізованій стратегії транслюється у менш виражене рідинне перевантаження на рівні системного

венозного русла, інтерстицію легень та абдомінального компартменту, а це формує клінічну користь персоналізації.

У MMRM-аналізі SOFA скоригована різниця становила −1,07 бала на T24 та −1,96 бала на T72. Просте порівняння спостережуваних SOFA на T24 не виявило статистично значущої різниці (p = 0,247). Модель враховувала базове SOFA, вік, стать, джерело інфекції, передрандомізаційну інфузію та повторні вимірювання; це відрізняє її від простого порівняння однієї часової точки. Обидва аналізи мають пошуковий характер. Отримані контрасти формують гіпотезу про сприятливішу динаміку органної дисфункції, яка потребує незалежної перевірки.

Клінічне значення цих вторинних контрастів слід оцінювати з урахуванням їх довірчих інтервалів, тяжкості стану та пошукового характеру аналізу. Збереження різниці на T72 узгоджується з гіпотезою про триваліший вплив раннього рідинного навантаження, але окремого медіаційного аналізу не проводили. Результати за лактатом перевіряють різні гіпотези: тест не меншої ефективності для бінарного кліренсу ≥ 10 % на T6 дав p < 0,001, тоді як перевагу за двостороннім 95 % ДІ різниці часток не встановлено. У MMRM-аналізі лактату на T6 скоригована різниця становила −0,15 ммоль/л (номінальне p = 0,340), на T24 — −0,42 ммоль/л (p = 0,013). Підтвердження не меншої ефективності не є доказом переваги; ці результати не суперечать один одному.

Маркери тканинної перфузії та гемодинамічної стабілізації узгоджувалися із загальним характером результатів. Скоригований рівень лактату артеріальної крові у точці T24 був нижчим у групі PPV (різниця −0,42 ммоль/л; номінальне p = 0,013). Частка пацієнтів із повною нормалізацією лактату до < 2 ммоль/л на T24 становила 33,3 проти 15,0 %. САТ ≥ 65 мм рт. ст. на T6 без зареєстрованого підвищення дози норадреналіну мали 65,0 проти 46,7 % пацієнтів (p = 0,066); статистично значущої відмінності не виявлено. Комбінованого показника адекватності перфузії на T6, який поєднує кліренс лактату, досягнення цільового САТ без підвищення норадреналіну та ЧКН, досягли 70,0 % пацієнтів групи персоналізованої стратегії проти 50,0 % у контрольній групі (p = 0,040). Ці вторинні результати мають пошуковий характер і потребують незалежного підтвердження.

Пошуковий характер мають відмінності у тривалості органної підтримки. Тривалість інвазивної ШВЛ у групі персоналізованої стратегії була в середньому на 24,3 години меншою (91,5 ± 46,5 проти 115,8 ± 51,0 год; p = 0,007), а тривалість перебування у ВІТ — на 1,2 доби меншою (6,0 ± 2,1 проти 7,3 ± 2,4 доби; p = 0,003). Наведені p є номінальними, а результати — пошуковими. Оскільки смерть у ВІТ завершувала облік тривалості ШВЛ і перебування у ВІТ (підрозділи 2.5.6.5–2.5.6.6), ці показники не слід трактувати як час до одужання.

Спостережувані показники безпеки не виявили статистично значущого сигналу збільшення частоти досліджених ускладнень у групі PPV; еквівалентності безпеки не встановлено. Частота нових випадків ГРДС у групі PPV становила 10,0 % проти 25,0 % у контрольній групі — різниця, що наближалася до межі статистичної значущості (p = 0,055). Клінічно діагностований набряк легень спостерігали чисельно рідше (10,0 проти 20,0 %; p = 0,201). Випадки абдомінального компартмент-синдрому реєстрували виключно у контрольній групі (2 випадки проти жодного).

Окремої уваги заслуговують показники функції нирок, оскільки одним з потенційних застережень щодо рестриктивних стратегій інфузійної терапії є ризик погіршення ниркової перфузії [72, 73]. У дослідженні не виявлено статистично значущих відмінностей у зміні рівня креатиніну відносно базового значення між групами, частота потреби в замісній нирковій терапії була зіставною (20,0 проти 18,3 %; p = 1,000), а погодинний діурез на Т24 був чисельно вищим у групі персоналізованої стратегії. Відсутність виявленої відмінності не доводить відсутності ниркового ризику: вибірку не розраховували для виключення клінічно значущих відмінностей за нирковими кінцевими точками.

Летальність у ВІТ та госпітальна летальність між групами не відрізнялися статистично значуще (23,3 проти 26,7 % у ВІТ; 50,0 проти 45,0 % госпітальна). Дослідження не було розраховане на оцінку летальності як кінцевої точки, тому ці результати наведено як описову характеристику. Висновки щодо впливу персоналізованої стратегії на летальність потребують підтвердження в багатоцентрових дослідженнях з достатньою статистичною потужністю.

Третій етап роботи містить порівняння PPV-керованої та стандартної об’єм-орієнтованої стратегії у дизайні не меншої ефективності. Основний результат — підтвердження не меншої ефективності за частотою кліренсу лактату ≥ 10 % на T6; статистичну перевагу не встановлено. Вторинні пошукові аналізи описали нижчі об’єми інфузії та показники застою у групі PPV. Частота ГРДС і набряку легень була чисельно нижчою, але еквівалентності безпеки або відсутності ниркового ризику ці дані не доводять. Комбінований показник адекватності перфузії на T6 використано як пошукову аналітичну оцінку; його не валідовано як самостійний критерій лікувального рішення. Підтримувальний PP-аналіз зберіг основний висновок про не меншу ефективність, а коваріатну логістичну модель наведено як додатковий аналіз.

Отримані результати доцільно зіставити з найближчими за задумом рандомізованими дослідженнями функціонально керованої ресусцитації при септичному шоці. У дослідженні FRESH (Douglas et al., 2020) стратегію, керовану відповіддю ударного об’єму на PLR-тест, порівнювали зі звичайною терапією в дизайні переваги (124 пацієнти, рандомізація 2 : 1); рідинний баланс через 72 години (первинна кінцева точка) був на 1,37 л меншим у групі втручання, а частота замісної ниркової терапії та ШВЛ — нижчою [198]. У дослідженні ANDROMEDA-SHOCK (Hernández et al., 2019; 424 пацієнти) ресусцитацію, спрямовану на нормалізацію часу капілярного наповнення, порівнювали з лактат-орієнтованою; різниця 28-денної летальності не досягла статистичної значущості (34,9 % проти 43,4 %; p = 0,06) [199]. На відміну від цих досліджень, у дисертаційній роботі персоналізовану стратегію, керовану PPV, порівнювали безпосередньо зі стандартом Surviving Sepsis Campaign 30 мл/кг у дизайні не меншої ефективності за перфузійною первинною кінцевою точкою, а паралельно оцінювали неінвазивну ультразвукову альтернативу PPV. Узгодженість напрямку результатів — менше рідинне навантаження без погіршення перфузійних показників — з даними FRESH підтримує зовнішню правдоподібність отриманих результатів.

Обмеження третього етапу дослідження зумовлені методологічними та логістичними особливостями дизайну. Дослідження виконано в умовах одного

клінічного центру, що накладає обмеження на зовнішню валідність висновків і потребує підтвердження в багатоцентровому форматі. Тривалість інтервенційного періоду обмежена трьома годинами; питання довгострокового впливу персоналізованої стратегії на показники, що проявляються поза інтервенційним вікном, виходить за межі дизайну дослідження. Критерії включення (контрольована ШВЛ, регулярний синусовий ритм, дотримання умов валідності PPV) звужують екстраполяцію на ширшу популяцію пацієнтів із септичним шоком. Розмір вибірки розраховано лише для первинної кінцевої точки; фактична частка досягнення первинної кінцевої точки в контрольній групі (58,3 %) виявилася нижчою за закладену в розрахунок (75 %), однак нижня межа одностороннього 95 % ДІ (+2,5 %) розташована далеко від межі не меншої ефективності (−15 %). Імовірними причинами нижчої частки в контрольній групі є розрахунок об’єму інфузії на ідеальну масу тіла, рання точка оцінки (T6) та висока тяжкість стану когорти. Нижча за очікувану частка в контролі зменшила фактичну статистичну потужність порівняно із запланованою: за частки 58,3 % у контрольній групі та незмінних інших припущеннях необхідний розмір вибірки становив би близько 74 пацієнтів у кожній групі. Проте недостатня потужність у дизайні не меншої ефективності підвищує ризик хибнонегативного результату — неспроможності довести не меншу ефективність, — а не ризик хибного висновку про неї, тому підтверджений висновок вона не знецінює. Розмір вибірки недостатній для оцінки клінічно жорстких кінцевих точок, до яких належить летальність; результати щодо летальності наведено лише як описові. Дизайн дослідження не передбачав сліпого ведення інтервенцій з огляду на необхідність активного моніторингу PPV у групі персоналізованої стратегії; це обмеження є типовим для досліджень, що порівнюють керовані функціональні стратегії з фіксованими протоколами [93, 96], та частково компенсоване апріорною стандартизацією протоколу, фіксацією первинної кінцевої точки на об’єктивному біомаркері (кліренс лактату) та сліпим аналізом даних. Вторинні клінічні кінцеві точки (тривалість ШВЛ, тривалість перебування у ВІТ) слід інтерпретувати як підтримувальні з огляду на вторинний характер цих показників та множинність порівнянь. Після T3 інфузійну терапію

проводили на розсуд лікуючого лікаря за відкритого дизайну. Міжгрупова різниця об’єму інфузії зросла з 10,8 мл/кг ідеальної маси тіла на Т3 до 18,0 мл/кг на Т24, а різниця кумулятивного балансу продовжувала збільшуватися до Т48. Тому відмінності маркерів застою на Т24 відображають не лише 3-годинну інтервенцію, а й подальше ведення пацієнтів, на яке могла вплинути обізнаність лікарів щодо групи розподілу.

6.5. Інтегральний аналіз результатів трьох етапів дослідження

Результати трьох послідовних етапів дисертаційного дослідження утворюють цілісний логічний ланцюг, що відображає поетапну реалізацію концепції персоналізації інфузійної ресусцитації при септичному шоці. Перший етап продемонстрував, що навіть клінічно гомогенна когорта пацієнтів після виконання стандартизованої початкової ресусцитації залишається функціонально гетерогенною за гемодинамічним профілем, і обґрунтував доцільність переходу від уніфікованого об’єм-орієнтованого підходу до диференційованої стратегії. Другий етап надав і валідував неінвазивний інструмент для виявлення цієї гетерогенності у клінічних умовах, продемонструвавши, що ультразвукові каротидні індекси ΔCPSV і ΔCVTI мають діагностичну точність, зіставну з інвазивним PPV, та достатньо високу відтворюваність для рутинного клінічного застосування. Третій етап показав, що практичне використання інформації про гемодинамічну гетерогенність у формі персоналізованого PPV-керованого дозування інфузії змінює фізіологічні та клінічні результати — у напрямі, узгодженому з механістичною моделлю меншого рідинного перевантаження.

Менший об’єм інфузії, нижчий рідинний баланс, менш виражені ознаки застою та нижчі скориговані значення SOFA формують фізіологічно узгоджену інтерпретативну модель. Вона підтримує гіпотезу про можливий зв’язок раннього рідинного навантаження з подальшою органною дисфункцією. Однак вторинні аналізи мають пошуковий характер, контроль сукупної помилки першого роду для них не заявляється, а медіаційного аналізу не проведено. Тому ці результати не встановлюють окремих причинних ланок механізму. Узгодженість ITT- і PP-

аналізів підтримує основний висновок про не меншу ефективність за первинною кінцевою точкою.

Інтегральна наукова новизна дисертаційного дослідження полягає в обґрунтуванні та практичній перевірці триетапної методології персоналізації інфузійної ресусцитації при септичному шоці, що включає послідовну характеристику клініко-гемодинамічної гетерогенності, валідацію неінвазивного інструменту її оцінки та інтервенційну перевірку клінічної ефективності персоналізованого підходу. Уперше в українській клінічній популяції обґрунтовано пороги, чутливість і специфічність ультразвукових каротидних динамічних індексів для прогнозування чутливості до інфузії, і вперше в Україні в межах РКД не меншої ефективності підтверджено клінічну прийнятність PPV-керованого дозування інфузії. Запропонована методологічна архітектура трьох послідовних етапів може бути використана як шаблон для подальших досліджень персоналізованих стратегій у ВІТ.

За класифікацією Oxford Centre for Evidence-Based Medicine інтервенційний етап належить до індивідуальних рандомізованих контрольованих досліджень; з огляду на одноцентровий характер, відкритий щодо клінічного персоналу дизайн та ширину довірчого інтервалу для первинної кінцевої точки його результати потребують підтвердження в багатоцентрових дослідженнях. Діагностичний етап має характер дослідження з визначенням порогових значень за індексом Юдена на тій самій когорті із застосуванням незалежного референтного методу, тому отримані пороги потребують зовнішньої валідації.

Загальні обмеження дисертаційного дослідження пов’язані переважно з характеристиками методів динамічної гемодинамічної оцінки та особливостями клінічного контексту, у якому проведено дослідження. Усі застосовані методи (PPV, ΔCPSV, ΔCVTI) валідні лише в умовах контрольованої ШВЛ з адекватним дихальним об’ємом, регулярного синусового ритму та відсутності значущого підвищення ВЧТ. Окремо зазначимо, що у частини пацієнтів параметри вентиляції (зокрема PEEP, медіана 10 [8; 10] см H_2O — на верхній межі критерію включення PEEP $\leq$ 10 см H_2O) перебували на межі умов оптимальної валідності PPV, що могло

вносити додаткове джерело варіабельності у функціональну гемодинамічну оцінку. Це накладає природне обмеження на популяцію, до якої можна екстраполювати одержані результати, та свідчить про необхідність подальших досліджень альтернативних методів динамічної гемодинамічної оцінки у пацієнтів зі спонтанним диханням, фібриляцією передсердь та іншими станами, що порушують валідність PPV. Рандомізацію та аналіз результатів не стратифікували за нозологічною формою (первинним джерелом інфекції); попри зіставність груп за цим показником (таблиця 5.1), вплив нозологічної неоднорідності когорти на результати не можна повністю виключити. Одноцентровий характер дослідження обмежує зовнішню валідність висновків і обґрунтовує необхідність їх підтвердження у багатоцентровому форматі. Період спостереження інтервенційного етапу обмежений трьома годинами безпосередньо інтервенційного впливу та 72 годинами загального спостереження, що дозволяє оцінити ранні фізіологічні та клінічні ефекти, але не дозволяє формувати висновки про віддалені результати. Розмір вибірки розраховано для первинної кінцевої точки, але він не дозволяє статистично обґрунтовано оцінювати клінічно жорсткі кінцеві точки, передусім летальність; такі дослідження потребуватимуть багатоцентрового дизайну з відповідно більшим розміром вибірки.

Контекст одержаних результатів у межах сучасної доказової бази свідчить про їх узгодженість із загальним напрямом еволюції підходів до інфузійної ресусцитації при септичному шоці. У численних дослідженнях останніх років демонструється, що рестриктивні або персоналізовані стратегії інфузійної терапії не поступаються традиційним об’єм-орієнтованим підходам за основними клінічними результатами та можуть асоціюватися з меншим рідинним перевантаженням і його віддаленими ускладненнями [72, 73, 86, 172]. Дисертаційне дослідження доповнює цю доказову базу даними з української клінічної популяції, валідує неінвазивний ультразвуковий інструмент динамічної оцінки чутливості до інфузії та пропонує цілісну триетапну методологію персоналізації, придатну до подальшого розвитку в багатоцентрових дослідженнях.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне наукове завдання сучасної анестезіології та інтенсивної терапії — обґрунтовано та клінічно перевірено персоналізовану стратегію інфузійної ресусцитації при септичному шоці, що базується на показнику PPV та неінвазивних ультразвукових індексах кровотоку в загальній сонній артерії. Триетапна архітектура дослідження дозволила послідовно охарактеризувати клініко-гемодинамічну гетерогенність пацієнтів, валідувати неінвазивний інструмент функціональної гемодинамічної оцінки та порівняти ефективність персоналізованого і стандартного об’єм-орієнтованого підходів у межах проспективного рандомізованого контрольованого випробування. На основі отриманих даних сформульовано такі висновки:

1. У когорті 120 пацієнтів із септичним шоком на ШВЛ після стандартизованої початкової ресусцитації виявлено функціональну гемодинамічну гетерогенність: 70 пацієнтів (58,3 %) зберігали PPV ≥ 12 %, що відповідає профілю прогнозованої чутливості до інфузії згідно з валідованими у міжнародних метааналізах порогами та підтверджено внутрішньою валідацією PPV проти референтного PLR-тесту в Етапі 2 цього дослідження (AUC 0,943), тоді як у 50 пацієнтів (41,7 %) PPV < 12 % вказував на ймовірну відсутність гемодинамічної відповіді на додаткове рідинне навантаження. Підгрупи були зіставними за тяжкістю стану, демографічними характеристиками, структурою джерел інфекції, коморбідним фоном, рутинними гемодинамічними показниками та маркерами тканинної перфузії, а статистично значуще відрізнялися лише за серцевим викидом і динамічними індексами; отже, клінічні параметри не дозволяють ідентифікувати PPV-позитивний профіль, що обґрунтовує перехід від уніфікованого до диференційованого підходу до інфузійної терапії.

2. Каротидні індекси ΔCPSV та ΔCVTI продемонстрували високу діагностичну точність щодо PLR-відповіді: AUC 0,931 (95 % ДІ 0,882–0,968) для ΔCPSV за порога 11 %, чутливості 93,6 % та специфічності 81,0 %; AUC 0,900 (95 % ДІ 0,840–0,952) для ΔCVTI за порога 12 %, чутливості 82,1 % та специфічності 85,7 %. За тестом DeLong статистично значущих відмінностей AUC порівняно з PPV не

виявлено; еквівалентності або взаємозамінності методів не встановлено. AUC комбінованої моделі становила 0,960 (95 % ДІ 0,927–0,986) у вибірці її побудови; модель та пороги потребують незалежної валідації.

3. Внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції між двома незалежними операторами становив 0,946 (95 % ДІ 0,906–0,969) для ΔCPSV та 0,936 (95 % ДІ 0,889–0,963) для ΔCVTI, а при повторному аналізі тих самих збережених записів одним оператором — 0,997 і 0,990 відповідно. Усі значення ICC перевищували 0,90, що за прийнятою класифікацією (ICC > 0,90 — відмінна; 0,75–0,90 — добра; 0,50–0,75 — помірна; < 0,50 — низька) відповідає категорії відмінної відтворюваності. Аналіз узгодженості методом Bland–Altman показав мінімальну систематичну різницю між PPV і ультразвуковими індексами (−0,422 % для PPV–ΔCPSV та −0,869 % для PPV–ΔCVTI) за широких меж узгодженості (близько ±6–7 %), тому ультразвукові індекси слід інтерпретувати за їхніми власними пороговими значеннями. Це характеризує відтворюваність за умов дослідження; застосування порогів поза цією когортою потребує зовнішньої валідації.

4. Персоналізована PPV-керована стратегія інфузійної ресусцитації не поступається стандартній стратегії 30 мл/кг ідеальної маси тіла за частотою досягнення первинної кінцевої точки — кліренсу лактату ≥ 10 % через 6 годин: 45 з 60 пацієнтів (75,0 %) у групі персоналізованої стратегії проти 35 з 60 (58,3 %) у контрольній групі; різниця часток +16,7 % з нижньою межею одностороннього 95 % ДІ +2,5 % за встановленої межі не меншої ефективності −15 % (тест Farrington–Manning, p < 0,001). Різниця була чисельно на користь персоналізованої стратегії, однак статистичну перевагу за первинною кінцевою точкою не встановлено: двосторонній 95 % ДІ різниці часток (−0,2 %; +32,3 %) включав нульове значення. У додатковому аналізі чутливості з коваріатною корекцією через логістичну регресію скориговане відношення шансів становило 2,82 (95 % ДІ 1,18–6,72; p = 0,019); ця додаткова модель не замінює основного аналізу різниці часток. У PP-аналізі чутливості (+14,2 %; LB 95 % ДІ −0,01 %) основний висновок про не меншу ефективність підтверджено; висновок про перевагу, як і в ITT-популяції, формального статистичного підтвердження не отримав.

5. Висновки 5–9 ґрунтуються на вторинних (пошукових) кінцевих точках; наведені для них значення p є номінальними. Менший кумулятивний об’єм інфузії (19,1 ± 4,8 проти 29,9 [29,3; 30,9] мл/кг ідеальної маси тіла до точки T3; p < 0,001 та 56,1 ± 11,4 проти 74,1 [68,2; 84,3] мл/кг ідеальної маси тіла до T24, кумулятивно від початку стандартизованої ресусцитації; p < 0,001) у групі персоналізованої стратегії супроводжувався зниженням кумулятивного рідинного балансу: скоригована різниця за MMRM-аналізом становила −14,7 мл/кг ідеальної маси тіла у точці T6, −23,7 мл/кг у точці T24 та −36,0 мл/кг у точці T48 з ефектом взаємодії «група × час» (p < 0,001). Це свідчить про прогресуюче розходження траєкторій загального рідинного статусу між групами впродовж 48 годин спостереження.

6. На 24-й годині після рандомізації у групі персоналізованої стратегії зафіксовано суттєве зменшення маркерів рідинного перевантаження на трьох рівнях системи кровообігу: венозного застою за шкалою VExUS grade ≥ 2 — у три рази (16,7 % проти 48,3 %; p < 0,001), легеневого застою за сумарним B-line score — у два рази (6,2 ± 4,0 проти 12,4 ± 5,5; p < 0,001) та ВЧТ (12,5 ± 2,3 проти 13,8 ± 1,9 мм рт. ст.; p < 0,001). Результати узгоджуються з гіпотезою про зменшення застою при меншому рідинному навантаженні, але не доводять окремого причинного механізму клінічної користі.

7. Динаміка органної дисфункції за шкалою SOFA у MMRM-аналізі з корекцією на базове значення була значуще сприятливішою у групі персоналізованої стратегії: скоригована різниця становила −1,07 бала у точці T24 (95 % ДІ −1,61; −0,53; p < 0,001) та −1,96 бала у точці T72 (95 % ДІ −2,86; −1,06; p < 0,001) з ефектом взаємодії «група × час» (p < 0,001). Спостерігали нижчий скоригований рівень лактату на T24 (різниця −0,42 ммоль/л; p = 0,013), удвічі більшу частку пацієнтів з повною нормалізацією лактату до значень < 2 ммоль/л (33,3 % проти 15,0 %; p = 0,033) та вищу частоту досягнення комбінованого показника адекватності перфузії на T6 (70,0 % проти 50,0 %; p = 0,040).

8. Тривалість інвазивної ШВЛ була меншою на 24,3 години (91,5 ± 46,5 проти 115,8 ± 51,0 години; p = 0,007), а перебування у ВІТ — на 1,2 доби (6,0 ± 2,1 проти

7,3 ± 2,4 доби; p = 0,003). Це підтримувальні результати, які не є самостійним підтверджувальним доказом переваги та залежать від способу обліку смертей.

9. ГРДС реєстрували у 10,0 % проти 25,0 % пацієнтів (номінальне p = 0,055), набряк легень — у 10,0 % проти 20,0 % (p = 0,201), абдомінальний компартмент-синдром — у 0 проти 2 пацієнтів. Статистично значущих міжгрупових відмінностей у зміні креатиніну від базового значення та частоті замісної ниркової терапії (20,0 % проти 18,3 %; p = 1,000) не виявлено. Ці дані не доводять еквівалентності безпеки та не виключають клінічно значущого ризику, оскільки вибірку не розраховували для таких висновків.

10. Розроблено та апробовано триетапну методологію персоналізації інфузійної ресусцитації при септичному шоці, що включає характеристику клініко-гемодинамічної гетерогенності когорти, валідацію неінвазивного ультразвукового інструменту функціональної оцінки та інтервенційну перевірку клінічної ефективності в межах рандомізованого контрольованого випробування не меншої ефективності. Запропонована архітектура може бути використана як методологічний шаблон для подальших досліджень персоналізованих стратегій інтенсивної терапії, а отримані пороги ΔCPSV (11 %) і ΔCVTI (12 %) — після зовнішньої валідації впроваджені у клінічну практику як неінвазивні критерії функціональної гемодинамічної оцінки.

11. Сукупність одержаних даних обґрунтовує доцільність впровадження персоналізованої PPV-керованої стратегії як альтернативи стандартному об’єм-орієнтованому підходу 30 мл/кг у пацієнтів із септичним шоком, що відповідають критеріям валідності динамічного моніторингу — контрольована ШВЛ, регулярний синусовий ритм, відсутність значущого підвищення ВЧТ. Подальші дослідження доцільно спрямувати на багатоцентрову валідацію отриманих результатів з оцінкою клінічно жорстких кінцевих точок, у тому числі летальності, та на адаптацію персоналізованих алгоритмів для пацієнтів зі спонтанним диханням і фібриляцією передсердь, у яких валідність PPV порушена.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендації сформульовано в межах популяції та умов дослідження. Вони стосуються оцінки відповіді на інфузію та стандартизації вимірювань; пошукові вторинні результати не встановлюють самостійних терапевтичних цілей.

1. Досліджений PPV-керований алгоритм може розглядатися для індивідуалізації інфузії у пацієнтів із септичним шоком, які відповідають умовам застосовності PPV. У дослідженні після стартового болюсу 10 мл/кг ідеальної маси тіла подальші болюси 500 мл збалансованого кристалоїду вводили за PPV ≥ 12 % із повторною оцінкою після введення. У клінічному рішенні значення PPV слід поєднувати з наявністю гіпоперфузії, відповіддю на попередній болюс та ознаками переносимості рідинного навантаження; саме по собі PPV ≥ 12 % не є достатнім показанням до інфузії.

2. Перед інтерпретацією PPV необхідно оцінювати умови його застосовності: контрольовану ШВЛ без спонтанних дихальних спроб, регулярний ритм та відсутність станів, що істотно змінюють взаємодію серця й легень. Дихальний об’єм 6–8 мл/кг ідеальної маси тіла і PEEP ≤ 10 см H_2O відповідали умовам цього дослідження, але самі по собі не гарантують точності PPV у кожного пацієнта. За сумнівної інтерпретації слід застосовувати функціональний тест із прямою оцінкою зміни серцевого викиду, зокрема PLR.

3. Каротидні ΔCPSV та ΔCVTI можуть бути додатковими інструментами оцінки чутливості до інфузії за стандартизованого ультразвукового вимірювання. Пороги 11 % та 12 % відповідно отримано у цій когорті; перед використанням як самостійних критеріїв рішення вони потребують зовнішньої валідації. Відсутність статистично значущих відмінностей AUC за DeLong не доводить взаємозамінності з PPV. Комбінована модель ΔCPSV + ΔCVTI не рекомендована для самостійного клінічного рішення до незалежної перевірки.

4. Допплерівське вимірювання кровотоку в загальній сонній артерії слід виконувати за стандартизованим протоколом: лінійний ультразвуковий датчик 5–12 МГц, поздовжній зріз загальної сонної артерії на 2–3 см проксимальніше біфуркації, кут між напрямком ультразвукового променя та віссю кровотоку ≤ 60°,

контрольний об’єм допплерівського сигналу в центрі судини. Респіраторні варіації пікової систолічної швидкості та інтегралу швидкість–час реєструють упродовж не менше трьох послідовних дихальних циклів зі збереженням допплерівських записів для подальшої верифікації. За дотримання цих умов відтворюваність методу між операторами є відмінною (ICC 0,946 для ΔCPSV та 0,936 для ΔCVTI), що характеризує відтворюваність за умов цього протоколу; застосування поза умовами дослідження потребує перевірки.

5. У групах пацієнтів, де персоналізована стратегія застосовується вперше, на етапі впровадження доцільно проводити цільове навчання лікарів і середнього медичного персоналу з ультразвукової техніки оцінки динамічних індексів. Базова програма навчання повинна включати теоретичну частину з фізіологічних основ респіраторних варіацій кровотоку, практичне відпрацювання вимірювань на пацієнтах із верифікованими гемодинамічними профілями та оцінку якості записів і міжоператорної згоди. Окремого порога допуску оператора до самостійної практики цим дослідженням не валідовано.

6. У межах інтервенційного періоду перших трьох годин від моменту базової оцінки рекомендується безперервне реєстрування PPV з повторною оцінкою кожні 10–15 хвилин для своєчасної корекції тактики інфузійної терапії. Така частота моніторингу забезпечує оперативне виявлення переходу пацієнта зі стану інфузійної чутливості у стан відсутності переднавантаженнєвої залежності та запобігає введенню непотрібних об’ємів рідини у фазі, коли вони не дають гемодинамічного ефекту.

7. На Т6 доцільно повторно оцінювати лактат, дозу норадреналіну, CAT і час капілярного наповнення в контексті загального клінічного стану. Комбінований показник адекватності перфузії, використаний у дослідженні, є пошуковим; його не валідовано як самостійний критерій зміни лікування.

8. Для оцінки ознак рідинного перевантаження можуть використовуватися VExUS, легеневий B-line score та внутрішньочеревний тиск у поєднанні з клінічним оглядом і рідинним балансом. У цьому дослідженні не валідовано терапевтичних цілей VExUS < 2, B-line score < 10 або ВЧТ ≤ 12 мм рт. ст. Виявлення застою є

підставою для клінічної повторної оцінки інфузійної тактики; рішення щодо дересусцитації залежить також від гемодинамічної стабільності та функції органів.

9. Під час персоналізованої інфузійної терапії необхідний моніторинг погодинного діурезу, динаміки креатиніну та інших клінічних ознак функції нирок; інтенсивність контролю визначається станом пацієнта. Відсутність статистично значущої відмінності ниркових показників у цьому дослідженні не обґрунтовує зменшення обсягу моніторингу і не доводить відсутності ниркового ризику.

10. Персоналізована PPV-керована стратегія не рекомендується для застосування у пацієнтів із септичним шоком за наявності станів, що порушують валідність динамічних гемодинамічних показників: спонтанне дихання або асинхронія з респіратором, фібриляція передсердь та інші стійкі порушення серцевого ритму, абдомінальний компартмент-синдром, дихальний об’єм менше 6 мл/кг ідеальної маси тіла, PEEP більше 10 см H_2O за низької податливості легень. У таких клінічних ситуаціях необхідно орієнтуватися на альтернативні методи оцінки інфузійної чутливості — PLR, end-expiratory occlusion test, ехокардіографічну оцінку — у поєднанні з клінічними маркерами тканинної перфузії.

11. Локальні протоколи можуть враховувати досліджений PPV-керований алгоритм за дотримання умов його застосовності та клінічної повторної оцінки. Включення каротидних порогів як самостійних критеріїв рішення потребує зовнішньої валідації, навчання операторів і контролю якості вимірювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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. The Lancet. 2020 Jan;395(10219):200–11. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7

2. Arina P, Hofmaenner DA, Singer M. Definition and Epidemiology of Sepsis. Semin Respir Crit Care Med. 2024 Aug;45(04):461–8. doi:10.1055/s-0044-1787990

3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis: Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 1;193(3):259–72. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC

4. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. JAMA. 2017 Oct 3;318(13):1241. doi:10.1001/jama.2017.13836

5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Chest. 1992 Jun;101(6):1644–55. doi:10.1378/chest.101.6.1644

6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250–6. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B

7. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1629–38. doi:10.1056/NEJMoa1415236

8. Churpek MM, Zadravecz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Oct 15;192(8):958–64. doi:10.1164/rccm.201502-0275OC

9. 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. doi:10.1001/jama.2016.0287

10. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primer. 2016 Jun 30;2(1):16045. doi:10.1038/nrdp.2016.45

11. Van Der Poll T, Van De Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. Nat Rev Immunol. 2017 Jul;17(7):407–20. doi:10.1038/nri.2017.36

12. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. BMJ. 2016 May 23;353:i1585. doi:10.1136/bmj.i1585

13. Angus DC, Van Der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):840–51. doi:10.1056/NEJMra1208623

14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707–10. doi:10.1007/BF01709751

15. 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. doi:10.1001/jama.2016.0288

16. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. JAMA. 2001 Oct 10;286(14):1754. doi:10.1001/jama.286.14.1754

17. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. JAMA. 2017 Jan 17;317(3):290. doi:10.1001/jama.2016.20328

18. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001 Jul;29(7):1303–10. doi:10.1097/00003246-200107000-00002

19. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. BMJ. 2016 May 17;353:i2375. doi:10.1136/bmj.i2375

20. Leligdowicz A, Matthay MA. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. Crit Care. 2019 Mar 9;23(1):80. doi:10.1186/s13054-019-2372-2

21. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):775. doi:10.1001/jama.2016.0289

22. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2014 Dec;40(12):1795–815. doi:10.1007/s00134-014-3525-z

23. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. 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

24. Lundy DJ, Trzeciak S. Microcirculatory Dysfunction in Sepsis. Crit Care Clin. 2009 Oct;25(4):721–31. doi:10.1016/j.ccc.2009.06.002

25. Stacpoole PW. Lactic acidosis and other mitochondrial disorders. Metabolism. 1997 Mar;46(3):306–21. doi:10.1016/S0026-0495(97)90259-6

26. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic Acidosis During Sepsis Is Related to Increased Pyruvate Production, Not Deficits in Tissue Oxygen Availability. Ann Surg. 1996 Jul;224(1):97–102. doi:10.1097/00000658-199607000-00015

27. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. Intensive Care Med. 2019 Jan;45(1):82–5. doi:10.1007/s00134-018-5213-x

28. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients

With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. JAMA. 2017 Jan 17;317(3):301. doi:10.1001/jama.2016.20329

29. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2017 Jun;25(1):56. doi:10.1186/s13049-017-0399-4

30. Tusgul S, Carron PN, Yersin B, Calandra T, Dami F. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2017 Dec;25(1):108. doi:10.1186/s13049-017-0449-y

31. 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

32. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, Møller MH, Alshamsi F, Azevedo LCP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. Intensive Care Med. 2026 Mar 23. doi:10.1007/s00134-026-08361-1

33. 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. Crit Care Med. 2017 Mar;45(3):486–552. doi:10.1097/CCM.0000000000002255

34. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Crit Care Med. 2018 Jun;46(6):997–1000. doi:10.1097/CCM.0000000000003119

35. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. Curr Opin Crit Care. 2006 Aug;12(4):315–21. doi:10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15

36. Cicchinelli S, Pignataro G, Gemma S, Piccioni A, Picozzi D, Ojetti V, et al. PAMPs and DAMPs in Sepsis: A Review of Their Molecular Features and Potential Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2024 Jan 12;25(2):962. doi:10.3390/ijms25020962

37. Li Y, Yu J, Zeng Z, Lin W. Regulation of ubiquitination in sepsis: from PAMP versus DAMP to peripheral inflammation and cell death. Front Immunol. 2024 Dec 10;15:1513206. doi:10.3389/fimmu.2024.1513206

38. Alpkvist H, Ziegler I, Mölling P, Tina E, Sellvén L, Norrby-Teglund A, et al. Damage-associated molecular patterns in bacteraemic infection, including a comparative analysis with bacterial DNA, a pathogen-associated molecular pattern. Sci Rep. 2024 Oct 8;14(1):23499. doi:10.1038/s41598-024-74868-6

39. Ravindran B. Innate Immunity and Inflammation: Conuersim Between PAMPS and DAMPS. Scand J Immunol. 2025 Nov;102(5):e70060. doi:10.1111/sji.70060

40. Gao X, Cai S, Li X, Wu G. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, biomarkers and immunotherapy. Front Immunol. 2025 Apr 29;16:1577105. doi:10.3389/fimmu.2025.1577105

41. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, et al. Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. Life. 2023 Jan 28;13(2):350. doi:10.3390/life13020350

42. Wang R, Han Q, Fan J, Xu Z, Liu W, Liu D, et al. Sepsis-Induced Endothelial Barrier Dysfunction: Mechanisms, Pathology, and Therapeutic Advances. Research. 2025 Jan;8:0997. doi:10.34133/research.0997

43. Ma M, Jiang W, Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. Immunity. 2024 Apr;57(4):752–71. doi:10.1016/j.immuni.2024.03.002

44. Srdić T, Đurašević S, Lakić I, Ružičić A, Vujović P, Jevđović T, et al. From Molecular Mechanisms to Clinical Therapy: Understanding Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction. Int J Mol Sci. 2024 Jul 16;25(14):7770. doi:10.3390/ijms25147770

45. Tang F, Zhao XL, Xu LY, Zhang JN, Ao H, Peng C. Endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic targets for sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome. Biomed Pharmacother. 2024 Sep;178:117180. doi:10.1016/j.biopha.2024.117180

46. Spapen HD, Jacobs R, Honoré PM. Sepsis-induced multi-organ dysfunction syndrome—a mechanistic approach. J Emerg Crit Care Med. 2017 Oct 11;1(10):27–27. doi:10.21037/jeccm.2017.09.04

47. Raia L, Zafrani L. Endothelial Activation and Microcirculatory Disorders in Sepsis. Front Med. 2022 Jun 3;9:907992. doi:10.3389/fmed.2022.907992

48. Pan Y, Ma Y, Wan K, Xu Y, Wang G, Xie M. Endothelial cell injury: a crucial link in microcirculatory dysfunction associated with sepsis. World J Emerg Med. 2026;17(1):28. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2025.093

49. Maneta E, Aivalioti E, Tual-Chalot S, Emini Veseli B, Gatsiou A, Stamatelopoulos K, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. Front Immunol. 2023 Apr 4;14:1144229. doi:10.3389/fimmu.2023.1144229

50. Fejes R, Rutai A, Juhász L, Poles MZ, Szabó A, Kaszaki J, et al. Microcirculation-driven mitochondrion dysfunction during the progression of experimental sepsis. Sci Rep. 2024 Mar 26;14(1):7153. doi:10.1038/s41598-024-57855-9

51. Aklilu A, Lai MSL, Jiang Z, Yip SP, Huang CL. Immunothrombosis in Sepsis: Cellular Crosstalk, Molecular Triggers, and Therapeutic Opportunities—A Review. Int J Mol Sci. 2025 Jun 25;26(13):6114. doi:10.3390/ijms26136114

52. Valsamaki A, Vazgiourakis V, Mantzarlis K, Manoulakas E, Makris D. Immune Dysregulation in Sepsis. A Narrative Review for the Clinicians. Biomedicines. 2025 Sep 29;13(10):2386. doi:10.3390/biomedicines13102386

53. Iba T, Helms J, Okada H, Nagakari K, Sato K, Ferrer R, et al. Damage-associated Molecular Patterns, Immunothrombosis, and Intravascular Inflammation in Sepsis: A Narrative Integrative Review. Semin Thromb Hemost. 2025 Dec 19;a-2776-5999. doi:10.1055/a-2776-5999

54. Nofi CP, Wang P, Aziz M. Chromatin-Associated Molecular Patterns (CAMPs) in sepsis. Cell Death Dis. 2022 Aug 12;13(8):700. doi:10.1038/s41419-022-05155-3

55. Iba T, Umemura Y, Wada H, Levy JH. Roles of Coagulation Abnormalities and Microthrombosis in Sepsis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Arch Med Res. 2021 Nov;52(8):788–97. doi:10.1016/j.arcmed.2021.07.003

56. Wu R, Wang N, Comish PB, Tang D, Kang R. Inflammasome-Dependent Coagulation Activation in Sepsis. Front Immunol. 2021 Mar 16;12:641750. doi:10.3389/fimmu.2021.641750

57. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med. 2001;345(8):588–95. doi:10.1056/NEJMra002709

58. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. Crit Care. 2018;22(1):174. doi:10.1186/s13054-018-2102-1

59. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. Crit Care. 2016;20(1):271. doi:10.1186/s13054-016-1438-7

60. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. Ann Intensive Care. 2018;8(1):66. doi:10.1186/s13613-018-0402-x

61. Vieillard-Baron A, Cecconi M. Understanding cardiac failure in sepsis. Intensive Care Med. 2014;40(10):1560–3. doi:10.1007/s00134-014-3367-8

62. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. Crit Care. 2015;19(Suppl 3):S8. doi:10.1186/cc14726

63. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):98–104. doi:10.1164/rccm.200109-016OC

64. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Yeh H, Vásquez JL, Mehta RL, et al. The endothelium in sepsis. Shock. 2016;45(3):259–70. doi:10.1097/SHK.0000000000000473

65. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. Crit Care. 2019;23(1):16. doi:10.1186/s13054-018-2292-6

66. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness – a unifying pathophysiologic mechanism. Crit Care. 2017;21(1):25. doi:10.1186/s13054-017-1605-5

67. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid overload and mortality in adult critical care patients — a systematic review and

meta-analysis of observational studies. Crit Care Med. 2020;48(12):1862–70. doi:10.1097/CCM.0000000000004617

68. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. N Engl J Med. 2017;376(23):2235–44. doi:10.1056/NEJMoa1703058

69. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34(6):1589–96. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9

70. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. N Engl J Med. 2018;378(9):809–18. doi:10.1056/NEJMoa1705716

71. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. N Engl J Med. 2018;378(9):797–808. doi:10.1056/NEJMoa1705835

72. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, et al. Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. N Engl J Med. 2022;386(26):2459–70. doi:10.1056/NEJMoa2202707

73. National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network. Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. N Engl J Med. 2023;388(6):499–510. doi:10.1056/NEJMoa2212663

74. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. N Engl J Med. 2018;378(9):829–39. doi:10.1056/NEJMoa1711584

75. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. N Engl J Med. 2018;378(9):819–28. doi:10.1056/NEJMoa1711586

76. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med. 2014;370(15):1412–21. doi:10.1056/NEJMoa1305727

77. Xu JY, Chen QH, Xie JF, Pan C, Liu SQ, Huang LW, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Care. 2014;18(6):702. doi:10.1186/s13054-014-0702-y

78. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med. 2012;367(2):124–34. doi:10.1056/NEJMoa1204242

79. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013;309(7):678–88. doi:10.1001/jama.2013.430

80. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER): a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(9):1097–105. doi:10.1164/rccm.201806-1034OC

81. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779–89. doi:10.1056/NEJMoa0907118

82. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358(9):877–87. doi:10.1056/NEJMoa067373

83. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. Crit Care. 2015;19(1):251. doi:10.1186/s13054-015-0970-1

84. Fonda F, Orso D, Comisso I, De Crignis E, Meroi F, Galioto B, et al. Fluid balance and mortality in adult ICU patients with sepsis or septic shock: a systematic

review and meta-analysis of observational studies. BMC Anesthesiol. 2025 Nov 26;26(1):16. doi:10.1186/s12871-025-03518-9

85. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. Shock. 2015;43(1):68–73. doi:10.1097/SHK.0000000000000268

86. Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Monnet X, Langer T, Roberts D, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. Anaesthesiol Intensive Ther. 2014;46(5):361–80. doi:10.5603/AIT.2014.0060

87. Chen CY, Zhou Y, Wang P, Qi EY, Gu WJ. Elevated central venous pressure is associated with increased mortality and acute kidney injury in critically ill patients: a meta-analysis. Crit Care. 2020 Mar 5;24(1):80. doi:10.1186/s13054-020-2770-5

88. Xiao W, Liu W, Zhang J, Huang L, Liu Y, Hu J, Hua T, Yang M. Early persistent exposure to high CVP is associated with increased mortality and AKI in septic shock: A retrospective study. Am J Emerg Med. 2023 Dec;74:146–151. doi:10.1016/j.ajem.2023.09.043

89. Licker M, Hagerman A, Bedat B, Cikirikcioglu M, Karenovics W, Triponez F, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, abdominal and chest wall compliance, and fluid balance. Ann Intensive Care. 2020;10(1):1. doi:10.1186/2110-5820-2-S1-S1

90. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2010;6(2):107–15. doi:10.1038/nrneph.2009.213

91. Haddadin R, Aboujaoude C, Trad G. Congestive Hepatopathy: A Review of the Literature. Cureus. 2024 Apr 22;16(4):e58766. doi:10.7759/cureus.58766

92. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med. 2011;39(2):259–65. doi:10.1097/CCM.0b013e3181feeb15

93. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345(19):1368–77. doi:10.1056/NEJMoa010307

94. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med. 1970;283(9):447–51. doi:10.1056/NEJM197008272830902

95. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. JAMA. 1996;276(11):889–97. doi:10.1001/jama.1996.03540110043030

96. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe investigators. Intensive Care Med. 2015;41(9):1549–60. doi:10.1007/s00134-015-3822-1

97. Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, De Backer D, Hofer CK, Monnet X, et al. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. Intensive Care Med. 2016;42(9):1350–9. doi:10.1007/s00134-016-4375-7

98. Magder S. Central venous pressure: a useful but not so simple measurement. Crit Care Med. 2006;34(8):2224–7. doi:10.1097/01.CCM.0000227646.98423.98

99. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. Chest. 2008;134(1):172–8. doi:10.1378/chest.07-2331

100. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. Intensive Care Med. 2016;42(3):324–32. doi:10.1007/s00134-015-4168-4

101. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. Chest. 2002;121(6):2000–8. doi:10.1378/chest.121.6.2000

102. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. Crit Care Med. 2007;35(1):64–8. doi:10.1097/01.CCM.0000249851.94101.4F

103. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. Chest. 2003;124(5):1900–8. doi:10.1378/chest.124.5.1900

104. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. Crit Care. 2017;21(1):147. doi:10.1186/s13054-017-1739-5

105. Vieillard-Baron A, Millington SJ, Sanfilippo F, Chew M, Diaz-Gomez J, McLean A, et al. A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review. Intensive Care Med. 2019;45(6):770–88. doi:10.1007/s00134-019-05604-2

106. Starling EH. The Linacre Lecture on the Law of the Heart. London: Longmans, Green; 1918.

107. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1973.

108. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. Crit Care. 2016;20(1):266. doi:10.1186/s13054-016-1440-0

109. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. Ann Intensive Care. 2016;6(1):111. doi:10.1186/s13613-016-0216-7

110. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? JAMA. 2016;316(12):1298–309. doi:10.1001/jama.2016.12310

111. Michard F, Teboul JL. Using heart–lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. Crit Care. 2000;4(5):282–9. doi:10.1186/cc710

112. Monnet X, Teboul JL. Assessment of fluid responsiveness: recent advances. Curr Opin Crit Care. 2018;24(3):190–5. doi:10.1097/MCC.0000000000000501

113. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. Intensive Care Med. 2005;31(4):517–23. doi:10.1007/s00134-005-2586-4

114. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study. Intensive Care Med. 2015;41(9):1529–37. doi:10.1007/s00134-015-3850-x

115. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(1):134–8. doi:10.1164/ajrccm.162.1.9903035

116. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! Crit Care. 2015;19(1):18. doi:10.1186/s13054-014-0708-5

117. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. Crit Care Med. 2009;37(9):2642–7. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a590da

118. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. Anesthesiology. 2005;103(2):419–28. doi:10.1097/00000542-200508000-00026

119. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. Anesthesiology. 2011;115(2):231–41. doi:10.1097/ALN.0b013e318225b80a

120. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2014;18(6):650. doi:10.1186/s13054-014-0650-6

121. Teboul JL, Monnet X, Chemla D, Michard F. Arterial pulse pressure variation with mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(1):22–31. doi:10.1164/rccm.201801-0088CI

122. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, et al. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. Intensive Care Med. 2002;28(4):392–8. doi:10.1007/s00134-002-1211-z

123. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. Br J Anaesth. 2008;101(6):761–8. doi:10.1093/bja/aen277

124. Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. Crit Care Med. 2009;37(3):951–6. doi:10.1097/CCM.0b013e3181968fe1

125. Jozwiak M, Depret F, Teboul JL, Alphonsine JE, Lai C, Richard C, et al. Predicting fluid responsiveness in critically ill patients by using combined end-expiratory and end-inspiratory occlusions with echocardiography. Crit Care Med. 2017;45(11):e1131–8. doi:10.1097/CCM.0000000000002704

126. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul JL. The changes in pulse pressure variation or stroke volume variation after a "tidal volume challenge" reliably predict fluid responsiveness during low tidal volume ventilation. Crit Care Med. 2017;45(3):415–21. doi:10.1097/CCM.0000000000002183

127. Marik PE, Levitov A, Young A, Andrews L. The use of bioreactance and carotid Doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients. Chest. 2013;143(2):364–70. doi:10.1378/chest.12-1274

128. Blanco P. Rationale for using the velocity–time integral and the minute distance for assessing the stroke volume and cardiac output in point-of-care settings. Ultrasound J. 2020;12(1):21. doi:10.1186/s13089-020-00170-x

129. Sidor M, Premachandran S, Bortolotti P, Butcher A, Hlynsky J, Kaeley N. Carotid Flow as a Surrogate for Cardiac Output Measurement in Hemodynamically Stable Participants. Journal of Intensive Care Medicine. 2020;35(12):1469-1474. doi: 10.1177/0885066618775694

130. Ibarra-Estrada MA, López-Pulgarín JA, Mijangos-Méndez JC, Díaz-Carrillo MA, Huerta-Olvera SG, Garduno-López AL, et al. Respiratory variation in carotid peak systolic velocity predicts volume responsiveness in mechanically ventilated patients with

septic shock: a prospective cohort study. Crit Ultrasound J. 2015;7(1):29. doi:10.1186/s13089-015-0029-1

131. Song Y, Kwak YL, Song JW, Kim YJ, Shim JK. Respirophasic carotid artery peak velocity variation as a predictor of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients with coronary artery disease. Br J Anaesth. 2014;113(1):61–6. doi:10.1093/bja/aeu057

132. Singla D, Gupta B, Varshney P, Mangla M, Walikar BN, Jamir T. Role of carotid corrected flow time and peak velocity variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. Korean J Anesthesiol. 2023;76(2):183-196. doi:10.4097/kja.22385

133. Abbasi A, Nayeemuddin M, Mueez Ud Din M, Mushtaq S, Hussain N, Memon J. Respiratory Variation in Carotid Artery Peak Systolic Velocity Is Unable to Predict Fluid Responsiveness in Spontaneously Breathing Critically Ill Patients When Assessed by a Bioreactance-Based Noninvasive Cardiac Output Monitor. J Intensive Care Med. 2021;36(10):1173-1180. doi:10.1177/0885066620934392

134. Kenny J-ÉS, Barjaktarevic I, Mackenzie DC, Elfarnawany M, Yang Z, Eibl AM, et al. Carotid Doppler ultrasonography correlates with stroke volume in a human model of hypovolaemia and resuscitation: analysis of 48,570 cardiac cycles. Br J Anaesth. 2021;127(2):e60-e63. doi:10.1016/j.bja.2021.05.007

135. Cheong I, Otero Castro V, Sosa FA, Tort Oribe B, Früchtenicht MF, Tamagnone FM, Merlo PM. Passive leg raising test using the carotid flow velocity-time integral to predict fluid responsiveness. J Ultrasound. 2024 Mar;27(1):97–104. doi:10.1007/s40477-023-00824-1

136. Kenny JS, Barjaktarevic I, Eibl AM, Eibl JK, Parrotta E, Long M, et al. A carotid Doppler patch accurately tracks stroke volume changes during a preload-modifying maneuver in healthy volunteers. Crit Care Explor. 2020;2(1):e0072. doi:10.1097/CCE.0000000000000072

137. Pace R, Lassola S, Miori S, Cammarota G, Barbariol F, Vetrugno L. Carotid vs. aortic velocity time integral and peak velocity to predict fluid responsiveness in

mechanically ventilated patients. A comparative study. Minerva Anestesiol. 2022;88(5):352-360. doi:10.23736/S0375-9393.21.16035-3

138. Jung S, Min J, Lee S, et al. Ability of Carotid Corrected Flow Time to Predict Fluid Responsiveness during Low Tidal Volume Ventilation in Patients Undergoing Robot-Assisted Laparoscopic Surgery. J Clin Med. 2021;10(12):2676. doi: 10.3390/jcm10122676

139. Preau S, Saulnier F, Dewavrin F, Durocher A, Chagnon JL. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. Crit Care Med. 2010;38(3):819–25. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c8fe7a

140. Monnet X, Dres M, Ferré A, Le Teuff G, Jozwiak M, Bleibtreu A, et al. Prediction of fluid responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices. Br J Anaesth. 2012;109(3):330–8. doi:10.1093/bja/aes182

141. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. Crit Care Med. 2006;34(5):1402–7. doi:10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06

142. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeflang MM, Schultz MJ, et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. Crit Care Med. 2016;44(5):981–91. doi:10.1097/CCM.0000000000001556

143. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. Crit Care Med. 2006;34(5):1333–7. doi:10.1097/01.CCM.0000214677.76535.A5

144. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? Curr Opin Crit Care. 2011;17(3):290–5. doi:10.1097/MCC.0b013e32834699cd

145. Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, Riu-Poulenc B, Louart G, Candela D, et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. Anesthesiology. 2011;115(3):541–7. doi:10.1097/ALN.0b013e318229a500

146. Mallat J, Meddour M, Durville E, Lemyze M, Pepy F, Temime J, et al. Decrease in pulse pressure and stroke volume variations after mini-fluid challenge accurately predicts fluid responsiveness. Br J Anaesth. 2015;115(3):449–56. doi:10.1093/bja/aev222

147. Lakhal K, Ehrmann S, Benzekri-Lefèvre D, Runge I, Legras A, Dequin PF, et al. Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2011;15(2):R85. doi:10.1186/cc10083

148. Pinsky MR, Brochard L, Mancebo J. Applied Physiology in Intensive Care Medicine. 2nd ed. Berlin: Springer; 2009.

149. Lansdorp B, Lemson J, van Putten MJ, de Keijzer A, van der Hoeven JG, Pickkers P. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. Br J Anaesth. 2012;108(3):395–401. doi:10.1093/bja/aer411

150. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med. 2006;32(11):1722–32. doi:10.1007/s00134-006-0349-5

151. Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F. Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. J Appl Physiol. 1999;87(5):1644–50. doi:10.1152/jappl.1999.87.5.1644

152. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, Dres M, Gharbi R, Richard C, et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. Crit Care Med. 2012;40(1):152–7. doi:10.1097/CCM.0b013e31822f08d7

153. Min JJ, Gil NS, Lee JH, Ryu DK, Kim CS, Lee SM. Predictor of fluid responsiveness in the 'grey zone': augmented pulse pressure variation through a temporary increase in tidal volume. Br J Anaesth. 2017;119(1):50-56. doi:10.1093/bja/aex074

154. Biais M, Ehrmann S, Mari A, Conte B, Mahjoub Y, Desebbe O, et al. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically

ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. Crit Care. 2014;18(6):587. doi:10.1186/s13054-014-0587-9

155. Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul JL. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. Crit Care Med. 2008;36(2):434–40. doi:10.1097/01.CCM.OB013E318161FEC4

156. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. Crit Care Med. 2013;41(3):791–9. doi:10.1097/CCM.0b013e3182742e8b

157. Vignon P, Repessé X, Bégot E, Léger J, Jacob C, Bouferrache K, et al. Comparison of echocardiographic indices used to predict fluid responsiveness in ventilated patients. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(8):1022–32. doi:10.1164/rccm.201604-0844OC

158. Kenny J-ÉS, Barjaktarevic I, Mackenzie DC, Elfarnawany M, Math ZYB, Eibl AM, et al. Carotid Doppler Measurement Variability in Functional Hemodynamic Monitoring: An Analysis of 17,822 Cardiac Cycles. Crit Care Explor. 2021;3(6):e0439. doi: 10.1097/CCE.0000000000000439

159. Blehar DJ, Resop D, Chin B, Dayno M, Gaspari R. Inferior vena cava displacement during respirophasic ultrasound imaging. Crit Ultrasound J. 2012;4(1):18. doi:10.1186/2036-7902-4-18

160. Mackenzie DC, Khan NA, Blehar D, Glazier S, Chang Y, Stowell CP, et al. Carotid flow time changes with volume status in acute blood loss. Ann Emerg Med. 2015 Sep;66(3):277–82.e1. doi:10.1016/j.annemergmed.2015.04.014

161. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2013;41(2):472–80. doi:10.1097/CCM.0b013e31826ab377

162. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: executive summary

of the International Fluid Academy (IFA). Ann Intensive Care. 2020;10(1):64. doi:10.1186/s13613-020-00679-3

163. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. Ultrasound J. 2020;12(1):16. doi:10.1186/s13089-020-00163-w

164. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, Raju S, Bhat RS, Jayakumar A, et al. Combination of inferior vena cava diameter, hepatic venous flow, and portal vein pulsatility index: venous excess ultrasound score (VExUS score) in predicting acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome: a prospective cohort study. Indian J Crit Care Med. 2020;24(9):783–9. doi:10.5005/jp-journals-10071-23570

165. Longino A, Martin K, Olvera D, Dugar S, Siuba M. Agreement between point-of-care and standard echocardiography in the medical intensive care unit. J Intensive Care Med. 2022;37(7):927–32. doi:10.1007/s11739-024-03639-y

166. Argaiz ER. VExUS nexus: bedside assessment of venous congestion. Adv Chronic Kidney Dis. 2021;28(3):252–61. doi:10.1053/j.ackd.2021.03.004

167. Husain-Syed F, Birk HW, Ronco C, Schörmann T, Tello K, Richter MJ, et al. Doppler-derived renal venous stasis index in the prognosis of right heart failure. J Am Heart Assoc. 2019 Nov 5;8(21):e013584. doi:10.1161/JAHA.119.013584

168. Song J, Chen G, Lai D, Zhong L, Fan H, Hu W, Wang M, Hu C, Chen W, Ming Z, Gong S, Luo Q. Association between the Venous Excess Ultrasound (VExUS) score and acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: a multicenter prospective observational study. Ann Intensive Care. 2025 Jul 23;15(1):105. doi: 10.1186/s13613-025-01529-w. PMID: 40699273; PMCID: PMC12287484.

169. Rola P, Miralles-Aguiar F, Argaiz E, Beaubien-Souligny W, Haycock K, Karimov T, et al. Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score: conceptual review and case series. Ultrasound J. 2021;13(1):32. doi:10.1186/s13089-021-00232-8

170. Chin WV, Ngai MMI, See KC. Venous excess ultrasound: A mini-review and practical guide for its application in critically ill patients. World J Crit Care Med. 2025 Jun 9;14(2):101708. doi:10.5492/wjccm.v14.i2.101708

171. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, Winding R, Pettilä V, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. Intensive Care Med. 2016;42(11):1695–705. doi:10.1007/s00134-016-4500-7

172. Byrne L, Van Haren F. Fluid resuscitation in human sepsis: time to rewrite history? Ann Intensive Care. 2017;7(1):4. doi:10.1186/s13613-016-0231-8

173. Leisman DE, Doerfler ME, Ward MF, Masick KD, Wie BJ, Gribben JL, et al. Survival benefit and cost savings from compliance with a simplified 3-hour sepsis bundle in a series of prospective, multisite, observational cohorts. Crit Care Med. 2017;45(3):395–406. doi:10.1097/CCM.0000000000002184

174. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018;392(10141):75–87. doi:10.1016/S0140-6736(18)30696-2

175. Vignon P, Begot E, Mari A, Silva S, Chimot L, Delour P, et al. Hemodynamic assessment of patients with septic shock using transpulmonary thermodilution and critical care echocardiography: a comparative study. Chest. 2018;153(1):55–64. doi:10.1016/j.chest.2017.08.022

176. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, et al. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2017 Sep;45(9):1538–45. doi:10.1097/CCM.0000000000002554

177. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2191–4. doi:10.1001/jama.2013.281053

178. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BMJ. 2015 Oct 28;351:h5527. doi:10.1136/bmj.h5527

179. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526–33. doi:10.1001/jama.2012.5669

180. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials E9. Geneva: ICH; 1998.

181. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. Stat Med. 2006 May 30;25(10):1628–38. doi:10.1002/sim.2584

182. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818–29.

183. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974 Jul 13;2(7872):81–4. doi:10.1016/s0140-6736(74)91639-0

184. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012 Mar;2(1):1–138.

185. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive Care Med. 2012 Apr;38(4):577–91. doi:10.1007/s00134-012-2513-4

186. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000 May 4;342(18):1301–8. doi:10.1056/NEJM200005043421801

187. Farrington CP, Manning G. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. Stat Med. 1990 Dec;9(12):1447–54. doi:10.1002/sim.4780091208

188. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Stat Soc Series B. 1995;57(1):289–300. doi:10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x

189. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med. 1998 Apr 30;17(8):873–90. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19980430)17:8<873::AID-SIM779>3.0.CO;2-I

190. Kenward MG, Roger JH. Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. Biometrics. 1997 Sep;53(3):983–97. doi:10.2307/2533558

191. DiCiccio TJ, Efron B. Bootstrap confidence intervals. Stat Sci. 1996;11(3):189–212. doi:10.1214/ss/1032280214

192. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer. 1950 Jan;3(1):32–5. doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3

193. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988 Sep;44(3):837–45. doi:10.2307/2531595

194. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986 Feb 8;1(8476):307–10. doi:10.1016/S0140-6736(86)90837-8

195. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. J Chiropr Med. 2016 Jun;15(2):155–63. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012

196. De Cassai A, Dost B, Augoustides JG, Azamfirei L, Alanoğlu Z, Azi LM, et al. Responsible use of large language models in manuscript authorship, peer review, and editorial processes: a Delphi consensus among editors-in-chief of anaesthesia and pain medicine journals (RULE-AP). Br J Anaesth. 2026 May;136(5):1625–33. doi:10.1016/j.bja.2026.01.029

197. Про академічну доброчесність : Закон України від 18.12.2025 № 4742-IX. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4742-20 (дата звернення: 13.06.2026).

198. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, Exline MC, Forni LG, Holder AL, et al. Fluid Response Evaluation in Sepsis Hypotension and Shock: A Randomized Clinical Trial. Chest. 2020 Oct;158(4):1431–45. doi:10.1016/j.chest.2020.04.025

199. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Feb;321(7):654–64. doi:10.1001/jama.2019.0071

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А. ПУБЛІКАЦІЇ АВТОРА ДИСЕРТАЦІЇ

У додатку наведено перелік наукових праць, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації, та праць, що засвідчують апробацію її матеріалів.

А.1. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Оцінка чутливості до волемічного навантаження як складова гемодинамічного моніторингу в операційній та відділенні інтенсивної терапії. Медицина невідкладних станів. 2024. Т. 20, № 6. С. 475–481. DOI: 10.22141/2224-0586.20.6.2024.1759. (видання проіндексовано у Scopus). Особистий внесок здобувача: пошук і аналіз літератури, написання статті.

2. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Порівняння стартових гемодинамічних і мікроциркуляторних показників у пацієнтів із септичним шоком: респондери та нереспондери до інфузійної терапії. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2026. № 1 (114). С. 13–21. DOI: 10.25284/2519-2078.1(114).2026.355350. Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, гемодинамічні вимірювання, статистичний аналіз, написання статті; наукового керівника: концепція дослідження, редагування рукопису.

3. Yakymenko I.I., Matolinets N.V., Stevens R. Respiratory carotid Doppler indices for predicting fluid responsiveness in septic shock. Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2026. No. 1 (78). P. 1–15. DOI: 10.25040/ntsh2026.01.10. (видання проіндексовано у Scopus). Особистий внесок здобувача: концепція (спільно з науковим керівником), ультразвукові вимірювання, збір матеріалу, статистичний аналіз, написання статті.

4. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Гемодинамічна неоднорідність після початкової інфузійної ресусцитації при ранньому септичному шоці: аналіз за варіабельністю пульсового тиску. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2026. № 2 (115). С. 43–50. DOI: 10.25284/2519-2078.2(115).2026.364990. Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, гемодинамічні вимірювання, статистичний аналіз, написання статті; наукового керівника: концепція дослідження, редагування рукопису.

5. Матолінець Н.В., Якименко І.І. PPV-керована персоналізована стратегія інфузійної терапії при ранньому септичному шоці: рандомізоване контрольоване дослідження. Медицина невідкладних станів. 2026. Т. 22, № 5. С. 481–493. DOI: 10.22141/2224-0586.22.5.2026.2040. (видання проіндексовано у Scopus). Особистий внесок здобувача: участь у розробці протоколу, набір пацієнтів, реалізація інтервенційних алгоритмів, формування бази даних, написання статті.

А.2. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Порівняння ефективності динамічних методів оцінки волемічного статусу. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2024. № 2 (107). С. 81–82. Матеріали XVI Британо-Українського симпозіуму (БУС–16). Особистий внесок здобувача: збір та аналіз даних, написання тез.

7. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Дослідження ефективності неінвазивних ультразвукових методів оцінки чутливості до рідини при терапії септичного шоку. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2024. № 3 (108). С. 63–64. Матеріали Конгресу анестезіологів України КАН–2024. Особистий внесок здобувача: ультразвукові вимірювання, збір матеріалу, аналіз даних, написання тез.

8. Yakymenko I.I., Matolinets N.V. Personalized fluid therapy in early septic shock: impact on volume and lactate clearance. Eur J Anaesthesiol. 2025. Vol. 42, e-Suppl. 63. P. 497. Abstract 34AP02-2. Euroanaesthesia 2025. Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, аналіз даних, написання тез, підготовка та представлення стендової доповіді.

9. Yakymenko I.I., Matolinets N.V. Ultrasound-based dynamic parameters as alternatives to pulse pressure variation in septic shock resuscitation. Eur J Anaesthesiol. 2026. Vol. 43, e-Suppl. 64. P. 349. Abstract 34AP04-06. Euroanaesthesia 2026. Особистий внесок здобувача: ультразвукові вимірювання, статистичний аналіз, написання тез, підготовка та представлення стендової доповіді.

10. Yakymenko I.I., Matolinets N.V. Baseline clinical characteristics do not distinguish fluid responders from non-responders in septic shock. Eur J Anaesthesiol. 2026. Vol. 43, e-Suppl. 64. P. 418. Abstract 43AP01-05. Euroanaesthesia 2026.

Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, статистичний аналіз, написання тез, підготовка та представлення стендової доповіді.

11. Якименко І.І., Матолінець Н.В. Індивідуалізована стратегія інфузійної терапії при ранньому септичному шоці: рандомізоване дослідження впливу на об’єм рідини та кліренс лактату. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2026. № 2 (115). С. 99–100. Матеріали XVIII Британо-Українського симпозіуму (БУС–18). Особистий внесок здобувача: набір пацієнтів, формування бази даних, написання тез.

А.3. Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

12. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Методика оцінки чутливості за допомогою гемодинамічних та мікроциркуляторних показників до інфузійної терапії : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я. Львів : ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», 2026. Підстава: рішення Вченої ради ДНТ «ЛНМУ ім. Данила Галицького» № 9-ВР від 27.05.2026. Особистий внесок здобувача: розробка методики, збір та аналіз клінічних даних, підготовка тексту інформаційного листа.

13. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Науковий твір «Каротидні динамічні ультразвукові методики оцінки чутливості до інфузійної терапії». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 144078 від 04.03.2026. Особистий внесок здобувача: розробка та стандартизація методик ультразвукових вимірювань ΔCPSV і ΔCVTI, підготовка тексту твору.

14. Матолінець Н.В., Якименко І.І. Комп’ютерна програма «Протокол ранньої ресусцитації септичного шоку з оцінкою чутливості та толерантності до інфузійної терапії». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 147828 від 08.06.2026. Особистий внесок здобувача: розробка алгоритму програми на основі результатів дослідження, підготовка документації.

ДОДАТОК Б. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Результати дисертаційного дослідження оприлюднено на таких наукових форумах (номери праць наведено за списком публікацій у додатку А):

1. XVI Британо-Український симпозіум «Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика» (БУС–16), м. Київ, 16–17 травня 2024 р. Форма участі — заочна (публікація тез, праця № 6).

2. Конгрес анестезіологів України (КАН–2024), м. Київ, 20–21 вересня 2024 р. Форма участі — заочна (публікація тез, праця № 7).

3. Європейський конгрес анестезіології та інтенсивної терапії Euroanaesthesia 2025, м. Лісабон (Португалія), 25–27 травня 2025 р. Форма участі — стендова доповідь «Personalized fluid therapy in early septic shock: impact on volume and lactate clearance» (праця № 8).

4. XVIII Британо-Український симпозіум з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю «Новітні світові стандарти і рекомендації в анестезіології, інтенсивній терапії та медицині болю» (БУС–18), м. Київ, 7–9 травня 2026 р. Форма участі — заочна (публікація тез, праця № 11).

5. Європейський конгрес анестезіології та інтенсивної терапії Euroanaesthesia 2026, м. Роттердам (Нідерланди), 6–8 червня 2026 р. Форма участі — дві стендові доповіді: «Ultrasound-based dynamic parameters as alternatives to pulse pressure variation in septic shock resuscitation» (праця № 9) та «Baseline clinical characteristics do not distinguish fluid responders from non-responders in septic shock» (праця № 10).

ДОДАТОК В. ШКАЛА APACHE II

Шкалу APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) використовують для інтегральної оцінки тяжкості стану критично хворого пацієнта. Загальний бал формується як сума балів за гострі фізіологічні відхилення, вік та хронічний стан здоров’я.

В.1. Гостра фізіологічна оцінка

Показник	0 балів	+1 бал	+2 бали	+3 бали	+4 бали
Температура тіла, °C	36,0–38,4	34,0–35,9; 38,5–38,9	32,0–33,9	30,0–31,9; 39,0–40,9	≤29,9; ≥41,0
Середній артеріальний тиск, мм рт. ст.	70–109	—	50–69; 110–129	130–159	≤49; ≥160
Частота серцевих скорочень, /хв	70–109	—	55–69; 110–139	40–54; 140–179	≤39; ≥180
Частота дихання, /хв	12–24	10–11; 25–34	6–9	35–49	≤5; ≥50
Оксигенація: A–aDO_2 при FiO_2 ≥0,5, мм рт. ст.	<200	—	200–349	350–499	≥500
Оксигенація: PaO_2 при FiO_2 <0,5, мм рт. ст.	>70	61–70	—	55–60	<55
pH артеріальної крові	7,33–7,49	7,25–7,32	7,50–7,59	7,15–7,24; 7,60–7,69	<7,15; ≥7,70
Na^+ сироватки, ммоль/л	130–149	150–154	120–129; 155–159	111–119; 160–179	≤110; ≥180
K^+ сироватки, ммоль/л	3,5–5,4	3,0–3,4	2,5–2,9; 5,5–5,9	6,0–6,9	<2,5; ≥7,0
Креатинін сироватки, мг/дл	0,6–1,4	—	<0,6; 1,5–1,9	2,0–3,4	≥3,5
Гематокрит, %	30,0–45,9	46,0–49,9	20,0–29,9; 50,0–59,9	—	<20,0; ≥60,0
Лейкоцити, $\times 10^9$/л	3,0–14,9	15,0–19,9	1,0–2,9; 20,0–39,9	—	<1,0; ≥40,0
Шкала коми Глазго	15 балів за GCS	—	—	—	Оцінка = 15 − фактичний бал GCS

Примітка. За наявності гострого пошкодження нирок бали за креатинін у класичній шкалі APACHE II подвоюють. Якщо гази артеріальної крові недоступні, у первинному варіанті шкали допускається використання HCO_3^- як альтернативного кислотно-лужного показника.

B.2. Вікова оцінка

Вік, роки	Бали
≤44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
≥75	6

B.3. Оцінка хронічного стану здоров’я

Клінічна ситуація	Бали
Відсутня тяжка хронічна органна недостатність або імунодефіцит	0
Тяжка хронічна органна недостатність або імунодефіцит у планового післяопераційного пацієнта	2
Тяжка хронічна органна недостатність або імунодефіцит у неоперованого або ургентного післяопераційного пацієнта	5

Загальний бал APACHE II = гостра фізіологічна оцінка + вікові бали + бали за хронічний стан здоров’я.

ДОДАТОК Г. ШКАЛА SOFA

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) використовується для кількісної оцінки органної дисфункції за шістьма системами органів. Загальний бал становить від 0 до 24; вищий бал відповідає більш вираженій органній дисфункції.

Система / показник	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали
Дихальна система: PaO_2/FiO_2, мм рт. ст.	≥400	<400	<300	<200 на респіраторній підтримці	<100 на респіраторній підтримці
Коагуляція: тромбоцити, $\times 10^9$/л	≥150	<150	<100	<50	<20
Печінка: білірубін, мкмоль/л (мг/дл)	<20 (<1,2)	20–32 (1,2–1,9)	33–101 (2,0–5,9)	102–204 (6,0–11,9)	>204 (>12,0)
Серцево-судинна система	САТ ≥70 мм рт. ст.	САТ <70 мм рт. ст.	Допамін ≤5 або добутамін будь-яка доза	Допамін >5 або адреналін ≤0,1 або норадреналін ≤0,1	Допамін >15 або адреналін >0,1 або норадреналін >0,1
ЦНС: шкала коми Глазго	15	13–14	10–12	6–9	<6
Нирки: креатинін, мкмоль/л (мг/дл), або діурез	<110 (<1,2)	110–170 (1,2–1,9)	171–299 (2,0–3,4)	300–440 (3,5–4,9) або діурез <500 мл/добу	>440 (>5,0) або діурез <200 мл/добу

Примітка. Дози вазопресорів наведені в мкг/кг/хв. Для кожної органної системи зараховують найгірше значення за відповідний період спостереження.

ДОДАТОК Д. ШКАЛА VExUS

Протокол VExUS (Venous Excess Ultrasound Score) застосовується для ультразвукової оцінки системного венозного застою та його органних наслідків. Метод включає послідовну оцінку нижньої порожнистої вени, печінкових вен, портальної вени та внутрішньониркових вен.

Д.1. Послідовність виконання протоколу

Крок	Дія
1	Оцінити діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ) у підреберному доступі.
2	Якщо НПВ <2 см, системний венозний застій за VExUS вважають відсутнім або мінімальним (grade 0).
3	Якщо НПВ ≥2 см, послідовно оцінити допплерівські патерни печінкових вен, портальної вени та внутрішньониркових вен.
4	Визначити наявність легких або тяжких патологічних змін у кожному з трьох венозних басейнів.
5	Підсумково встановити VExUS grade 0–3 за кількістю та вираженістю патологічних венозних патернів.

Д.2. Інтерпретація окремих ультразвукових компонентів

Компонент	Норма	Легкі патологічні зміни	Тяжкі патологічні зміни
Нижня порожниста вена	Діаметр <2 см	Діаметр ≥2 см	Діаметр ≥2 см використовується як умова переходу до допплерівської оцінки венозних патернів.
Печінкові вени	Систолічна хвиля S переважає над діастолічною хвилею D	S < D, але систолічний потік збережений	Реверсія систолічного потоку у печінкових венах
Портальна вена	Пульсаційність <30 %	Пульсаційність 30–49 %	Пульсаційність ≥50 % або виражено переривчастий потік
Внутрішньониркові вени	Безперервний венозний потік	Пульсуючий двофазний венозний потік	Монофазний/переривчастий, переважно діастолічний венозний потік

Д.3. Підсумкова градація VExUS

Ступінь	Критерій	Клінічне трактування
Grade 0	НПВ <2 см	Ознак клінічно значущого системного венозного застою немає або вони мінімальні.
Grade 1	НПВ ≥2 см без тяжких патологічних венозних патернів	Легкий венозний застій; клінічна інтерпретація залежить від загального гемодинамічного контексту.
Grade 2	НПВ ≥2 см + один тяжкий патологічний венозний патерн	Помірний венозний застій; у пацієнтів із септичним шоком може бути маркером зниженої толерантності до подальшої інфузії.
Grade 3	НПВ ≥2 см + два або три тяжкі патологічні венозні патерни	Виражений системний венозний застій; подальше рідинне навантаження потребує особливо

Ступінь	Критерій	Клінічне трактування
		обережної оцінки ризику.

Д.4. Практичні зауваження

— VExUS не є ізольованим критерієм для призначення або відміни інфузійної терапії; його слід інтерпретувати разом із показниками перфузії, динамічними індексами чутливості до інфузії, дозою вазопресорів, діурезом та газами крові.

— Підвищення VExUS до grade ≥2 доцільно розглядати як ознаку клінічно значущого венозного застою та потенційно зниженої толерантності до подальшого рідинного навантаження.

— При виконанні допплерівського дослідження необхідно оптимізувати кут інсонації, уникати надмірного тиску датчиком та фіксувати спектри на кількох дихальних циклах.

— У пацієнтів на штучній вентиляції легень допплерівські патерни можуть залежати від рівня PEEP, внутрішньочеревного тиску, правошлуночкової функції та ритму серця; ці фактори слід враховувати під час інтерпретації.

ДОДАТОК Е. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у клінічну практику двох лікувальних закладів м. Львова, що підтверджено актами впровадження від 24 вересня 2026 р. (рис. Е.1, Е.2).



«ЗАТВЕРДЖЕНО»
В.о. керівника
Університетської лікарні
ДНТ «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»
Т. ЯЦУНСЬКИЙ
"24" вересня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Респіраторні каротидні доплерівські індекси (ΔCPSV та ΔCVTI) для прогнозування чутливості до інфузійної терапії у пацієнтів із септичним шоком.
найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Якименко І.І., Матолінець Н.В., Стівенс Р.
установа, що розробила, її повна адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Якименко І.І., Матолінець Н.В., Стівенс Р. Respiratory carotid Doppler indices for predicting fluid responsiveness in septic shock // Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. – 2026. – Т. 1 (78). – doi: 10.25040/ntsh2026.01.10.
4. Впроваджено в: відділення анестезіології та інтенсивної терапії №1 кампусу ім. Мар'яна Панчишина Університетської лікарні ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».
5. Термін впровадження: з 01.04.2026 по 10.09.2026.
6. Загальна кількість спостережень: 60.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Неінвазивне прогнозування чутливості до інфузійної терапії при септичному шоці за допомогою респіраторних каротидних доплерівських індексів (ΔCPSV, ΔCVTI).	Покращення способу діагностики та лікування пацієнтів 2,0 рази.	Покращення способу діагностики та лікування пацієнтів 1,8 рази.

8. Зауваження, пропозиції: немає.
"24" вересня 2026 р.
Відповідальні за впровадження:
Завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії №1 кампусу ім. Мар'яна Панчишина Університетської лікарні ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» В.В. ВИХОРЯК

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», к.мед.н., доцент В.Р. МІЩУК

Рисунок Е.1. *Акт впровадження у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії № 1 кампусу ім. Мар'яна Панчишина Університетської лікарні ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила» (від 24.09.2026 р.).*



«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Директор
КНТ "Перше клінічне територіальне
медичне об'єднання міста Львова»
Філія «Лікарня Святого Пантелеймона»
_____ Ю.І. ГОЛИК
"24" вересня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Респіраторні каротидні доплерівські індекси (ΔCPSV та ΔCVTI) для прогнозування чутливості до інфузійної терапії у пацієнтів із септичним шоком.
найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО ДНТ "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького", 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Якименко І.І., Матолінець Н.В., Стівенс Р.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Якименко І.І., Матолінець Н.В., Стівенс Р. Respiratory carotid Doppler indices for predicting fluid responsiveness in septic shock // Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. – 2026. – Т. 1 (78). – doi: 10.25040/ntsh2026.01.10.
4. Впроваджено в: відділення анестезіології та інтенсивної терапії Філія «Лікарня Святого Пантелеймона».
5. Термін впровадження: з 01.01.2026 по 10.09.2026.
6. Загальна кількість спостережень: 100.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Неінвазивне прогнозування чутливості до інфузійної терапії при септичному шоці за допомогою респіраторних каротидних доплерівських індексів (ΔCPSV, ΔCVTI).	Покращення способу діагностики та лікування пацієнтів 2,0 рази.	Покращення способу діагностики та лікування пацієнтів 1,8 рази.

8. Зауваження, пропозиції: немає.

"24" вересня 2026 р.
Відповідальні за впровадження:
Завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії
КНТ "Перше клінічне територіальне
медичне об'єднання міста Львова
Філія «Лікарня Святого Пантелеймона» Ю.В. ЮРКІВ

Завідувач кафедри
анестезіології та
інтенсивної терапії ФПДО
ДНТ "Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького",
к.мед.н., доцент В.Р. МІЩУК

Рисунок Е.2. *Акт впровадження у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії філії «Лікарня Святого Пантелеймона» КНТ «Перше клінічне територіальне медичне об'єднання міста Львова» (від 24.09.2026 р.).*