

**ОБ'ЄДНАНА СИСТЕМА ЛІКУВАННЯ ТРАВМ  
НАСТАНОВИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ (JTS CPG)**



**Інвазивна грибкова інфекція у бойових пораненнях  
(CPG ID: 28)**

Надати рекомендації щодо розпізнавання та комплексного лікування інвазивної грибкової інфекції (ІГІ) при бойових пораненнях.

**Автори**

CAPT Carlos J. Rodriguez, MC, USN  
David R. Tribble, MD DrPH  
COL Clinton K. Murray, USA, MC  
CDR Elliot M. Jessie, MC, USN  
Surgeon Commander Mansoor Khan, Royal Navy

CAPT Mark E. Fleming, MC, USN  
LTC Benjamin K. Potter, MC, USA  
Lt Col Wade T. Gordon, USAF, MC  
Col Stacy A. Shackelford, USAF, MC

Дата першої публікації:  
01 листопада 2012 року

Дата публікації:  
04 серпня 2016 року

Змінює настанови  
від 01 листопада 2012 року

**ЗМІСТ**

<b>ВИХІДНА ІНФОРМАЦІЯ</b> .....	3
<b>ОЦІНКА І ЛІКУВАННЯ</b> .....	3
<b>ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ</b> .....	4
<b>МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ</b> .....	4
<b>ВИСІЧЕННЯ ТА ПРОТИГРИБКОВА ТЕРАПІЯ</b> .....	5
<b>БІОПСІЯ ТКАНИН В ОПЕРАЦІЙНІЙ</b> .....	6
<b>ОБОВ'ЯЗКИ ПЕРСОНАЛУ ОПЕРАЦІЙНОЇ</b> .....	6
<b>ОБОВ'ЯЗКИ ЛАБОРАТОРНОГО ПЕРСОНАЛУ</b> .....	7
<b>МОНІТОРИНГ ПОКРАЩЕННЯ ПОКАЗНИКІВ (ПП)</b> .....	8
<b>ЦІЛЬОВА ПОПУЛЯЦІЯ</b> .....	8
<b>МЕТА (ОЧІКУВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ)</b> .....	8
<b>КІЛЬКІСНІ ПОКАЗНИКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ / ДОТРИМАННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ</b> .....	8
<b>ДЖЕРЕЛО ДАНИХ</b> .....	8
<b>СИСТЕМНА ЗВІТНІСТЬ І ЧАСТОТА ЗВІТУВАННЯ</b> .....	8
<b>ЛІТЕРАТУРА</b> .....	9
<b>ДОДАТОК А. ПРИКЛАДИ ПІДОЗРИЛИХ РАН</b> .....	11
<b>ДОДАТОК В. ОПЕРАЦІЙНИЙ ПРОТОКОЛ ВИСІЧЕННЯ ТРАВМАТИЧНОГО ПОРАНЕННЯ</b> .....	13
<b>ДОДАТОК С. КЛАСИФІКАЦІЯ BASTION ТРАВМИ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ</b> .....	16

<b>ДОДАТОК D. ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ЗА НЕЗАТВЕРДЖЕНИМИ ПОКАЗАННЯМИ ЗГІДНО З СРГ .....</b>	<b>17</b>
--	-----------

---

## ВИХІДНА ІНФОРМАЦІЯ

---

Клінічно істотні інфекції, в тому числі інвазивні грибкові ранові інфекції (ІГРІ), спостерігалися у поранених військовослужбовців сил коаліції з початку нещодавньої війни в Афганістані. Протягом 2009-2010 рр. спостерігалось значне зростання захворюваності на ІГРІ серед військовослужбовців з пораненнями, отриманими в Афганістані, що відповідало підвищенню частоти травм від саморобних вибухових пристроїв, отриманих під час пішого патрулювання в провінціях Гільменд і Кандагар.<sup>1-3</sup> Особливе клінічне занепокоєння викликав очевидний зв'язок **між результатом лікування пацієнта і наявністю ангіоінвазивних цвілевих грибів** (наприклад, ряд Mucorales, види Aspergillus і Fusarium). Загалом, ІГРІ є надзвичайно тяжкими інфекціями, пов'язаними з підвищеною смертністю, ускладненнями (наприклад, ампутацією кінцівок) і тривалою госпіталізацією тих, хто вижив.<sup>2,4-12</sup> У цивільній літературі повідомляється, що рівень смертності серед цивільного населення сягає 38%.<sup>13-17</sup> Серед військовослужбовців загальний рівень смертності сягав 8% протягом перших двох років після спалаху інфекції.<sup>6</sup>

Після виявлення великої кількості випадків ІГРІ центр Joint Trauma System у співпраці з Дослідженням наслідків інфекційних захворювань на фоні травми (Trauma Infectious Disease Outcomes Study, TIDOS) розпочав розслідування спалаху. Аналіз отриманих даних показав, що найпоширенішими механічними та клінічними чинниками, пов'язаними з ІГРІ, були вибухова травма, травматичні ампутації вище коліна, обширні травми промежини/таза (тенденція спостерігається, але не є статистично значущою) та масивна трансфузія еритроцитарної маси ( $\geq 20$  одиниць протягом перших 24 годин).<sup>1,2</sup> Важливо зазначити, що всі пацієнти з ІГРІ мали підозрілу рану (тобто нездоровий зовнішній вигляд рани), що визначалася як рецидивний некроз тканин, який виник після щонайменше двох хірургічних висічень. (Див. [Додаток А. Приклади підозрілих ран.](#))

**Ускладнення, пов'язані з ІГРІ при бойових пораненнях, що можуть включати значну втрату тканин, вимагають раннього лікування пацієнтів, віднесених до групи високого ризику.** Пацієнти часто потребують хірургічних ампутацій та (або) ревізійних ампутацій, які включають поширення на більш проксимальні рівні (наприклад, транстибіальну до трансфеморальну або трансфеморальну до проксимальної трансфеморальної, дезартікуляцію кульшового суглоба або геміпельвектомію).<sup>18</sup> Хоча стратегії профілактики чітко не визначені, раннє та агресивне висічення нежиттєздатних тканин і видалення забруднень та уламків є загальноприйнятими як найважливіші втручання. Лікування ІГРІ базується на трьох основних принципах: висічення інфікованих тканин, мінімізація імуносупресії (наприклад, уникнення недостатнього харчування або надмірного переливання продуктів крові) та використання емпіричних подвійних протигрибкових препаратів (наприклад, амфотерицину В та триазольного препарату широкого спектру дії), якщо є значна підозра на ІГРІ.<sup>6</sup> Роль місцевої протигрибкової терапії у профілактиці ІГРІ не є чітко визначеною, але не було доведено, що місцева терапія має несприятливі місцеві або системні ефекти.

---

## ОЦІНКА І ЛІКУВАННЯ

---

**Найважливішим аспектом оцінки та лікування бойових поранень є розпізнавання нездорових або підозрілих ран з подальшим раннім, агресивним і повторюваним хірургічним висіченням усіх нежиттєздатних тканин і органічних матеріалів.**

Після первинного висічення слід оцінити **фактори ризику виникнення інвазивної грибкової інфекції**. До визначених факторів ризику належать:

- вибухова травма у пішому строю;
- негайна травматична ампутація вище коліна або поступовий перехід від ампутації нижче коліна до ампутації через коліно і вище коліна;

- обширне ураження в ділянці промежини, сечостатевого органів та (або) прямої кишки;
- масивна трансфузія більше 20 одиниць еритроцитарної маси протягом 24 годин після поранення.

Крім того, Ініціатива з хірургічної реанімації та інтенсивної терапії (SC2i) та проект TIDOS спільно розробили веб-інструмент підтримки прийняття клінічних рішень, який допомагає медичним працівникам оцінити ймовірність розвитку ІГРІ. (обидва проекти базуються в Університеті наук про здоров'я Збройних сил США) (<https://sc2i.usuhs.edu/tools-and-products>). Інструмент був розроблений для ранньої клінічної оцінки в театрі бойових дій, а також після прибуття в заклад III/IV рівня (військовий медичний центр).

---

## ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ

---

Діагностичні критерії ІГРІ: наявність травматичного поранення (поранень), рецидивний некроз після щонайменше двох послідовних хірургічних висічень та лабораторні докази грибової інфекції (наприклад, позитивний результат посіву на цвілеві гриби та (або) гістопатологічне дослідження, що вказує на інвазію тканин).<sup>3,6</sup> Останній критерій, як правило, неможливо оцінити у військових медичних закладах II або III рівня, тому клінічна підозра є ключовим фактором для раннього втручання.

---

## МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ

---

**Розпочніть місцеву протигрибкову терапію у пацієнтів, які мають щонайменше три з вищезазначених факторів ризику.**<sup>20–22</sup> Місцеву протигрибкову терапію слід розпочинати з 0,025% розчину Дакіна. Почніть з іригації розчином Дакіна під низьким тиском з великим об'ємом в операційній після першого або другого хірургічного висічення; використовуйте розчин Дакіна замість фізіологічного розчину у пацієнтів, які відповідають вищевказаним критеріям. Закрийте рани пов'язкою Kerlix, просоченою розчином Дакіна.<sup>20–23</sup> Крім того, можна створити інстиляційну вакуумну пов'язку, встановивши по одному додатковому інфузійному катетеру на кожен всмоктувальний отвір на губці вакуумної пов'язки; утримуйте всмоктування протягом 5 хвилин і введіть 50 куб. см 0,025% розчину Дакіна, потім затисніть катетери і перезапустіть вакуум; повторюйте процедуру кожні 1–2 години.

Розчин Дакіна із половиною міцності<sup>20–23</sup>

1. 1 л води, стерильної або кип'яченої
2. 5 мл побутового відбілювача (5,25% розчин гіпохлориту, без ароматизаторів)
3. Бікарбонат натрію: 1,5 мл (1/2 чайної ложки) харчової соди або 4 ампули (200 мл) 8,5% розчину бікарбонату натрію для ін'єкцій (бажано, але можна не використовувати, якщо немає)
4. Після перемішування розчин Дакіна можна зберігати. Розчин із половиною міцності слід розвести водою у співвідношенні 1:10 для приготування розчину для зрошення ран.

Існує стандартний операційний протокол для опису рани, який можна використовувати впродовж усього процесу надання медичної допомоги пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення ІГРІ.

**Використання цього операційного протоколу може сприяти ранньому виявленню послідовного некрозу рани** (тобто першої ознаки ІГРІ) — [Додаток В](#). Опис класифікації Bastion травми нижньої кінцівки представлено в [Додатку С](#); оцінку за цією класифікацією слід вказати на першій сторінці операційного протоколу.

---

**ВИСІЧЕННЯ ТА ПРОТИГРИБКОВА ТЕРАПІЯ**

---

1. Для пацієнтів, яких переводять до будь-якого стратегічного евакуаційного центру III рівня, слід оцінити фактори ризику виникнення ІГРІ та за потреби забезпечити поточні реанімаційні заходи. Пацієнту слід виконати хірургічне обстеження, промивання рани та висічення (за показаннями) не пізніше 12–18 годин після прибуття. Слід розпочати/продовжувати промивання рани розчином Дакіна або використовувати пов'язки Kerlix, просочені розчином Дакіна, як описано вище.
2. **Місцеве протигрибкове лікування з використанням 0,025% розчину Дакіна за допомогою інстиляційної вакуумної пов'язки слід продовжувати протягом усього процесу евакуації**, якщо це можливо. Екіпажі евакуаційних повітряних суден повинні отримати інструктаж з управління інстиляційним вакуумним пристроєм перед тим, як покинути військовий медичний заклад. У разі несправності під час польоту інстиляцію можна перервати, тоді як вакуумну пов'язку слід використовувати надалі. Після цього слід зв'язатися з черговим хірургом, щоб він оцінив пов'язку відразу після прибуття на наступний рівень надання медичної допомоги.
3. **Після прибуття у військовий медичний заклад IV рівня** пацієнту слід виконати оперативне обстеження, промивання рани та висічення (за показаннями) протягом 12–18 годин. У закладі IV рівня гістопатологічні та мікробіологічні зразки слід взяти у всіх пацієнтів із щонайменше трьома факторами ризику ІГРІ та у всіх пацієнтів з клінічною підозрою на ІГРІ. Місцеву протигрибкову терапію 0,025% розчином Дакіна слід продовжувати, якщо зберігається підозра або надалі є три фактори ризику розвитку ІГРІ, бажано з використанням інстиляційної вакуумної пов'язки. Якщо такої можливості немає, слід використовувати пов'язку Kerlix, просякнуту 0,025% розчином Дакіна.
4. **Після прибуття у військовий медичний заклад найвищого рівня** пацієнту слід виконати хірургічне обстеження, промивання рани та висічення протягом 12–18 годин. Гістопатологічне та мікробіологічне дослідження слід проводити у всіх пацієнтів з принаймні трьома факторами ризику виникнення ІГРІ та (або) з нездоровим зовнішнім виглядом рани (наприклад, некроз тканин). Місцеві пов'язки з розчином Дакіна можна відмінити на будь-якому рівні надання медичної допомоги, коли хірург спостерігає здорову грануляцію або коли гістопатологічне дослідження та посіви дають негативний результат на грибкову інфекцію або колонізацію.
5. Якщо **некроз тканин** спостерігається в ранах після двох послідовних висічень, не враховуючи перших двох висічень в операційній, **слід негайно розпочати застосування протигрибкових препаратів широкого спектру дії та антибіотиків** і звернутися за консультацією до інфекціоніста. Ліпосомальний амфотерицин В є препаратом першого вибору завдяки його ефективності проти мукормікозу та зниженому потенціалу індукування нефротоксичності.<sup>24</sup> Хоча вориконазол неефективний проти мукормікозу, він виявився дієвим засобом проти цвілевих грибів, стійких до амфотерицину В (наприклад, *Aspergillus terreus* та *Scedosporium prolificans*).<sup>25</sup>
6. Як правило, пацієнти з ІГРІ мають тяжкі поранення, і їм переважно призначають внутрішньовенні форми протигрибкових препаратів, оскільки існує побоювання щодо недостатнього всмоктування протигрибкових препаратів у шлунково-кишковому тракті пацієнта із сепсисом.
7. **При внутрішньовенному введенні вориконазол** потребує допоміжної речовини для забезпечення розчинності (наприклад, сульфобутилового ефіру β-циклодекстрину), яка може накопичуватися у пацієнтів з порушеннями функції нирок. З огляду на несприятливий вплив накопичуваної розчинної речовини на тваринній моделі було видано «попередження у чорній рамці». Водночас вплив підвищеного вмісту сульфобутилового ефіру β-циклодекстрину на організм людини невідомий.<sup>26</sup> Клінічний досвід станом на сьогодні не виявив постійних порушень

функції нирок при такому застосуванні вориконазолу за незатвердженими показаннями у поранених військовослужбовців.<sup>27</sup>

8. Посаконазол — це ще один триазольний препарат, який має 60–70% підтверджену ефективність як рятівний засіб проти мукомікозу при пероральному застосуванні.<sup>28,29</sup> Нещодавно була схвалена внутрішньовенна форма препарату, ефективність якої також підтверджено.<sup>30</sup> **Подвійне введення ліпосомального амфотерицину В та триазолу широкого спектру дії (клінічний досвід стосується переважно вориконазолу) рекомендується як протигрибковий засіб першої лінії, оскільки на багатьох бойових пораненнях розвивається більше однієї грибкової форми.**<sup>31</sup> Крім того, призначаються антибіотики широкого спектру дії, що охоплюють як грампозитивні, так і грамнегативні організми (наприклад, ванкоміцин і меропенем), оскільки на ранах, інфікованих грибками, часто розвиваються і бактеріальні інфекції.
9. **Особливу увагу слід приділяти агресивному висіченню нежиттєздатних тканин під час кожної процедури висічення.** Ступінь некрозу і зовнішній вигляд рани до і після завершення операції слід задокументувати в протоколі операції. [Додаток В](#) містить стандартний протокол операції для опису рани, який слід використовувати для пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення ІГРІ. Якщо видалено значну кількість некротичних тканин, повторне висічення слід виконати не пізніше ніж через 24 години.
10. **Місцеві антибактеріальні та протигрибкові кульки можуть розглядатися у випадках підтвердженої або підозрюваної ІГРІ з високим ступенем імовірності і можуть використовуватися в поєднанні з вакуумними / інстиляційними пов'язками.** Кульки мають містити ліпосомальний амфотерицин В — 500 мг, вориконазол — 200 мг, тобраміцин — 1,2 г та ванкоміцин — 1 г.

---

## БІОПСІЯ ТКАНИН В ОПЕРАЦІЙНІЙ

---

**Біопсію слід проводити під час обстеження рани (після первинного хірургічного висічення)** після евакуації пораненого із зони бойових дій (або у зоні бойових дій, якщо евакуація пацієнта затримується) і повторювати при наступних обстеженнях, якщо спостерігається стійка лихоманка і некроз рани, що викликає підозру на наявність ІГРІ.

1. Зразки тканин слід брати з кожної нижньої кінцівки у пацієнтів із двосторонньою ампутацією нижніх кінцівок. Візьміть зразки з усіх підозрілих ділянок.
2. Рішення щодо взяття зразків з інших ділянок має приймати основний хірург.
3. Принаймні один зразок слід взяти із місця з'єднання життєздатної і некротичної тканини (видаляється останній шматочок життєздатної тканини на межі).
4. Для кожної відібраної ділянки слід взяти два зразки тканин у свіжому вигляді у два окремі стерильні контейнери для зразків.
  - Один зразок (1 см3) для гістопатологічного дослідження
  - Один зразок (1 см3) для посіву на грибкові та бактеріальні культури

---

## ОБОВ'ЯЗКИ ПЕРСОНАЛУ ОПЕРАЦІЙНОЇ

---

Зразок для гістопатологічного дослідження має залишити операційну у свіжому вигляді.

1. Слід замовити гістопатологічне дослідження та посів (аеробні, анаеробні мікроорганізми і грибки). Спеціальні дослідження не проводяться як стандарт, але можуть бути призначені за запитом (наприклад, мікобактеріальні та вірусні дослідження).
2. Слід чітко позначити зразки як «протокол біопсії після вибухового поранення». Етикетки також мають містити таку інформацію:
  - Місце взяття зразка (наприклад, ліва нижня кінцівка)
  - Ім'я пацієнта, дата народження, ідентифікаційний номер лікарні
3. Слід безпосередньо зв'язатися з гістопатологічною лабораторією в робочий час і з черговим лаборантом у неробочий час і на вихідних, щоб повідомити їм, що незабаром вони отримають гістопатологічний зразок. Слід якнайшвидше доставити гістопатологічний зразок до гістопатологічної лабораторії.

---

## ОБОВ'ЯЗКИ ЛАБОРАТОРНОГО ПЕРСОНАЛУ

---

Працівники лабораторії повинні забезпечити якнайшвидшу обробку зразків ( $\leq 24$  години).

1. Гістопатологічний зразок слід забарвити гематоксиліном та еозином, а також метенамідом срібла за Гоморі (GMS) / реактивом Шиффа (PAS) та оцінити наявність грибкових елементів.
2. Слід виконати посів мікробіологічних зразків на аеробні, анаеробні мікроорганізми і грибки.
3. Посів на мікобактеріальні та (або) вірусні культури в рамках цього протоколу не виконується в стандартному порядку, але може бути виконаний за спеціальним запитом.

Якщо при гістопатологічному дослідженні виявлено ангіоінвазивні грибкові елементи або грибкові елементи серед некротичних залишків, або якщо при рецидивному некрозі отримано позитивний результат посіву, слід розпочати (або продовжити) лікування системними протигрибковими препаратами. Лікування передбачає тісну співпрацю з інфекціоністом; однак, як правило, системні протигрибкові препарати слід відмінити, якщо рана залишається чистою / життєздатною протягом двох тижнів, і якщо стан пацієнта залишається клінічно стабільним. Якщо у пацієнта виникла грибкова інфекція в більш ніж одній ділянці тіла (наприклад, кінцівки / таз, живіт і груди), може бути показане тривале лікування.

### ПРИМІТКА.

1. Ріст грибка в поживному середовищі може тривати до шести тижнів. Тому **рекомендується часто перевіряти культури протягом двох тижнів**, а потім раз на тиждень протягом наступних чотирьох тижнів, перш ніж вважати результати посіву остаточними. Крім того, рани без рецидивного некрозу тканин можуть мати колонізацію цвілевими грибами, а не справжню інфекцію.<sup>32</sup>
2. Початкові дослідження показали, що в посівах з бойових поранень з ІГРІ, в яких ростуть грибки з ряду Mucorales, розвиватиметься другий грибок, що не належить до ряду Mucorales, у 30% випадків. Вид *Aspergillus* важче вирощувати, ніж ряд Mucorales, але слід підозрювати його наявність і спочатку провести емпіричне лікування, оскільки було показано, що в цій популяції пацієнтів він викликає надзвичайно тяжкий перебіг інфекції.<sup>31</sup> Тому пропонується подвійне застосування триазолу широкого спектру дії і ліпосомального амфотерицину В для лікування ран, інфікованих одним або обома цими грибами. Якщо потрібне тривале лікування, протигрибкові препарати слід призначати на основі результатів посіву.



Оскільки агресивне хірургічне висічення всіх некротичних та інфікованих тканин залишається основним методом лікування ІГРІ, хірургічне обстеження та видалення тканин слід продовжувати щонайменше кожні 24 години до повного припинення некрозу. Покриття та закриття рани не слід виконувати доти, доки рана не буде чистою, не скоротиться та в ній не наросте грануляція.

---

## МОНІТОРИНГ ПОКРАЩЕННЯ ПОКАЗНИКІВ (ПП)

---

### ЦІЛЬОВА ПОПУЛЯЦІЯ

Пацієнти із 3 або більше факторами ризику інвазивної грибкової інфекції (вибухова травма у пішому строю, ампутація вище коліна, травма промежини, сечостатевої системи або прямої кишки, масивна трансфузія > 20 одиниць еритроцитів + лейкоцитів протягом 24 годин з моменту отримання поранення).

### МЕТА (ОЧІКУВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ)

1. Пацієнтам з  $\geq 3$  факторами ризику ІГРІ проводять хірургічне висічення в операційній не пізніше 12–18 годин після прибуття в медичний заклад III або IV рівня.
2. Пацієнтам з  $\geq 3$  факторами ризику ІГРІ на рани наносять розчин Дакіна, починаючи з першого або другого висічення.
3. Операційний протокол для висічення ран включає ступінь некрозу, виражений у відсотках для кожної рани.

### КІЛЬКІСНІ ПОКАЗНИКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ / ДОТРИМАННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

1. Кількість і відсоток пацієнтів із цільової популяції, яким проводять хірургічне висічення в операційній не пізніше 12–18 годин після прибуття в медичний заклад III або IV рівня.
2. Кількість і відсоток пацієнтів із цільової популяції, яким на рани наносять розчин Дакіна починаючи з першого або другого висічення.
3. Кількість і відсоток пацієнтів із цільової популяції, для яких ведеться операційний протокол, що включає ступінь некрозу, виражений у відсотках для кожної рани.

### ДЖЕРЕЛО ДАНИХ

- Карта пацієнта
- Реєстр травм Міністерства оборони (Department of Defense Trauma Registry, DoDTR)

### СИСТЕМНА ЗВІТНІСТЬ І ЧАСТОТА ЗВІТУВАННЯ

Згідно з цими Настановами, вказане вище становить мінімальні критерії моніторингу ПП. Системна звітність виконуватиметься щороку; додатковий моніторинг ПП та заходи із системної звітності можна виконувати залежно від потреб.

Системний перегляд та аналіз даних виконуватиме керівник JTS та Відділ ПП JTS.



---

**ЛІТЕРАТУРА**

---

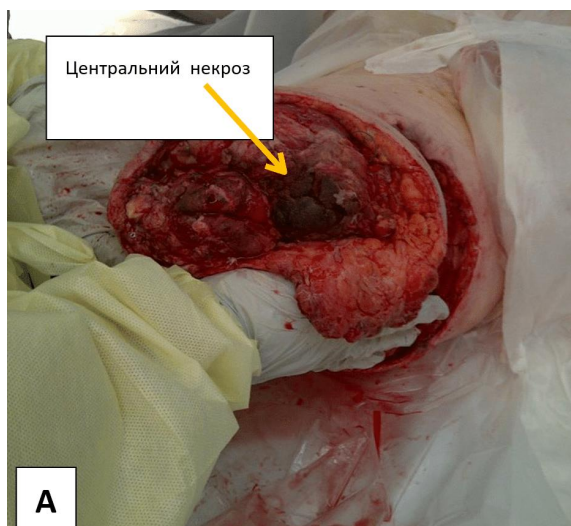
1. Trauma Infectious Diseases Outcomes Study Group: Department of Defense Technical Report - Invasive Fungal Infection Case Investigation. Bethesda, MD: Infectious Disease Clinical Research Program, Uniformed Services University of the Health Sciences; April 11, 2011. [not publically available].
2. Warkentien T, Rodriguez C, Lloyd B, Wells J, Weintrob A, Dunne J, et al. Invasive mold infections following combat-related injuries. *Clin Infect Dis* 2012; 55(11): 1441-49.
3. Weintrob AC, Weisbrod AB, Dunne JR, Rodriguez CJ, Malone D, Lloyd BA, et al. Combat trauma-associated invasive fungal wound infections: epidemiology and clinical classification. *Epidemiol Infect* 2015; 143(1): 214-24.
4. Paolino KM, Henry JA, Hospenthal DR, Wortmann GW, Hartzell JD. Invasive fungal infections following combat-related injury. *Mil Med* 2012; 177(6): 681-5.
5. Evriviades D, Jeffery S, Cubison T, Lawton G, Gill M, Mortiboy D. Shaping the military wound: issues surrounding the reconstruction of injured servicemen at the Royal Centre for Defence Medicine. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; 366(1562): 219-30.
6. Tribble DR, Rodriguez CJ. Combat-related invasive fungal wound infections. *Curr Fungal Infect Rep* 2014; 8(4): 277-86.
7. Fares Y, El-Zaatari M, Fares J, Bedrosian N, Yared N. Trauma-related infections due to cluster munitions. *J Infect Public Health* 2013; 6(6): 482-86.
8. Lundy JB, Driscoll IR. Experience with proctectomy to manage combat casualties sustaining catastrophic perineal blast injury complicated by invasive mucor soft-tissue infections. *Mil Med* 2014; 179(3): e347-50.
9. Tully CC, Romanelli AM, Sutton DA, Wickes BL, Hospenthal DR. Fatal *Actinomucor elegans* var. *kuwaitiensis* infection following combat trauma. *J Clin Microbiol* 2009; 47(10): 3394-9.
10. Radowsky JS, Strawn AA, Sherwood J, Braden A, Liston W. Invasive mucormycosis and aspergillosis in a healthy 22-year-old battle casualty: case report. *Surg Infect (Larchmt)* 2011; 12(5): 397-400.
11. Mitchell TA, Hardin MO, Murray CK, et al. Mucormycosis attributed mortality: a seven-year review of surgical and medical management. *Burns* 2014; 40(8): 1689-95.
12. Hospenthal DR, Chung KK, Laird K, et al. *Saksenaia erythrospora* infection following combat trauma. *J Clin Microbiol* 2011; 49(10): 3707-9.
13. Vitrat-Hincky V, Lebeau B, Bozonnet E, et al. Severe filamentous fungal infections after widespread tissue damage due to traumatic injury: six cases and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2009; 41(6-7): 491- 500.
14. Hajdu S, Obradovic A, Presterl E, Vecsei V. Invasive mycoses following trauma. *Injury* 2009; 40(5): 548-54.
15. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41(5): 634-53.
16. Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 2214-25.
17. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(2): 236- 301.

18. Lewandowski LR: (2014). Early Complications and outcomes in combat injury related invasive fungal wound infections: a case-control analysis. Presentation to Society of Military Orthopaedic Surgeons 56th Annual Meeting. Scottsdale, AZ.
19. Rodriguez C, Weintrob AC, Shah J, Malone D, Dunne JR, Weisbrod AB, et al. Risk factors associated with invasive fungal Infections in combat trauma. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15(5): 521-26.
20. Lewandowski L, Purcell R, Fleming M, Gordon WT. The use of dilute Dakin's solution for the treatment of angioinvasive fungal infection in the combat wounded: a case series. *Mil Med* 2013; 178(4): e503-07.
21. Barsoumian A, Sanchez CJ, Mende K, Tully CC, Beckius ML, Akers KS, et al. In vitro toxicity and activity of Dakin's solution, mafenide acetate, and amphotericin B on filamentous fungi and human cells. *J Orthop Trauma* 2013; 27(8): 428-36.
22. Vick LR, Propst RC, Bozeman R, Wysocki AB. Effect of Dakin's solution on components of a dermal equivalent. *J Surg Res* 2009; 155(1): 54-64.
23. Kheirabadi BS, Mace JE, Terrazas IB, et al. Safety evaluation of new hemostatic agents, smectite granules, and kaolin-coated gauze in a vascular injury wound model in swine. *J Trauma* 2010; 68(2): 269-78.
24. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J, Jr., Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12): 1743-51.
25. Meletiadis J, Antachopoulos C, Stergiopoulou T, et al. Differential fungicidal activities of amphotericin B and voriconazole against *Aspergillus* species determined by microbroth methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(9): 3329-37.
26. Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci* 2010; 99(8): 3291-301.
27. Malone D, Rodriguez C, Dunne J, Wells J, Fleming M, Warkentien T et al: (2012). Trials and tribulations; the expedited development of an IFI CPG. Presentation to the Surgical Infection Society 32nd Annual Meeting. Dallas, TX.
28. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1): 126-33.
29. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7): e61-5.
30. Moore JN, Healy JR, Kraft WK. Pharmacologic and clinical evaluation of posaconazole. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(3): 321-34.
31. Warkentien TE, Shaikh F, Weintrob AC, Rodriguez CJ, Murray CK, Lloyd BA, et al. Impact of Mucorales and other invasive molds on clinical outcomes of polymicrobial traumatic wound infections. *J Clin Microbiol* 2015; 53(7): 2262-70.
32. Rodriguez CJ, Weintrob AC, Dunne JR, et al. Clinical relevance of mold culture positivity with and without recurrent wound necrosis following combat-related injuries. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(5): 769-73.
33. Jacobs N, Rourke K, Rutherford J, Hicks A, Smith SR, Templeton P, et al. Lower limb injuries caused by improvised explosive devices: proposed 'Bastion classification' and prospective validation. *Injury* 2014; 45(9): 1422-28.

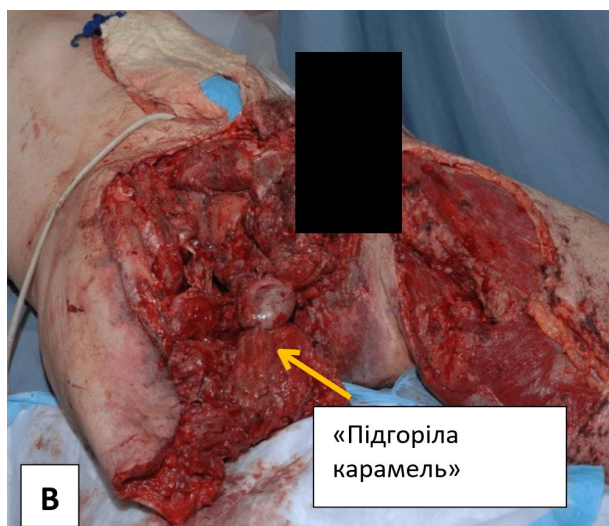
## ДОДАТОК А. ПРИКЛАДИ ПІДОЗРІЛИХ РАН

Усі фотографії зроблено у різних пацієнтів.

(A) Від моменту отримання поранення минуло 8 днів. У рані пацієнта спостерігається центральний некроз. Напередодні було проведено висічення, в результаті якого було видно здорові кровоточиві тканини.



(B) Від моменту отримання поранення також минуло 8 днів. Нерівномірний некроз спостерігається по всій ділянці правої геміпельвектомії. При ретельнішому розгляді можна помітити ділянку кольору «підгорілої карамелі» на верхніх тканинах. За деякими даними, це додатковий клінічний показник ІГРІ.



(C) Приклад некрозу тканин у раневому ложі, яке раніше виглядало здоровим.



(D) Пацієнт одужує належним чином, але надалі отримує лікування антибактеріальними кульками.





(E) Придивившись до рани, можна побачити «жовто-оксамитове» покриття. Це вказує на інфекцію *Aspergillus*.



## ДОДАТОК В. ОПЕРАЦІЙНИЙ ПРОТОКОЛ ВИСІЧЕННЯ ТРАВМАТИЧНОГО ПОРАНЕННЯ

ОПЕРАЦІЙНИЙ ПРОТОКОЛ ВИСІЧЕННЯ ТРАВМАТИЧНОГО ПОРАНЕННЯ	
Дата операції:	
Передопераційний діагноз:	
Післяопераційний діагноз:	
Початковий клас ампутації Bastion:	1 (стопа) 2 (нижче коліна) 3 (вище коліна) 4 (проксимальна ділянка стегна) 5 (залучає сідниці / промежину)
Хірург(-и):	
Анестезія:	
Приблизний об'єм крововтрати	
Уведені рідини / продукти крові:	
ОПЕРАЦІЙНА ДІЛЯНКА №1: (вказіть)	
<b>Процедура</b> <input type="checkbox"/> Початкова ампутація (рівень) _____ <input type="checkbox"/> Ревізійна ампутація (рівень) _____ <input type="checkbox"/> Номер висічення / промивання _____ <input type="checkbox"/> DPC <input type="checkbox"/> Огляд/зміна пов'язки під анестезією Ex-Fix (початкова) <input type="checkbox"/> Ex-Fix (ревізійна) <input type="checkbox"/> ORIF (відкрита репозиція та внутрішня фіксація) <input type="checkbox"/> Зняття ортопедичних апаратів <input type="checkbox"/> Інше _____	<b>Опис рани</b> Загальна площа рани: _____ см <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Чиста <input type="checkbox"/> Прибл. 25% некротична <input type="checkbox"/> Прибл. 50% некротична <input type="checkbox"/> Прибл. 75% некротична <input type="checkbox"/> Повністю некротична <input type="checkbox"/> Сильно гнійна <input type="checkbox"/> Сильне ураження цвілевими грибками
<b>Надіслані зразки</b> <input type="checkbox"/> Немає <input type="checkbox"/> Аеробна культура <input type="checkbox"/> Анаеробна культура <input type="checkbox"/> Грибкова культура <input type="checkbox"/> Гістопатологія <input type="checkbox"/> Інше _____	<b>Допоміжна терапія</b> <input type="checkbox"/> Антибактеріальні кульки (тип) _____ <input type="checkbox"/> Пов'язки, просякнуті розчином Дакіна <input type="checkbox"/> Інстилятор розчину Дакіна (розпочато) <input type="checkbox"/> Інстилятор розчину Дакіна (відновлено) <input type="checkbox"/> Терапія ран від'ємним тиском <input type="checkbox"/> Інше _____
Коментарі:	

## ОПЕРАЦІЙНИЙ ПРОТОКОЛ ВИСІЧЕННЯ ТРАВМАТИЧНОГО ПОРАНЕННЯ

## ОПЕРАЦІЙНА ДІЛЯНКА №2: (вказіть)

<p><b>Процедура</b></p> <input type="checkbox"/> Початкова ампутація (рівень) ____ <input type="checkbox"/> Ревізійна ампутація (рівень) ____ <input type="checkbox"/> Номер висічення / промивання ____ <input type="checkbox"/> DPC <input type="checkbox"/> Огляд/зміна пов'язки під анестезією <input type="checkbox"/> Ex-Fix (початкова) <input type="checkbox"/> Ex-Fix (ревізійна) <input type="checkbox"/> ORIF (відкрита репозиція та внутрішня фіксація) <input type="checkbox"/> Зняття ортопедичних апаратів <input type="checkbox"/> Інше _____	<p><b>Опис рани</b></p> <p>Загальна площа рани: ____ см<sup>2</sup></p> <input type="checkbox"/> Чиста <input type="checkbox"/> Прибл. 25% некротична <input type="checkbox"/> Прибл. 50% некротична <input type="checkbox"/> Прибл. 75% некротична <input type="checkbox"/> Повністю некротична <input type="checkbox"/> Сильно гнійна <input type="checkbox"/> Сильне ураження цвілевими грибками
<p><b>Надіслані зразки</b></p> <input type="checkbox"/> Немає <input type="checkbox"/> Аеробна культура <input type="checkbox"/> Анаеробна культура <input type="checkbox"/> Грибкова культура <input type="checkbox"/> Гістопатологія <input type="checkbox"/> Інше _____	<p><b>Допоміжна терапія</b></p> <input type="checkbox"/> Антибактеріальні кульки (тип) ____ <input type="checkbox"/> Пов'язки, просякнуті розчином <input type="checkbox"/> Дакіна <input type="checkbox"/> Інстилятор розчину Дакіна (розпочато) <input type="checkbox"/> Інстилятор розчину Дакіна (відновлено) <input type="checkbox"/> Терапія ран від'ємним тиском <input type="checkbox"/> Інше _____
<p><b>Коментарі:</b></p>	
<p><b>ОПЕРАЦІЙНА ДІЛЯНКА №3: (вказіть)</b></p>	
<p><b>Процедура</b></p> <input type="checkbox"/> Початкова ампутація (рівень) ____ <input type="checkbox"/> Ревізійна ампутація (рівень) ____ <input type="checkbox"/> Номер висічення / промивання ____ <input type="checkbox"/> DPC <input type="checkbox"/> Огляд/зміна пов'язки під анестезією <input type="checkbox"/> Ex-Fix (початкова) <input type="checkbox"/> Ex-Fix (ревізійна) <input type="checkbox"/> ORIF (відкрита репозиція та внутрішня фіксація) <input type="checkbox"/> Зняття ортопедичних апаратів <input type="checkbox"/> Інше _____	<p><b>Опис рани</b></p> <p>Загальна площа рани: ____ см<sup>2</sup></p> <input type="checkbox"/> Чиста <input type="checkbox"/> Прибл. 25% некротична <input type="checkbox"/> Прибл. 50% некротична <input type="checkbox"/> Прибл. 75% некротична <input type="checkbox"/> Повністю некротична <input type="checkbox"/> Сильно гнійна <input type="checkbox"/> Сильне ураження цвілевими грибками

<p><b>Надіслані зразки</b></p> <p><input type="checkbox"/> Немає</p> <p><input type="checkbox"/> Аеробна культура</p> <p><input type="checkbox"/> Анаеробна культура</p> <p><input type="checkbox"/> Грибкова культура</p> <p><input type="checkbox"/> Гістопатологія</p> <p><input type="checkbox"/> Інше _____</p>	<p><b>Допоміжна терапія</b></p> <p><input type="checkbox"/> Антибактеріальні кульки (тип) _____</p> <p><input type="checkbox"/> Пов'язки, просякнуті розчином Дакіна</p> <p><input type="checkbox"/> Інстилятор розчину Дакіна (розпочато)</p> <p><input type="checkbox"/> Інстилятор розчину Дакіна (відновлено)</p> <p><input type="checkbox"/> Терапія ран від'ємним тиском</p> <p><input type="checkbox"/> Інше _____</p>
<p><b>Коментарі:</b></p>	



## ДОДАТОК С. КЛАСИФІКАЦІЯ BASTION ТРАВМИ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ

<b>Класифікація BASTION ТРАВМИ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ, ВИКЛИКАНОЇ САМОРОБНИМ ВИБУХОВИМ ПРИСТРОЄМ НАЙБІЛЬШ ПРОКСИМАЛЬНИЙ СТУПІНЬ.</b>	
<b>Клас травми кінцівки</b>	<b>Опис</b>
1	Травма обмежена стопою
2	Травма гомілки, що дозволяє ефективно накладати джгут нижче коліна
3	Травма проксимальної ділянки гомілки або стегна, що дозволяє ефективно накладати джгут вище коліна
4	Травма проксимального відділу стегна, що перешкоджає ефективному накладенню джгута
5	Будь-яка травма із залученням сідниць

---

## ДОДАТОК D. ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ЗА НЕЗАТВЕРДЖЕНИМИ ПОКАЗАННЯМИ ЗГІДНО З CPG

---

### МЕТА

Мета цього Додатка — надати роз'яснення політики та практики Міноборони щодо включення в Настанови CPG «незатверджених» показань для продуктів, які були схвалені Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA). Це стосується незатверджених показань при застосуванні у пацієнтів, які належать до збройних сил.

### ВИХІДНА ІНФОРМАЦІЯ

Використання продуктів, схвалених FDA, за незатвердженими показаннями, надзвичайно поширене в медицині США і зазвичай не регулюється окремими нормативними актами. Проте, згідно з федеральним законодавством, у деяких обставинах застосування схвалених лікарських засобів за незатвердженими показаннями підлягає нормативним актам FDA, що регулюють використання «досліджуваних лікарських засобів». До цих обставин належить використання в рамках клінічних досліджень, а також, у військовому контексті, використання за незатвердженими показаннями згідно з вимогами командування. Деякі види використання за незатвердженими показаннями також можуть підлягати окремим нормативним актам.

### ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ЗА НЕЗАТВЕРДЖЕНИМИ ПОКАЗАННЯМИ ЗГІДНО З CPG

Включення в Настанови CPG застосувань за незатвердженими показаннями не належить до клінічних випробувань і не є вимогою командування. Більше того, таке включення не передбачає, що армійська система охорони здоров'я вимагає, щоб лікарі, які працюють в структурах Міноборони, застосовували відповідні продукти за незатвердженими показаннями або розглядали їх як «стандарт лікування». Натомість, включення в Настанови CPG застосувань за незатвердженими показаннями допомагає відповідальним медичним робітникам виконувати клінічну оцінку завдяки інформації про потенційні ризики та переваги альтернативних видів лікування. Рішення щодо клінічної оцінки належить відповідальному медичному працівнику в рамках відносин «лікар — пацієнт».

### ДОДАТКОВІ ПРОЦЕДУРИ

#### Виважений розгляд

Відповідно до вказаної мети, при розгляді застосувань за незатвердженими показаннями в Настановах CPG окремо вказується, що такі показання не схвалені FDA. Крім того, розгляд підкріплений даними клінічних досліджень, в тому числі інформацією про обережне використання продукту та всі попередження, видані FDA.

#### Моніторинг забезпечення якості

Процедура Міноборони щодо застосувань за незатвердженими показаннями передбачає регулярний моніторинг забезпечення якості з реєстрацією результатів лікування та підтверджених потенційних побічних явищ. З огляду на це ще раз підкреслюється важливість ведення точних медичних записів.

#### Інформація для пацієнтів

Належна клінічна практика передбачає надання відповідної інформації пацієнтам. У кожних Настановах CPG, що передбачають застосування за незатвердженими показаннями, розглядається питання інформації для пацієнтів. За умови практичної доцільності, слід розглянути можливість включення додатка з інформаційним листком для пацієнтів, що видаватиметься до або після застосування продукту. Інформаційний листок має в доступній для пацієнтів формі містити такі відомості: а) це застосування не схвалене FDA; б) причини, чому медичний працівник зі структури Міноборони може прийняти рішення використати продукт з цією метою; с) потенційні ризики, пов'язані з таким застосуванням.