

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 21, № 7, 2025

ISSN 2224-0586 (print), ISSN 2307-1230 (online)



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 21, № 7, 2025


ZASLAVSKY[®]
Publishing house
www.mif-ua.com

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

150

номер

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMED.UA

Ліцензія МОЗ України: серія АГ № 599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

**Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії
Національної академії медичних наук України»
Харківський національний медичний університет**

За підтримки:

**Всеукраїнської громадської організації «Всеукраїнська Асоціація працівників
невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»**



МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ EMERGENCY MEDICINE (UKRAINE)

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у серпні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 21, № 7, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України»,
Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE,
SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI, DOAJ



Emergency Medicine (Ukraine)

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

Том 21, № 7, 2025

ISSN 2224-0586 (print),
ISSN 2307-1230 (online)



Співзасновники:
**ДУ «Інститут загальної
та невідкладної хірургії НАМН України»,
Харківський національний медичний університет,
Заславський О.Ю.**

**Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.**

**Розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби
v_iliyna@ukr.net**

*Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних
робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата
наук. Наказ МОН України від 24.04.2024 р. № 582. Категорія А*

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтер-
нет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 13
від 23.10.2025*

*Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04854. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 1718 від 23.05.2024.*

Українською та англійською мовами

Формат 60×84/8. Ум.-друк. арк. 9,77
Тираж 12 000 прим. Зам. 2025-mns-150

Адреса редакції:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
nikonov.vad@gmail.com
alexfeskov1963@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «МНС»)
Тел.: +38 (050) 970-94-76
www.mif-ua.com, https://emergency-journal.com

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор

**Професор Ніконов
Вадим Володимирович**
(Харків, Україна)

Науковий редактор

Професор Бойко В.В.
(Харків, Україна)

Редакційна колегія

Авдосьєв Ю.В. (Харків, Україна)
Більченко О.В. (Харків, Україна)
Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)
Георгіянц М.А. (Харків, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іванова Ю.В. (Харків, Україна)
Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)
Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)
Курсов С.В. (Харків, Україна)
Лакно І.В. (Харків, Україна)
Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
Михайлуков Р.М. (Харків, Україна)
Негодуйко В.В. (Харків, Україна)
Новицька-Усенко Л.В. (Дніпро, Україна)
Пархоменко К.Ю. (Харків, Україна)
Підгірний Я.М. (Львів, Україна)
Тарабан І.А. (Харків, Україна)
Феськов О.Е. (Харків, Україна)
Целуйко В.Й. (Харків, Україна)
Черній В.І. (Лиман, Україна)
Вашадзе Шорена (Батумі, Грузія)
Macas Andrius (Каунас, Литва)
Stefan De Hert (Гент, Бельгія)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», 2025
© Заславський О.Ю., 2025

Emergency Medicine (Ukraine)

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 21, № 7, 2025

ISSN 2224-0586 (print),
ISSN 2307-1230 (online)



Co-founders:

**State Institution "Institute of General
and Urgent Surgery of the National Academy,
of Medical Sciences of Ukraine"
Kharkiv National Medical University,
Zaslavsky O.Yu.**

**Managing Editor
Kuprinenko N.V.**

**Advertising
and DrugPromotion Department
v_iliyna@ukr.net**

The journal is included in the list of scientific periodicals of Ukraine, which can publish the results of dissertations on competition of the scientific degrees of doctor and candidate of sciences. Order of the MES of Ukraine dated 24.04.2024 No. 582. Category A

Recommended for publication and distribution over the Internet by the scientific council of the State Institution "IGUS of the NAMS of Ukraine", protocol No. 13 dated 23.10.2025

Registration: Media identifier R30-04854. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1718 dated 23.05.2024

In Ukrainian and English

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 9,77
Circulation 12 000. Order 2025-mns-150

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
nikonov.vad@gmail.com
alexfeskov1963@gmail.com

(Subject: Editorial board of the «Emergency Medicine»)

Tel.: +38 (050) 970-94-76
www.mif-ua.com, <https://emergency-journal.com>

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Prof. Vadim Nikonov
(Kharkiv, Ukraine)

Scientific Editor

Prof. Valeriy Boiko
(Kharkiv, Ukraine)

Editorial Board

Yuriy Avdosyev (Kharkiv, Ukraine)

Aleksandr Bilchenko (Kharkiv, Ukraine)

Sergiy Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)

Marine Georgiyants (Kharkiv, Ukraine)

Dmytro D. Ivanov (Kyiv, Ukraine)

Yuliya Ivanova (Kharkiv, Ukraine)

Volodymyr Klymovytsky (Lyman, Ukraine)

Yurii Kobeliatsky (Dnipro, Ukraine)

Serhii Kursov (Kharkiv, Ukraine)

Igor Lakhno (Kharkiv, Ukraine)

Oleh Loskutov (Kyiv, Ukraine)

Rostyslav Mikhaylusov (Kharkiv, Ukraine)

Volodymyr Nehoduiko (Kharkiv, Ukraine)

Liudmyla Novytska-Usenko (Dnipro, Ukraine)

Kyrylo Parkhomenko (Kharkiv, Ukraine)

Yaroslav Pidhirnyi (Lviv, Ukraine)

Igor Taraban (Kharkiv, Ukraine)

Oleksandr Feskov (Kharkiv, Ukraine)

Vira Tseluyko (Kharkiv, Ukraine)

Volodymyr Chernii (Lyman, Ukraine)

Shorena Vashadze (Batumi, Georgia)

Macas Andrius (Kaunas, Lithuania)

Stefan De Hert (Ghent, Belgium)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© State Institution "Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 2025
© Zaslavsky O.Yu., 2025

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 6

Оригінальні дослідження

Попелнуха А., Дмитрієв Д.В.
Прогностичне використання цифрового інструменту для оцінки ризику болю та реабілітаційного навантаження в пацієнтів після ампутації: проспективне спостережне дослідження7

Бур'янов О.А., Кваша В.П., Кравчук М.В., Мясніков Д.В.
Диференційний підхід при лікуванні пацієнтів із поєднаними переломами ключиці та ребер 13

Хорошун Е.М., Негодуйко В.В., Макаров В.В., Смельяков К.С., Чуприна А.С., Вакулик Є.В.
Оптимізація КТ-візуалізації при вогнепальних пораненнях: акцент на діагностичну точність ... 20

Невмержицький І.М., Марков Ю.І.
Причини ускладнень у пацієнтів з ішемічним інсультом і шляхи їх корекції 25

Khalid Khairi Hussein
Оцінка ефективності шкали тяжкості сепсису WSES у прогнозуванні наслідків внутрішньочеревних інфекцій 33

Гладчук І.З., Волянська А.Г., Лунько А.С., Лунько Т.А.
Ефективність нутритивної корекції дефіциту заліза у хворих на генітальний ендометріоз, що супроводжується анемією легкого ступеня 40

Іващенко Д.М., Кравців М.І., Пархоменко К.Ю., Дудченко М.О., Шевчук М.П., Краснов О.Г., Городова-Андрєєва Т.В.
Ретроградна інтравенальна хірургія як альтернатива перкутанним втручанням у менеджменті великих конкрементів мисково-сечовідного сегмента нирки в пацієнтів із нирковою колікою 46

Contents

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 6

Original Researches

A. Popelnukha, D.V. Dmytriiev
Predictive use of the digital tool for pain risk and rehabilitation burden in post-amputation patients: a prospective observational study 7

O.A. Burianov, V.P. Kvasha, M.V. Kravchuk, D.V. Miasnikov
Differential approach to the treatment of patients with combined fractures of the clavicle and ribs 13

E.M. Khoroshun, V.V. Nehoduiko, V.V. Makarov, K.S. Smelyakov, A.S. Chupryna, Ye.V. Vakulik
CT imaging optimization in ballistic trauma: a focus on diagnostic accuracy 20

I.M. Nevmerzhytskyi, Yu.I. Markov
Causes of complications in patients with ischemic stroke and ways of their correction 25

Khalid Khairi Hussein
Evaluating the effectiveness of WSES sepsis severity scores in predicting outcomes of intra-abdominal infections 33

I.Z. Gladchuk, A.G. Volyanska, A.S. Lunko, T.A. Lunko
The effectiveness of iron deficiency nutritional correction in patients with genital endometriosis accompanied by mild anemia 40

D.M. Ivashchenko, M.I. Kravtsiv, K.Y. Parkhomenko, M.O. Dudchenko, M.P. Shevchuk, O.H. Krasnov, T.V. Horodova-Andrieieva
Retrograde intrarenal surgery as an alternative to percutaneous interventions in the management of large stones in the ureteropelvic segment of the kidneys in patients with renal colic 46

Лікаря, що практикує

Усенко О.Ю., Сидюк А.В., Сидюк О.Є.,
Клімас А.С., Чечіль С.І., Дикань А.А.
Клінічний випадок: мініінвазивна
езофагектомія за McKeown у пацієнтки
зі сколіозом III ступеня 53

Хорошун Е.М., Бодня К.І.,
Негодуйко В.В., Кириченко І.І.,
Кондратюк В.В., Кравченко В.В.
Клінічний випадок тяжкого перебігу
гастроінтестинальної форми сальмонельозу
з гострою нирковою недостатністю
у військовослужбовця 60

Науковий огляд

Чуклін С.М., Чуклін С.С.
Фармакологічна регуляція мітохондріального
гомеостазу при гострому панкреатиті:
від автофагії до нанотерапії 65

Practicing Physician

O.Yu. Usenko, A.V. Sydiuk, O.Ye. Sydiuk,
A.S. Klimas, S.I. Chechil, A.A. Dykan
Case report: minimally invasive
McKeown esophagectomy
in a patient with grade III scoliosis 53

E.M. Khoroshun, K.I. Bodnia,
V.V. Nehoduiko, I.I. Kyrychenko,
V.V. Kondratiuk, V.V. Kravchenko
Clinical case of severe
gastrointestinal form of salmonellosis
with acute renal failure
in a military serviceman 60

Scientific Review

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin
Pharmacological regulation of mitochondrial
homeostasis in acute pancreatitis:
from autophagy to nanotherapy 65

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.7.2025.1959>

Шановні колеги!

Вийшов у світ 7-й номер журналу «Медицина невідкладних станів», і, на наш погляд, він вийшов досить цікавим та змістовним.

Особливо хочеться відзначити оглядову статтю наших постійних авторів С.М. Чукліна та С.С. Чукліна, присвячену регуляції мітохондріального гомеостазу у хворих на гострий панкреатит. Дуже цікавий та багатогранний огляд.

Привертає увагу низка статей, наданих нашими військовими медиками під керівництвом Е.М. Хорошуна, а також клінічний випадок, наданий О.Ю. Усенком зі співавторами. У цьому ж номері опубліковані матеріали з аналізу причин виникнення ускладнень у пацієнтів з ішемічним інсультом — автори І.М. Невмержицький та Ю.І. Марков. Це важливий аспект лікування такої складної патології. Також становить інтерес робота, присвячена питанням корекції дефіциту заліза у пацієнток з ендометріозом. Це значуща проблема, оскільки дефіцит заліза часто зводить нанівець наші намагання допомогти хворому, і не тільки при ендометріозі.

Заслужовують на увагу й інші статті, опубліковані в цьому номері.

Річард Бах, із книги «Кишеньковий довідник Месії»:

*Чи можуть насправді
кілометри розділити людей?
Якщо ти хочеш бути з тим, кого любиш,
хіба ви вже не разом?*

*Забудь про віру.
Тобі не потрібна віра, щоб літати,
тобі потрібно зрозуміти ПОЛІТ!*

Ваш головний редактор проф. В.В. Ніконов ■

UDC 616-036.82/.85,331.48;614.4,004.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.7.2025.1960>A. Popelnukha^{1,2}, D.V. Dmytriiev¹⁻³¹Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsia, Ukraine²Center for Pain Management and Rehabilitation "Prometei", Vinnitsia, Ukraine³Center for Thermal Trauma and Reconstructive Surgery, Vinnitsia Regional Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Vinnitsia, Ukraine

Predictive use of the digital tool for pain risk and rehabilitation burden in post-amputation patients: a prospective observational study

Abstract. Background. Post-amputation pain and rehabilitation difficulty are common challenges that affect functional outcomes, especially in young individuals with traumatic amputations. Early identification of patients at risk allows for proactive intervention. **Materials and methods.** In this prospective observational study, 76 patients (mean age 34.1 years, 85 % male) with recent traumatic major limb amputations were assessed using the Protesys platform within three weeks post-surgery. The tool collected data on wound status, pain intensity, stump condition, and psychosocial risk (including PHQ-9 and PCS). Patients were followed for three months. The primary outcome was significant pain (NRS ≥ 4) or inability to wear a prosthesis ≥ 4 hours/day. Logistic regression and ROC curve analysis were used to assess predictive accuracy. **Results.** At three months, 36.8 % of patients experienced moderate-to-severe residual or phantom pain. A total of 15.3 % developed stump infections within the first month, which was significantly associated with persistent pain ($p < 0.01$). Only 60 % of participants were able to use a prosthesis ≥ 4 hours/day. Protesys scores demonstrated strong predictive accuracy for poor outcomes (AUC = 0.82). Multivariate analysis identified initial pain intensity (OR 2.1, 95% CI 1.4–3.2), infection (OR 3.4, 95% CI 1.7–6.8), and high catastrophizing scores (OR 1.8, 95% CI 1.1–2.9) as independent predictors. Patients categorized as high-risk by digital soft had more than double the rate of pain or rehabilitation failure compared to low-risk patients (57 vs. 22 %). **Conclusions.** The digital soft tool effectively stratifies post-amputation patients by risk of pain and rehabilitation difficulty. Its integration into early clinical evaluation enables timely identification of patients who may benefit from targeted pain management, wound care, and psychological support, ultimately improving long-term recovery trajectories.

Keywords: amputation; pain prediction; rehabilitation; digital health; phantom limb pain; traumatic injury

Introduction

Limb amputation, particularly due to trauma, represents a life-altering event with complex physical, psychological, and social consequences [1]. Among the most disabling sequelae are residual and phantom limb pain, which can persist for months or even years after surgery [2]. These pain syndromes are often accompanied by poor prosthetic tolerance, increased rehabilitation burden, and diminished quality of life [3–5]. Despite advances in surgi-

cal techniques and prosthetic technology, pain remains under-recognized and undertreated in many post-amputation rehabilitation programs [6]. In particular, young adults with traumatic amputations face unique challenges, as they often have higher physical demands, psychosocial stressors, and expectations for full functional recovery [7]. Early identification of those at risk for chronic pain and difficult rehabilitation is thus essential to enable timely, individualized intervention [8, 9]. The development of digital tools capable

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Дмитрієв Дмитро Валерійович, доктор медичних наук, магістр бізнес-адміністрування, професор, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: mddmytriiev@gmail.com, dmytrodmtyriiev@gmail.com; тел.: +380 (67) 430-94-49; анестезіолог, альголог, Центр лікування болю та реабілітації «Прометей», м. Вінниця, Україна; Центр термічної травми та пластичної хірургії, Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

For correspondence: Dmytro Dmytriiev, MD, DSc, PhD, MBA, Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnitsia, 21018, Ukraine; e-mail: mddmytriiev@gmail.com, dmytrodmtyriiev@gmail.com; phone: +380 (67) 430-94-49; Anesthesiologist, Algologist, Center for Pain Management and Rehabilitation "Prometei", Vinnitsia, Ukraine; Center for Thermal Trauma and Reconstructive Surgery, Vinnitsia Regional Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Vinnitsia, Ukraine

Full list of authors information is available at the end of the article.

of integrating multimodal clinical data offers a promising solution. New soft is an interactive, digital clinical support platform designed to evaluate wound healing status, pain characteristics, biomechanical stump features, and psychosocial risk factors in the early postoperative period [10]. Its aim is to provide clinicians with a rapid, structured assessment to predict outcomes, such as pain persistence, prosthetic integration, and overall rehabilitation burden [11]. To date, few studies have evaluated real-time, integrated digital assessment systems for prognostication in post-amputation care. This study aimed to assess the predictive capacity of new digital soft in a cohort of relatively young individuals with traumatic amputations, and to identify the most salient early clinical indicators of poor outcomes [13]. We hypothesized that new digital soft would provide clinically meaningful stratification of risk and support targeted early interventions for patients at highest risk of pain and functional limitations [14–20].

Materials and methods

This was a prospective, single-center observational study. The study period extended from February 10, 2025, to June 10, 2025. Eligible patients were enrolled within 30 days post-amputation and followed for a total of 12 weeks to assess clinical outcomes related to pain, wound healing, and rehabilitation progress. All patients underwent a standardized baseline evaluation using the digital platform, which was administered in-person with clinician assistance when needed. Clinical follow-up included in-person visits and remote contact at 6 and 12 weeks.

Inclusion criteria: age ≥ 18 years, recent traumatic major limb amputation (upper or lower limb); amputation surgery within 6 weeks prior to enrollment; ability to complete the digital support assessment; signed informed consent.

Exclusion criteria: cognitive impairment or psychiatric illness that limit participation; history of contralateral limb amputation; terminal illness or palliative care status; severe comorbidities (e.g., advanced cardiac or renal disease) that impair rehabilitation potential.

Data collection. Data were collected via structured input into the digital support platform, which includes both clinician- and patient-reported modules. The following variables were captured:

- wound-related data: presence of surgical site infection, delayed closure, ischemic signs, hematoma;
- pain profile: numerical rating scale (NRS 0–10), type of pain (burning, stabbing, electric), radiation, allodynia;
- stump features: presence of edema, neuroma suspicion (via percussion or imaging), skin integrity, pressure areas;
- rehabilitation metrics: Barthel index for functional independence, daily duration of prosthesis wear.

Digital support soft automatically generated an integrated risk score based on these inputs, categorizing patients into low-, moderate-, or high-risk for pain and rehabilitation burden.

Outcomes. Primary outcome: clinically significant pain (NRS ≥ 4) and/or inability to wear prosthesis for ≥ 4 hours/day

at 12 weeks. Secondary outcomes: wound complications (infection, delayed healing > 6 weeks, need for revision surgery); Barthel index score < 60 at 12 weeks; need for early prosthetic refitting or stump revision.

Statistical analysis. Descriptive statistics (mean, standard deviation, proportions) were used to summarize patient characteristics. Bivariate associations were tested using chi-square and t-tests. Predictive models were built using multivariate logistic regression. Performance of the digital soft score for predicting primary outcomes was evaluated via receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, and the area under the curve (AUC) was calculated. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Ethical considerations. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee of the Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University. Written informed consent was obtained from all patients and clinicians (protocol No. 04/012025). Trial was registered in the Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information under No. 0125U002777.

Results

A total of 92 patients with traumatic major limb amputations were screened. After exclusions, 76 patients were enrolled and completed the baseline Digital Tool assessment. Four patients were lost to follow-up, resulting in a final analytical sample of 72 participants. Table 1 presents the demographic and clinical baseline data of the 72 patients who completed follow-up in this study. The cohort consisted predominantly of young adult males (85 %) with a mean age of 34.1 ± 7.6 years, reflecting the typical demographic profile of individuals experiencing trauma-related amputations, particularly in military and high-risk civilian populations. Most amputations (68 %) involved the lower limb, with the remainder involving upper-limb injuries. The median time from amputation surgery to Digital Tool evaluation was approximately 15.3 days, with a range of 5 to 39 days, indicating that most patients were assessed in the early postoperative or subacute phase, which is optimal for early prognostication.

Table 1. Baseline characteristics

Characteristic	Value
Mean age (years)	34.1 ± 7.6
Male (%)	85
Lower limb amputation (%)	68
Time from surgery to enrollment (days)	15.3 (range 5–39)
Residual or phantom pain at 3 months (%)	36.8
Prosthesis use ≥ 4 h/day at 3 months (%)	60
Stump infection in the first month (%)	15.3
Delayed wound healing > 6 weeks (%)	9.7
Low Barthel index < 60 (%)	18.1
Surgical revision (%)	6.9

By the 3-month follow-up point, 36.8 % of patients experienced clinically significant residual or phantom limb pain, confirming that pain is a common complication

Table 2. Outcomes by risk level

Risk level	Patients (n)	Poor outcome (%)	Infection (%)	Pain (%)
Low	24	22	8	33
Moderate	25	56	16	44
High	23	57	26	39

in this population even with early rehabilitation. Despite prosthesis fitting in most patients, only 60 % were able to use the prosthesis for at least 4 hours per day, suggesting limitations due to pain, poor socket tolerance, or delayed recovery.

- Concerning postoperative complications:
- 15.3 % of patients developed early stump infection, which is a known contributor to pain chronification and prosthetic failure.
 - 9.7 % experienced delayed wound healing lasting beyond 6 weeks, which could delay prosthetic training.
 - 18.1 % scored below 60 on the Barthel index, indicating moderate to severe impairment in functional independence.
 - A smaller proportion (6.9 %) required surgical revision, mostly due to soft-tissue complications.

These baseline findings highlight the clinical complexity of early post-amputation recovery and emphasize the importance of early digital risk stratification tools for targeted intervention.

- A clear trend toward worse clinical outcomes is observed with increasing Digital Tool risk level (Table 2):
- in the low-risk group, only 22 % of patients experienced a poor outcome, with low rates of infection (8 %) and moderate pain frequency (33 %);
 - the moderate-risk group demonstrated more than double the rate of poor outcomes (56 %) and higher rates of both infection (16 %) and pain (44 %);
 - patients in the high-risk group had the greatest rate of infection (26 %) and similarly high rates of poor outcomes (57 %) and pain (39 %), despite a slightly lower pain percentage than the moderate-risk group suggesting

that in this cohort, functional limitations and infection may have played a stronger role in defining poor outcomes than pain alone.

This stratified analysis validates the predictive utility of the Digital Tool, confirming that the risk scores generated at baseline meaningfully reflect the likelihood of clinically significant complications. The distinction between groups also supports the tool’s role in early triage and resource allocation, helping clinicians identify which patients may require more intensive monitoring or early interventions.

The ROC curve illustrates the diagnostic performance of the Digital Tool in predicting poor outcomes (defined as moderate-to-severe post-amputation pain and/or prosthetic intolerance) at 3 months follow-up. The AUC is 0.82, indicating good discriminative ability. The curve demonstrates a favorable trade-off between sensitivity and specificity across multiple thresholds, suggesting that the Digital Tool reliably identifies high-risk patients early in the rehabilitation process.

- AUC = 0.82 (95% CI: ~ 0.76–0.91).
- Optimal cutoff yields sensitivity ≈ 78 % and specificity ≈ 73 %.
- Model inputs include wound healing parameters, pain intensity, psychological scales (PCS, PHQ-9), and mechanical factors.

This confirms that early digital assessment using a structured multidimensional tool can support accurate prediction of adverse outcomes following limb amputation.

A bar chart (Fig. 2) presents the distribution of patients with poor outcomes — defined as moderate-to-severe pain

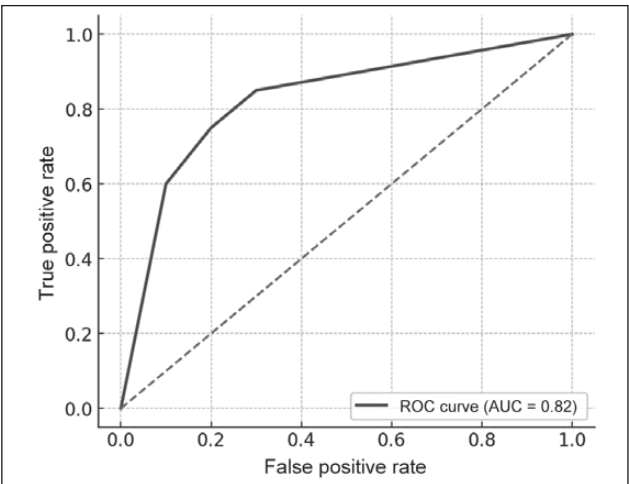


Figure 1. ROC curve for Digital Tool score predicting poor outcomes

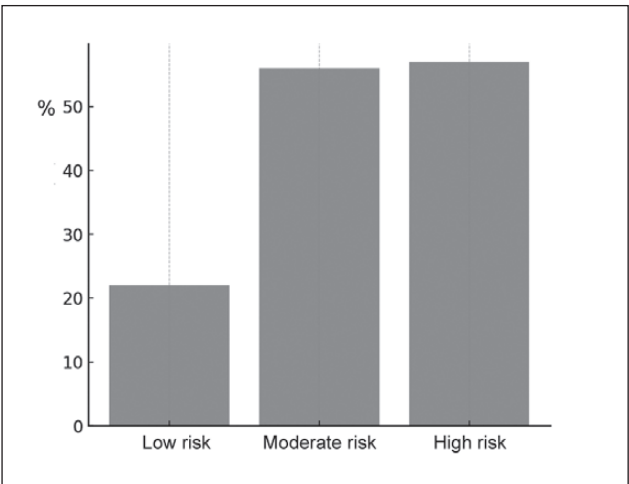


Figure 2. Distribution of poor outcomes by Digital Tool risk level

and/or inability to use a prosthesis ≥ 4 hours/day at 3 months — across three risk categories as determined by the Digital Tool assessment. In the low-risk group, only 22 % of patients experienced poor outcomes. In contrast, the moderate- and high-risk groups showed a substantially greater burden, with 56 and 57 %, respectively, experiencing poor outcomes. A clear upward trend in complication rate was observed with increasing risk level ($p < 0.01$ for trend).

These findings demonstrate the stratification power of the Digital Tool and validate its clinical utility in early identification of patients who may benefit from intensified monitoring or intervention.

Discussion

This study provides further evidence supporting the clinical utility of the Digital Tool in early identification of patients at high risk of pain persistence and rehabilitation difficulty following traumatic limb amputation [12]. The tool demonstrated strong predictive performance in a relatively young and functionally demanding population, accurately stratifying individuals based on their likelihood of developing clinically significant pain, infection-related complications, and functional limitation at 3 months post-surgery [1–4].

Despite early surgical intervention and access to prosthetic services, over one-third (36.8 %) of patients reported moderate-to-severe residual or phantom pain, and only 60 % were able to use their prosthesis for more than 4 hours per day. These findings highlight the hidden burden of suboptimal recovery, which may not be fully captured by conventional clinical indicators in the immediate postoperative period [20–24]. Furthermore, early stump infection (15.3 %) and delayed healing were independently associated with poor outcomes, consistent with previous literature linking local wound complications to central sensitization and prosthetic intolerance [13].

The Digital Tool's risk scoring system [18], which integrates wound status, pain intensity, psychological vulnerability (e.g., high pain catastrophizing), and biomechanical factors, enabled real-time, structured triage of patients into low-, moderate-, and high-risk categories [22]. Notably, patients in the moderate- and high-risk groups had more than double the rate of poor outcomes compared to those in the low-risk group [23]. This gradient reinforces the value of early multidimensional evaluation over single-domain clinical judgment [24].

Importantly, this study confirms the hypothesis that digital decision support tools can enhance early clinical insight in complex post-traumatic recovery scenarios. By offering both clinicians and patients a visual avatar-based interface and evidence-driven risk categorization, the Digital Tool may improve communication, shared decision-making, and individualized rehabilitation planning [18, 23].

However, the study has several limitations:

1. Single-center design limits generalizability to broader populations, particularly those with non-traumatic amputations.

2. Relatively small sample size ($n = 72$), although adequately powered for exploratory modeling, requires confirmation in larger cohorts.

3. Reliance on self-reported outcomes (e.g., pain intensity, prosthesis use) may introduce subjective bias. Objective measures, such as quantitative sensory testing, EMG-based gait tracking, or neuroimaging, were not included but should be considered in future research.

4. The predictive algorithm was embedded in a single platform version of the Digital Tool; future validation in mobile, remote, or multilingual settings will be needed.

In conclusion, the Digital Tool demonstrates strong potential as a clinical decision aid for early stratification of pain and rehabilitation risk after traumatic amputation. Integration of such digital platforms into standard post-amputation workflows may support personalized, data-driven rehabilitation, reduce chronic disability, and optimize use of health system resources.

Conclusions

This study highlights the value of an integrated digital assessment tool for early prediction of adverse outcomes in patients following traumatic limb amputation. The Digital Tool proved effective in identifying individuals at elevated risk of pain persistence, prosthetic intolerance, and delayed functional recovery within the first three months after surgery. By synthesizing clinical, biomechanical, and psychosocial data into a structured risk profile, the tool enabled accurate stratification and informed clinical decision-making. The findings suggest that incorporating such technology into routine post-amputation care may facilitate earlier intervention, enhance individualized rehabilitation planning, and potentially mitigate the long-term burden of disability. Future multicenter studies with larger and more diverse populations are warranted to validate these results and explore broader implementation, including remote and resource-limited settings.

References

1. Dmytriiev D, Garland EL. Chronic pain during 60 days of war: the impact of the Russian war on Ukrainian patients. *J Public Health (Berl)*. 2024. doi: 10.1007/s10389-024-02243-w.
2. Bergauer L, Braun J, Roche TR, et al. Avatar-based patient monitoring improves information transfer, diagnostic confidence and reduces perceived workload in intensive care units: computer-based, multicentre comparison study. *Sci Rep*. 2023;13:5908. doi: 10.1038/s41598-023-33027-z.
3. Tscholl DW, et al. Using an animated patient avatar to improve perception of vital sign information by anaesthesia professionals. *Br J Anaesth*. 2018;121(3):662-671. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.024.
4. Battle C, Baker E, Dmytriiev D. Predictors of chronic pain, chronic opioid use and neuropathic pain in Ukrainian military patients with isolated thoracic injuries sustained during the Russia-Ukraine conflict: a single-centre prospective observational study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2025;51:237. doi: 10.1007/s00068-025-02914-7.
5. Tscholl DW, Weiss M, Handschin L, et al. User perceptions of avatar-based patient monitoring: a mixed qualitative and quantitative study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:188. doi: 10.1186/s12871-018-0650-1.

6. Garot O, Rössler J, Pfarr J, et al. Avatar-based versus conventional vital sign display in a central monitor for monitoring multiple patients: a multicenter computer-based laboratory study. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20:26. doi: 10.1186/s12911-020-1032-4.
7. Roche TR, et al. Avatar-based patient monitoring in critical anaesthesia events: a randomised high-fidelity simulation study. *Br J Anaesth.* 2021;126(5):1046-1054. doi: 10.1016/j.bja.2021.01.015.
8. Dobrovanov O, Dmytriiev D, Prochotsky A, Vidiscak M, Furkova K. Pain in COVID-19: quis est culpa? *Electron J Gen Med.* 2023;20(1):em435. doi: 10.29333/ejgm/12672.
9. Wung SF. Human factors and technology in the ICU. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018;30(2). doi: 10.1016/j.cnc.2018.03.001.
10. Waller RG, Wright MC, Segall N, et al. Novel displays of patient information in critical care settings: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc.* 2019;26(5):479-489. doi: 10.1093/jamia/ocy193.
11. Schulz CM, Burden A, Posner KL, et al. Frequency and type of situational awareness errors contributing to death and brain damage: a closed claims analysis. *Anesthesiology.* 2017;127(2):326-337. doi: 10.1097/aln.0000000000001661.
12. Dobrovanov O, Dmytriiev D, Prochotsky A, Vidiscak M, Furkova K. Chronic pain in post-COVID syndrome. *Bratisl Med J.* 2023;124(2):97-103. doi: 10.4149/bl_2023_014.
13. Ksenchyna K, Dmytriiev D, Volanskyi K, Ksenchyn O, Nazarchuk O. Early post-trauma wound microbiota and its association with pain outcomes and mental health in combat-related extremity injuries: a prospective analysis. *Front Pain Res.* 2025;6. doi: 10.3389/fpain.2025.1564994.
14. Alowais SA, Alghamdi SS, Alsuehaby N, et al. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Med Educ.* 2023;23:689. doi: 10.1186/s12909-023-04698-z.
15. Buch VH, Ahmed I, Maruthappu M. Artificial intelligence in medicine: current trends and future possibilities. *Br J Gen Pract.* 2018;68(668):143-144. doi: 10.3399/bjgp18x695213.
16. Cabral BP, Braga LAM, Conte Filho CG, Penteadó B, Freire de Castro Silva SL, et al. Future use of AI in diagnostic medicine: 2-wave cross-sectional survey study. *J Med Internet Res.* 2025;27:e53892. doi: 10.2196/53892.
17. Salomon I, Olivier S. Artificial intelligence in medicine: advantages and disadvantages for today and the future. *Int J Surg Open.* 2024;62(4):471-473. doi: 10.1097/io9.0000000000000133.
18. Popelnukha A, Dmytriiev D. Rapid pain assessment tool avatar self-pain report: a new objective method for adequate pain diagnosis? Pilot study. *Emerg Med.* 2025;21(4):394-397. doi: 10.22141/2224-0586.21.4.2025.1887.
19. Peiró AM, Margargit C, Llerena A. Drug-drug interactions: things to do in pain management. *Drug Metab Pers Ther.* 2018;33(1):1-2. doi: 10.1515/dmpt-2017-0029.
20. Hermann M, Carstens N, Kvinge L, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in home-dwelling older people: a cross-sectional study. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:589-597. doi: 10.2147/jmdh.s297423.
21. Pirnejad H, Amiri P, Niazkhani Z, et al. Preventing potential drug-drug interactions through alerting decision support systems: a clinical context-based methodology. *Int J Med Inform.* 2019;127:18-26. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.04.006.
22. Emery MA, Akil H. Endogenous opioids at the intersection of opioid addiction, pain, and depression: the search for a precision medicine approach. *Annu Rev Neurosci.* 2020;43:355-374. doi: 10.1146/annurev-neuro-110719-095912.
23. Compton WM, Valentino RJ, DuPont RL. Polysubstance use in the U.S. opioid crisis. *Mol Psychiatry.* 2021;26(1):41-50. doi: 10.1038/s41380-020-00949-3.
24. Fang T, Zhang X, Hao W, et al. The status and prescription patterns of opioid utilization in a large comprehensive teaching hospital in China according to the anatomical therapeutic chemical classification/defined daily dose methodology. *Front Psychiatry.* 2022;13:913640. doi: 10.3389/fpsyt.2022.913640.

Received 25.08.2025

Revised 13.09.2025

Accepted 22.09.2025

Information about authors

Andrii Popelnukha, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: andriipopelnuha@gmail.com; Center for Pain Management and Rehabilitation "Prometei", Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0000-9808-6890>

Dmytro Dmytriiev, MD, DSc, PhD, MBA, Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: mddmytriiev@gmail.com, dmytro.dmytriiev@gmail.com; phone: +380 (67) 430-94-49; Anesthesiologist, Algologist, Center for Pain Management and Rehabilitation "Prometei", Vinnytsia, Ukraine; Center for Thermal Trauma and Reconstructive Surgery, Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The authors declare that the writing of the article was carried out in the absence of any commercial or financial support.

Authors' contribution. Popelnukha Andrii — collection and processing of materials, software development, writing text; Dmytro Dmytriiev — research design, research concept, writing text, analysis of the obtained data, software development.

Попелнуха А.^{1,2}, Дмитрієв Д.В.¹⁻³

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²Центр лікування болю та реабілітації «Прометей», м. Вінниця, Україна

³Центр термічної травми та пластичної хірургії, Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Прогностичне використання цифрового інструменту для оцінки ризику болю та реабілітаційного навантаження в пацієнтів після ампутації: проспективне спостережне дослідження

Резюме. Актуальність. Біль після ампутації та складність реабілітації є поширеними проблемами, які впливають на функціональні результати, особливо в молодих пацієнтів із травматичними ампутаціями. Раннє виявлення осіб групи

високого ризику сприяє вчасному втручанню. **Матеріали та методи.** У цьому проспективному спостережному дослідженні взяли участь 76 пацієнтів (середній вік — 34,1 року; 85 % — чоловіки) з нещодавно проведеними травматичними

ампутаціями великих сегментів кінцівок. Оцінку виконували із застосуванням цифрової платформи Protesys протягом трьох тижнів після операції. За допомогою цього інструмента збирали дані про стан рани, інтенсивність болю, стан кукси та психосоціальні ризики (включно з аналізом за шкалою RNQ-9 та індексом катастрофізації болю). Пацієнтів спостерігали протягом трьох місяців. Основним результатом була наявність значущого болю ($\text{NRS} \geq 4$) або неможливість користуватися протезом ≥ 4 години на добу. **Результати.** Через три місяці у 36,8 % пацієнтів зберігався середньотяжкий залишковий або фантомний біль. У 15,3 % спостерігали інфекції кукси протягом першого місяця, що вірогідно асоціювалося з хронічним боєм ($p < 0,01$). Лише 60 % учасників могли користуватися протезом ≥ 4 год/добу. Продemonстровано високу точність системи Protesys щодо прогнозування

негативних результатів ($\text{AUC} = 0,82$). Багатофакторний аналіз виявив незалежні предиктори, як-от початкова інтенсивність болю ($\text{OR } 2,1$; 95% $\text{CI } 1,4\text{--}3,2$), інфекція ($\text{OR } 3,4$; 95% $\text{CI } 1,7\text{--}6,8$) та високі показники катастрофізації ($\text{OR } 1,8$; 95% $\text{CI } 1,1\text{--}2,9$). У пацієнтів із високим ризиком показники болю або невдалої реабілітації були вдвічі вищими, ніж у групі низького ризику (57 проти 22 %). **Висновки.** Цифрова платформа Protesys ефективно стратифікує осіб після ампутації за ризиком болю та складністю реабілітації. Її використання на ранньому етапі клінічного обстеження дозволяє своєчасно виявити пацієнтів, які потребують цільового знеболювання, догляду за раною та психологічної підтримки, що сприяє поліпшенню довгострокових результатів відновлення.

Ключові слова: ампутація; прогнозування болю; реабілітація; цифрове здоров'я; фантомний біль; травматичне ушкодження

Бур'янов О.А., Кваша В.П., Кравчук М.В., Мясніков Д.В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Диференційний підхід при лікуванні пацієнтів із поєднаними переломами ключиці та ребер

Резюме. Актуальність. Серед домінуючих пошкоджень на увагу заслуговують поєднані пошкодження грудної клітки та ключиці. Травми грудної клітки є одним з основних чинників летальності у постраждалих як при ізольованих, так і при поєднаних пошкодженнях. У пацієнтів із множинними травмами, які отримали тупу травму грудної клітки, найбільш поширеними пошкодженнями є переломи ребер (86 %), переломи ключиці (19 %) або комбінація цих ушкоджень (19 %). Доведено, що переломи ключиці й ребер є маркерами тяжкості травми грудної клітки. Поєднані переломи ключиці та множинні переломи, особливо верхніх ребер, можуть призвести до тяжких деформацій грудної клітки й порушення функції у плечовому суглобі. **Мета:** поліпшити результати лікування пацієнтів із поєднаними пошкодженнями ключиці та грудної клітки шляхом впровадження сучасних патогенетично обґрунтованих хірургічних технологій. **Матеріали та методи.** Клінічне дослідження базується на обстеженні й лікуванні 47 пацієнтів із поєднаними переломами ключиці та ребер за період 2015–2024 рр. Середній вік пацієнтів становив $41,5 \pm 11,9$ року. Пацієнти були розподілені на дві групи: основна — 23 пацієнти, порівняльна — 24 пацієнти. **Результати.** Серед 47 пацієнтів із поєднаними переломами ключиці й ребер превалювали постраждалі чоловічої статі — 43 (91,5 %); відповідно, кількість травмованих жіночої статі становила 4 (8,5 %). Серед чинників травмогенезу превалюють дорожньо-транспортні пригоди: до 53,2 % випадків серед пацієнтів чоловічої статі та до 6,4 % — жіночої. Пацієнти основної групи, до яких застосовувався оперативний метод лікування (металоостеосинтез), мали статистично доведені кращі показники щодо виникнення респіраторного дистрес-синдрому (26,1 проти 54,2 % у групі консервативного лікування), післятравматичної пневмонії (33,3 проти 61,5 %), меншу потребу у штучній вентиляції легень ($10,6 \pm 8,4$ проти $16,7 \pm 7,9$ доби) та коротший термін перебування у відділенні інтенсивної терапії ($14,6 \pm 10,6$ проти $23,6 \pm 10,2$ доби). **Висновки.** 1. Сучасна концепція лікування пацієнтів із поєднаними пошкодженнями ключиці та ребер характеризується протилежними поглядами щодо вибору методу лікування й обґрунтування показань до їх застосування. 2. Пацієнти основної групи, до яких застосовано оперативний метод лікування (металоостеосинтез), мали статистично доведені ліпші показники щодо виникнення респіраторного дистрес-синдрому, післятравматичної пневмонії, меншу потребу у штучній вентиляції легень і коротший термін перебування у відділенні інтенсивної терапії.

Ключові слова: політравма; поєднані переломи ключиці та ребер; лікування

Вступ

Травматичні пошкодження та їх наслідки посідають одне з провідних місць серед чинників інвалідизації й летальності серед осіб віком 30–50 років, переважно чоловічої статі [1].

Дані світових реєстрів вказують на 5,8 мільйона летальних випадків (за світовою статистикою — 9 %), 25 %

випадків зумовлені дорожньо-транспортними пригодами (ДТП) та є основним чинником інвалідизації [2].

Серед травматичних пошкоджень на особливу увагу заслуговують поєднані пошкодження. Незалежно від вживаної термінології: полісистемні та поліорганні ушкодження, політравма (у зарубіжній літературі — polytrauma, multipletrauma, severetrauma та majortrauma),

цей стан зумовлений впливом високоенергетичного механічного фактора, який є наслідком ДТП і падіння з висоти (кататравма), що призводить до важкого або критичного загального стану пацієнтів з високим показником за шкалою Injury Severity Score [3, 4].

Серед домінуючих пошкоджень на увагу заслуговують поєднані пошкодження грудної клітки та ключиці. Травми грудної клітки є одним з основних чинників летальності у постраждалих як при ізольованих, так і при поєднаних пошкодженнях, оскільки існує велика ймовірність пошкодження життєво важливих органів. У пацієнтів із множинними травмами, які отримали тупу травму грудної клітки, найбільш поширеними пошкодженнями є переломи ребер (86 %), переломи ключиці (19 %) або комбінація цих ушкоджень (19 %). Доведено, що переломи ключиці й ребер є маркерами тяжкості травми грудної клітки, а їх поєднання суттєво підвищують рівень летальності. Окрім цього, комбіновані переломи ключиці та множинні переломи ребер, особливо верхніх, можуть призвести до тяжких деформацій грудної клітки та порушення функції у плечовому суглобі [5, 6].

Актуальним питанням сьогодення є вибір методу лікування пацієнтів з поєднаними переломами ребер і ключиці, а також визначення показань для їх застосування.

Одні автори вважають, що консервативне лікування слід частіше розглядати як альтернативу хірургічному втручанню, аргументуючи цю точку зору інфекційними ускладненнями при хірургічному втручанні та відсутністю відмінностей у функціональних результатах у віддалені терміни [7]. Прихильники хірургічного лікування, що полягає у стабілізації ключиці й ребер, обґрунтовують доцільність власної позиції [8].

Мета: поліпшити результати лікування пацієнтів із поєднаними пошкодженнями ключиці та грудної клітки шляхом впровадження сучасних патогенетично обґрунтованих хірургічних технологій.

Матеріали та методи

Клінічне дослідження базується на обстеженні й лікуванні 47 пацієнтів із поєднаними переломами ключиці та ребер за період 2015–2024 рр. Середній вік пацієнтів становив $41,5 \pm 11,9$ року.

Це клінічне дослідження виконано з дотриманням вимог і положень Гельсінської декларації про права людини (2000 р.), включно з переглядом ЕС-GCP, Конституції й основ законодавства України про охорону здоров'я (1992 р.), усіх етичних норм щодо проведення клінічних досліджень (акт експертизи від 30.04.2025 р.).

Також отримано добровільну згоду пацієнтів на участь у дослідженні, підтверджену підписом.

Пацієнти були розподілені на дві групи: основна — 23 пацієнти, порівняльна — 24 пацієнти.

Критерії включення у дослідну (основну) групу: пацієнти з поєднаними переломами ребер і ключиці, яким проводилось оперативне лікування (металоостеосинтез).

Критерії включення у порівняльну групу: пацієнти з поєднаними переломами ребер та ключиці, яким проводилося консервативне лікування.

Типування переломів ключиці проводили за класифікацією АО/ASIF [9].

Статистичний аналіз. Усі розрахунки виконували за допомогою персонального комп'ютера з використанням комп'ютерних програм статистичного аналізу: STAT 12, SPSS, Statgraphics і Microsoft Excel 2016. Відмінність між величинами, які порівнювалися, вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Серед 47 пацієнтів із поєднаними переломами ключиці й ребер превалювали постраждалі чоловічої статі — 43 (91,5 %). Відповідно, кількість травмованих жіночої статі становила 4 (8,5 %).

Характеристику пацієнтів із поєднаними пошкодженнями ключиці й ребер за обставинами травмування і статтю наведено у табл. 1.

Таким чином, серед чинників травмогенезу превалюють дорожньо-транспортні пригоди: до 53,2 % випадків — серед пацієнтів чоловічої статі та до 6,4 % — жіночої. Варто зауважити, що серед ДТП 46,4 % травмувань відбувалися у велосипедистів, водіїв скутерів і самокатів.

Серед конкуруючих домінантних пошкоджень у пацієнтів із переломами ключиці й ребер превалювала закрита черепно-мозкова травма різного ступеня тяжкості, яка була виявлена у 33 пацієнтів (70,2 %).

Характеристику основної і порівняльної груп наведено у табл. 2.

Не встановлено статистично доведеного зв'язку між локалізацією переломів ключиці та характером пошкодження грудної клітки. На нашу думку, ці пошкодження зумовлені особливостями механізму пошкодження у кожному конкретному випадку.

Таким чином, серед переломів ключиці за локалізацією превалювали переломи середньої третини — 35 пацієнтів (74,5 %). Відповідно, переломи акроміального кінця становили 9 (19,1 %), грудинного — 3 (6,4 %).

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів за обставинами травмування і статтю

Вид травми	Чоловіча стать		Жіноча стать	
	n	%	n	%
ДТП	25	53,2	3	6,4
Кататравма	14	29,8	1	2,1
Інші	4	8,5	—	—
Всього	47 (100)			

Таблиця 2. Характеристика пошкоджень у пацієнтів основної і порівняльної груп

Характеристика пошкоджень		Основна група		Порівняльна група		Р
		п	%	п	%	
Ключиця	Грудинний кінець	1	4,3	2	8,3	> 0,05
	Середня третина	17	73,9	17	70,9	> 0,05
	Акроміальний кінець	5	21,8	5	20,8	> 0,05
Кількість ребер	< 3	10	43,5	10	41,7	> 0,05
	= 3	3	13,0	4	16,6	> 0,05
	> 3	10	43,5	10	41,7	> 0,05
Інші пошкодження	Забій легень	16	69,6	11	45,8	< 0,05
	Пневмоторакс	9	39,1	9	37,5	> 0,05
	Гемоторакс	8	34,8	7	29,2	> 0,05

Перелом двох ребер було діагностовано у 20 пацієнтів (42,6 %), трьох — у 7 (14,8 %), більше трьох — у 20 (42,6 %). Окрім перелому ребер у цих пацієнтів було діагностовано: забій легень — 27 випадків (57,4 %), пневмоторакс — 18 (38,3 %), гемоторакс — 15 (31,9 %).

Лікування пацієнтів обох груп базувалося на принципах Damage Control Surgery (DCS) і Damage Control Orthopedics (DCO).

Консервативне лікування пацієнтів із поєднаними переломами ключиці й ребер

Для іммобілізації ключиці використовували стандартизовані ортези. За наявності гемо/пневмотораксу було достатньо спостереження і/або дренування плевральної

порожнини і/або ШВЛ — 19 (79,2 %). У 5 випадках, серед яких були розрив легень (n = 2) і розрив діафрагми (n = 3), проводилася торакотомія.

При консервативному лікуванні пацієнтів із переломами ребер, з метою забезпечення оптимальних умов для достатнього рівня вентиляції легень, велику увагу приділяли адекватному знеболюванню, яке проводилося таким шляхом:

- епідуральна аналгезія (за відсутності протипоказань, а саме застосування антикоагулянтної профілактики тромбоемболій);
- паравертебральні блокади відповідної ділянки або міжреберного нерва;
- внутрішньовенні, ентральні аналгетики та внутрішньоплевральна аналгезія;
- мультимодальна аналгезія (регіонарні, системні аналгетики й аналгетичні допоміжні засоби).



Рисунок 1. Тактика консервативного лікування у пацієнтів із поєднаними переломами ключиці й ребер

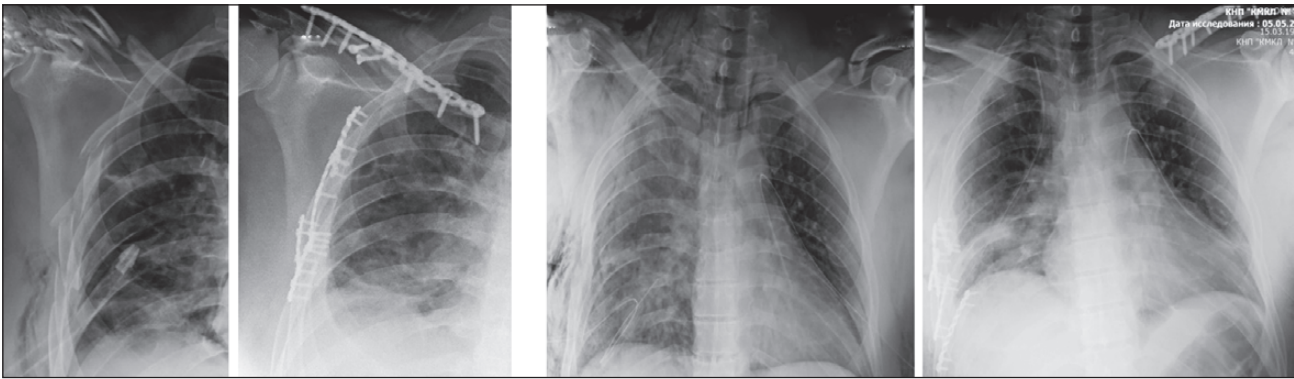


Рисунок 2. Металоостеосинтез при поєднаних переломах ключиці й ребер

Важливою складовою консервативного лікування була профілактика легневих ускладнень: ЛФК, дихальна гімнастика.

Схема лікування пацієнтів із поєднаними переломами ключиці й ребер наведена на рис. 1.

Оперативне лікування пацієнтів із поєднаними переломами ключиці й ребер

Показання до оперативного лікування переломів ключиці:

- відкритий перелом;
- ускладнений перелом;
- уламковий перелом, який має потенційну загрозу перфорації шкіри або може призвести до ускладнень;
- перелом зі зміщенням по довжині ≥ 1 см у пацієнтів ≤ 50 років.

Показання до оперативного лікування переломів ребер:

- уламкові переломи ≥ 3 ребер зі зміщенням, що супроводжуються парадоксальними рухами грудної клітки, або має місце потенційна загроза пошкодження легень чи діафрагми;
- переломи ребра/ребер із пошкодженнями легень або діафрагми;
- переломи ребер зі зміщенням, асоційовані з переломом грудини і/або двобічними переломами ключиці;

- гострий респіраторний дистрес-синдром, який супроводжується нестабільністю грудної клітки;
- патологічна рухомість грудної клітки, яка супроводжується зростанням дихальної недостатності;
- довготривала, більше місяця, патологічна рухомість грудної клітки;
- некупований біль за неефективності консервативних заходів.

Протипоказання: гемодинамічно нестабільні пацієнти; тяжка черепно-мозкова травма з симптомами компресії, забою мозку, які супроводжуються тяжкими розладами дихання (апноє, брадипноє, дихання Чейн — Стокса) (показник за шкалою Глазго ≤ 10); забій легень III–IV ступеня з ураженням двох і більше часток; забій серця; інфекційні ускладнення у вигляді емпієми плеври, медиастиніту, тяжкої пневмонії.

Клінічні приклади остеосинтезу у пацієнтів із поєднаними переломами ключиці й ребер подані на рис. 2.

За умови гемодинамічної стабільності пацієнтів оптимальним терміном для остеосинтезу переломів ключиці й ребер були перші чотири доби після травми.

Серед ускладнень, які суттєво впливали на життєздатність пацієнтів, були респіраторний дистрес-синдром (РДС) та післятравматична пневмонія. Порівняльний аналіз цих станів у пацієнтів дослідної і порівняльної груп подано у табл. 3.

Таким чином, згідно з наведеними результатами, пацієнти основної і порівняльної груп мали статистич-

Таблиця 3. Порівняльний аналіз легневих ускладнень серед пацієнтів основної і порівняльної груп

Показник	Основна група, % (n)	Порівняльна група, % (n)	P
Гострий РДС	26,1 (6)	54,2 (13)	0,036
Пневмонія	33,3 (4)	61,5 (8)	0,036

Таблиця 4. Показники терміну штучної вентиляції легень, перебування у відділенні інтенсивної терапії та летальності

Показник	Основна група	Порівняльна група	P
Штучна вентиляція легень, діб	10,6 $\pm$ 8,4	16,7 $\pm$ 7,9	0,001
Перебування у відділенні інтенсивної терапії, діб	14,6 $\pm$ 10,6	23,6 $\pm$ 10,2	0,003
Летальність, n (%)	1 (4,3)	2 (8,3)	0,034

но доведені різні показники стосовно респіраторного дистрес-синдрому та післятравматичної пневмонії ($P \leq 0,05$).

У процесі виконання роботи були проаналізовані такі показники, як термін штучної вентиляції легень, перебування у відділенні інтенсивної терапії та летальність (табл. 4).

Таким чином, пацієнти основної групи мали статистично доведені ($P \leq 0,05$) кращі показники щодо потреби у штучній вентиляції легень і терміну перебування у відділенні інтенсивної терапії.

Летальність в основній групі становила 1 (4,3 %), у порівняльній — 2 (8,3 %). Загальний стан цих пацієнтів характеризувався як тяжкий або вкрай тяжкий, за шкалою ISS він становив 41,3, за шкалою TS — $5,9 \pm 1,5$ бала. Окрім того, ці пацієнти мали тяжке супутнє домінуюче черепно-мозкове пошкодження, яке було оцінене за Glasgow Coma Scale у 7–8 балів.

Обговорення

Сучасні погляди на тактику лікування поєднаних переломів ключиці й ребер представлені двома протилежними точками зору: одні автори доводять доцільність консервативного методу, інші обґрунтовують оперативний.

На нашу думку, підґрунтям для цієї дискусії є протилежність поглядів на лікування ізольованих переломів ключиці й ребер, які базуються на недосконалих показаннях до вибору методу.

Незважаючи на широке застосування металоостеосинтезу при переломах ключиці, особливо з упровадженням принципів концепції MIS, консервативне лікування є доволі вживаним методом [10–12].

Загалом прихильники консервативного методу лікування аргументують свою позицію тим, що він виключає негативні наслідки оперативного лікування, а саме: необхідність повторних оперативних втручань з метою видалення металевих конструкцій, порушення цілісності конструкції та міграцію окремих елементів, гнійно-некротичні ускладнення, незрошення. Так, S.J. Charles (2022), K. Ling (2024) повідомляють, що загальний рівень ускладнень після ORIF перелому середньої частини ключиці зі зміщенням становив 27,3 %, причому 9,1 % вимагали повторних оперативних втручань [13, 14].

Однак, за результатами досліджень, відносно високий рівень ускладнень був констатований у пацієнтів із суттєвою соматичною патологією (цукровий діабет, ожиріння) та шкідливими звичками, що дає підстави стверджувати не про недоліки методики відкритого остеосинтезу, а про недосконалість показань до оперативного лікування.

Вагомим аргументом щодо консервативного лікування переломів ключиці є їхня функціональна результативність. Однак поряд з цим автори наводять достатньо високий відсоток незрошень (31–42 %), що потребує валідазації положень щодо кінцевих результатів, особливо у пацієнтів молодого віку [15, 16].

Впровадження новітніх технологій і фіксуючих конструкцій сприяє застосуванню оперативного методу

лікування, що характеризується збільшенням кількості оперативних втручань та забезпечує високий рівень зрощення (98,6 %) [17–19].

Y. Matsubara, S.A. Irfan, за результатами власних досліджень вказують, що пацієнти після консервативного лікування мали зменшення діапазону рухів і болі у ділянці плечових суглобів. 83,3 % пацієнтів із вкороченням ключиці відчували біль під час закладення руки за ший, 65,9 % — максимального підняття руки, плюс труднощі з миттям спини, а 65,4 % пацієнтів, які мали подовжену ключицю, відчували труднощі під час розміщення предмета на високій полиці та кидання м'яча. Позиція дослідників полягає в тому, що оперативне лікування переломів ключиці значно знижує частку незрошень, відновлює анатомічні параметри ключиці та забезпечує повноцінні рухи у плечовому суглобі [12, 20].

Щодо оперативного методу лікування, дискусія стосується хірургічних доступів, розташування та конструктивних особливостей фіксуючих конструкцій [21, 22].

Тактика лікування переломів ребер є доволі суперечливою щодо вибору методу.

В основу консервативного лікування покладені принципи ефективного контролю болю та профілактики легеневих ускладнень (колапс легень або пневмонія). Згідно з рандомізованим клінічним дослідженням, окрім традиційних нестероїдних протизапальних препаратів і опіоїдів, доволі ефективними є різноманітні блокади (передньої частини зубчастого м'яза, міжреберні, епідуральні тощо). Киснева терапія показана у тяжких клінічних випадках, її метою є відновлення колабованої легень та зменшення ризику вторинних легеневих ускладнень [23, 24].

Однак сучасна тактика лікування переломів ребер характеризується тенденцією до оперативного лікування, яке полягає у стабілізації пошкоджених структур. Вагомими аргументами на користь хірургічного лікування є: зменшення летальності, легеневих ускладнень, потреби й терміну ШВЛ, перебування у ВІТ [25–27].

Пацієнти з поєднаними переломами ключиці й ребер належать до тяжкої категорії, такий стан характеризується як політравма (за шкалою ISS ≥ 18), тому питання щодо вибору методу (консервативного/оперативного) лікування є ще більш актуальним та дискусійним і сьогодні представлене протилежними точками зору, що обґрунтовує необхідність подальшого вивчення.

Висновки

1. Сучасна концепція лікування пацієнтів із поєднаними пошкодженнями ключиці й ребер характеризується протилежними поглядами щодо вибору методу лікування й обґрунтування показань до їх застосування.

2. Пацієнти основної групи, до яких застосовувався оперативний метод лікування (металоостеосинтез), мали статистично доведені кращі показники стосовно виникнення респіраторного дистрес-синдрому (26,1 проти 54,2 % у групі консервативного лікування), піс-

лятравматичної пневмонії (33,3 проти 61,5 %), меншу потребу у штучній вентиляції легень ($10,6 \pm 8,4$ проти $16,7 \pm 7,9$ доби) та коротший термін перебування у відділенні інтенсивної терапії ($14,6 \pm 10,6$ проти $23,6 \pm 10,2$ доби).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність сторонньої фінансової підтримки цього дослідження.

Внесок авторів. Бур'янов О.А. — концепція і дизайн дослідження; Кваша В.П. — аналіз отриманих результатів; Кравчук М.В. — збирання й обробка матеріалів; Мясніков Д.В. — написання тексту.

Список літератури

1. Syafiq Basalamah, Harry Jonathan, Ilham Suryo Wibowo Antono. Characteristic of musculoskeletal trauma patients admitted to a trauma center in central Yava-Indonesia. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*. 2021;5(1):107-110. doi: 10.5455/IJMRCR.Musculoskeletal-Trauma-java.
2. Sawe H.R., Reynolds T.A., Weber E.J. et al. Trauma care and capture rate of variables of World Health Organisation data set for injury at regional hospitals in Tanzania: first steps to a national trauma registry. 2020;20(1):29. doi: 10.1186/s12873-020-00325-y.
3. Zsolt J. Balogh. Polytrauma: It is a disease. *Injury*. 2022;53:1727-1729. doi: 10.1016/j.injury.2022.05.001 0020-1383.
4. Driessen M.L.S., Sturms L.M., van Zwet E.W. et al. Evaluation of the Berlin polytrauma definition: A Dutch nationwide observational study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021;90(4):694-699. doi: 10.1097/TA.0000000000003071.
5. Yeates E.O., Grigorian A., Nahmias J. et al. Isolated thoracic injury patients with rib fractures undergoing rib fixation have improved mortality. *J Surg Res*. 2021;262:197-202. doi: 10.1016/j.jss.2021.01.016.
6. Бур'янов О.А., Кравчук М.В., Кваша В.П., Канзюба А.І. Поєднані пошкодження ключиці та грудної клітки: сучасні погляди на діагностику та лікування. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2025;1(71):10-16. doi: 10.32782/2415-8127.2025.71.2.
7. van der Linde R.A., van Helden S., Woltz S. et al. What are the long-term patient-reported and clinical outcomes after lateral clavicle fractures? A cross-sectional study of 619 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023 Feb;49(1):289-298. doi: 10.1007/s00068-022-02062-2.
8. Dehghan N., Nauth A., Schemitsch E. et al. Canadian Orthopaedic Trauma Society and the Unstable Chest Wall RCT Study Investigators. Operative vs Nonoperative Treatment of Acute Unstable Chest Wall Injuries: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2022;157(11):983-990. doi: 10.1001/jamasurg.2022.4299.
9. Murphy A., Molinari A., Rasuli B. et al. AO classification of clavicle fractures. Reference article, *Radiopaedia.org* (Accessed on 12 Dec 2024). doi: 10.5334/rID-74186.
10. Liu L.T., Chen J.C., Yang T.C. et al. Minimally Invasive Plate Osteosynthesis with Mini-Open Technique and Supraclavicular Nerve Preservation Reduces Postoperative Numbness in Acute Displaced Midshaft Clavicle Fracture. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(10):1669. doi: 10.3390/medicina60101669.
11. Shakya S., Wen Y., Wen X. Long C. et al. Minimally invasive plate osteosynthesis (MIPO) with mini-open technique versus open reduction and internal fixation (ORIF) in the treatment of displaced midclavicular fracture: a retrospective study. *J Orthop Traumatol*. 2025;26(1):51. doi: 10.1186/s10195-025-00865-8.
12. Matsubara Y., Nakamura Y., Sasashige Y. et al. Long-term conservative treatment outcomes for midshaft clavicle fractures: a 10-to-30-year follow-up. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):952. doi: 10.1186/s13018-023-04450-9.
13. Charles S.J., Chen S.R., Mittwede P. et al. Risk factors for complications and reoperation following operative management of displaced midshaft clavicle fractures. *J Shoulder Elbow Surg*. 2022;31(10):498-506. doi: 10.1016/j.jse.2022.03.016.
14. Ling K., Van Helmond T., Mehta N. et al. Smoking Is Markedly Associated With 30-Day Readmission and Revision Surgery After Surgical Treatment of Clavicle Fracture. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2024;8(7):e23.00278. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-23-00278.
15. Uittenbogaard S.J., van Es L.J.M., den Haan C. et al. Outcomes, Union Rate, and Complications After Operative and Non-operative Treatments of Neer Type II Distal Clavicle Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis of 2284 Patients. *The American Journal of Sports Medicine*. 2023;51(2):534-544. doi: 10.1177/03635465211053336.
16. Singh A., Schultzel M., Fleming J.F. et al. Complications after surgical treatment of distal clavicle fractures. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(5):853-859. doi: 10.1016/j.otsr.2019.03.012.
17. Chen P.H., Chen C.Y., Lin K.C. et al. Type IIC Distal Clavicle Fractures with Hook Plates Leads to a High Incidence of Subacromial Osteolysis: A Retrospective Study and Literature Review. *Clin Orthop Surg*. 2024;16(5):694-701. doi: 10.4055/cios24009.
18. Riiser M.O., Molund M. Long-term Functional Outcomes and Complications in Operative Versus Nonoperative Treatment for Displaced Midshaft Clavicle Fractures in Adolescents: A Retrospective Comparative Study. *J Pediatr Orthop*. 2021;41(5):279-283. doi: 10.1097/BPO.0000000000001768.
19. Cole M.W., Collins L.K., Familia M.M. et al. Trends in the Treatment of Adolesc.ent Clavicle Fractures: Are We Listening to the Evidence? *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2023;7(2):22.00277. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-22-00277.
20. Irfan S.A., Ali A.A., Ashkar A. et al. Predictors requiring special attention to prevent clavicle fracture nonunion: a systematic review of literature. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2023;8(1):001188. doi: 10.1136/tsaco-2023-001188.
21. Chechik O., Batash R., Goldstein Y. et al. Surgical approach for open reduction and internal fixation of clavicle fractures: a comparison of vertical and horizontal incisions. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2019;43:1977-1982. doi: 10.1007/s00264-018-4139-9.
22. Mullis B.H., Jeray K.J., Broderick S. et al. Midshaft clavicle fractures: is anterior plating an acceptable alternative to superior plating? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2023;33:3373-3377. doi: 10.1007/s00590-023-03563-5.
23. Fadi Hammal, Christine Chiu, Janice Y. Kung et al. Pain management for hospitalized patients with rib fractures: A systematic review of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2024;92:111276. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111276.
24. Şeyma Tekşen, Gözen Öksüz, Hafize Öksüz et al. Analgesic efficacy of the serratus anterior plane block in rib fractures pain: A randomized controlled trial. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;41:16-20. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.041.

25. Erica D. Kane, Elan Jeremitsky, Katharine R. Bittner et al. *Surgical Stabilization of Rib Fractures: A Single Institution Experience. Journal of the American College of Surgeons.* 2018;226(6):961-966. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.11.008.

26. Sermonesi G., Bertelli R., Pieracci F.M. et al. *Surgical stabilization of rib fractures (SSRF): the WSES and CWIS position paper. World J Emerg Surg.* 2024;19(1):33. doi: 10.1186/s13017-024-00559-2.

27. Eriksson E.A., Wijffels M.M.E., Kaye A. et al. *Incidence of surgical rib fixation at chest wall injury society collaborative centers and a guide for expected number of cases (CWIS-CC1). Eur J Trauma Emerg Surg.* 2024;50(2):417-423. doi: 10.1007/s00068-023-02343-4.

Отримано/Received 03.09.2025

Рецензовано/Revised 14.09.2025

Прийнято до друку/Accepted 26.09.2025

Information about authors

Olexandr A. Burianov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kaftraum@ukr.net; fax: +380 (44) 288-01-26; phone: +380 (67) 796-68-76; <https://orcid.org/0000-0002-2174-1882>

Volodymyr P. Kvasha, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vlkvasha@ukr.net; phone: +380 (50) 381-65-57; <https://orcid.org/0000-0002-7444-6289>

Mykola V. Kravchuk, Postgraduate Student, Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: theoned1one@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-7890-2491>

Dmytro V. Miasnikov, Associate Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: osokor15@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2019-2471>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The authors declared that this study has received no financial support.

Authors' contribution. O.A. Burianov — research concept and design; V.P. Kvasha — analysis of the results obtained; M.V. Kravchuk — collection and processing of materials; D.V. Miasnikov — writing text.

O.A. Burianov, V.P. Kvasha, M.V. Kravchuk, D.V. Miasnikov
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Differential approach to the treatment of patients with combined fractures of the clavicle and ribs

Abstract. Background. Among the dominant injuries, combined trauma to the chest and clavicle deserve attention. Chest injuries are one of the main factors of mortality in victims, both in isolated and combined injuries. In patients with multiple injuries who sustained blunt chest trauma, the most common lesions are rib fractures (86 %), clavicle fractures (19 %), or a combination of these injuries (19 %). It has been proven that clavicle and rib fractures are markers of the severity of chest trauma. Combined clavicle fractures and multiple fractures, especially of the upper ribs, can lead to severe chest deformities and dysfunction in the shoulder joint. The purpose was to improve the treatment outcomes of patients with combined injuries of the clavicle and chest by implementing modern pathogenetically based surgical technologies. **Materials and methods.** The clinical study is based on the examination and treatment of 47 patients with combined fractures of the clavicle and ribs from 2015 to 2024. Their average age was 41.5 ± 11.9 years. The patients were divided into two groups: the main one included 23 people and the comparative group consisted of 24 patients. **Results.** Among 47 patients with combined fractures of the clavicle and ribs, male victims

prevailed — 43 (91.5 %), the rest 4 (8.5 %) people were females. Among the factors of traumatogenesis, road traffic accidents prevail: up to 53.2 % of cases among male patients, and up to 6.4 % of cases among females. Patients in the main group who underwent surgical treatment (metal osteosynthesis) had statistically proven better rates of respiratory distress syndrome (26.1 vs. 54.2 % in the conservative treatment group), post-traumatic pneumonia (33.3 vs. 61.5 %), less need for mechanical ventilation (10.6 ± 8.4 vs. 16.7 ± 7.9 days), and shorter length of stay in the intensive care unit (14.6 ± 10.6 vs. 23.6 ± 10.2 days). **Conclusions.** 1. The modern concept of treatment of patients with combined injuries of the clavicle and ribs is characterized by opposing views on the choice of therapeutic method and justification of indications for its use. 2. Patients in the main group who underwent surgical treatment (metal osteosynthesis) had statistically proven better indicators regarding the occurrence of respiratory distress syndrome, post-traumatic pneumonia, a lower need for mechanical ventilation, and a shorter stay in the intensive care unit. **Keywords:** polytrauma; combined fractures of the clavicle and ribs; treatment

UDC 616.13-001.45-089:355.424.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.7.2025.1962>E.M. Khoroshun^{1,2}, V.V. Nehoduiko^{1,2}, V.V. Makarov^{1,2}, K.S. Smelyakov³, A.S. Chupryna³, Ye.V. Vakulik³¹Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine³Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine

CT imaging optimization in ballistic trauma: a focus on diagnostic accuracy

Abstract. Background. Improving computed tomography (CT) images for effective diagnosis of gunshot wounds is of particular importance. The aim of the work is to develop models, methods and test software for gradation correction that provides automatic enhancement of X-ray and CT images in real time, even under conditions of limited time and low visibility of low-density non-metallic objects, such as cardboard, leather and plastic. **Materials and methods.** During the experiments, CT images were obtained with non-metallic fragments of various types located in certain organs. All fragments were measured in detail and documented by independent experts for further analysis. The results were evaluated by numerical and visual comparison using traditional and modern computer image processing methods. **Results.** Based on the obtained data, a unified model, methodology and test software for gradation correction of X-ray and CT images were created. This toolkit allows to significantly improve the quality of images, increasing their contrast by up to 5 times, with a processing time for one image of less than 1 second. The developed solutions are universal for different file formats, automatically adapt to the density of materials and ensure efficient data processing. **Conclusions.** The developed model, methodology and software fully meet the set goal: they provide fast and high-quality improvement of X-ray and CT images. This allows for effective and accurate diagnosis of gunshot wounds, regardless of the type of foreign bodies in the wound. The effectiveness of the solutions is confirmed by the results of experiments.

Keywords: computed tomography; image enhancement; gradation correction; gunshot wound diagnosis; efficiency

Introduction

The significance of high-quality imaging in the accurate diagnosis of gunshot wounds is underscored by clinical experience in managing such injuries, both within stationary medical facilities and in field hospital settings [1]. Modern computational technologies, including machine learning methods and neural networks, are widely applied in image processing, enabling the automation of visual data analysis and significantly enhancing image quality [2–5]. In medicine, these technologies play a crucial role in improving diagnosis, particularly in the interpretation of computed tomography (CT) scans, which is especially important for detecting traumatic injuries, such as gunshot wounds and intracranial hemorrhages [6–8].

To date, standard tools and settings of CT imaging systems for foreign body analysis allow detecting only up to 80 % of such objects. About 20 % of foreign bodies remain

undetected, especially if they are made of low-density materials, such as light metals (aluminum and alloys), fabrics, leather, paper, plastic, and others. This significantly complicates the diagnosis and treatment of gunshot wounds, since incorrect visualization of such objects can lead to errors in determining the location of fragments, assessing the degree of tissue damage, and establishing the general condition of the patient [9–11].

A particular problem is that standard imaging modes, such as those in systems like Radiant [12], are tuned to analyze specific tissues, which can result in inadequate visualization of foreign bodies. This is especially noticeable in cases of low contrast or gloss effects that suppress tissue and background detail. Organs and tissues with low density are often imaged in a single color, making it impossible to accurately assess the patient's condition [13–15].

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Хорошун Едуард Миколайович, Герой України, кандидат медичних наук, полковник медичної служби, начальник Військово-медичного клінічного центру Північного регіону, вул. Культури, 5, м. Харків, 61058, Україна; e-mail: ehoroshun@i.ua; тел.: +380 (67) 692-31-20; доцент, кафедра хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна

For correspondence: Eduard M. Khoroshun, Hero of Ukraine, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kultury st., 5, Kharkiv, 61058, Ukraine; e-mail: ehoroshun@i.ua; phone: +380 (67) 692-31-20; Associate Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine

Full list of authors information is available at the end of the article.

To solve this problem, it is necessary to develop effective tools, in particular models, methods, algorithms, software and techniques, which will allow to ensure reliable diagnosis of gunshot wounds regardless of the type of foreign bodies that have entered the wound. The proposed unified model of gradation correction takes into account practically significant situations, such as working with CT images with foreign bodies made of low-density materials. The model is adjusted to the brightness scale automatically, which ensures the efficiency and versatility of its application in practice.

In addition, the proposed approach facilitates the creation and use of medical image databases, allowing for efficient search, comparison, and analysis of images [16, 17]. This opens up new opportunities for improving the quality of diagnosis and treatment of patients with gunshot wounds, ensuring the efficiency and accuracy of visualization of foreign bodies of any type.

Although the primary focus of this study is on ballistic trauma, the computational methods and imaging enhancement techniques presented herein have broader potential across various fields of medical diagnosis. Advanced modeling and image reconstruction strategies are increasingly relevant for detecting subtle pathological changes in soft tissues and vasculature. This includes, but is not limited to, conditions, such as metabolic disorders, chronic inflammatory diseases, and diabetic complications, where accurate imaging plays a critical role in early detection and treatment planning [18].

Materials and methods

As part of the study, the materials of the fragments (more precisely, fragments of foreign bodies) for analysis were selected in advance: cardboard, plastic, leather, rubber. Each of them was measured and photographed. A group of experts (7 people) was involved for this purpose. They measured and photographed fragments of foreign bodies independently of each other for the purity of the subsequent experiment. Then the results were smoothed using the averaging procedure. Before it, extreme observations were excluded — measurements of the linear dimensions of the fragments, which is necessary to obtain highly accurate results in the future.

It should be noted that all types of materials considered were selected taking into account their great practical significance in the subject area as the most likely non-standard non-metallic foreign bodies that can be found inside a gunshot wound.

After this preparatory stage, a corresponding series of field experiments was carried out. A block of foam plastic was chosen as a container for the fragments under study. Fragments of the materials under study were placed in the middle of this block. Each block contained 4 fragments of different types. Of course, for the adequacy of further analysis of the experimental results, a diagram of the location of the fragments inside the blocks of foam plastic was constructed.

Next, a CT scan of each block was performed. It is these CT data (foam block with fragments being examined inside) that are further considered for the study and implementation of the model for gradation correction of CT images.

From the point of view of formal notation, we will assume that the input range of brightness (more precisely, den-

sity) of CT voxels is determined by the interval $[a, ..., b]$, and the output range is respectively the interval $[c, ..., d]$.

We will denote the gradation correction function by $f(x) \in [c, ..., d]$, $x \in [a, ..., b]$. In this case, the limit restrictions are fulfilled: $f(a) = c$, $f(b) = d$.

We will also assume that the gradation correction function $f(x)$, which is considered in this study, is continuous. It is defined and takes values within the density intervals $[a, ..., b]$, $[c, ..., d]$, which are being considered. Externally, the function of gradation correction is undefined.

Gradation correction models

Typically, the basic model of gradation correction is a linear model of the form:

$$fI(x) = \frac{d-c}{b-a} (x-a) + c. \quad (1)$$

This is the model that is considered in applications first. Because it is easy to use, it often gives good results.

Geometrically, such a model is a straight line that passes through points with coordinates (a, c) and (b, d) . That is, through the ends of the density and brightness ranges under consideration. Due to the presence of these parameters in (1), the position of line (1) and its angle of inclination are automatically scaled to the data being processed. Thus, adaptation to the applied problem is carried out.

The linear model does not always allow for good correction results. First of all, because it does not allow for nonlinear transformation of the density scale fragments that need to be significantly amplified or suppressed. To do this efficiently, we will use the exponential $f2(x)$, logarithmic $f3(x)$ and complex $f4(x)$ transformations, which are given below:

$$f2(x) = \exp\left(\frac{\ln(d-c+1)(x-a)}{b-a}\right) - 1 + c, \quad (2)$$

$$f3(x) = \frac{d-c}{\ln \ln(b-a+1)} \cdot \ln \ln(x-a+1) + c, \quad (3)$$

$$f4(x, y) = \{[(1-y) \cdot f2(x) + [1 - (1-y)] \times \\ \times fI(x)] \text{ if } 0 \leq y \leq 1, [(1 - (y-1)) \cdot fI(x) + (y-1) \times \\ \times f3(x)] \text{ if } 1 \leq y \leq 2\}, \quad (4)$$

where parameters take values: $\gamma > 1$, $0 \leq y \leq 2$.

These gradation correction functions are shown in Fig. 1.

We note once again that all functions are built in such a way that they are automatically scaled to the output parameters (boundaries) of the density and brightness scales under consideration, and also that by varying the parameters, it is possible to flexibly adapt to the specifics of the task. All this is a guarantee of high efficiency of practical application of models.

Gradation correction method

At the first stage, we select a gradation correction model. More precisely, we set the parameters of the model (4) for its further use in automatic mode. This parameter setting is done by an expert before the system is started up.

At the beginning, we load the CT image. After that, for the given parameters of the model (4) and the defined limit values of the range $[a, ..., b]$ observed for the image, we calculate the tabular function T to convert density values to brightness values.

This table function is a vector of dimension $(d - c + 1)$. Note that truncation is used: the boundaries of the interval $[a, ..., b]$ are artificially reduced — these boundaries are the first non-zero end values.

The next step is to scan the input CT density image and replace these values with the brightness values from the table T. This procedure is very fast because all the necessary calculations have been performed before the loop. In the scan loop, only the replacement of input values with output values is performed.

Based on the appropriate analysis and preliminary testing, a corresponding library and software for gradation correction of CT images were created utilizing the proposed method, which allows loading CT images in DICOM file format, performing parameter settings/automatic gradation correction of CT images, as well as data visualization.

Results

During the experiments, the effectiveness of the proposed model was tested on examples of CT image processing for materials with low density. For the research, pig muscle tissue and specially prepared blocks of foam and foam rubber were used as a container into which objects made of various materials were put, including plastic, leather, cardboard and batteries.

The stages of preparation and conduct of the experiment are shown in Fig. 2.

The proposed adaptive gradation correction model showed high efficiency in detecting low-density foreign bodies, which traditional models cannot always detect.

Visualization of the results of image enhancement (for finding low-density objects) is shown in Fig. 3, 4.

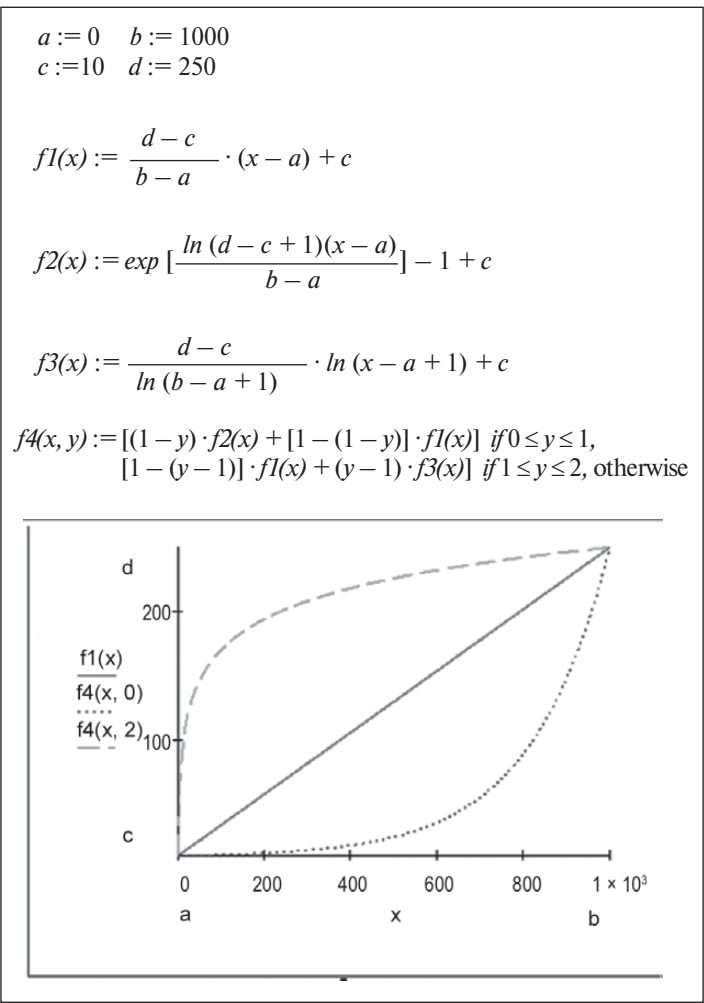


Figure 1. Example of image gradation correction functions considered

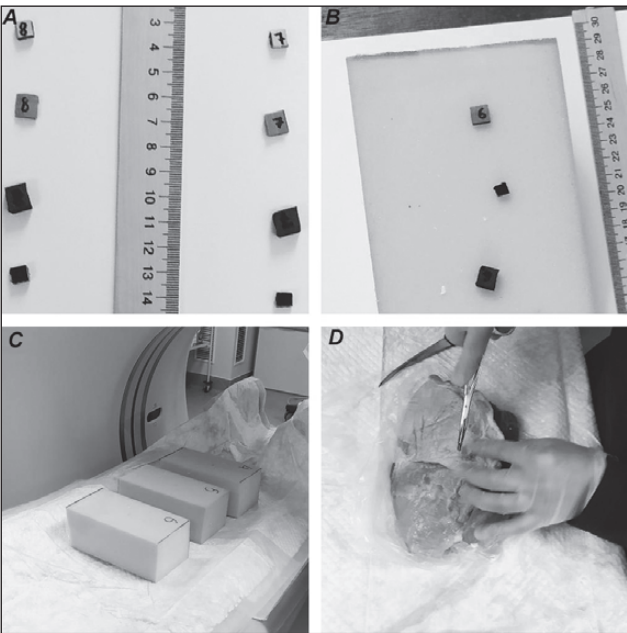


Figure 2. Stages of the experiment: preparation of samples, their placement in the experimental environment and the scanning process to obtain CT data

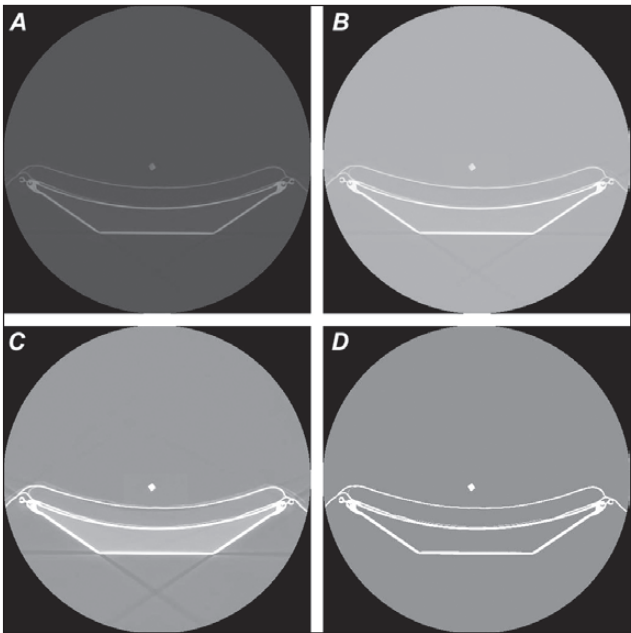


Figure 3. Visualization of the results of CT examination of a skin sample in a foam block using the proposed software in different viewing modes

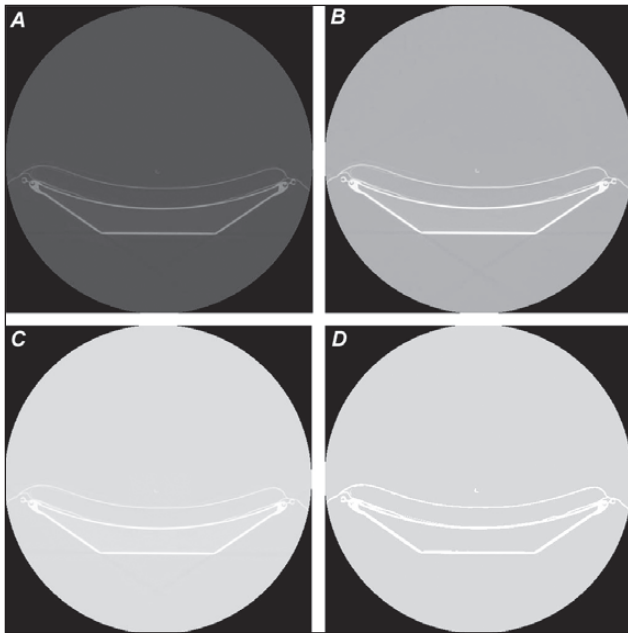


Figure 4. Visualization of the results of CT examination of a plastic sample in a foam block using the proposed software in different viewing modes

Moreover, the use of tabular functions and automatic adaptation to density scales allowed not only to improve the quality and accuracy of visualization, but also to provide real-time data processing. The results of numerous experiments confirmed that the model can significantly reduce the number of missing foreign bodies and significantly improve the quality of diagnosis in cases with gunshot and shrapnel wounds.

Discussion

The experimental results confirmed the high efficiency of the proposed gradation correction model for improving the visualization of CT data. Compared to existing approaches, its use provides significantly better detection of low-density objects, such as plastic, cardboard, and fabrics. This became possible by using a nonlinear exponential gradation correction model that enhances contrast and truncation of the uninformative density range, which reduces the impact of artifacts and uninformative fragments of the density scale. The adaptability of the model and the use of tabular functions provide real-time data processing, which is critically important for emergency diagnosis. The proposed solutions allowed to increase the accuracy of foreign body detection up to 95 % and reduce the time for effective visual analysis of CT images by up to 10 times, which significantly exceeds the performance of traditional methods. At the same time, some limitations remain when processing images with large artifacts, which require further research.

Conclusions

The paper addresses the problem of low efficiency of foreign body detection in CT images, in particular low-density objects, such as light metals, fabrics, leather, plastic, and other materials. An adaptive model and a gradation correction method are proposed to improve the quality of visualization

and analysis. The model automatically adapts to different CT density scales, and the use of a tabular function provides fast and automatic processing in real time.

The experiments confirmed the effectiveness of the proposed approach. It allowed us to achieve higher diagnostic accuracy regardless of the type of foreign body, which significantly improves detection and analysis even in complex cases related to gunshot wounds. The results of the work contribute to the development of automation methods and improvement of the quality of medical diagnosis.

References

1. Lurin I, Vorovskiy O, Makarov V, Khoroshun E, Nehoduiko V, et al. Management of thoracoabdominal gunshot injuries by using minimally invasive surgery at role 2 deployed field hospitals in Ukraine. *BMC Surg.* 2024;24(1). doi: 10.1186/s12893-024-02475-3.
2. Panetta K, Kezebou L, Oludare V, Agaian S, Xia Z. TMO-Net: a parameter-free tone mapping operator using generative adversarial network and performance benchmarking on large scale HDR dataset. *IEEE Access.* 2021;9:39500-39517. doi: 10.1109/access.2021.3064295.
3. Zhao L, Abdelhamed A, Brown MS. Learning tone curves for local image enhancement. *IEEE Access.* 2022;10:60099-60113. doi: 10.1109/access.2022.3178745.
4. Kojima S, Suetake N. Single image enhancement using gradient-norm-based tone curve for images captured in wide-dynamic-range scenes. *IEEE Access.* 2024;12:1839-1851. doi: 10.1109/access.2023.3348121.
5. Wang J, Qiao L, Lv H, Lv Z. Deep transfer learning-based multi-modal digital twins for enhancement and diagnostic analysis of brain MRI image. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* 2023;20(4):2407-2419. doi: 10.1109/tcbb.2022.3168189.
6. Thalhammer J, Schultheiß M, Dorosti T, Lasser T, Pfeiffer F, et al. Improving automated hemorrhage detection at sparse-view CT via U-Net-based artifact reduction. *Radiol Artif Intell.* 2024;6(4). doi: 10.1148/ryai.230275.
7. Merkow J, Lufkin R, Nguyen K, Soatto S, Tu Z, Vedaldi A. DeepRadiologyNet: radiologist-level pathology detection in CT head images. *arXiv.* 2017. doi: 10.48550/arxiv.1711.09313.
8. Ries A, Dorosti T, Thalhammer J, Sasse D, Sauter A, et al. Improving image quality of sparse-view lung tumor CT images with U-Net. *Eur Radiol Exp.* 2024;8(1). doi: 10.1186/s41747-024-00450-4.
9. Kırık A, Yaşar S, Durmaz MO. Prognostic factors in craniocerebral gunshot wounds: analysis of 30 patients from the neurosurgical viewpoint. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(6):859-864. doi: 10.14744/tjtes.2020.89947.
10. Gascho D. Lodged bullets on computed tomography: three classification procedures for the virtual investigation of bullets or their fragments that cannot be recovered from the living patient. *Med Sci Law.* 2020;60(4):245-248. doi: 10.1177/0025802420962697.
11. Junno JA, Kotiaho A, Oura P. Post-mortem computed tomography in forensic shooting distance estimation: a porcine cadaver study. *BMC Res Notes.* 2022;15(1):103. doi: 10.1186/s13104-022-05997-2.
12. Radiant Viewer. Available from: <https://www.radiantviewer.com/en/>.
13. Zeng Y, et al. A 2.5D deep learning-based method for drowning diagnosis using post-mortem computed tomography. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2023;27(2):1026-1035. doi: 10.1109/jbhi.2022.3225416.

14. Cao W, Wu R, Cao G, He Z. A comprehensive review of computer-aided diagnosis of pulmonary nodules based on computed tomography scans. *IEEE Access*. 2020;8:154007-154023. doi: 10.1109/access.2020.3018666.

15. Li M, et al. Computer-aided diagnosis and staging of pancreatic cancer based on CT images. *IEEE Access*. 2020;8:141705-141718. doi: 10.1109/access.2020.3012967.

16. Smelyakov K, Hvozdiev M, Chupryna A, Sandrkin D, Martovytskyi V. Comparative efficiency analysis of gradational correction models of highly lighted image. 2019 IEEE International Scientific-Practical Conference Problems of Infocommunications, Science and Technology (PIC S&T). 703-708. doi: 10.1109/picst47496.2019.9061356.

17. Smelyakov K, Pribyllov D, Martovytskyi V, Chupryna A. Investigation of network infrastructure control parameters for effective intellectual analysis. 14th International Conference on Advanced Trends in Radioelectronics, Telecommunications and Computer Engineering (TCSET). Lviv-Slavske; 2018. 983-986. doi: 10.1109/tcset.2018.8336359.

18. Hansen TW, Ripa RS. Advances in imaging techniques for assessing myocardial microcirculation in people with diabetes. *Diabetes Ther*. 2025;16:785-797. doi: 10.1007/s13300-025-01710-1.

Received 01.09.2025

Revised 12.09.2025

Accepted 21.09.2025

Information about authors

Eduard M. Khoroshun, Hero of Ukraine, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ehoroshun@i.ua; phone: +380 (67) 692-31-20; Associate Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1258-1319>

Volodymyr V. Nehoduiko, MD, DSc, PhD, Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Clinic of Emergency Medical Care (and Reception and Evacuation), Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>

Vitalii V. Makarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docvmmakarov@gmail.com; phone: +380 (67) 951-83-82; Surgeon at the Surgical Department of the Surgical Clinic, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>

Kyrylo S. Smelyakov, Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kyrylo.smelyakov@nure.ua; phone: +380 (95) 844-42-12; <https://orcid.org/0000-0001-9938-5489>

Anastasiia S. Chupryna, PhD in Technical Sciences, Associate Professor, Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: anastasiya.chupryna@nure.ua; phone: +380 (50) 833-41-02; <https://orcid.org/0000-0003-0394-9900>

Yevhen V. Vakulik, PhD-student, Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: yevhen.vakulik@nure.ua; phone: +380 (97) 525-83-37; <https://orcid.org/0000-0002-4940-0529>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. All authors worked on reviewing the current state of the issue, posing the problem, and formulating conclusions. E.M. Khoroshun, V.V. Nehoduiko, V.V. Makarov — preparation and conduct of a field experiment, including the stages of preparation of materials and equipment used in the experiment, description of the scheme and analysis of the results of a field experiment; K.S. Smelyakov — development of mathematical models and algorithms for gradation correction, processing and analysis of computational experiment results; Ye.V. Vakulik — development of algorithms and software for gradation correction, preparation of images for publication, processing and analysis of computational experiment results; A.S. Chupryna — scrum master, software testing, processing and analysis of computational experiment results.

Хорошун Е.М.^{1,2}, Негодуйко В.В.^{1,2}, Макаров В.В.^{1,2}, Смельяков К.С.³, Чуприна А.С.³, Вакулик Є.В.³

¹Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³Харківський національний університет радіоелектроніки, м. Харків, Україна

Оптимізація КТ-візуалізації при вогнепальних пораненнях: акцент на діагностичну точність

Резюме. Актуальність. Удосконалення зображень, отриманих за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), має особливе значення для ефективної діагностики вогнепальних поранень.

Мета: розробити моделі, методи й тестове програмне забезпечення для градаційної корекції, що забезпечують автоматичне поліпшення рентгенівських та КТ-зображень у режимі реально-го часу, навіть при низькій видимості об'єктів малої щільності, як-от картон, шкіра та пластик. **Матеріали та методи.** Під час експериментів отримано КТ-зображення з неметалевими фрагментами різних типів, розташованими в окремих органах. Усі фрагменти були детально виміряні та задокументовані незалежними експертами для подальшого аналізу. Результати оцінювали шляхом чисельного та візуального порівняння з використанням традиційних і сучасних методів комп'ютерної обробки зображень. **Результати.** На основі отриманих даних створено уніфіковану модель, методику й тестове програмне

забезпечення для градаційної корекції рентгенівських та КТ-зображень. Цей інструментарій дозволяє значно поліпшити якість зображень, підвищуючи їх контрастність до 5 разів порівняно з базовим зображенням при часі обробки одного зображення менше за секунду. Такі рішення є універсальними для різних форматів файлів, автоматично адаптуються до щільності матеріалів і забезпечують ефективну обробку даних. **Висновки.** Розроблені модель, методика й програмне забезпечення повністю відповідають поставленій меті — дають змогу швидко та якісно поліпшувати рентгенівські та КТ-зображення. Це дозволяє ефективно й точно діагностувати вогнепальні та осколкові поранення незалежно від типу сторонніх тіл у рані. Ефективність рішень підтверджена результатами експериментів.

Ключові слова: комп'ютерна томографія; поліпшення зображень; градаційна корекція; діагностика вогнепальних поранень; ефективність

УДК 616.831-005.1-005.4-06-084

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.7.2025.1963>

Невмержицький І.М., Марков Ю.І.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Причини ускладнень у пацієнтів з ішемічним інсультом і шляхи їх корекції

Резюме. Актуальність. Ішемічний інсульт є провідною причиною смертності й інвалідності у світі, що зумовлює значне навантаження на системи охорони здоров'я кожної країни. **Мета:** виявлення факторів, що впливають на рівень летальності пацієнтів з ішемічним інсультом, і пошук патогенетично обґрунтованих методів лікування. **Матеріали та методи.** Це когортне дослідження з ретроспективним аналізом медичних карт стаціонарного хворого 152 пацієнтів (середній вік $71,6 \pm 8,0$ року) з ішемічним інсультом, які лікувалися у ВІТ КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва» та КНП «Овруцька міська лікарня» Овруцької міської ради Житомирської області у 2023 році. **Результати.** Серед масиву вивчення у 122 (80,26 %) випадках встановлено одужання пацієнтів, у 30 (19,74 %) — смерть. Серед чоловіків одужали 50,82 %, померли 46,67 % осіб, серед жінок — відповідно 49,18 і 53,33 %. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою розрахунку співвідношення шансів (Odds Ratio, OR) та оцінки рівня значущості (p -value) з використанням точного тесту Фішера. Серед усіх проаналізованих супутніх захворювань при ішемічному інсульті вірогідними, пов'язаними з розвитком летальності, є порушення серцевого ритму й порушення провідності ($OR = 6,41$, p -value = 0,0001, $p < 0,05$), фібриляція передсердь ($OR = 5,06$, p -value = 0,0002, $p < 0,05$), а також пневмонія ($OR = 7,93$, p -value = 0,008, $p < 0,05$). **Висновки.** Лікування пацієнтів з ішемічним інсультом потребує комплексного мультидисциплінарного підходу з корекцією всіх параметрів гомеостазу пацієнта з урахуванням супутньої патології (насамперед порушень серцевого ритму, порушень провідності та пневмонії) і подальшого пошуку патогенетично обґрунтованої терапії.

Ключові слова: ішемічний інсульт; порушення серцевого ритму; порушення провідності; фібриляція передсердь; пневмонія

Вступ

Інсульт — це неврологічне захворювання, яке виникає внаслідок часткової або повної недостатності кровопостачання будь-якої частини мозку. Нестача кровопостачання часто є наслідком порушення кровотоку (ішемічний інсульт) або витоку крові з розірваної мозкової судини (геморагічний інсульт) [1]. Інсульт залишається однією із провідних причин смерті та захворюваності в усьому світі [2]. Протягом понад трьох десятиліть дослідники досягли величезного успіху у розкритті молекулярних і клітинних змін, що відбуваються після інсульту. Цей прорив також точно визначає різні фактори ризику інсульту [1].

Сучасний підхід у лікуванні інфаркту головного мозку полягає у відновленні прохідності тромбованої

судини (реканалізації) шляхом проведення внутрішньовенного тромболізу або механічної тромбектомії. Однак ефективність таких методів залежить від часу виконання: для тромболізу часове вікно становить 4,5 години від початку симптомів порушення мозкового кровообігу, а для механічної тромбектомії — до 6 годин у групі пацієнтів з оклюзією великих судин і може бути розширене до 24 годин. Після відновлення прохідності у басейні тромбованої судини на перший план виступає реперфузійний синдром, що призводить до ушкодження мозкової тканини.

Слід враховувати, що нерідко пацієнти з ішемічним інсультом надходять у заклад охорони здоров'я (ЗОЗ) через 24 години від появи перших симптомів захворювання, упродовж яких їм не проводилися ні тромболі-

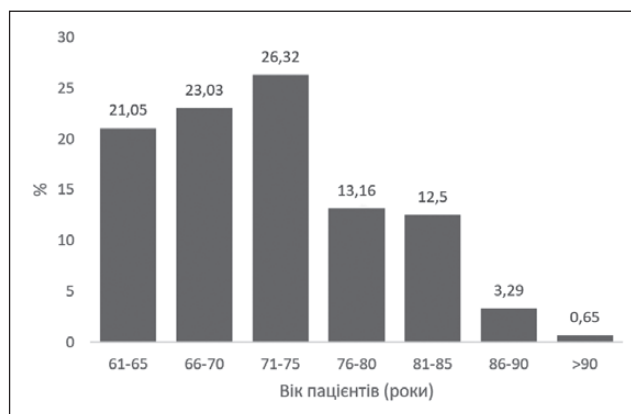


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів за віком (%)

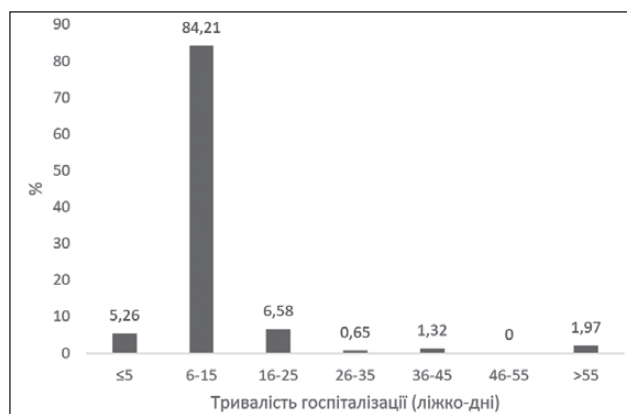


Рисунок 2. Середнє перебування хворого на ліжку, дні

зис, ні хірургічна реканалізація оклюзованої судини. Особливо актуальна ця проблема для пацієнтів старших вікових груп.

У сучасних реаліях лікування ішемічного інсульту ґрунтується на мультидисциплінарному підході, а тривале перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) вимагає значних економічних витрат, що стимулює пошук ефективних шляхів первинної профілактики та нових підходів у лікуванні, які впливатимуть на основні патогенетичні ланки ішемічного інсульту.

Мета роботи полягає у виявленні факторів, що впливають на рівень летальності пацієнтів з ішемічним інсультом, і пошуку патогенетично обґрунтованих методів лікування.

Матеріали та методи

Нами було проведено ретроспективне когортне дослідження причин ускладнень у пацієнтів з ішемічним інсультом, які надійшли у ВІТ КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва» та ВІТ КНП «Овруцька міська лікарня» Овруцької міської ради (Житомирська область) у 2023 році. Критерії включення у дослідження: пацієнти обох статей віком старше 60 років, які надходили у ЗОЗ через 24 години від початку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за типом ішемії та яким не проводився тромболізис чи хірургічна реканалізація ураженої судини, а оцінка за шкалою коми Глазго була ≥ 9 балів. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою розрахунку співвідношення шансів (Odds Ratio, OR) та оцінки рівня значущості (p -value) з використанням точного тесту Фішера.

Результати та обговорення

Загальна кількість опрацьованих медичних карт хворих становить 152, серед яких 76 чоловіків (50 %) і 76 жінок (50 %). Переважна більшість пацієнтів (143, або 94,0 %) надходили до ВІТ із приймального відділення, а 9 (5,9 %) були переведені з інших відділень. Усі хворі були доправлені до ЗОЗ бригадами екстреної швидкої медичної допомоги. Причина запізнілої госпіталізації та, відповідно, запізнілого початку лікувальних заходів — несвоєчасне звернення по медичну допомогу.

Встановлено, що лікування пацієнтів проводилося з дотриманням основних положень «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ішемічний інсульт» (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» (Наказ № 602 Міністерства охорони здоров'я України від 03.08.2012).

Діагностика ГПМК здійснювалася на підставі комплексної оцінки даних клініко-лабораторного та візуалізаційного обстеження пацієнта.

Включені у дослідження пацієнти були розподілені за віковими категоріями, як відображено на рис. 1, середній вік становить $71,6 \pm 8,0$ року.

Аналіз даних, наведених на рис. 1, вказує на те, що у віковій структурі пацієнтів з ішемічним інсультом статистично вірогідно ($p < 0,05$) переважають особи вікової категорії 61–75 років. Їх чисельність у 2,4 раза вища, ніж старших за віком пацієнтів (81 рік і більше). Вік відносять до одного з немодифікованих факторів ризику інсульту, який у похилому та старечому віці зустрічається частіше. Вік збільшує ризик смертності та поганий прогноз після інсульту [3].

В організації роботи стаціонарного відділення ЗОЗ за основу береться ефективність використання ліжкового фонду. В останньому випадку важливе значення має такий показник, як тривалість перебування у ВІТ стаціонару. Вона відображена на рис. 2, середнє значення перебування хворого у ВІТ стаціонару становить $12,4 \pm 9,4$ ліжко-дня.

При цьому встановлено: 5 і менше ліжко-днів — 8 випадків (5,26 %), а понад 55 ліжко-днів — 3 (1,97 %) випадки. Найчастіше пацієнти перебували на лікуванні у ВІТ до 16 днів ($p < 0,05$).

Важливе значення для злагодженого функціонування людського організму має забезпечення температурного гомеостазу. Температура тіла підтримується на сталому рівні, а її коливання становлять загрозу для здоров'я. Вимірювання температури дозволяє своєчасно діагностувати захворювання, для яких характерні гіпертермія або гіпотермія, і розпочати адекватну терапію. Гіпертермія часто виникає у пацієнтів, які перенесли інсульт; вона негативно корелює із клінічним результатом і також негативно впливає на схеми лікування, які в нормальних умовах були б успішними. Доклінічні до-

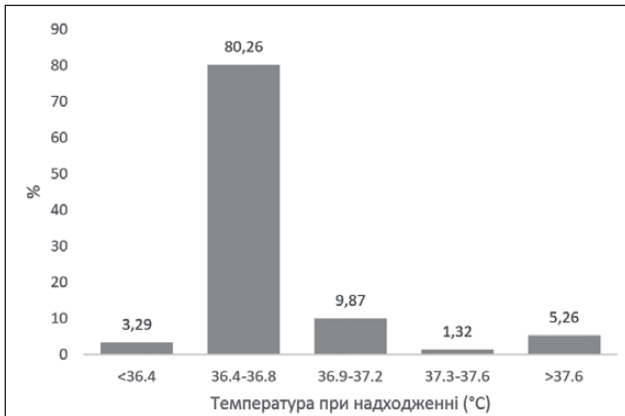


Рисунок 3. Розподіл пацієнтів за температурою тіла при надходженні у ЗОЗ

слідження також показують, що гіпертермія перетворює рятівну півтінь на ішемічний інфаркт [4].

У нашому дослідженні враховувалася температура пацієнтів при надходженні у ЗОЗ (рис. 3), що становила у середньому $36,7 \pm 0,4$ °C.

При цьому звертали особливу увагу на субфебрильні значення гіпертермії. Так, при значеннях температури тіла більше за 37,6 °C (5,26 % випадків) гіпертермія була зумовлена супутньою позагоспітальною пневмонією.

При інсульті серед діагностичних заходів важливе значення має встановлення басейну ураженої судини, яка здійснює кровопостачання ділянки мозку. На рис. 4 показано розподіл пацієнтів за басейном ураженої судини. У нашому дослідженні вірогідно переважали ураження басейнів правої та лівої середніх мозкових артерій — 125 (82,23 %) спостережень ($p < 0,05$). Значно рідше спостерігалися ураження ВББ, ЗМА та ВСА (17,76 % випадків).

На рис. 5 показано розподіл пацієнтів за супутніми захворюваннями.

Серед супутніх захворювань ГХ та ІХС вірогідно переважали ($p < 0,05$) такі захворювання, як ПСРПП — 32,24 %, ЦД — 31,58 % та інші хвороби — 26,97 %.

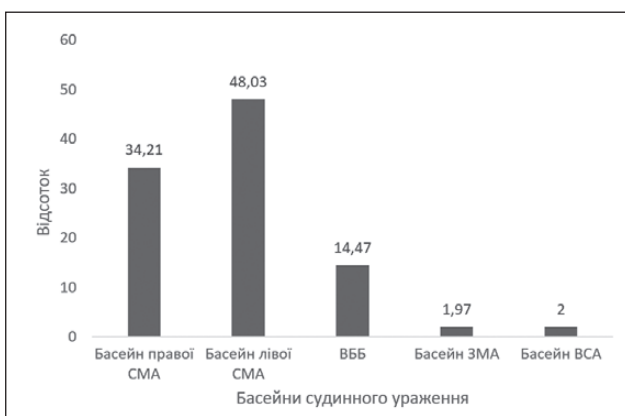


Рисунок 4. Розподіл пацієнтів за басейном ураження судин

Примітки: СМА — середня мозкова артерія, ВББ — вертебробазиллярний басейн, ЗМА — задня мозкова артерія, ВСА — внутрішня сонна артерія.

У загальному рейтингу супутніх хвороб діагноз ГХ мав перше рангове місце. Найчастіше зустрічався діагноз ГХ ІІІ ст. — 134 (88,16 %) випадки, значно рідше — ГХ ІІ ст. — 12 (7,89 %), що пояснює виникнення самого ГПМК, оскільки при ГХ ІІІ ст. з'являються такі ускладнення, як інсульт чи гострий інфаркт міокарда (ГІМ). Останній був встановлений у чотирьох хворих (1,97 %).

Друге рангове місце серед супутніх захворювань було надане ІХС, 141 випадок (92,76 %). Крім чотирьох випадків вищезазначеного ГІМ, у 45 (29,6 %) пацієнтів діагностовано гострий коронарний синдром, а у 13 (8,55 %) — супутню стенокардію напруження ФК ІІ та післяінфарктний кардіосклероз у 115 (75,65 %).

Слід виокремити серцеву недостатність (СН), різний ступінь якої діагностовано в усіх хворих (100 %): СН І ст. — 13 (8,55 %) випадків, СН ІІА — 135 (88,82 %), СН ІІБ ст. — 4 (2,63 %).

Третє рангове місце серед супутніх захворювань займає ЦД: 48 (31,58 %) випадків — із них ЦД 2-го типу у стадії субкомпенсації — 42 (87,5 %), 6 — декомпенсації (12,5 % випадків). У 2 (1,31 %) пацієнтів це був вперше виявлений ЦД.

Порушення серцевого ритму та порушення провідності констатовано у 46 (30,26 %) пацієнтів (четверте рангове місце серед супутніх захворювань). Супутня фібриляція передсердь (ФП) — 42 (27,63 %) випадки, суправентрикулярна тахікардія — 1 (0,65 %), атріовентрикулярна блокада (АВ-блокада) — 4 (2,63 %), із них АВ-блокада І ст. — 1 (0,65 %) випадок, АВ-блокада ІІ ст. — 3 (1,97 %); повна блокада лівої ніжки пучка Гіса — 3 (1,97 %) випадки.

До категорії «Інші хвороби» (п'яте рангове місце у загальному рейтингу супутніх захворювань) віднесено: пневмонії та захворювання щитоподібної залози — по 5,2 % випадків, анемію — 4,6 %, ожиріння ІІ–ІІІ ст. — 4,61 %, захворювання вен із хронічною венозною недостатністю ІІ–ІІІ ст. — 1,97 %, хронічну хворобу нирок — 2,63 %, онкологічні захворювання — 2,6 % випадків. В останньому спостереженні хворі були раніше проопе-

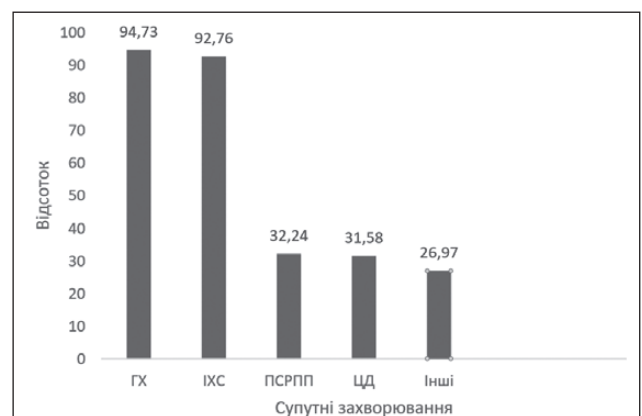


Рисунок 5. Розподіл пацієнтів за супутніми захворюваннями

Примітки: ГХ — гіпертонічна хвороба, ІХС — ішемічна хвороба серця, ПСРПП — порушення серцевого ритму і порушення провідності серця, ЦД — цукровий діабет.

ровані (по одному випадку (0,65 %)) — геміколектомія, секторальна резекція молочної залози, видалення гемангіоми, екстирпація матки з придатками. Ще 2,6 % хворих були прооперовані (по одному (0,65 %) випадку): операції на магістральних артеріях, аортокоронарне шунтування, стентування внутрішньої сонної артерії та протезування кульшового суглоба.

Серед масиву вивчення у 122 (80,26 %) випадках встановлено одужання, 30 (19,74 %) пацієнтів померли. Серед чоловіків одужали 50,82 %, померли 46,67 % осіб; серед жінок — відповідно 49,18 і 53,33 %.

Результати пролікованих хворих за віковими групами відображені у табл. 1.

У загальному рейтингу серед пацієнтів, які одужали, перше рангове місце — у віковій групі 66–70 років, друге — у групі 71–75 років, третє — 61–65 років, четверте — 76–80 років, п'яте — 81–85 років і шосте рангове місце — у віковій групі 86–90 років. Серед тих, хто одужав, пацієнтів віком старше 90 років не було.

У загальному рейтингу серед померлих вікова категорія 71–75 років має перше рангове місце, також ця група посідає перше місце у загальному масиві вивчення. Вікова категорія 81–85 років має друге рангове місце, у загальному масиві — п'яте. Вікова категорія

76–80 років має третє рангове місце, у загальному масиві вивчення — четверте. Четверте рангове місце серед померлих мають групи вікових категорій 61–65 років і 86–90 років, у загальному масиві вивчення — відповідно третє та шосте. П'яте рангове місце серед померлих має вікова категорія 66–70, у загальному масиві вивчення — друге. І останнє, шосте рангове місце у групі померлих має вікова категорія старше 90 років, у загальному масиві — сьоме, оскільки є найменш чисельною, всього одне спостереження.

Істотність впливу супутніх захворювань на летальність пацієнтів відображена у табл. 2.

Було встановлено, що серед усіх проаналізованих супутніх захворювань при ішемічному інсульті (ГХ, ІХС, ЦД, СН, ПСРПП, пневмонія, анемія та ін.) вірогідними факторами, пов'язаними з розвитком летальності, є ПСРПП, а також пневмонія ($p < 0,05$). Серед порушень серцевого ритму (ФП і суправентрикулярна тахікардія) лише в одному випадку (5,88 %) у померлих пацієнтів не було супутньої ГХ, що свідчить про взаємообтяжливий характер цих коморбідних станів. Подібні висновки зробили й інші дослідники. Так, N. Abdallah та співавт. (2024) зазначили, що артеріальна гіпертензія пов'язана з гіршими результатами лікування у випадках ФП, трі-

Таблиця 1. Результати пролікованих пацієнтів за віковими групами

Вікова група, років	Одужали		Померли		Загальний масив	
	Питома вага (%)	Ранг	Питома вага (%)	Ранг	Питома вага (%)	Ранг
61–65	23,77	3	10,00	4	21,05	3
66–70	27,05	1	6,67	5	23,03	2
71–75	25,41	2	30,00	1	26,32	1
76–80	12,30	4	16,67	3	13,16	4
81–85	9,83	5	23,33	2	12,50	5
86–90	1,64	6	10,00	4	3,29	6
Більше 91	–	–	3,33	6	0,65	7
Всього	100	–	100	–	100	–

Таблиця 2. Істотність впливу супутніх захворювань на летальність пацієнтів

Супутні діагнози	Співвідношення шансів (OR)	Рівень значимості (p-value)	Істотність впливу на летальність (p)
ГХ	0,720	0,657	Не має істотного впливу, $p > 0,05$
ІХС	2,59	0,693	Не має істотного впливу, $p > 0,05$
ПСРПП	6,41	0,0001	Має істотний вплив, $p < 0,05$
ФП	5,06	0,0002	Має істотний вплив, $p < 0,05$
ЦД	2,26	0,0778	Не має істотного впливу, $p > 0,05$
Пневмонія	7,93	0,008	Має істотний вплив, $p < 0,05$
Анемія	2,83	0,256	Не має істотного впливу, $p > 0,05$

потіння передсердь і пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії [5].

Внаслідок втрати синусового ритму нерідко прогресує СН, збільшується ризик церебральних ускладнень і погіршується перебіг інсульту, що призводить до зниження виживаності.

Отримані результати щодо ФП (OR = 5,06, p-value = 0,0002) свідчать про істотний вплив ($p < 0,05$) цього різновиду надшлуночкових тахіаритмій на летальність при ішемічному інсульті, що узгоджується з даними інших авторів. Так, A.C. Ivănescu і співавт. (2021) зазначають, що ФП є найпоширенішою персистуючою аритмією. Вона збільшує ризик інсульту, СН, смерті, госпіталізації та витрат [6]. A.E. Wong та співавт. (2022) вказують, що нерідко ФП є причиною ішемічного інсульту при помилках у лікуванні, як-от: непризначення антикоагулянтної терапії або припинення її неналежним чином, особливо у старших вікових групах [7].

За даними M.F. Hindsholm та співавт. (2024), ризик рецидиву інсульту та смертності був високим у пацієнтів із ФП, незважаючи на вторинну профілактику пероральними антикоагулянтами, а припинення прийому препаратів подвоїло ризик рецидиву інсульту порівняно з пацієнтами, які продовжували приймати антикоагулянти [8].

Основними компонентами лікування ФП є комплексне лікування факторів ризику та супутніх захворювань, а також профілактика тромбоемболічних ускладнень, зазвичай за допомогою пероральних антикоагулянтів або антагоністів вітаміну К, незалежних від вітаміну К, відповідно до індивідуальної стратифікації ризику. Окрім цього, життєздатними концепціями лікування є контроль частоти серцевих скорочень або серцевого ритму. Симптоматичним пацієнтам, у яких виключені оборотні причини, слід запропонувати терапію контролю ритму на ранніх стадіях захворювання. У пацієнтів із факторами ризику та/або СН було визнано корисним раннє застосування стратегії контролю ритму. Оскільки антиаритмічні препарати часто виявляються неефективними у довгостроковій перспективі, катетерна абляція зараз набуває дедалі більшого значення у лікуванні ФП [9].

Загрозливим ускладненням гострого інсульту є виникнення інфекційних ускладнень. У нашому дослідженні таким ускладненням була пневмонія (5,2 % випадків), яка істотно впливала на розвиток летального наслідку ($p < 0,05$). Як зазначає D. Li та співавт. (2024), «пневмонія, пов'язана з інсультом, є частим і тяжким ускладненням, що виникає протягом першого тижня після інсульту. Насамперед зумовлена індукованою інсультом імуносупресією, дисфагією та порушенням свідомості, що призводить до аспірації та подальшої пневмонії. Частота пневмонії становить від 3,9 до 12 %, що робить її провідною причиною смертності та захворюваності тих, хто захворів на інсульт» [10].

Пневмонія збільшує несприятливий результат і смертність у пацієнтів з інсультом через системні ефекти, такі як гіпотензія, лихоманка, затримка реабілітації, які вважаються вирішальними [11].

Серед факторів, що підвищують ризик виникнення аспіраційної пневмонії та смертності, окремі автори вказують на постінсультну дисфагію [12]. При оцінці останньої слід враховувати тип інсульту, дані про попередній інсульт, тяжкість інсульту, ЦД та стать, щоб допомогти у профілактиці та лікуванні пневмонії та тим самим знизити рівень смертності [12].

Серед потенційних факторів розвитку постінсультної дисфагії H. Gu та D. Ren (2025) називають: похилий вік, артеріальну гіпертензію, ЦД, інсульт в анамнезі та ФП [13].

L. Biscetti і співавт. (2023) опублікували дані ретроспективного дослідження, спрямованого на вивчення основних факторів ризику та захисту від інфекцій, отриманих внаслідок медичного втручання у когорті пацієнтів похилого віку, госпіталізованих в італійські третинні неврологічні клініки. Автори вказують, що інсульт і деменція вважаються факторами ризику розвитку таких інфекцій [14].

Одним із найважливіших факторів виникнення ускладнень у гострому періоді інсульту є ЦД. Наявність ЦД погіршує перебіг інсульту, збільшує ризик розвитку ускладнень. Хоча у нашому дослідженні не було встановлено істотного впливу ($p > 0,05$) на виникнення летального наслідку у когорті пацієнтів старших вікових груп, слід враховувати, що некоректна терапія ЦД, особливо в гострий період порушення мозкового кровообігу, погіршує перебіг інсульту та збільшує ризик розвитку ускладнень.

Як зазначають F.P.V. Kristensen та співавт. (2025), у пацієнтів з інсультом та ЦД 2-го типу існує підвищений ризик смертності, а ризик рецидиву інсульту дещо вищий для пацієнтів з ішемічним інсультом і ЦД 2-го типу, ніж для пацієнтів без діабету [15]. ЦД спричиняє системні судинні ускладнення. Хронічна гіперглікемія є ознакою ЦД. Крім того, вважається, що гіперглікемія посилює пошкодження тканин при інсульті [16].

Як уже було зазначено, у нашому дослідженні не було встановлено істотного впливу ($p > 0,05$) на летальність при інсульті при таких супутніх захворюваннях, як ЦД, ІХС, ГХ та анемія. Але, за даними деяких авторів, існує двосторонній причинно-наслідковий зв'язок між анемією та СН, а також значущий зв'язок між генетичною схильністю до ІХС та гострим інсультом з анемією, що сприяє клінічному лікуванню обох захворювань [17].

Безперервна тахікардія та тяжка гіпертензія можуть спричинити СН. В останні роки також було визнано, що більш помірне підвищення частоти серцевих скорочень або артеріального тиску, якщо воно стійке, може бути фактором ризику як розвитку СН, так і смертності у пацієнтів зі встановленою СН. Таким чином, частота серцевих скорочень та артеріальний тиск є модифікованими факторами ризику при СН [18]. СН є провідною причиною смертності або погіршення ознак і симптомів СН, часто потребує госпіталізації до ВІТ [19].

Інсульт рідко виникає без інших патофізіологічних станів і часто супроводжується поліморбідністю, одним із проявів якої є серцеві захворювання. Близько половини випадків інсульту пов'язані з серцевими за-

хворюваннями та захворюваннями великих артерій. Оскільки для нормального функціонування мозку необхідне адекватне кровопостачання, будь-які патологічні зміни в серці часто впливають на наслідки інсульту [20]. ІХС та ішемічний інсульт є провідними причинами смертності в усьому світі. Супутні захворювання ІХС та ішемічного інсульту є глобальною проблемою охорони здоров'я. Втручання у відповідні модифіковані фактори ризику може істотно зменшити навантаження цих захворювань [21].

Нерідко ішемічний інсульт виникає після оперативних втручань, особливо у пацієнтів старших вікових груп. Серед пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, в анамнезі яких були оперативні втручання, померли двоє: 1) чоловік віком 83 роки. Діагноз: ІХС. Атеросклеротичний кардіосклероз, ФП, постійна форма, тахісistolічний варіант. СН ІА. ЦД 2-го типу, середнього ступеня тяжкості, стан компенсації. Колостома; 2) жінка віком 75 років. Діагноз: гострий не-Q інфаркт міокарда по передньо-перегородково-верхівково-боковій стінці лівого шлуночка. Набряк головного мозку. Вторинний дислокаційно-стовбуровий синдром. Стан після аортокоронарного шунтування (5 років тому). Фракція викиду = 58% (померла на 70-ту добу).

У пацієнтів старших вікових груп нерідко виникають судинні катастрофи після оперативних втручань, зокрема реконструктивних на суглобах.

Р. Не та співавт. (2022) дійшли висновку, що частота гострого ішемічного інсульту протягом 90 днів після тотального ендопротезування кульшового суглоба у зв'язку з переломом стегна у пацієнтів віком ≥ 70 років становить 2,5 %. Серед факторів ризику інсульту — похилий вік, ЦД, гіперліпідемія, ФП і вищі рівні D-димеру [22].

У нашому спостереженні був один пацієнт (0,65 %) віком 73 роки, прооперований за рік до виникнення ішемічного інсульту (операція — тотальне ендопротезування кульшового суглоба), який одужав після перенесеного ішемічного інсульту.

Таким чином, для уникнення ускладнень у пацієнтів з ішемічним інсультом, особливо старших вікових груп, важливе значення має доправлення їх до спеціалізованого стаціонару в межах терапевтичного вікна з метою своєчасного проведення реканалізації оклюзованої судини (тромболілізу або оперативного втручання), а також урахування різноманітних аспектів клінічного стану (супутніх захворювань, насамперед таких, які призводять до порушення серцевого ритму та пневмонії). Актуальними є догляд за пацієнтом із дотриманням гігієни (тіла, порожнини рота [23]), моніторинг показників органів, що виконують життєво важливі функції, нейровізуалізація, профілактика катетерного сепсису, дотримання нутритивного статусу, проведення комплексу заходів з інтенсивної терапії, при цьому важливо дотримуватися мультидисциплінарного підходу [24].

Тканина ішемічної півтіні (penumbra) є основною мішенню для розробки нейропротекторних стратегій, спрямованих на мінімізацію ступеня ішемічного ураження мозку шляхом своєчасного терапевтичного втручання. Через обмеження реперфузійної терапії з

використанням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену або механічної тромбектомії існує великий інтерес до поєднання реперфузійної терапії з нейропротекторними стратегіями для подальшого зменшення прогресування ішемічного ураження мозку. На сьогодні на основі дуже обнадійливих результатів досліджень на моделях ішемічного інсульту у гризунів було виявлено велику кількість потенційних нейропротекторних препаратів [25].

Висновки

1. Серед супутніх захворювань істотний вплив на розвиток летальних наслідків ($p < 0,05$) мали: ПСРПП (співвідношення шансів 6,41, рівень значимості 0,0001), ФП (співвідношення шансів 5,06, рівень значимості 0,0002), пневмонія (співвідношення шансів 7,93, рівень значимості 0,008).

2. Для уникнення ускладнень у пацієнтів з ішемічним інсультом у старших вікових групах важливе значення має доправлення їх до спеціалізованого стаціонару в межах терапевтичного вікна з метою своєчасного проведення реканалізації оклюзованої судини (тромболілізу або оперативного втручання), а також урахування різноманітних аспектів клінічного стану.

3. Серед патогенетично обґрунтованих методів лікування перспективним є поєднання реперфузійної терапії з нейропротекторними стратегіями для подальшого зменшення прогресування ішемічного ураження мозку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Це дослідження не має фінансування та проводилося у рамках науково-дослідницької роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Етичні норми. Перед початком дослідження було отримано необхідне етичне схвалення від місцевого комітету з етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (дата: 27.11.2023). За потреби від кожного пацієнта було отримано письмову інформовану згоду. Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації.

Внесок авторів. Марков Ю.І. — концепція і дизайн дослідження, аналіз матеріалу, написання статті; Невмержицький І.М. — обробка і аналіз матеріалу, пошук та аналіз відповідної літератури, написання статті.

Список літератури

1. Salaudeen MA, Bello N, Danraka RN, Ammani ML. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules*. 2024;14(3):305. doi: 10.3390/biom14030305. PMID: 38540725; PMCID: PMC10968326.
2. Westendorp WF, Dames C, Nederkoorn PJ, Meisel A. Immune-depression, Infections, and Functional Outcome in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2022 May; 53(5):1438-1448. doi: 10.1161/STROKEAHA.
3. Sagnier S, Galli P, Poli M, Debruxelles S, Renou P, Olindo S, et al. The impact of intravenous thrombolysis on outcome of patients with acute ischemic stroke after 90 years old. *BMC Geriatr*. 2016 Aug

25; 16(1):156. doi: 10.1186/s12877-016-0331-1. PMID: 27562122; PMCID: PMC5000473.

4. Wang CX, Stroink A, Casto JM, Kattner K. Hyperthermia exacerbates ischaemic brain injury. *Int J Stroke*. 2009 Aug; 4(4):274-84. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00317.x. PMID: 19689756.

5. Abdallah N, Mohamoud A, Kearns A, Abdallah M, Linzer M. Relationships between adrenal insufficiency and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation, atrial flutter and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(8):102641. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102641. Epub 2024 May 15. PMID: 38754754.

6. Ivănescu AC, Buzea CA, Delcea C, Dan GA. Stroke Risk Scores as Predictors of Severe Outcomes in Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review. *Am J Ther*. 2021;28(3):e319-e334. doi: 10.1097/MJT.0000000000001357. PMID: 33852487.

7. Wong E, Aaqib M, Thijs V. High frequency of anticoagulation management errors preceding ischaemic strokes in atrial fibrillation. *Intern Med J*. 2022;52(6):1024-1028. doi: 10.1111/imj.15167. Epub 2022 May 31. PMID: 33346950.

8. Hindsholm MF, García Rodríguez LA, Brandes A, Hallas J, Hoyer BB, Möller S, et al. Recurrent Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation While Receiving Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol*. 2024 Aug 1;81(8):805-813. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.1892. PMID: 38913390; PMCID: PMC11197012.

9. Willems S, Gunawardene MA, Eickholt C, Hartmann J, Schmoedel M, Schäffer B. Medical, Interventional, and Surgical Treatment Strategies for Atrial Fibrillation. *Dtsch Arztebl Int*. 2022 Jan 10;119(Forthcoming):11-22. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0002. Epub ahead of print. PMID: 34789364; PMCID: PMC9002302.

10. Li D, Yuan L, Wang T, Rong Y, Li C, You M, et al. Risk factors for stroke-related pneumonia in patients with ischaemic stroke: A systematic evaluation and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2024 Nov;246:108593. doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108593. Epub 2024 Oct 12. PMID: 39426216.

11. Westendorp WF, Dames C, Nederkoorn PJ, Meisel A. Immunodepression, Infections, and Functional Outcome in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2022;53(5):1438-1448. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038867. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35341322.

12. Banda KJ, Chu H, Kang XL, Liu D, Pien LC, Jen HJ, et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):420. doi: 10.1186/s12877-022-02960-5. PMID: 35562660; PMCID: PMC9103417.

13. Gu H, Ren D. Prevalence and Risk Factors of Poststroke Dysphagia: A Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2025; 54(2):236-259. doi: 10.1159/000538218. Epub 2024 Apr 20. PMID: 38643757.

14. Biscetti L, Cameriere V, Rossi T, Potente E, Sabbatini D, Bollettini F, et al. Dementia, stroke, age, use of medical devices and antipsychotic drugs may increase the risk of nosocomial infections among elderly patients hospitalized at Neurology Clinics. *Sci Rep*. 2023;13(1):18687. doi: 10.1038/s41598-023-46102-2. PMID: 37907588; PMCID: PMC10618180.

15. Kristensen FPB, Svane HML, Laugesen K, Al-Mashhadi SK, Christensen DH, Sørensen HT, et al. Risk of mortality and recurrence

after first-time stroke among patients with type 2 diabetes: A Danish nationwide cohort study. *Eur Stroke J*. 2025 Mar;10(1):190-197. doi: 10.1177/23969873241260956. Epub 2024 Jun 14. PMID: 38877709; PMCID: PMC11569455.

16. Bruno A. Pre-diabetes, Diabetes, Hyperglycemia, and Stroke: Bittersweet Therapeutic Opportunities. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 Nov;22(11):781-787. doi: 10.1007/s11910-022-01236-0. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36214941.

17. Gan T, Hu J, Liu W, Li C, Xu Q, Wang Y, et al. Causal Association Between Anemia and Cardiovascular Disease: A 2-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(12):e029689. doi: 10.1161/JAHA.123.029689. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37301769; PMCID: PMC10356041.

18. Ponikowski P, Spoletini I, Coats AJS, Piepoli MF, Rosano GMC. Heart rate and blood pressure monitoring in heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2019 Dec;21(Suppl M):M13-M16. doi: 10.1093/eurheartj/suz217. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31908609; PMCID: PMC6937500.

19. Essay P, Balkan B, Subbian V. Decompensation in Critical Care: Early Prediction of Acute Heart Failure Onset. *JMIR Med Inform*. 2020 Aug 7;8(8):e19892. doi: 10.2196/19892. PMID: 32663162; PMCID: PMC7442938J.

20. Huber CC, Wang X, Wang H. Impact of Cardiovascular Diseases on Ischemic Stroke Outcomes. *J Integr Neurosci*. 2022;21(5):138. doi: 10.31083/j.jin2105138. PMID: 36137958; PMCID: PMC9721101.

21. An X, Liu Z, Zhang L, Zhao J, Gu Q, Han W, et al. Co-occurrence patterns and related risk factors of ischaemic heart disease and ischaemic stroke across 203 countries and territories: a spatial correspondence and systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2025 May; 13(5):e808-e819. doi: 10.1016/S2214-109X(25)00013-0. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2025 Jul; 13(7):e1174. doi: 10.1016/S2214-109X(25)00182-2. PMID: 40288393.

22. Rosso M, Ramaswamy S, Kvantaliani N, Mulatu Y, Little JN, Marczak I, et al. Stroke-Heart Syndrome: Does Sex Matter? *J Am Heart Assoc*. 2023;12(21):e029799. doi: 10.1161/JAHA.123.029799. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37850436; PMCID: PMC10727394.

23. Vucelić V, Bratić V, Negovetić Vranić D, Tambić Andrašević A, et al. Understanding and Practices of Oral Hygiene in the Intensive Care Units: Perspectives of Medical Staff at Two University Hospital Centers. *Acta Stomatol Croat*. 2024;58(1):85-93. doi: 10.15644/asc58/1/8. PMID: 38562223; PMCID: PMC10981905.

24. Leslie-Mazwi TM. Neurocritical Care for Patients With Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2024;30(3):611-640. doi: 10.1212/CON.0000000000001427. PMID: 38830065.

25. Candelario-Jalil E, Paul S. Impact of aging and comorbidities on ischemic stroke outcomes in preclinical animal models: A translational perspective. *Exp Neurol*. 2021;335:113494. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113494. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33035516; PMCID: PMC7874968.

Отримано/Received 25.08.2025

Рецензовано/Revised 14.09.2025

Прийнято до друку/Accepted 23.09.2025

Information about authors

Ihor Nevmerzhytskyi, PhD-student, Department of Anesthesiology and Intensive Care with Pediatric Anesthesiology Course, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: owruch777@gmail.com; http://orcid.org/0009-0009-4566-3880

Yurii Markov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care with Pediatric Anesthesiology Course, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: yu.mark1961@gmail.com; phone: +380 (96) 679-31-94; http://orcid.org/0000-0001-6157-9472

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical norms. Before beginning the study, the necessary ethical approval was obtained from the local ethics committee of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (date: 11/27/2023). Written informed consent was obtained from each patient if needed. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Authors' contribution. Yu.I. Markov — research concept and design, material analysis, writing the paper; I.M. Nevmerzhytskyi — material processing and analysis; search and analysis of relevant literature, writing the paper.

I.M. Nevmerzhytskyi, Yu.I. Markov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Causes of complications in patients with ischemic stroke and ways of their correction

Abstract. Background. Ischemic stroke is a leading cause of mortality and disability worldwide, placing a significant burden on healthcare systems of each country. Objective: to identify factors influencing the mortality rate of patients with ischemic stroke and search for pathogenetically justified treatment methods. **Materials and methods.** This is a cohort clinical study with retrospective analysis of the medical records of 152 hospitalized patients (average age 71.6 ± 8.0 years) with ischemic stroke who were treated in the intensive care unit of the MNP “Sviato-Mykhailivska Clinical Hospital in Kyiv” and MNP “Ovruch City Hospital” of the Ovruch City Council of the Zhytomyr region in 2023. **Results.** Among the study population, recovery was observed in 122 cases (80.26 %), while 30 patients (19.74 %) died. Among men, 50.82 % recovered and 46.67 % died; among women — 49.18 and 53.33 %, respectively. Statistical analysis

of the obtained data was performed by calculating the odds ratio (OR) and assessing statistical significance (p-value) using Fisher's exact test. Among all comorbidities analyzed in patients with ischemic stroke, those significantly associated with mortality were arrhythmias and conduction disorders (OR = 6.41, p-value = 0.0001, $p < 0.05$), atrial fibrillation (OR = 5.06, p-value = 0.0002, $p < 0.05$), and also pneumonia (OR = 7.93, p-value = 0.008, $p < 0.05$). **Conclusions.** The treatment of patients with ischemic stroke requires a comprehensive multidisciplinary approach, including the correction of all homeostasis parameters, taking into account concomitant pathology (primarily arrhythmias, conduction disorders, and pneumonia) and further exploration of pathogenetically justified therapy.

Keywords: ischemic stroke; arrhythmias; conduction disorders; atrial fibrillation; pneumonia

Khalid Khairi Hussein
College of Medicine, Tikrit University, Iraq

Evaluating the effectiveness of WSES sepsis severity scores in predicting outcomes of intra-abdominal infections

Abstract. Background. Intra-abdominal infections (IAIs) are a major cause of morbidity and mortality. The World Society of Emergency Surgery (WSES) Sepsis Severity Score has been found to be useful in predicting the outcomes of critically ill patients with IAIs. The objective of this study was to determine the value of the WSES score in predicting mortality, septic shock, organ dysfunction and delayed surgical intervention in patients with IAIs. **Materials and methods.** The prospective cohort study took place at Tikrit Teaching Hospital from October 2023 through June 2024. The research included 91 patients who suffered from IAIs. Demographic data, infection sources, WSES scores and clinical outcomes were recorded. The predictive value of the WSES score for mortality, septic shock, organ dysfunction and delayed intervention was assessed using a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results.** Among the cohort, 63.74 % were male, and 37.78 % were over 70 years old. The most common sources of infection were perforated appendix (38.89 %), perforated duodenal ulcer (21.11 %), and non-diverticular colonic perforation (20 %). The WSES score demonstrated a strong predictive value for outcomes. The area under the curve (AUC) for mortality was 0.854, with perfect sensitivity and specificity at a cutoff of 6.5. For septic shock, the AUC was 0.893, with a sensitivity of 90 % and specificity of 62.9 %. The WSES score was also predictive of organ dysfunction (AUC 0.669) and delays in intervention (AUC 0.842). Logistic regression analysis revealed that higher WSES scores significantly increased the odds of mortality (odds ratio (OR) 2.060), septic shock (OR 2.108), and organ dysfunction (OR 2.214). **Conclusions.** The WSES Sepsis Severity Score is a highly effective tool for predicting critical outcomes in patients with intra-abdominal infections. Its ability to forecast mortality, septic shock, and delays in intervention underscores its utility in guiding clinical decision-making, particularly in high-risk patients. The WSES score stratification demands prompt intervention to improve treatment outcomes for this patient group. **Keywords:** intra-abdominal infections; Sepsis Severity Score; World Society of Emergency Surgery; mortality prediction; septic shock

Introduction

The global occurrence of intra-abdominal infections (IAIs) leads to major rates of morbidity and mortality. The classification system divides intra-abdominal infections into two main categories, which include uncomplicated and complicated infections. Complicated intra-abdominal infections (cIAIs) that start in one organ will cause localized or widespread peritonitis, which may result in fatal sepsis or septic shock [1]. Healthcare providers face a major challenge in managing cIAIs, particularly when treating ICU patients, despite advances in surgery and antibiotic development. These infections occur in 20 % of ICU sepsis cases and lead to increased rates of disease and death [2].

The initial assessment of patients with cIAIs helps identify those who have the highest risk of death, organ failure and

septic shock. Medical staff can determine proper care levels and surgical procedures through accurate patient risk assessment, which results in better patient outcomes [3]. Various prognostic scoring systems have been developed since their inception to predict outcomes in critical patients. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score present challenges because they need extensive clinical and laboratory data and are time-consuming to calculate, thus limiting their use outside intensive care units [4].

Wacha and Linder presented the Mannheim Peritonitis Index (MPI) in 1983 as one of the first scoring systems for determining patient death from peritonitis [5, 6]. The MPI functions as an unbiased evaluation tool, yet its current use in

clinical practice produces problems because of the evolving sepsis definitions and associated complications.

The WSES Sepsis Severity Score (SSS) was presented as a practical prediction tool for cIAIs patients in 2014 from the World Society of Emergency Surgery [7]. The WSES score presents a new scoring system which provides both simplicity and precision for assessing sepsis severity in patients with cIAI. The WSES score has been validated internationally through various studies, which demonstrate its effectiveness for predicting mortality and organ dysfunction and septic shock in both community-acquired and healthcare-associated intra-abdominal infections [8, 9].

Before Sepsis-3, the historical definition of sepsis applied the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria to detect patients who faced a high in-hospital mortality risk [10]. The main diagnostic element of Sepsis-3 became organ dysfunction after it replaced the SIRS criteria during its introduction in 2016 [11]. The development of sepsis definitions requires new scoring systems that should have simple implementation, like the WSES Sepsis Severity Score.

Major observational research studies, including the CIAO study and the CIAOW study, led to the WSES Sepsis Severity Score gaining acceptance [12, 13]. The research identified severe sepsis and septic shock at admission as major risk factors for mortality among patients with complicated intra-abdominal infections. The analysis showed that negative outcomes occurred due to several critical risk factors, which included the infection source, treatment timing and organ dysfunction presence. Additional research is required to validate the predictive value of the WSES score for specific patient populations, including regional healthcare institutions.

The purpose was to evaluate the WSES Sepsis Severity Score for its ability to forecast short-term clinical results,

including death, organ complications and surgical requirements for complicated intra-abdominal infection patients treated at Tikrit Teaching Hospital.

Materials and methods

Study design

The research conducted at Tikrit Teaching Hospital spanned from October 1, 2023, to June 30, 2024, within the general surgical and critical care units.

Study population

The research study included 91 adult patients who received a cIAI diagnosis and admission to the general surgical and critical care units at Tikrit Teaching Hospital. The researchers selected patients through consecutive enrollment until they obtained the required 91 participants. The research participants gave their consent through written documents before starting the study.

Data collection

A structured questionnaire and abstraction tool were used to gather data to record important preoperative and intraoperative information. The abstraction tool contained variables based on the World Society of Emergency Surgery (WSES) sepsis severity score, which researchers calculated by evaluating patient risk factors when they enrolled in the study.

Postoperative data, including complications and outcomes, were collected during the patients' hospital stay (from admission to discharge or up to 30 days post-admission, whichever occurred first). The WSES Sepsis Severity Score was calculated according to the criteria shown in Table 1, with a possible total score ranging from 0 to 18. Score calculation: add the points corresponding to each risk factor category present in the patient. Total WSES score: the sum of

Table 1. WSES Sepsis Severity Score [6]

Category	Condition/criteria	Score
Clinical condition at admission	Severe sepsis (acute organ dysfunction) at admission	3
	Septic shock (acute circulatory failure characterized by persistent arterial hypotension, requiring vasopressors)	5
Origin of IAIs	Colonic non-diverticular diffuse peritonitis	2
	Small bowel diffuse peritonitis	2
	Diverticular diffuse peritonitis	2
	Post-traumatic peritonitis	2
	Post-operative diffuse peritonitis	3
Delay in source control	Delayed initial intervention (a delay exceeding 24 hours)	2
Age	Age 70–80 years	1
	Age > 80 years	2
Immunosuppression	Immunosuppression (chronic glucocorticoids, immunosuppressant agents, chemotherapy, lymphatic diseases, virus)	3
Total score	Severity classification	
≤ 3	Low severity	
4–6	Intermediate severity	
≥ 7	High severity	

points provides the WSES Sepsis Severity Score, which can range from 0 to a maximum depending on the combination of risk factors present.

Data management and analysis

IBM SPSS version 21.0 was used to perform data entry, followed by cleaning and analysis. The analysis of demographic data included presentation through means, frequencies and ranges. The risk factors leading to complicated intra-abdominal infections were presented in tables through frequency and proportion statistics.

The analysis used logistic regression to evaluate WSES score effects on clinical results, while receiver operating characteristic (ROC) curves determined the best outcome prediction thresholds.

The statistical threshold for significance was established at $p < 0.05$. The ROC analysis generated sensitivity and specificity values, which helped us assess the WSES score’s ability to predict cIAI patient severity and outcomes.

Ethical approval

The study received approval from the Tikrit University College of Medicine Ethics Committee to guarantee ethical research standards for human participant studies. All participants received written informed consent before study inclusion, and the research maintained complete patient confidentiality throughout the study.

Results

Demographic characteristics of patients with intra-abdominal infections

We assessed 91 patients with varying risks according to the WSES score. Among them, there were 58 (63.74 %) males and 33 (36.26 %) females, with a male-to-female ratio of 1.76 : 1. In addition, 34 patients (37.78 %) were over 70 years old and 56 (62.22 %) were aged between 18 and 70 years, with a mean age 93.80 ± 11.17 years (Table 2).

Table 2. Demographic characteristics of patients with intra-abdominal infections

Demographic characteristics		No.	%
Age range (years)	18–70	56	62.22
	> 70	34	37.78
	Total	91	100
Sex	Male	58	63.74
	Female	33	36.26

Distribution of patients with intra-abdominal infections according to the setting of acquisition

Table 3 showed that the most common source of infection was a perforated appendix, accounting for 38.89 % of cases. This was followed by perforated duodenal ulcer and non-diverticular colonic perforation, which constituted 21.11 and 20 % of cases, respectively. Less common sources included

diffuse diverticular peritonitis, mesenteric vascular occlusion, and perforated gallbladder (GB), each representing 6.67 % of the cases.

Table 3. Distribution of patients with intra-abdominal infections according to setting of acquisition

Setting of acquisition	No.	%
Perforated appendix	35	38.89
Perforated duodenal ulcer	19	21.11
Non-diverticular colonic perforation	18	20
Diffuse diverticular peritonitis	6	6.67
Mesenteric vascular occlusion	6	6.67
Perforated GB	6	6.67
Total	91	100

WSES score stratification and its frequency

In Table 4 among the clinical manifestations, sepsis affected 44 (48.35 %), followed by severe sepsis in 26 (28.57 %) and septic shock in 20 (21.98 %). In terms of the setting of acquisition, the most frequent sources were perforated appendix (38.46 %) and perforated duodenal ulcer (20.88 %), while less common sources included diffuse diverticular peritonitis, mesenteric vascular occlusion, and perforated gallbladder, each affecting 6 (6.59 %). It took more than 24 hours to obtain infection source control in 84 (49 %) patients, and 14 (15.38 %). Immunosuppression was noted in 16.48 % of patients.

Table 4. WSES score stratification and its frequency

Observed risk	WSES score	Risk score	No.	%
Clinical manifestations	Sepsis	1	44	48.35
	Severe sepsis	3	26	28.57
	Septic shock	5	20	21.98
Setting of acquisition	Diffuse diverticular peritonitis	3	6	6.59
	Mesenteric vascular occlusion	4	6	6.59
	Non-diverticular colonic perforation	2	18	19.78
	Perforated appendix	1	35	38.46
	Perforated duodenal ulcer	1	19	20.88
	Perforated GB	1	6	6.59
Time of intervention	< 24 h	0	76	83.52
	≥ 24 h	3	14	15.38
Immuno-suppression	Negative	0	75	82.42
	Positive	3	15	16.48
Risk of healthcare-associated infection	Present	2	81	89.01
	Absent	0	10	10.99
Age of patients	> 70	2	34	37.78
	18–70	0	56	62.22

Distribution of patients with intra-abdominal infections according to the WSES index

The distribution of patients with intra-abdominal infections according to the WSES index reveals varying degrees of severity. Most patients, 36.67 %, had a WSES score of 8, indicating a moderate level of severity. Following this, 22.22 % of patients had a WSES index of 9, and 12.22 % had a WSES index of 7. Fewer patients exhibited higher severity scores, with 11.11 % having a WSES index of 12, 8.89 % having an index of 10, 5.56 % having an index of 11, and only 3.33 % with the highest index of 13. This distribution suggests that while a significant proportion of patients fell within the mid-range severity (index 8), there was a broad spread of WSES scores.

Associations between specific risk factors and mortality outcomes

Table 5 revealed significant associations between specific risk factors and mortality outcomes in patients. Organ failure is notably linked to a higher mortality rate, with 63.64 % of those who died having positive organ failure compared to only 36.36 % who survived. Malignancy also appears as a critical factor, with 33.33 % of patients with malignancy dying compared to 15.28 % of those without. The timing of intervention is crucial; all patients who died had interventions delayed by 24 hours or more, underscoring the importance of prompt treatment. Additionally, the setting of acquisition and clinical manifestations like septic shock are strongly correlated with increased mortality, particularly septic shock, which resulted in a 50 % mortality rate.

Table 5. Associations between specific risk factors and mortality outcomes

Risk factors		Outcomes			
		Survived		Died	
		No.	%	No.	%
Organ failure	Positive	8	36.36	14	63.64
	Negative	65	95.59	3	4.41
Malignancy	Positive	12	66.67	6	33.33
	Negative	61	84.72	11	15.28
Time of intervention	< 24 h	73	96.05	3	3.95
	≥ 24 h	0	0	14	100
Setting of acquisition	Diffuse diverticular peritonitis	4	66.67	2	33.33
	Mesenteric vascular occlusion	4	66.67	2	33.33
	Non-diverticular colonic perforation	16	88.89	2	11.11
	Perforated appendix	29	82.86	6	17.14
	Perforated duodenal ulcer	14	73.68	5	26.32
	Perforated GB	6	100	0	0
Clinical manifestations	Sepsis	42	95.45	2	4.55
	Septic shock	10	50	10	50
	Severe sepsis	21	80.77	5	19.23

Predictive value of the WSES score in forecasting outcomes of intra-abdominal infections

In Table 6, the WSES index demonstrates high accuracy in predicting mortality, with an AUC of 0.854 and perfect sensitivity and specificity at a cut-off score of 6.5, making it highly effective in identifying patients at risk of death. It also shows strong predictive capability for septic shock (AUC 0.893, sensitivity 90 % and specificity 62.9 %). For organ dysfunction, the index is moderately predictive, with an AUC of 0.669 and a cut-off of 4.5 providing a good balance between sensitivity (77.3 %) and specificity (75.0 %). Additionally, the WSES index is effective in predicting delays in intervention (≥ 24 hours), with an AUC of 0.842, sensitivity of 92.9 %, and specificity of 66.1 % at a cut-off of 6.5, highlighting its utility in clinical decision-making.

Table 6. Predictive value of the WSES score in forecasting outcomes of intra-abdominal infections

Outcome	AUC	ROC cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %
Mortality	0.854	6.5	100	100
Septic shock	0.893	6.5	90	62.9
Organ dysfunction	0.669	4.5	77.3	75.0
Time of intervention (≥ 24 h)	0.842	6.5	92.9	66.1

Logistic regression analysis of intra-abdominal infections outcomes associated with WSES score

The study found that the WSES score significantly predicts organ dysfunction, septic shock, mortality, and dehiscence, with strong associations. The odds of organ dysfunction increase by 2.214 times for each unit increase in the WSES score. The odds ratios for septic shock, mortality, and dehiscence are 2.108, 2.060, and 1.509, respectively, indicating a positive relationship. The constants in the model are negative, reflecting baseline odds when the WSES score is zero.

Table 7. Logistic regression analysis of intra-abdominal infections outcomes associated with WSES score

Outcomes	Variable	B	S.E.	Wald	OR
Organ dysfunction	WSES	0.795	0.127	38.966	2.214
	Constant	-5.259	0.792	44.142	0.005
Septic shock	WSES	0.746	0.124	35.996	2.108
	Constant	-5.445	0.818	44.270	0.004
Mortality	WSES	0.722	0.147	24.194	2.060
	Constant	-6.872	1.151	35.633	0.001
Dehiscence	WSES	0.412	0.089	21.160	1.509
	Constant	-3.736	0.607	37.867	0.020

Note: constant (also known as the intercept) represents the baseline log odds of the outcome when all predictor variables (WSES score) are equal to zero.

Discussion

This study observed that 63.74 % of the patients with intra-abdominal infections were male, with a male-to-female ratio of 1.76 : 1. The predominance of male patients is consistent with findings from other studies on intra-abdominal infections. Freund et al. [11] reported a higher incidence of intra-abdominal infections in males, as did Osatnik et al. [12], who found a male-to-female ratio of 1.5 : 1 in a similar study of 173 patients, with a mean age of 38.9 years and only 4 % of patients above 70 years of age. This male predominance may be related to risk factors such as peptic ulcer disease, trauma, or high-risk behaviors that result in abdominal injuries. Furthermore, men are more prone to complications such as perforations, which account for a significant portion of intra-abdominal infections.

In terms of the source of infection, this study found that a ruptured appendix was the most common cause, accounting for 38.89 % of cases. Perforated duodenal ulcers and non-diverticular intestinal perforations followed, at 21.11 and 20 % of cases, respectively. Less common causes included diffuse diverticular peritonitis, mesenteric vascular occlusion, and perforated gallbladder, which collectively made up 6.67 % of cases. These findings are similar to those of Wabwire and Saidi [13], who reported that appendicitis was the most frequent cause of intra-abdominal infections at 31.4 %, with duodenal perforation coming in second at 22.9 %. Green et al. [14] also found that appendicitis was the leading cause of abdominal sepsis (40.1 %), followed by perforated ulcers (15.4 %). Parlato et al. [15] discovered that 33.5 % of their patients presented with severe sepsis, with the majority suffering from small and large bowel perforations.

The study also identified significant associations between certain risk factors and mortality. Organ failure was strongly linked to higher death rates — 63.64 % of patients who died experienced organ failure compared to 36.36 % of survivors. Septic shock, in particular, was associated with a 50 % mortality rate. These findings are consistent with those of Weiss et al. [16], who highlighted organ dysfunction as a major determinant of mortality in critically ill patients, particularly those with sepsis or septic shock. The study demonstrates that all patients who died experienced treatment delays exceeding 24 hours. The research conducted by Asner et al. [17] showed that delayed antimicrobial therapy by one hour results in increased mortality among septic patients. The research demonstrates the necessity of immediate medical response for better patient survival results.

The research showed that patients with cancer had a higher risk of dying from their infections because 33.33 % of cancer patients passed away compared to 15.28 % of patients who did not have cancer. Santucci et al. [18] confirmed this finding by stating that cancer patients face higher mortality because their immunosuppressed state and aggressive cancer types contribute to their elevated death rates.

The WSES Sepsis Severity Score demonstrated effectiveness in forecasting treatment results for patients who had intra-abdominal infections. The score demonstrated exceptional predictive accuracy for mortality because it achieved an AUC of 0.854 and perfect sensitivity and specificity at a

cut-off score of 6.5. Medical staff can identify patients who need immediate care because of the score's high predictive value. Dimitrov et al. [19] demonstrated that the WSES score produced outstanding mortality prediction results with an AUC value of 0.874.

The WSES index proved effective for septic shock diagnosis because it achieved an AUC value of 0.893 and demonstrated 90 % sensitivity and 62.9 % specificity at the 6.5 cut-off score. Dellinger et al. [20] reinforced these findings by emphasizing that prompt identification and treatment of septic shock leads to reduced patient mortality rates. The WSES score demonstrated moderate predictive strength for organ dysfunction with an AUC of 0.669 while maintaining 77.3 % sensitivity and 75.0 % specificity, which indicates its continued usefulness in clinical practice.

Clinical implications

The research shows that the WSES Sepsis Severity Score can guide clinical decisions, particularly in critical care settings where fast risk assessment is required. The WSES score shows strong correlations with patient outcomes, including organ dysfunction, septic shock, mortality and delayed interventions, which suggests its potential to improve patient results. The score's increase shows worsening infections and greater physiological decline, which makes it an important tool for determining treatment priorities.

The study results show that early aggressive treatment of intra-abdominal infections is crucial for patients with organ failure, septic shock or cancer. The strong link between delayed treatment and patient death rates shows that high-risk patients need immediate, targeted medical care.

Conclusions

1. The research included mostly older male patients since 63.74 % of participants were male and 37.78 % were older than 70 years old.
2. Perforated appendix was the leading cause of intra-abdominal infections, followed by perforated duodenal ulcers and non-diverticular colonic perforations.
3. Sepsis was the most common condition, and the WSES score effectively stratified patients, with 36.67 % showing moderate severity (score of 8).
4. Delays in intervention (> 24 hours) were observed in 15.38 % of cases, highlighting the need for prompt treatment.
5. Organ failure, malignancy, and delayed intervention were strongly associated with higher mortality, particularly in cases of septic shock.
6. The WSES score accurately predicted mortality and septic shock, proving to be a reliable tool for assessing risk.
7. Each unit increase in the WSES score significantly increased the odds of organ dysfunction, septic shock, mortality, and dehiscence, validating its predictive power.

Recommendations

1. Prioritize early detection and intervention in older male patients who are at higher risk for severe outcomes in intra-abdominal infections.
2. Ensure prompt surgical intervention within 24 hours to reduce mortality and complications, particularly in patients with high WSES scores.

3. Implement the WSES score in routine clinical practice to effectively stratify patients by risk and guide decision-making.

4. Closely monitor patients with organ dysfunction, malignancy, or those who experience delays in treatment, as they are at higher risk for adverse outcomes.

5. Conduct additional studies to refine the WSES score and explore its application in other patient populations and settings.

6. Develop training programs for healthcare providers on the importance of the WSES score and the need for timely intervention in managing intra-abdominal infections.

References

1. Tish S, Corcelles R. The art of sleeve gastrectomy. *J Clin Med*. 2024;13(7):1954. doi: 10.3390/jcm13071954.
2. Menichetti F, Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. *J Chemother*. 2009;21(suppl 1):3-4.
3. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9. doi: 10.1179/joc.2009.21.
4. Wacha H, Linder MM, Feldman U, Wesch G, Gundlach E, Steifensand RA. Mannheim peritonitis index (prediction of risk of death from peritonitis: construction of a statistical and validation of an empirically based index). *Theoretical Surg*. 1987;1:169-77.
5. Qureshi AM, Zafar A, Saeed K, Quddus A. Predictive power of Mannheim Peritonitis Index. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15(11):693-6.
6. Budzyński P, Dworak J, Natkaniec M, Pędziwiatr M, Major P, Migaczewski M, et al. The usefulness of the Mannheim Peritonitis index score in assessing the condition of patients treated for peritonitis. *Pol Przegl Chir*. 2015;87(6):301-6. doi: 10.1515/pjs-2015-0058.
7. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg*. 2015;10:61.
8. Mwenda KI, Ojuka D, Awori M. Utility of World Society of Emergency Surgery Sepsis Severity Score in predicting outcomes of intra-abdominal infections. *Ann Afr Surg*. 2020;17(2):65-8.
9. Godínez-Vidal AR, Vázquez-Rentería R, Guerrero-Ponce AE, et al. Use of the WSES scale to predict mortality in patients with intra-abdominal infection. *Rev Mex Cir Aparato Dig*. 2020;9(2):65-70.
10. 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;101(6):1644-55.
11. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, 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;317(3):301-8.
12. Osatnik J, Tort-Oribea B, Folco J, et al. Predictive performance of Quick Sequential Organ Failure Assessment Scoring in an Argentinian hospital. *J Clin Diagn Res*. 2018;12(10):22-6.
13. Wabwire B, Saidi H. Stratified outcome evaluation of peritonitis. *Ann Afr Surg*. 2014;11(2):29-34.
14. Green S, Kong V, Clarke D, et al. The spectrum and outcome of surgical sepsis in Pietermaritzburg, South Africa. *S Afr Med J*. 2017;107(2):134-6.
15. Parlato M, Philippart F, Rouquette A, et al. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2018;44:1061-70. doi: 10.1007/s00134-018-5228-3.
16. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, Flori HR, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction. *Intensive Care Med*. 2020;46:10-67.
17. Asner SA, Desgranges F, Schrijver IT, Calandra T. Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. *J Infect*. 2021;82(5):125-34.
18. Santucci C, Carioli G, Bertuccio P, Malvezzi M, Pastorino U, et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):367-81.
19. Dimitrov E, Minkov G, Enchev E, Yovtchev Y. The World Society of Emergency Surgery Sepsis Severity Score shows no prognostic superiority over the Mannheim Peritonitis Index in patients with complicated intra-abdominal infections. *J Emerg Med Trauma Acute Care*. 2022;2022(4):24. doi: 10.5339/jemtac.2022.24.
20. Dellinger RP, Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Beale R, et al. Surviving sepsis campaign. *Crit Care Med*. 2023;51(4):431-44.

Received 24.08.2025

Revised 01.10.2025

Accepted 17.10.2025

Information about author

Khalid Khairi Hussein, General Surgery Department, College of Medicine, Tikrit University, Iraq; e-mail: Drkhalidkhairi@tu.edu.iq

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Khalid Khairi Hussein

College of Medicine, Tikrit University, Iraq

Оцінка ефективності шкали тяжкості сепсису WSES у прогнозуванні наслідків внутрішньочеревних інфекцій

Резюме. Актуальність. Внутрішньочеревні інфекції (ВЧІ) є основною причиною захворюваності та смертності. Шкала тяжкості сепсису Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES) виявилася корисною в прогнозуванні результатів лікування у критично хворих пацієнтів із ВЧІ. **Мета:** визна-

чити цінність шкали WSES у прогнозуванні смертності, септичного шоку, органної дисфункції та затримки хірургічного втручання в осіб із ВЧІ. **Матеріали та методи.** Проспективне когортне дослідження проводилося в навчальній лікарні Ті-крита (Ірак) з жовтня 2023 року по червень 2024 року за учас-

тю 91 пацієнта з ВЧІ. Було оцінено демографічні дані, джерела інфекції, показники за шкалою WSES та клінічні результати. Прогностичну цінність шкали WSES щодо смертності, септичного шоку, органної дисфункції та затримки втручання визначали за допомогою ROC-кривої. **Результати.** Серед обстежених 63,74 % становили чоловіки, а 37,78 % осіб були віком понад 70 років. Найпоширенішими джерелами інфекції були перфорація апендикса (38,89 %), відкрита виразка дванадцятипалої кишки (21,11 %) та недивертикулярна перфорація товстої кишки (20 %). Шкала WSES продемонструвала високу прогностичну цінність щодо клінічних результатів. Площа під кривою (AUC) для смертності становила 0,854, з ідеальною чутливістю та специфічністю при пороговому значенні 6,5. Для септичного шоку AUC дорівнювала 0,893, з чутливістю 90 % та специфічністю 62,9 %. Шкала WSES також була корисною в прогнозуванні органної дисфункції

(AUC 0,669) та затримки втручання (AUC 0,842). Логістичний регресійний аналіз показав, що вищі бали за шкалою WSES вірогідно підвищують ризик смертності (відношення шансів (ВШ) 2,060), септичного шоку (ВШ 2,108) та органної дисфункції (ВШ 2,214). **Висновки.** Шкала тяжкості сепсису WSES є високоефективним інструментом для прогнозування критичних результатів у пацієнтів із внутрішньочеревними інфекціями. Можливість прогнозувати смертність, септичний шок та затримку втручання підкреслює її корисність щодо прийняття клінічних рішень, особливо в пацієнтів із високим ризиком. Стратифікація за шкалою WSES вимагає своєчасного втручання для поліпшення результатів лікування цієї групи хворих.

Ключові слова: внутрішньочеревні інфекції; шкала тяжкості сепсису; Всесвітнє товариство невідкладної хірургії; прогнозування смертності; септичний шок

Гладчук І.З., Волянська А.Г., Лунько А.С., Лунько Т.А.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Ефективність нутритивної корекції дефіциту заліза у хворих на генітальний ендометріоз, що супроводжується анемією легкого ступеня

Резюме. Актуальність. Жінки, які страждають від ендометріозу, мають вищий ризик розвитку дефіциту заліза, ніж ті, у кого немає ендометріозу. Результати багатьох досліджень свідчать про те, що дефіцит заліза слід мати на увазі під час первинної діагностики й подальшого лікування ендометріозу, адже менструальні розлади з одночасною наявністю ендометріюїдних гетеротопій — один з факторів розвитку анемії в жінок. **Мета:** вивчити ефективність нутритивної корекції дефіциту заліза у хворих на генітальний ендометріоз, що супроводжується дисменореєю. **Матеріали та методи.** Хворим на ендометріоз із анемією легкого ступеня була призначена нутритивна корекція дефіциту заліза. У групі дослідження ($n = 34$) хворим був призначений комплекс пірофосфату заліза мікрокапсульованого (14 мг) у ліпосомальній формі з фолієвою кислотою (200 мкг), вітаміном B_{12} (2,5 мкг) і вітаміном С (80 мг), а також дієтична добавка лактоферин (ЛФ) у дозі 250 мг на добу впродовж 2 місяців; у групі порівняння ($n = 32$) був призначений вищезазначений комплексний препарат без додавання в дієту лактоферину. Пацієнткам проводилася оцінка рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, рівнів феритину, трансферину і загальної концентрації заліза в сироватці крові до початку лікування і через 2 місяці. **Результати.** Нутритивна корекція залізодефіциту у хворих на ендометріоз, що супроводжується анемією легкого ступеня, за допомогою комплексу пірофосфату заліза та вітамінів є не тільки ефективною, але й безпечною, адже побічних явищ дієтоterapiї в пацієнток зафіксовано не було. Приєднання до залізо-вітамінного препарату дієтичної добавки лактоферин приводить до кращих результатів відновлення рівня метаболізму заліза і нормалізації його ключових показників: гемоглобіну, феритину і сироватки заліза, а також приводить до більш значущого зростання рівня трансферину. Також важливо, що показник середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах у групі дослідження досягнув норми, натомість у групі порівняння він лише наблизився до нормальних значень. **Висновки.** ЛФ у поєднанні із залізо-вітамінним комплексом здатний забезпечувати найбільш сприятливі умови для всмоктування необхідної кількості заліза на тлі зменшення інтенсивності запалення й нормалізації мікробіоти. Через спорідненість до трансферину ЛФ бере участь у повноцінному відновленні належного рівня метаболізму заліза, що перекликається з даними інших досліджень останніх років.

Ключові слова: ендометріоз; дисменорея; залізодефіцитна анемія; пірофосфат заліза; лактоферин; феритин; трансферин

Вступ

Коли кількості еритроцитів недостатньо для забезпечення метаболічних потреб організму, розвивається анемія — патологічний стан, який визначається низькою концентрацією гемоглобіну, що значною мірою впливає на показники захворюваності та смертності в усьому світі [1, 2].

Для жінок репродуктивного віку симптом яскравих менструальних кровотеч є дуже поширеним, він є основним фактором, що сприяє розвитку дефіциту заліза та його найважчому прояву — залізодефіцитній анемії [3–5]. Ці поєднані проблеми негативно впливають на життя дівчат і жінок репродуктивного віку в період від менархе до менопаузи, і їх підступний характер нерідко

може бути недооціненим [4, 6, 7]. Дефіцит заліза є одним з найпоширеніших дефіцитів мікроелементів, який непропорційно впливає на жінок протягом тривалого періоду їхнього життя через менструацію (крововтрату), вагітність (потреби плода) і кровотечі під час пологів [5, 7, 8]. Залізодефіцитний стан проявляється в різних формах, починаючи з виснаження заліза без анемії і закінчуючи порушенням еритропоезу та анемією [7, 8]. Згідно з оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, анемія діагностується в 32 % невагітних жінок, 40 % вагітних жінок і 33 % жінок репродуктивного віку [9, 10].

Жінки, які страждають від ендометріозу, мають вищий ризик розвитку дефіциту заліза, ніж ті, у кого немає ендометріозу [11, 12]. Результати багатьох досліджень свідчать про те, що дефіцит заліза слід мати на увазі під час первинної діагностики та подальшого лікування ендометріозу, адже менструальні розлади з одночасною наявністю ендометріїдних гетеротопій — один з факторів розвитку анемії в жінок [13–15].

Пероральний прийом заліза є найпоширенішим традиційним методом лікування. Однак у 70 % випадків він викликає небажані побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, що може вплинути на прихильність пацієнтів до лікування [16, 17].

Лактоферин (ЛФ), глобулярний глікопротеїн родини трансферинів, має високу спорідненість до зв'язування заліза, структурно та хімічно він подібний до сироваткового трансферину [18]. ЛФ має високий ступінь подібності (до 70 %) до людського лактоферину, що міститься в екзокринних секретах організму (жіноче молоко, слизи та слина) і вторинних гранулах нейтрофілів [19, 20]. Він показав багатообіцяючі результати в багатьох дослідженнях, що оцінюють його вплив на рівень гемоглобіну в крові в жінок, дітей і пацієнтів із хронічними захворюваннями [18, 19]. Результати численних досліджень показують [18, 19, 21], що добавки до раціону з лактоферином, залізов'язуючим білком, можуть бути корисними для профілактики й лікування залізодефіцитної анемії. ЛФ, що приймається перорально, нормалізує гомеостаз заліза, не лише сприяючи його засвоєнню, але й пригнічуючи запальні процеси, які можуть негативно впливати на метаболізм заліза [20, 23] (рис. 1). ЛФ також захищає від інфекцій і запальних ускладнень, спричинених діагностичними або хірургічними втручаннями в акушерсько-гінекологічній практиці [21, 23].

Ефективність ЛФ щодо статусу заліза була порівняною з ефективністю формул неорганічного заліза або навіть перевищувала її, що було підтверджено аналізом

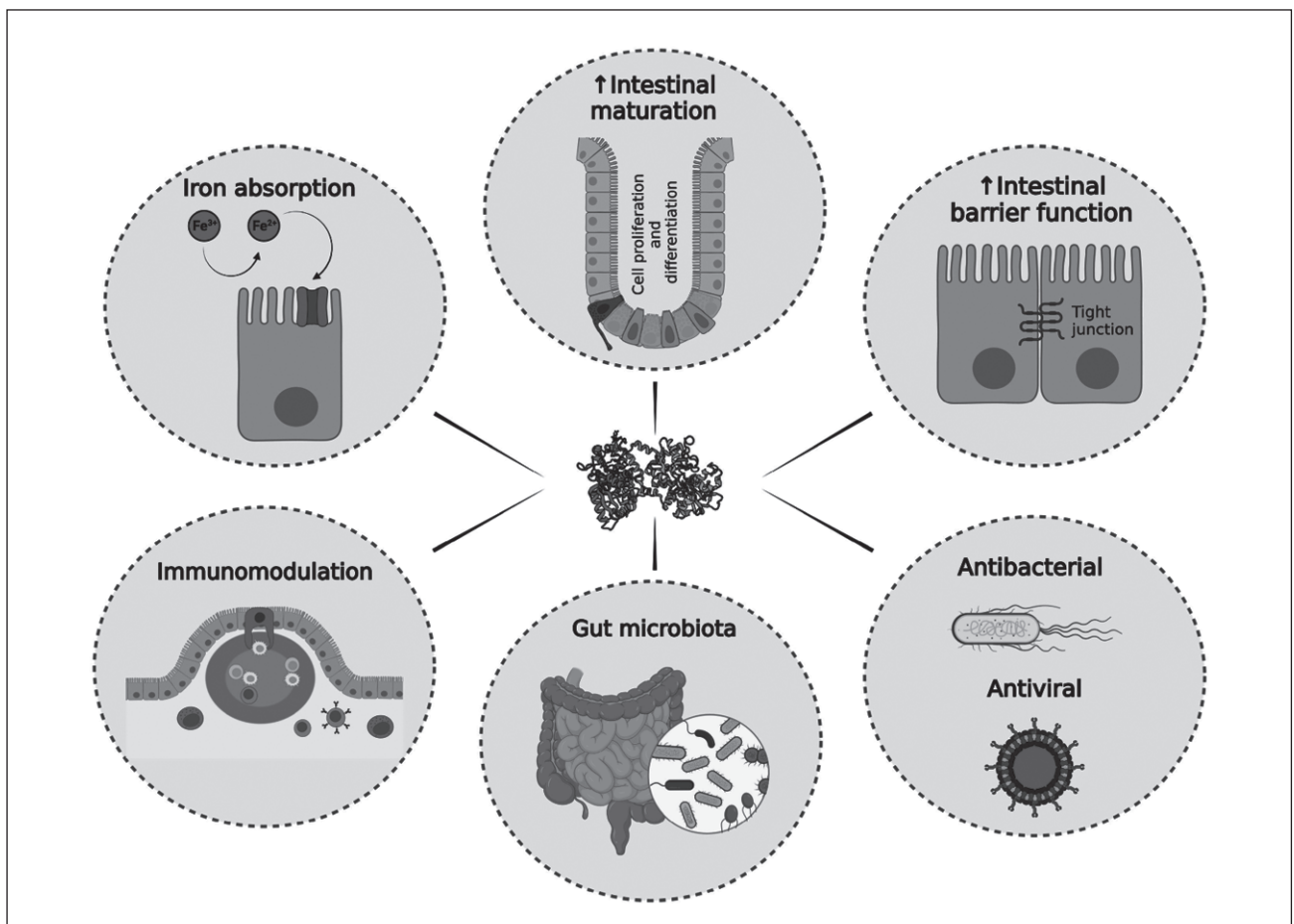


Рисунок 1. Огляд потенційних переваг ЛФ на рівні кишечника [23]. ЛФ може відігравати різні ролі в кишечнику, зокрема сприяти всмоктуванню заліза, проліферації та дозріванню клітин кишечника, посилювати кишковий бар'єр, збільшувати імунomodуючу активність, антимікробну активність і модуляцію кишкової мікробіоти

параметрів статусу заліза: кількості еритроцитів (RBC), рівня Hb, рівня сироваткового феритину (sFtn), загальної концентрації заліза в сироватці крові (TSI) та інших біомаркерів метаболізму заліза [18, 20, 22, 24].

Мета дослідження: вивчити ефективність нутритивної корекції дефіциту заліза у хворих на генітальний ендометріоз, що супроводжується дисменореєю.

Матеріали та методи

Наявність анемії легкого ступеня [25] діагностовано в 66 жінок, які проходили лікування генітального ендометріозу на базі університетської гінекологічної клініки ОНМУ. У групі дослідження (n = 34) хворим був призначений комплекс пірофосфату заліза мікрокапсульованого (14 мг) в ліпосомальній формі з фолієвою кислотою (200 мкг), вітаміном B₁₂ (2,5 мкг) і вітаміном С (80 мг), а також дієтична добавка лактоферин у дозі 250 мг на добу впродовж 2 місяців; у групі порівняння (n = 32) був призначений вищезазначений комплексний препарат без додавання в дієту лактоферину. Пацієнткам проводилася оцінка показників: рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, рівнів феритину, трансферину і загальної концентрації заліза в сироватці крові до початку лікування та через 2 місяці.

Дослідження проводилося з дотриманням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людини як об’єкта дослідження» (2000). Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на збір та обробку клінічного матеріалу. Дані вносились у базу даних для подальшого аналізу в анонімізованій формі.

Результати

Скринінг до початку лікування показав, що в пацієнток групи дослідження рівень гемоглобіну становив у середньому 106,0 ± 4,3 г/л, натомість через 2 місяці — 126,0 ± 3,9 г/л; у той же час у референтній групі гемоглобін до початку нутритивної корекції був на рівні 109,0 ± 7,2 г/л, а після лікування — на рівні 118,0 ± 5,8 г/л. Кількість еритроцитів у хворих групи дослідження була на рівні 3,4 ± 0,6 Т/л до лікування та 4,4 ± 0,4 Т/л після лікування; при цьому в групі контролю аналогічні показники були на рівні 3,8 ± 0,9 Т/л і 4,1 ± 0,5 Т/л відповідно. Також у групі дослідження привертає увагу концентрація феритину в сироватці крові після лікування, яка була більше ніж удвічі вищою по-

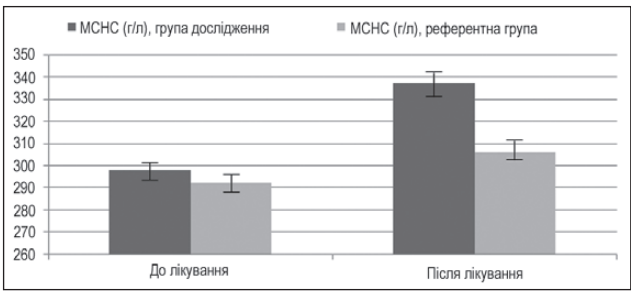


Рисунок 2. Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (г/л) у пацієнток до та після лікування

рівняно з показниками до лікування і становила 57,7 ± 6,8 нг/мл (табл. 1).

Перед початком нутритивної корекції в пацієнток групи дослідження концентрація заліза в сироватці крові становила в середньому 8,0 ± 1,9 мкмоль/л, натомість через 2 місяці — 16,9 ± 5,4 мкмоль/л; у той же час у референтній групі цей показник до лікування був на рівні 8,8 ± 2,0 мкмоль/л, а після лікування — 10,7 ± 2,5 мкмоль/л. Помітні зрушення концентрацій трансферину в бік зростання також відбулися в групі дослідження: з 2,1 ± 0,5 г/л до 3,5 ± 0,7 г/л, що значно перевищує аналогічні показники в групі контролю.

Також слід зазначити, що як у групі дослідження, так і у референтній групі після проведення лікування спостерігалось підвищення показника середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (MCHC) (рис. 2). Зауважимо, що в групі контролю цей показник виріс із 292,0 ± 9,4 г/л до 306,0 ± 11,2 г/л, тобто в середньому на 5 %, а в групі дослідження — з 298,0 ± 12,2 г/л до 337,0 ± 14,5 г/л, що на 13 % вище за вихідний рівень. Але головне, що показник MCHC у групі дослідження досягнув діапазону нормальних значень (315–360 г/л), натомість у групі порівняння він лише наблизився до норми.

Отримані результати свідчать, що нутритивна корекція залізодефіциту у хворих на ендометріоз, що супроводжується анемією легкого ступеня, за допомогою комплексу пірофосфату заліза і вітамінів є не тільки ефективною, але й безпечною, адже побічних явищ дієтотерапії в пацієнток зафіксовано не було. Варто зазначити, що приєднання до залізо-вітамінного препарату дієтичної добавки лактоферин приводить до кращих результатів відновлення рівня метаболізму заліза і нормалізації його ключових показників: гемоглобіну, фе-

Таблиця 1. Результати скринінгу гематологічних показників обміну заліза у хворих на ендометріоз

Показники	Група дослідження		Група контролю		Референтні значення
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Гемоглобін, г/л	106,0 ± 4,3	126,0 ± 3,9	109,0 ± 7,2	118,0 ± 5,8	120–156
Еритроцити, Т/л	3,4 ± 0,6	4,4 ± 0,4	3,8 ± 0,9	4,1 ± 0,5	3,9–5,2
Феритин, нг/мл	21,0 ± 9,9	57,7 ± 6,8*, **	28,0 ± 13,8	39,0 ± 8,2*	11,0–306,8
Залізо, мкмоль/л	8,0 ± 1,9	16,9 ± 5,4*, **	8,8 ± 2,0	10,7 ± 2,5	9,0–30,4
Трансферин, г/л	2,1 ± 0,5	3,5 ± 0,7*, **	1,9 ± 0,3	2,8 ± 0,7*	2,15–3,6

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно з даними до лікування; ** — різниця вірогідна порівняно з даними контрольної групи (p < 0,05).

ритину і заліза сироватки, а також до більш значущого зростання рівня трансферину. Також важливо, що показник МСНС у групі дослідження досягнув норми, натомість у групі порівняння він лише наблизився до нормальних значень.

Обговорення

Залізо є важливим елементом різних метаболічних процесів людини, включно із синтезом ДНК, транспортом електронів і кисню [27, 28]. На відміну від інших мінералів, рівень заліза в організмі людини контролюється лише шляхом абсорбції [29–31]. Механізм виведення заліза є нерегульованим процесом, що досягається через втрату поту, менструацію, випадіння волосся і зговіння клітин шкіри, а також швидке оновлення і виведення еритроцитів [30, 31]. В організмі людини залізо міститься переважно в еритроцитах у вигляді гемової сполуки гемоглобіну (приблизно 2 г заліза в чоловіків і 1,5 г у жінок), меншою мірою — у складних сполуках (феритин і гемосидерин) і в м'язових клітинах у вигляді міоглобіну [31, 32].

Всмоктування більшої частини харчового заліза відбувається у дванадцятипалій кишці та проксимальному відділі порожньої кишки і значною мірою залежить від фізичного стану атома заліза [29, 30]. При фізіологічному рН залізо існує в окисненому, залізному (Fe^{3+}) стані. Щоб всмоктуватися, залізо має бути у Fe^{2+} стані або бути зв'язаним білком, таким як гем [30–32]. Низький рН шлункової кислоти в проксимальному відділі дванадцятипалої кишки дозволяє ферменту залізоредуктази, дуоденальному цитохрому В (Dcytb), перетворювати нерозчинне залізо (Fe^{3+}) на всмоктувані іони заліза (Fe^{2+}) [27, 33, 34].

Останніми роками залізов'язуючий глікопротеїн лактоферин, отриманий з молока, використовується як добавка заліза для корекції залізодефіцитних станів [35–37]. ЛФ має структурну схожість із трансфериним [38] і демонструє високу спорідненість до зв'язування заліза в широкому діапазоні значень рН [39]. Завдяки властивостям зв'язування заліза було висловлено припущення, що ЛФ може посилювати всмоктування заліза в кишечнику й покращувати вироблення гемоглобіну [1, 20, 23, 24, 40, 41].

Результати нашого дослідження дозволяють констатувати, що інтеграція в схему менеджменту анемії легкого ступеня у хворих на ендометріоз дієтичної добавки лактоферин приводить до кращих результатів відновлення рівня метаболізму заліза та нормалізації його ключових показників: гемоглобіну, феритину та заліза сироватки. Важливо також і те, що порівняно з референтною групою спостерігається більш значуще зростання рівня трансферину — ключового білка переносу молекул заліза в процесі обміну між основними кластерами життєзабезпечення організму: клітинними елементами, переважно еритроцитами, кров'яним руслом і тканинами [42, 43]. Адже трансферин, маючи високу спорідненість до тривалентного заліза, передає цей мікроелемент гепатоцитам, макрофагам і клітинам кісткового мозку через рецептор трансферину 1 (TfR1) [43, 44].

Тому, підсумовуючи результати цієї роботи, можна обґрунтовано припустити, що ЛФ у поєднанні із залізо-вітамінним комплексом здатний забезпечувати найбільш сприятливі умови для всмоктування необхідної кількості заліза на тлі зменшення інтенсивності запалення і нормалізації мікробіоти. А головне, ЛФ через спорідненість до трансферину бере участь у повноцінному відновленні належного рівня метаболізму заліза, що перебивається з даними інших досліджень останніх років [1, 18, 20, 38, 40, 41].

Висновки

1. У хворих на ендометріоз, які мають прояви дисменореї, реєструється анемія легкого ступеня, що потребує нутритивної корекції.

2. Приєднання до залізо-вітамінного препарату дієтичної добавки лактоферин приводить до кращих результатів відновлення рівня метаболізму заліза і нормалізації його ключових показників: гемоглобіну, феритину і заліза сироватки, а також до більш значущого зростання рівня трансферину.

3. ЛФ у поєднанні із залізо-вітамінним комплексом здатний забезпечувати найбільш сприятливі умови для всмоктування необхідної кількості заліза на тлі зменшення інтенсивності запалення і нормалізації мікробіоти. Через спорідненість до трансферину ЛФ бере участь у повноцінному відновленні належного рівня метаболізму заліза, що перебивається з даними інших досліджень останніх років.

Перспективи подальших досліджень. На наступних етапах досліджень за обраним напрямком було б доцільно розкрити тему різноманітних коморбідних станів у хворих на генітальний ендометріоз.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Гладчук І.З. — концепція дослідження, редагування тексту, затвердження статті до друку; Волянська А.Г. — редагування тексту, затвердження статті до друку; Лунько А.С. — збір матеріалу, аналіз та інтерпретація отриманих результатів; Лунько Т.А. — концепція дослідження, інтерпретація отриманих результатів, написання тексту.

Список літератури

1. Christofi MD, Giannakou K, Mpouzika M, et al. The effectiveness of oral bovine lactoferrin compared to iron supplementation in patients with a low hemoglobin profile: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Nutr.* 2024;10:20. <https://doi.org/10.1186/s40795-023-00818-6>.
2. Pasricha S-R, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397:233-248.
3. Akpan JJ, Narang M, Zampaglione E, Marshall S, Stefanik D. Iron deficiency anemia in patients with heavy menstrual bleeding: The patients' perspective from diagnosis to treatment. *Women's Health (Lond).* 2025 Jan-Dec;21:17455057251321221. doi: 10.1177/17455057251321221.
4. Barros VV, Hase EA, Salazar CC, Igai AMK, Orsi FA, Margado PFR. Abnormal uterine bleeding and chronic iron deficiency.

Rev Bras Ginecol Obstet. 2022 Dec;44(12):1161-1168. doi: 10.1055/s-0042-1760235.

5. Anthon C, Steinmann M, Vidal A, Dhakal C. Menstrual Disorders in Adolescence: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(24):7668. <https://doi.org/10.3390/jcm13247668>.

6. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Soliman NA, Soliman R, El Kholi M. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country. *Acta Biomed*. 2016 Jan 16;87(3):233-246.

7. Munro MG, Mast AE, Powers JM, Kouides PA, O'Brien SH, Richards T, Lavin M, Levy BS. The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Jul;229(1):1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2023.01.017.

8. Fernandez-Jimenez MC, Moreno G, Wright I, Shih PC, Vaqueiro MP, Remacha AF. Iron Deficiency in Menstruating Adult Women: Much More than Anemia. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2020 Jan 29;1(1):26-35. doi: 10.1089/whr.2019.0011.

9. Tang GH, Sholzberg M. Iron deficiency anemia among women: An issue of health equity. *Blood Rev*. 2023;64:101159.

10. WHO. Anaemia in women and children. https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children, assessed on 10th June 2021. P. 1-6.

11. Gete DG, Doust J, Mortlock S, Montgomery G, Mishra GD. Risk of Iron Deficiency in Women With Endometriosis: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Womens Health Issues*. 2024 May-Jun;34(3):317-324. doi: 10.1016/j.whi.2024.03.004.

12. Goldberg HR, McCaffrey C, Solnik J, Lemos N, Sobel M, Kives S, et al. High prevalence of undiagnosed iron deficiency in endometriosis patients: A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025 Mar;168(3):1321-1327. doi: 10.1002/ijgo.15994.

13. Donnez J, Carmona F, Maitrot-Mantelet L, Dolmans MM, Chapron C. Uterine disorders and iron deficiency anemia. *Fertil Steril*. 2022 Oct;118(4):615-624. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.08.011. PMID: 36182260.

14. Chai AL, Huang OY, Rakočević R, Chung P. Critical iron deficiency anemia with record low hemoglobin: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 Sep 13;15(1):472. doi: 10.1186/s13256-021-03024-9.

15. Lee HJ, Pak H, Han JJ, Chang MH. Comprehensive Analysis of Iron Deficiency Anemia and Its Related Disorders in Premenopausal Women Based on a Propensity Score Matching Case Control Study Using National Health Insurance Service Database in Korea. *J Korean Med Sci*. 2023 Sep 18;38(37):e299. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e299.

16. Hasan MM, Soares Magalhaes RJ, Garnett SP, Fatima Y, Tariquijaman M, Pervin S, Ahmed S, Mamun AA. Anaemia in women of reproductive age in low- and middle-income countries: progress towards the 2025 global nutrition target. *Bull World Health Organ*. 2022 Mar 1;100(3):196-204. doi: 10.2471/BLT.20.280180.

17. Moum B, Lindgren S. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Chronic Disease — Common, Important, and Treatable. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(13):4519. <https://doi.org/10.3390/jcm14134519>.

18. Artym J, Zimecki M, Kruzel ML. Lactoferrin for Prevention and Treatment of Anemia and Inflammation in Pregnant Women: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2021;9(8):898. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080898>.

19. Superti F. Lactoferrin from Bovine Milk: A Protective Companion for Life. *Nutrients*. 2020;12(9):2562. <https://doi.org/10.3390/nu12092562>.

20. Zhao X, Zhang X, Xu T, Luo J, Luo Y, An P. Comparative Effects between Oral Lactoferrin and Ferrous Sulfate Supplementation on

Iron-Deficiency Anemia: A Comprehensive Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*. 2022 Jan 27;14(3):543. doi: 10.3390/nu14030543. PMID: 35276902; PMCID: PMC8838920.

21. Barros CA, Vieira TCRG. Lactoferrin as a Candidate Multifunctional Therapeutic in Synucleinopathies. *Brain Sciences*. 2025;15(4):380. <https://doi.org/10.3390/brainsci15040380>.

22. Demir R, Sartaş S, Bechelany M, Karav S. Lactoferrin: Properties and Potential Uses in the Food Industry. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(4):1404. <https://doi.org/10.3390/ijms26041404>.

23. Conesa C, Bellés A, Grasa L, Sánchez L. The Role of Lactoferrin in Intestinal Health. *Pharmaceutics*. 2023;15(6):1569. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061569>.

24. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 15;18(9):1985. doi: 10.3390/ijms18091985.

25. Suprpti E, Hadju V, Ibrahim E, Indriasari R, Erika KA, Balqis B. Anemia: Etiology, Pathophysiology, Impact, and Prevention: A Review. *Iran J Public Health*. 2025 Mar;54(3):509-520. doi: 10.18502/ijph.v54i3.

26. Parums DV. Editorial: The 2024 Revision of the Declaration of Helsinki and its Continued Role as a Code of Ethics to Guide Medical Research. *Med Sci Monit*. 2024 Dec 1;30:e947428. doi: 10.12659/MSM.947428.

27. Gafier-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol*. 2019;142(1):44-50.

28. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol*. 2019;142(1):8-12.

29. Correnti M, Gammella E, Cairo G, Recalcatti S. Iron Absorption: Molecular and Pathophysiological Aspects. *Metabolites*. 2024 Apr 17;14(4):228. doi: 10.3390/metabo14040228.

30. Rodgers GM, Gilreath JA. The Role of Intravenous Iron in the Treatment of Anemia Associated with Cancer and Chemotherapy. *Acta Haematol*. 2019;142(1):13-20.

31. Gómez-Ramírez S, Bisbe E, Shander A, Spahn DR, Muñoz M. Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. *Acta Haematol*. 2019;142(1):21-29.

32. Chuncharunee S, Teawtrakul N, Siritanaratkul N, Chuea-muangphan N. Review of disease-related complications and management in adult patients with thalassemia: A multi-center study in Thailand. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214148.

33. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22:266-282. doi: 10.1038/s41580-020-00324-8.

34. Galy B, Conrad M, Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25:133-155. doi: 10.1038/s41580-023-00648-1.

35. Ke C, Lan Z, Hua L, Ying Z, Humina X, Jia S, et al. Iron metabolism in infants: Influence of bovine lactoferrin from iron-fortified formula. *Nutrition*. 2015;31:304-309.

36. Macciò A, Madeddu C. Efficacy and Safety of Oral Lactoferrin Supplementation in Combination with rHuEPO- β for the Treatment of Anemia in Advanced Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Open-Label, Randomized Controlled Study. *Oncologist*. 2010;15:894-902.

37. Rosa L, Lepanto MS, Cutone A, Siciliano RA, Paesano R, Costi R, et al. Influence of oral administration mode on the efficacy of commercial bovine Lactoferrin against iron and inflammatory homeostasis disorders. *Biometals*. 2020;33:159-168.

38. Lambert LA, Perri H, Meehan T. Evolution of duplications in the transferrin family of proteins. *Comp Biochem Physiol. Part B: Biochem Mol Biol.* 2005;140:11-25.
39. Donker AE, van der Staaij H. The critical roles of iron during the journey from fetus to adolescent: Developmental aspects of iron homeostasis. *Blood Rev.* 2021;50:100866.
40. Griffin IJ. The Effects of Different Forms of Lactoferrin on Iron Absorption. *J Nutr.* 2020 Dec 10;150(12):3053-3054. doi: 10.1093/jn/nxaa314.
41. June D, Konstantin AT, Lumbanradja LA, Aryani A, Hengky A. Lactoferrin as treatment for iron-deficiency anemia in children: a systematic review. *Turk J Pediatr.* 2023;65(4):543-554. doi: 10.24953/turkjpel.2022.670.
42. Steere AN, Byrne SL, Chasteen ND, Mason AB. Kinetics of iron release from transferrin bound to the transferrin receptor at endosomal pH. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Mar;1820(3):326-33.
43. Vogt A-CS, Arsiwala T, Mohsen M, Vogel M, Manolova V, Bachmann MF. On Iron Metabolism and Its Regulation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(9):4591. <https://doi.org/10.3390/ijms22094591>.
44. Guo Q, Qian C, Wang X, Qian ZM. Transferrin receptors. *Exp Mol Med.* 2025 Apr;57(4):724-732. doi: 10.1038/s12276-025-01436-x.

Отримано/Received 29.08.2025

Рецензовано/Revised 03.10.2025

Прийнято до друку/Accepted 17.10.2025

Information about authors

Igor Z. Gladchuk, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: igor.gladchuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2926-4125>
 Alla G. Volyanska, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: volyanska@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4572-3141>
 Anastasia S. Lunko, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: anastasiyalunko7@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-8440-5796>
 Tetiana A. Lunko, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: t.a.lunko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2391-8722>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Gladchuk I.Z. — research concept, text editing, article approval for publication; Volyanska A.G. — text editing, article approval for publication; Lunko A.S. — material collection, analysis and interpretation of the results; Lunko T.A. — research concept, interpretation of the results, writing the text.

I.Z. Gladchuk, A.G. Volyanska, A.S. Lunko, T.A. Lunko
 Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The effectiveness of iron deficiency nutritional correction in patients with genital endometriosis accompanied by mild anemia

Abstract. Background. Women with endometriosis are at higher risk of developing iron deficiency than those without endometriosis. The results of many studies indicate that iron deficiency should be considered during the initial diagnosis and subsequent treatment of endometriosis, since menstrual disorders with the simultaneous presence of endometrioid heterotopias are one of the factors for the development of anemia in women. The purpose was to study the effectiveness of nutritional correction of iron deficiency in patients with genital endometriosis accompanied by dysmenorrhea. **Materials and methods.** Endometriosis patients with mild anemia were prescribed nutritional correction of iron deficiency. In the study group ($n = 34$), women received a complex of microencapsulated iron pyrophosphate (14 mg) in liposomal form with folic acid (200 μg), vitamin B₁₂ (2.5 μg) and vitamin C (80 mg), as well as a dietary supplement of lactoferrin at a dose of 250 mg per day for 2 months; in the comparison group ($n = 32$), the above-mentioned combination drug was administered without adding lactoferrin to the diet. The patients were assessed for the following indicators: hemoglobin level, erythrocyte count, ferritin levels, transferrin and total serum iron concentration before

treatment and after 2 months. **Results.** Nutritional correction of iron deficiency in patients with endometriosis accompanied by mild anemia with the use of a complex of iron pyrophosphate and vitamins is not only effective, but also safe, because no side effects of diet therapy were recorded. Adding the dietary supplement lactoferrin to the iron-vitamin preparation improves restoration of the iron metabolism level and normalizes its key indicators: hemoglobin, ferritin and serum iron, and leads to a more significant increase in transferrin. It is also important that the mean corpuscular hemoglobin concentration in the study group reached normal, while in the comparison group, it only approached normal values. **Conclusions.** Lactoferrin in combination with an iron-vitamin complex can provide the most favorable conditions for the absorption of the required amount of iron against the background of a decrease in the inflammation and normalization of the microbiota. Due to its affinity for transferrin, lactoferrin participates in the full restoration of the proper level of iron metabolism, which is consistent with the data of other studies in recent years. **Keywords:** endometriosis; dysmenorrhea; iron deficiency anemia; iron pyrophosphate; lactoferrin; ferritin; transferrin

D.M. Ivashchenko¹, M.I. Kravtsiv¹, K.Y. Parkhomenko², M.O. Dudchenko¹, M.P. Shevchuk¹,
O.H. Krasnov¹, T.V. Horodova-Andrieieva¹

¹Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

²National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

Retrograde intrarenal surgery as an alternative to percutaneous interventions in the management of large stones in the ureteropelvic segment of the kidneys in patients with renal colic

Abstract. Background. Treatment of large kidney stones remains a highly debated issue in modern urology because such stones often cause potentially life-threatening conditions, while management protocols vary due to the emergence of new treatment methods. This study purpose to analyze the clinical potential of intrarenal surgery as a method of lithotripsy for large kidney stones, assess the frequency of complications, evaluate its impact on postoperative outcomes and recovery, and to determine its role in modern urological practice. **Materials and methods.** The study was conducted in two groups of patients (a total of 76 cases) who underwent surgery for large stones of the renal ureteropelvic segment that caused acute renal colic. Intraoperative and postoperative parameters were assessed such as procedure duration, complications rates, kidney function, and the presence or absence of residual stones. **Results.** Surgeons spent more time performing retrograde intrarenal surgery (112 ± 24 min vs. 87 ± 18 min, $p < 0.001$). The smaller diameter of instruments reduced visibility, thereby extending the procedure time. However, this did not increase intraoperative complications or adverse events and postoperative recovery. Moreover, the rate of complications such as bleeding and hyperthermic reactions was significantly lower with flexible ureteroscopy ($p < 0.05$). Despite the longer duration of the procedure, we did not observe any deterioration in postoperative kidney function. Hospitalization periods were significantly shorter (1.6 ± 0.4 days vs. 4.5 ± 0.9 days, $p < 0.001$). We did not observe any cases of "stone street" that required conservative treatment or monitoring. After two weeks, the group that underwent intrarenal interventions showed fewer residual stones compared to the percutaneous group, confirming the effectiveness of the studied method. **Conclusions.** Retrograde intrarenal surgery provides a proven and effective alternative to percutaneous approaches for managing large stones of the renal ureteropelvic segment. This method ensures a shorter, safer postoperative recovery and achieves favorable clinical outcome.

Keywords: retrograde intrarenal surgery; urolithiasis; renal colic; lithotripsy

Introduction

Kidney stones have always been a major problem that led to serious complications of the urinary system, such as urinary tract obstruction, urological sepsis, and renal failure [1]. Also, urinary tract stones are not a one-time condition, but tend to recur frequently, leading to frequent disability with increased risks of normal life [2, 3]. The reason for patients to be admitted to inpatient departments is an urgent condition — renal colic, which occurs suddenly, in its pathophysio-

logical mechanism is based on a violation of the outflow of urine from the renal pelvis due to the appearance of an obstacle (stone) in the ureter or in the area of the transition of the renal pelvis into the urethra [4]. Clinically, it manifests itself as very severe pain and requires an immediate actions to reduce the chance of adverse events. Emergency treatment consists of eliminating the cause of renal colic — obstruction of the urinary tract [5]. This can be done by restoring the passage of urine. For this, drainage of the renal pelvis can be

used in the options of stenting or percutaneous nephrostomy placement, there is also an option of extracorporeal crushing, which should lead to the destruction of the stone and normalization of urine outflow [6].

All these methods have long been used in urgent urology and their positive and negative sides have been sufficiently studied. The next stage of patient management after the acute condition is much more important — litho-eradication. At the moment, there are several methods of crushing stones (shock-wave lithotripsy, contact lithotripsy in the options of rigid endoscopy, flexible endoscopy and percutaneous interventions) [7]. These methods differ in duration, complexity, complications and final results. If the methods of dealing with small kidney stones (1–2 cm) have already been widely studied [8], then the management of large stones (more than 2 cm) is still controversial and is currently being actively discussed in international scientific publications. The main competing methods at present, according to the analysis of the literature of the last 5 years, are mini-percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) and a fairly young method that is rapidly gaining popularity — retrograde intrarenal surgery with use of a flexible ureteronephroscopes [9].

Percutaneous interventions historically appeared earlier; more statistical data have been obtained on them, which show their high effectiveness against large kidney stones, but among the negative aspects are the presence of complications such as bleeding (blood transfusion may be required), the development of a urinary tract infection, and the presence of residual stones [10, 11]. Also, in our opinion, the negative of this method is the procedure under intraoperative X-ray, which requires protection of the operating team, a special operating room [12]. The second method of retrograde intrarenal surgery (RIRS) is performed without violating the integrity of the skin, it is performed inside the urinary tract. The authors highlight the advantages as fewer complications, better opportunities to search for stones in any calyx of the kidney [13]. The disadvantages include a longer operation time due to the smaller diameter of the instruments, poor visibility, possible intrarenal hyperthermia, the need for staged interventions to achieve a “stone-free” state [14]. Comparison of these two methods, determining their effectiveness in large calculi, that is currently of greatest interest in endourology [15].

The purpose of the study was to determine the role of retrograde intrarenal surgery (RIRS) as an alternative method to traditional percutaneous interventions (PCNL) in the management of large calculi of the ureteropelvic segment of the kidneys in the treatment of patients with renal colic. The task was to assess complications, both intraoperative and postoperative, the technical component of the procedures, the course of the postoperative period and patient monitoring, the possibility and safety of achieving a “stone-free” state.

Materials and methods

We performed a retrospective cohort study in the period 2023–2025 with the participation of 76 patients who had an urgent condition — renal colic, caused by a large stone (minimum size 2.1 cm) of the ureteropelvic segment of the kidney, the presence of symptoms of hydronephrosis of the af-

fected side upon admission. The study did not include patients with stones smaller than 2.1 cm and more than 3.5 cm in maximum dimension, pregnant women, patients with critical decompensation of neurological, cardiopulmonary diseases at the time of admission, ketoacidosis conditions, urosepsis conditions, and constant anticoagulant therapy due to heart diseases.

All patients were urgently hospitalized in the ME “City Clinical Hospital 2”, Poltava, Ukraine. Upon admission, all patients underwent an ultrasound examination and, in the presence of hydronephrosis, a non-contrast CT scan of the abdominal cavity was performed to determine the nature of the kidney block. CT obtained data on the number of stones, their size, and density. The study analyzed only cases of single large stones.

All admitted patients underwent endopyelovesical stent placement to eliminate acute urinary tract occlusion. Stenting was performed under local anesthesia with lidocaine gel in women and under short-term sedation in men. The position of the stent was monitored by ultrasound. Open-ended Rush stents with a diameter of 6 or 5 Fr were used. The stent was placed over a nitinol guidewire with a rigid ureteroscope. The stenting procedure provided the elimination of acute renal block and a clinical effect in eliminating pain syndrome, the possibility of conducting antibacterial therapy, and preparing the patient for litho-eradication surgery (PCNL or RIRS). Antibacterial therapy continued on average for 8.00 ± 1.23 days, until positive dynamics of urinary leukocytosis and the absence of hyperthermia were achieved. The next surgical intervention was performed on average 15 ± 2 days later, urine culture for postoperative antibiotic prophylaxis was necessarily performed before it.

Patients were divided into 2 groups: 38 in each. Group I — patients who were treated with percutaneous intervention, group II — patients who underwent intrarenal surgery with a flexible ureteroscope. Patients were approximately equally distributed by gender and age. Group I included 18 men (47.37 %), 20 women (52.63 %). Group II — 16 men (42.11 %), 22 women (57.89 %). The average age was 54.0 ± 8.6 years. Before hospitalization, the patients' baseline parameters were assessed: the average duration of the attack of renal colic before hospitalization was 4.5 ± 1.2 days in group I, and 4.8 ± 1.4 days in group II. Hyperthermic reaction in the form of subfebrile temperature ($37.1\text{--}37.9^\circ\text{C}$) was observed in group I in 25 patients (65.79 %), and in group II in 26 (68.42 %). Febrile temperature values ($\geq 38^\circ\text{C}$), in group I — 7 (18.42 %), in group II — 4 (10.53 %). High temperature values often coincided with the presence of concomitant diabetes in patients. The creatinine level at the time of admission in group I was $94.0 \pm 17.6 \mu\text{mol/l}$, in group II — $91.0 \pm 21.4 \mu\text{mol/l}$ and statistically depended more on age and the presence of concomitant diseases than on the antiquity of the onset of a colic attack or on a hyperthermic reaction.

Regarding the technical features of the operations: percutaneous nephrolithotripsy was performed under spinal anesthesia combined with intravenous sedation in the prone position with the side raised on the side of the intervention. A 5 Fr catheter was first inserted into the kidney, through which a contrast agent was injected to determine

the shape of the renal pelvis, its anomalies, and to select the cup through which access would be performed. Under ultrasound, a kidney puncture was performed (preferably in the lower cup, in case of anatomical features — through the most accessible one). Then, under X-ray control (C-arch), tubes (16.5–17.5 Fr) and a 12 Fr mini-nephroscope (Richard Wolf GmbH, Germany) were inserted into the kidney. We used a Holmium Laser (Potent), with a maximum power of 160 W, laser fiber, 500 μ m using a fragmentation and dusting settings. Frequency 10 Hz, power 2.0–2.5 J. After the lithotripsy procedure, a 16 Fr nephrostomy tube was inserted, which was left for 2–4 days. A Foley catheter was inserted into the bladder until the next day.

RIRS interventions we performed under spinal anesthesia. Other authors have shown performing these interventions under general anesthesia, but our opinion is that spinal anesthesia is safer in view of any concomitant pathology, is more easily tolerated by the patient, does not require special postoperative supervision, and the analgesic effect provides the possibility of carrying out the procedure for up to 2.5–3 hours, which is more than enough for such interventions. Instead of a pre-installed stent, a flexible ureteral access sheath (F-UAS) was installed, with a size of 10–12 or 11–13 Fr. In our opinion, this type of UAS helps to better deal with the outflow of fluid from the site of stone fragmentation, provides better visibility, and reduces local hyperthermia in the kidney when using laser lithotripsy. Many authors install UAS under X-ray control, but our experience shows that this is not necessary. We did not use X-rays to control the position of the ureteral access sheath, avoiding radiation exposure and the need to protect personnel. We approximately determining the depth of installation in advance based on the results of CT, and controlling the position of the F-UAS intraoperatively. Disposable flexible ureteroscopes (HugeMed HU30), with a diameter of 9 Fr, were used for fragmentation. Due to the smaller diameter of the instrument, a 200 μ m laser fiber using a fragmentation settings was used. The frequency and power were set the same as for PCNL (10 Hz, 2.0–2.5 J). Fragment removal was performed using a 1.9 Fr, 120 cm basket. After the procedure, a 6 Fr stent was inserted into the kidney, which was removed under local anesthesia with lidocaine gel after 14 days. A Foley catheter was inserted into the bladder until the next day. Water irrigation during both surgical interventions was performed by a passive method, the saline solution was raised to a level of 60–80 cm above the person's body. This provided sufficient visibility, the pump was not needed.

Visualization during surgery was assessed on a 3-point scale: 1 — clear visualization, 2 — moderate, 3 — poor. The criterion was the clear visibility of the stone in the presence of blood and sand particles, and the speed of their removal by the washing system.

In the postoperative period, all patients received prophylactic antibiotic therapy according to sensitivity with oral antibacterial drugs, prophylaxis of venous thromboembolism with enoxaparin in doses that depended on the presence of concomitant diseases. Early activation after 3 hours for the group with RIRS was mandatory, patients with PCNL were activated on the next day.

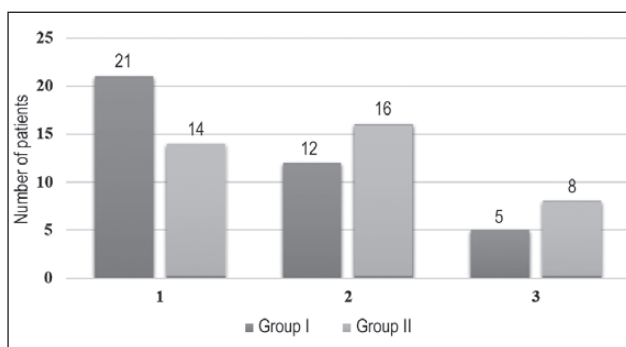


Figure 1. Visualization scale during the operation:
1 — clear visibility; 2 — moderate visibility; 3 — poor visibility

The following parameters were measured and compared: duration of surgical intervention, pain syndrome (visual analog pain scale (VAS)), complications after surgery (presence of fever, “stone-street” in the ureter, residual stones in 2 weeks, creatinine level on days 1, 7, total duration of hospital stay).

Within 2 weeks, we performed a control CT scan on the patients to determine residual fragments and their size. If they were present, all patients were offered surgical intervention in the form of RIRS only to select these fragments.

Statistical data processing was performed using the Statsoft Statistica 10 for Windows package, and Microsoft Excel. For quantitative indicators, the mean and standard deviation were calculated for normal distribution and/or median (Me) and interquartile range (IQR) for non-normal distribution. When comparing mean indicators, the Student t-test was used, and for non-normally distributed indicators, the Mann-Whitney test was used. Data by categories were compared between groups using the Pearson test. If the result in the obtained values was $p < 0.05$, then the parameters were considered statistically significant.

Ethical considerations. Before beginning the study, the necessary ethical approval was obtained from the Commission on Ethics and Bioethics of PSMU. Written informed consent was obtained from each patient. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Results

Evaluating the conducted study, we obtained the following data.

The results of the examination of patients before surgery, including stone size, its density, initial pain scale, creatinine level, level of hyperthermia, and the presence of concomitant diabetes mellitus, are presented in Table 1 for clarity.

The total duration of the surgical intervention in the group I was 87 ± 18 min, in the group II — 112 ± 24 min ($p < 0.001$). At the same time, the total laser operating time in the group I was 26.8 ± 7.4 min, and in the group II — 34.6 ± 5.9 min ($p < 0.001$).

Regarding the visualization during the operation, the following data were obtained, shown in Fig. 1.

Analyzing this, we saw that when performing retrograde surgery, the surgical intervention itself takes statistically longer, due to the smaller diameter of the fiber, the smaller diameter of access to the kidney, the need to remove smaller

fragments of stones. When performing PCNL, we save time during the operation on washing out the cloudy fluid from the kidney due to better washing, and we also don't have to worry about renal hyperthermia. When performing RIRS, time is lost on ensuring visualization.

Pain syndrome according to VAS after surgery on the next day was statistically lower in the group II (1.2 ± 0.4) mostly due to stent syndrome, while in the group I (2.7 ± 0.6), which in our opinion is due to the presence of nephrostomy drainage, the presence of a skin cut ($p < 0.05$).

Regarding intraoperative complications, in both groups it was intraoperative bleeding, which interfered with visualization. It occurred statistically less frequently in the group II: group I — in 11 patients (28.95 %), group II — in 6 patients (15.79 %), $p < 0.05$.

In the group with PCNL, it occurred due to puncture of the renal parenchyma and injury to the renal epithelium by the tube. In the RIRS group, it occurred due to injury to the mucous renal epithelium by the access sheath during the patient's respiratory movements. In all cases, this did not lead to stopping the operation or the need to change the treatment tactics.

Postoperative complications were statistically lower in patients in the group II, which is shown in Table 2.

As we can see, due to the smaller surgical trauma in the RIRS group, we have a statistically smaller number of infectious complications, fewer adverse events in the form of bleeding. Regarding the level of creatinine, as an indicator of kidney damage, its increase was not statistically significant, but still it was more noticeable in the group I.

The “stone street”, visible on ultrasound examination, was noted only in the 1-st experimental group in 3 patients (7.89 %). In the group II, such a condition was not visualized. The “stone street” did not lead to the need of repeated surgery, but required conservative litho-eradictive therapy. As for residual stones (3–5 mm), their presence was detected on control CT after 2 weeks: in the PCNL group — 7 patients (18.42 %), in the RIRS group — 4 patients (10.53 %), which gave us a stone free rate after the first intervention in the group I — 81.58 %, in the group II — (89.47 %).

Discussion

Studies on large kidney stones and their treatment with the advent of new surgical methods still can't provide a single conclusion and standards of treatment [16, 17]. This is due to the rather high efficiency of each method in the presence of an experienced specialist.

Analyzing the literature on the technical conduct of surgical interventions, we note that most urologists perform operations under general anesthesia [18]. In our opinion, it is recommended to perform the intervention under spinal anesthesia, as this provides less impact on organ function and early activation of patients. No patient was noted to have undesirable effects or an insufficient level of analgesia. Also, most authors perform the intervention both for PCNL and for RIRS using a C-arch, which has a need of radiation protection [19]. And if in the case of PCNL this is recommended and convenient for clearer navigation, then in RIRS we have never encountered the position of any access sheaths, guide-wires, etc. by the X-ray control.

Table 1. Initial parameters of patients

Name of characteristic	Group I (PCNL)	Group II (RIRS)
Days before admission to hospital	4.5 ± 1.2	4.8 ± 1.4
Hyperthermia: — normal; — subfebrile; — febrile	6 (15.79 %) 25 (65.79 %) 7 (18.42 %)	8 (21.05 %) 26 (68.42 %) 4 (10.53 %)
Creatinine	$94.0 \pm 17.6 \mu\text{mol/l}$	$91.0 \pm 21.4 \mu\text{mol/l}$
Comorbid diabetes mellitus (compensated forms)	9 (23.68 %)	12 (15.79 %)
Stone size	2.46 ± 0.21	2.44 ± 0.28
Stone density (Hounsfield units)	1056 ± 136	987 ± 181
Pain syndrome (VAS)	6.4 ± 1.2	6.8 ± 1.6

Table 2. Postoperative parameters of patients

Name of characteristic	Group I (PCNL)	Group II (RIRS)	p
Significant bleeding	2 (5.26 %)	—	0.518
Need for blood transfusion	1 (2.63 %)	—	0.476
Decreased hemoglobin level for the next day	8.6 ± 1.2	2.3 ± 0.8	0.228
Fever for more than 3 days	4 (10.53 %)	1 (2.63 %)	< 0.05
Creatinine level: — day 1; — day 7	$114.0 \pm 19.8 \mu\text{mol/l}$ $96.0 \pm 16.1 \mu\text{mol/l}$	$96.0 \pm 15.2 \mu\text{mol/l}$ $92.0 \pm 11.5 \mu\text{mol/l}$	0.155 0.124
Hospitalization term	4.5 ± 0.9	1.6 ± 0.4	< 0.001

Analyzing the duration of operations, we note that the PCNL group in all studies, and according to our data, also has a statistically significant advantage (approximately 20 % of the time). This is certainly due to better visualization, larger diameter of the tubes, easier removal of stone fragments. With RIRS, visualization is achieved much more better using flexible sheaths (F-UAS) that are brought to the site of crushing and provide better washing. We agree with this position of some authors [20] and have been using only them for 2 years.

The total duration in our study was quite different (longer) from some existing studies, for example, by Mariani et al. [21], Hyams et al. [22], Breda et al. [23]. We attribute this to the longer time we spent on the extraction of stone fragments, which we highly recommend for RIRS. The longer intervention time in our cases did not lead to statistically greater intraoperative complications compared to other authors [24], so our opinion is that it is better to use 15–25 % more time and have fewer residual fragments in the postoperative period. Also, not all studies indicate the exact operating time of the laser equipment and it is not completely clear what is included in the total operation time, because preparation, methods of placing of F-UAS, tubes, etc., can affect it.

The postoperative course and its complications did not reveal a significant difference between the already conducted studies [25]. The RIRS group statistically significantly has fewer adverse events, such as life-threatening conditions (bleeding), and a lower chance of developing an infectious process. Influence of both groups of operations on kidney function did not show a statistical difference either in our study, neither in other authors [26], showing that both methods are safe. The terms of hospitalization in all authors have a significant advantage in favor of RIRS.

Regarding the effectiveness of methods for achieving a “stone free state”, the conducted studies note more or less equal indicators of residual stones, but in our RIRS group there is a statistically fewer number of them. We think this is due to the technical performance of the operation, because our clinic tries to search and remove fragments as much as possible, despite the total time of the operation.

In our opinion, further issues for research and discussion are combination of mentioned methods (we already started using RIRS intraoperatively in PCNL interventions in order to achieve the maximum “stone free state” and already have quite positive results which will be published later).

Conclusions

Summing up our research, we can state that although the retrograde surgical technique takes longer than classical percutaneous interventions (112 ± 24 min vs. 87 ± 18 min), it demonstrates a statistically lower rate of intraoperative and postoperative complications especially life-threatening conditions ($p < 0.05$), causes less pain starting from the first postoperative day ($p < 0.05$), and reduces hospital stay duration threefold (1.6 ± 0.4 days vs. 4.5 ± 0.9 days, $p < 0.001$). However, it is important to note that the complications of both methods are well-defined, fairly predictable, and generally do not create significant challenges in their management.

Both techniques do not significantly affect renal function in the postoperative period and can be performed under spinal anesthesia; therefore, they remain safe for patients with comorbidities.

According to our data, the target “stone-free” status using the RIRS method can be achieved in approximately 90 % of cases, which represents a considerable success rate comparable to the percutaneous approach. Moreover, considering the advantages of intraoperative revision, RIRS offers an additional benefit.

Thus, we conclude that retrograde intrarenal surgery for large calculi of the ureteropelvic segment of the kidneys proves its effectiveness and can serve as a safe alternative to traditional urological interventions.

References

1. Zhu M, Wang X, Shi Z, Ding M, Fan D, et al. Comparison between retrograde intrarenal surgery and percutaneous nephrolithotripsy in the management of renal stones: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019 Aug;18(2):1366–1374. doi: 10.3892/etm.2019.7710.
2. Kim CH, Chung DY, Rha KH, Lee JY, Lee SH. Effectiveness of Percutaneous Nephrolithotomy, Retrograde Intrarenal Surgery, and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Treatment of Renal Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Dec 30;57(1):26. doi: 10.3390/medicina57010026.
3. Mozafari J, Khavanin A, Delirrooyfard A, Pirouzi M, Asmarian N. Clinical Efficacy of Intravenous Papaverine plus Ketorolac in the Emergency Treatment of Renal Colic: A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Iran J Med Sci*. 2024 Nov 1;49(11):691–698. doi: 10.30476/ijms.2023.100323.3251.
4. Keskin SK, Danacioglu YO, Turan T, Atis RG, Canakci C, et al. Reasons for early readmission after percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2019 Apr;14(2):271–277. doi: 10.5114/wiitm.2018.77705.
5. Ivashchenko DM, Dudchenko MO, Kravtsiv MI, Prykhidko RA, Shevchuk MP, Shchasnyi DM. The role of various methods of kidney drainage in obstructive pyelonephritis. *World of Medicine and Biology*. 2021;4(78):66–70. doi: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-66-70.
6. Ghazala SG, Saeed Ahmed SM, Mohammed AA. Can mini PCNL achieve the same results as RIRS? The initial single center experience. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Jul 31;68:102632. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102632.
7. Wang F, Hong Y, Yang Z, Ye L. Comparison of retrograde intrarenal surgery and standard percutaneous nephrolithotomy for management of stones at ureteropelvic junction with high-grade hydronephrosis. *Sci Rep*. 2021 Jul 7;11(1):14050. doi: 10.1038/s41598-021-93551-8.
8. Yang G, Qiu X. AB199. Investigation of flexible ureteroscope and percutaneous nephrolithotomy in treatment of renal calculi (1–2 cm) on the effects of inflammatory reaction. *Transl Androl Urol*. 2016 Apr;5(Suppl 1):AB199. doi: 10.21037/tau.2016.s199.
9. Ur Rehman O, Imran M, Rafaqat M, Haider FUR, Rehman A, et al. Outcomes in Lower Pole Kidney Stone Management Using Mini-Percutaneous Nephrolithotomy Compared With Retrograde Intra Renal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Cureus*. 2023 Feb 23;15(2):e35343. doi: 10.7759/cureus.35343.
10. Mishra A, Mittal J, Tripathi S, Paul S. Factors predicting infective complications following percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery according to systemic inflammatory re-

sponse syndrome and quick sequential organ failure assessment: A prospective study. *Urol Ann.* 2023 Jul-Sep;15(3):295-303. doi: 10.4103/ua.ua_150_22.

11. Shaprynskyi V, Nazarchuk O, Faustova M, Mitiuk B, Dmytriiev O, et al. Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases: multicenter trials. *Lekarskyi Obzor.* 2020;69(7–8):257–260.

12. Soderberg L, Ergun O, Ding M, Parker R, Borofsky MS, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for treatment of renal stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Nov 13;11(11):CD013445. doi: 10.1002/14651858.CD013445.pub2.

13. Kartal I, Çakıcı MÇ, Selmi V, Sarı S, Özdemir H, Ersoy H. Retrograde intrarenal surgery and percutaneous nephrolithotomy for the treatment of stones in horseshoe kidney; what are the advantages and disadvantages compared to each other? *Cent European J Urol.* 2019;72(2):156–162. doi: 10.5173/cej.2019.1906.

14. Wu J, Shen J. The safety and efficacy of mini-percutaneous nephrolithotomy vs. retrograde intrarenal surgery for treatment of renal lithiasis in pelvic ectopic kidney: an exploratory pilot study. *Transl Androl Urol.* 2021 Apr;10(4):1734–1742. doi: 10.21037/tau-21-77.

15. Danilovic A, Torricelli FCM, Marchini GS, Batagello C, Vicentini FC, et al. Does previous standard percutaneous nephrolithotomy impair retrograde intrarenal surgery outcomes? *Int Braz J Urol.* 2021 Nov-Dec;47(6):1198–1206. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0253.

16. De Lorenzis E, Zanetti SP, Boeri L, Montanari E. Is There Still a Place for Percutaneous Nephrolithotomy in Current Times? *J Clin Med.* 2022 Aug 31;11(17):5157. doi: 10.3390/jcm11175157.

17. Tonyali S, Haberal HB, Esperto F, Hamid Z, Tzelvels L, et al. The Prime Time for Flexible Ureteroscopy for Large Renal Stones Is Coming: Is Percutaneous Nephrolithotomy No Longer Needed? *Urol Res Pract.* 2023 Sep;49(5):280–284. doi: 10.5152/tud.2023.23142.

18. Zilberman DE, Erlich T, Kleinmann N, Sabler IM, Neheman A, Verhovsky G. Changing Trends in Surgical Management of Nephrolithiasis among Young Adults: A 15-Year Population-

Based Study. *J Pers Med.* 2022 Aug 21;12(8):1345. doi: 10.3390/jpm12081345.

19. Prabhakar M. Retrograde ureteroscopic intrarenal surgery for large (1.6–3.5 cm) upper ureteric/renal calculus. *Indian J Urol.* 2010 Jan-Mar;26(1):46–9. doi: 10.4103/0970-1591.60443.

20. Wu C, Yin C, Chen J, Mei Q, Sun Y, et al. Retrospective analysis of flexible ureteroscopic lithotripsy using end-fire, flexible negative-pressure ureteral access sheath for the management of 2–3-cm kidney stones. *J Int Med Res.* 2025 Oct;53(10):3000605251381472. doi: 10.1177/03000605251381472.

21. Mariani AJ. Combined electrohydraulic and holmium:YAG laser ureteroscopic nephrolithotripsy for 20 to 40 mm renal calculi. *J Urol.* 2004;172:170–4. doi: 10.1097/01.ju.0000128653.82526.18.

22. Hyams ES, Munver R, Bird VG, Uberoi J, Shah O. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multiinstitutional experience. *J Endourol.* 2010;24:1583–8. doi: 10.1089/end.2009.0629.

23. Breda A, Ogunyemi O, Leppert JT, Schulam PG. Flexible reteroscopy and laser lithotripsy for multiple unilateral intrarenal stones. *Eur Urol.* 2009;55:1190–6. doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.019.

24. Joshi R. Complications and Success Rate of Percutaneous Nephrolithotomy in Renal Stone: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2019 Nov-Dec;57(220):444–448. doi: 10.31729/jnma.4723.

25. Prem K, Pankaj K, Saxena J, Janoria S. Venous Air Embolism: A Rare but Possible Complication During Retrograde Intrarenal Surgery — A Case Report and Review of Literature. *J Endourol Case Rep.* 2020 Mar 11;6(1):19–21. doi: 10.1089/cren.2019.0075.

26. Di Grazia E, D'Arrigo L, Saita A, Giordano G, Russo G, Morgia G, La Rosa P. Subcapsular Kidney Urinoma After Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol Case Rep.* 2017 Apr 1;3(1):52–56. doi: 10.1089/cren.2017.0011.

Received 02.09.2025

Revised 09.10.2025

Accepted 13.10.2025

Information about authors

D.M. Ivashchenko, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: d.ivashchenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7344-4129>
M.I. Kravtsiv, PhD, Head of the Department of Surgery, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: m.kravtsiv@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9602-4714>
K.Y. Parkhomenko, MD, PhD, Professor of the Department of Surgery, Normal and Topographic Anatomy, Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: pku70@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0004-2417>
M.O. Dudchenko, MD, PhD, Professor of the Department of Surgery, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: m.dudchenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6897-0383>
M.P. Shevchuk, Assistant of the Department of Surgery 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: m.shevchuk@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8115-7645>
O.H. Krasnov, PhD, Assistant of the Department of Surgery 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.krasnov@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8704-1686>
T.V. Horodova-Andriieva, Assistant of the Department of Surgery 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: t.horodova-andriieva@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4093-5607>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the Department of Surgery 1 of the Poltava State Medical University. All patients signed informed consent to participate in this study. The authors did not receive financial support from any companies or drug manufacturers.

Authors' contribution. Ivashchenko D.M. — collection and processing of materials, writing the text; Kravtsiv M.I. — collection and processing of materials; Parkhomenko K.Y. — critical review, final approval of the article; Dudchenko M.O. — concept and design of the study; Shevchuk M.P. — writing the text of the article; Krasnov O.H. — writing the text of the article, statistical analysis; Horodova-Andriieva T.V. — processing of materials, statistical analysis.

Івашченко Д.М.¹, Кравців М.І.¹, Пархоменко К.Ю.², Дудченко М.О.¹, Шевчук М.П.¹, Краснов О.Г.¹, Городова-Андрєєва Т.В.¹

¹Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

²Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

Ретроградна інтрауретеральна хірургія як альтернатива перкутанним втручанням у менеджменті великих конкрементів мисково-сечовідного сегмента нирки в пацієнтів із нирковою колікою

Резюме. *Актуальність.* Лікування конкрементів нирок, особливо великих, залишається дуже дискусійним питанням, адже вони часто призводять до загрозливих станів, а протоколи менеджменту є варіабельними через появу нових методів

терапії. **Мета:** проаналізувати можливості використання інтрауретеральної хірургії як методу літотрипсії великих конкрементів нирок, визначити частоту ускладнень, вплив на післяопераційний перебіг та оцінити її роль в урологічній

практиці. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено у 2 групах пацієнтів (загалом 76 осіб), прооперованих з приводу великих конкрементів мисково-сечовідного сегмента нирки, які викликали ургентний стан — ниркову коліку. Оцінювали інтраопераційні та післяопераційні параметри (тривалість, ускладнення, вплив на функцію нирок, наявність чи відсутність резидуальних конкрементів). **Результати.** Тривалість ретроградної хірургії виявилася вищою (112 ± 24 хв проти 87 ± 18 хв, $p < 0,001$). При виконанні операцій хірурги стикаються з гіршою видимістю через менший діаметр інструментів, що і зумовлює триваліший час, але це не впливає на інтраопераційні ускладнення та післяопераційний перебіг хвороби. Більш того, при використанні гнучкої уретроскопії ускладнень у вигляді кровотеч, гіпертермічних реакцій було статистично менше ($p < 0,05$). Попри триваліший час про-

цедури, не виявлено негативного впливу на післяопераційну функцію нирок. Статистично вірогідно зменшувались строки госпіталізації ($1,6 \pm 0,4$ доби проти $4,5 \pm 0,9$ доби), $p < 0,001$. Не зафіксовано ускладнень у вигляді «кам'яної доріжки», яка б потребувала консервативного лікування й нагляду. Після 2 тижнів кількість резидуальних конкрементів виявилася меншою в групі інтрауретеральних втручань, ніж перкутанних, що довело ефективність досліджуваного методу. **Висновки.** Ретроградна інтрауретеральна хірургія як метод менеджменту великих конкрементів мисково-сечовідного сегмента нирки є доведеною альтернативою перкутанним втручанням, що забезпечує короткий і безпечний післяопераційний період та повноту клінічного результату.

Ключові слова: ретроградна інтрауретеральна хірургія; сечокам'яна хвороба; ниркова коліка; літотрипсія

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.7.2025.1967>

Усенко О.Ю., Сидюк А.В., Сидюк О.Є., Клімас А.С., Чечіль С.І., Дикань А.А.
ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»,
м. Київ, Україна

Клінічний випадок: мініінвазивна езофагектомія за McKeown у пацієнтки зі сколіозом III ступеня

Резюме. Рак стравоходу — онкологічне захворювання, яке характеризується високою летальністю та часто пізньою діагностикою. Основними гістологічними формами є плоскоклітинний рак та аденокарцинома. Клінічно хворі можуть скаржитися на прогресуючу дисфагію, втрату маси тіла, біль за грудниною або в спині, хриплість голосу. Діагностика включає ендоскопію з біопсією, КТ, ПЕТ-КТ для оцінки стадії пухлини. Лікування залежить від стадії: комбінована терапія (хіміотерапія, променева терапія + хірургія) є стандартом при локалізованому раку. Хірургічне втручання — езофагектомія — залишається основним методом лікування, особливо у пацієнтів без віддалених метастазів. Мініінвазивна езофагектомія за McKeown — це комбінований хірургічний підхід до видалення стравоходу при злоякісному новоутворенні, що поєднує лапароскопічний етап із торакоскопічним доступом, а також цервікальний етап. Переваги включають зменшення післяопераційного болю, менш тривале перебування в стаціонарі, швидше відновлення та зниження частоти ускладнень. Але наявність тяжких супутніх патологій, як-от сколіоз III ступеня, значно ускладнює оперативне втручання та потребує ретельного анестезіологічного та хірургічного планування. За умов мультидисциплінарного підходу — з урахуванням анестезіологічного забезпечення, адаптації етапів операції до анатомічних змін та продуманого післяопераційного ведення — можливо досягти позитивного результату навіть у складних клінічних ситуаціях.

Ключові слова: злоякісне новоутворення стравоходу; мініінвазивна езофагектомія за McKeown; кут Кобба; сколіоз III ступеня; однолегенева вентиляція

Вступ

Злоякісне новоутворення стравоходу є однією із найбільш частих пухлин, що виникає з клітин стінки стравоходу. Воно характеризується неконтрольованим ростом атипичних клітин, які утворюють пухлину. Пухлина стравоходу є серйозним захворюванням, яке часто діагностується на пізніх стадіях, що ускладнює його лікування. Існує ціла група злоякісних пухлин, серед яких переважають плоскоклітинна карцинома та аденокарцинома [2, 3, 22].

За статистикою, виживаність пацієнтів зі злоякісним ураженням стравоходу протягом п'яти років становить менше ніж 25 %.

На ранніх стадіях хвороба перебігає непомітно і виявляється лише при профілактичному обстеженні або при діагностиці з приводу іншого захворювання.

Клінічні особливості перебігу раку стравоходу пов'язані з анатомічною здатністю органу до розтягування. Пацієнт починає відчувати дисфагію, лише коли діаметр просвіту стравоходу скорочується менше ніж 14 мм. Спочатку утруднюється ковтання густої їжі, потім — напіврідкої, а зрештою — рідини та слини. Іноді може виникати біль у грудній клітці з іррадіацією в спину. Таке неухильне прогресування дисфагії вказує на прогресування злоякісного новоутворення. На жаль, пацієнти звертаються до лікаря лише за значного поширення пухлини. Вважають, що в середньому тривалість анамнезу хвороби (від перших проявів до звернення за медичною допомогою) становить від 2 до 4 міс. [2, 3, 23].

Лікування злоякісного новоутворення стравоходу залежить від стадії захворювання, розміру пухлини, її

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоanij»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Сидюк Олена Євгенівна, доктор медичних наук, завідувач відділу анестезіології та інтенсивної терапії, ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», вул. Академіка Шалімова, 30, м. Київ, 03126, Україна; e-mail: siduk.elena@gmail.com; тел.: +380 (50) 973-49-23

For correspondence: Olena Sydiuk, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Scientific Center of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov of NAMSU, Akademika Shalimova st., 30, Kyiv, 03126, Ukraine; e-mail: siduk.elena@gmail.com; phone: +380 (50) 973-49-23

Full list of authors information is available at the end of the article.

локалізації та загального стану пацієнта. Операція є основним методом лікування раку стравоходу на ранніх стадіях. Залежно від локалізації пухлини можуть застосовуватися різні типи операцій.

Мініінвазивна езофагектомія за McKeown все частіше стає хірургічним методом вибору при раку стравоходу. Мета цієї методики — зменшити частоту респіраторних ускладнень, пов'язаних з торакотомією; водночас перевагою малоінвазивних методів є зниження смертності [12, 15]. Однак мініінвазивна езофагектомія все ще не вважається золотим стандартом лікування резекційного раку стравоходу в усьому світі, оскільки є високотехнічною і складною процедурою [5, 8, 11].

Мініінвазивна езофагектомія за McKeown — це сучасний хірургічний підхід до лікування раку стравоходу, який поєднує мініінвазивну техніку на торакальному та абдомінальному етапах з відкритим шийним доступом [1, 6, 7, 11]. Цей метод має на меті зменшення травматичності втручання при збереженні радикальності онкологічної резекції.

Етапи та складові техніки McKeown [14, 15]

Це трьохетапна езофагектомія, що включає:

1. Торакоскопічний етап (у положенні на животі):

- 1) виконується спочатку;
- 2) мобілізація грудного відділу стравоходу з лімфодисекцією;
- 3) виділення стравоходу до рівня шийного відділу.

2. Абдомінальний етап (пацієнта переводять у положення на спині):

- 1) мобілізація шлунка, формування шлункового трансплантата;
- 2) лімфодисекція в зоні черевного стовбура.

3. Цервікальний етап:

- 1) лівобічний шийний розріз;
- 2) витягують шлунковий трансплантат у шийну рану;
- 3) формується цервікальний езофагогастральний анастомоз.

Переваги: менша інтраопераційна крововтрата, зниження післяопераційної болючості, швидше відновлення пацієнта, зменшення частоти ускладнень з боку рани, оптимальний контроль онкологічного процесу при збереженні якості життя [1, 6].

Важливим аспектом є анестезіологічне забезпечення при хірургічних втручаннях на стравоході.

Обов'язковою умовою анестезіологічної підтримки є ретельне спостереження за станом пацієнта за допомогою сучасної апаратури з монітуванням можливих показників дихальної, серцево-судинної, центральної нервової, видільних систем, температури тіла та своєчасна корекція відхилень, що виникли [17–19, 25].

Інтраопераційно необхідно забезпечити:

- судинний доступ для інфузії в операційній;
- прохідність дихальних шляхів;
- інвазивний контроль АТ;
- контроль крововтрати;
- ретельний моніторинг рідинного балансу [21];
- оптимальну температуру тіла хворого, запобігаючи гіпо- або гіпертермії;
- фізіологічну укладку пацієнта на операційному столі;

- профілактику тромбозу глибоких вен;
- захист очей пацієнта;
- оптимальний тиск в манжетах інтубаційної трубки.

Анестезіологічне забезпечення при оперативних втручаннях на стравоході потребує безперервної та ретельної уваги, монітування життєдіяльності організму пацієнта та постійного контролю лікарем-анестезіологом.

При хірургічних торакоскопічних втручаннях на стравоході необхідна однолегенева вентиляція легень. Для проведення цієї маніпуляції необхідна роздільна інтубація головних бронхів за допомогою двопросвітних трубок [4, 8]. Найчастіше використовують ендобронхіальну лівосторонню двопросвітну трубку. Роздільна інтубація головних бронхів з використанням двопросвітних трубок забезпечує надійну ізоляцію однієї легені від іншої, дозволяє повністю вимкнути легеню на боці оперативного втручання, а також швидко переходити від однолегеневої до дволегеневої вентиляції [4, 9]. Контроль позиції лівобічної двопросвітної трубки здійснюється за допомогою фіброоптичної бронхоскопії — золотий стандарт [10, 24]. Правильність положення визначається безпосередньо після інтубації, а також після кожного повороту хворого, оскільки можлива дислокація інтубаційної трубки [4, 24]. При однолегеневій вентиляції рекомендується використовувати дихальний об'єм 4–5 мл/кг ідеальної маси тіла з РЕЕР 5 мм рт.ст. [4, 20].

У цьому клінічному випадку у пацієнтки було виявлено новоутворення нижньої третини стравоходу та проведено мініінвазивну езофагектомію за McKeown.

Матеріали та методи

У торакоабдомінальне відділення ННЦХТ була госпіталізована хвора М., 64 р., зі скаргами на печію та періодичний пекучий біль в епігастральній ділянці. Після проведення додаткових лабораторних та інструментальних досліджень, консультації суміжних спеціалістів було встановлено діагноз.

Основний: Са нижньої третини стравоходу cT2N0M0, st. II, клін. група 2.

Супутній: метаплазія слизової оболонки стравоходу (стравохід Баррета), грижа стравохідного отвору діафрагми; ІХС: а/с кардіосклероз, фіброз стулок МК, АК, аортосклероз, симптоматична АГ, СН І, ФК ІІ.

Після проведення міждисциплінарного онкологічного консиліуму було прийнято рішення про оперативне втручання: мініінвазивну езофагектомію за McKeown.

Результати

Анестезіологічне забезпечення пацієнтки мало певні особливості. У хворої виражений сколіоз грудної клітки, що ускладнює процес інтубації, вентиляції й тактику оперативного втручання. Для передопераційного аналізу використовувалася програма з елементами штучного інтелекту (AI-модуль), яка дозволила автоматично розрахувати кут Кобба (33°) на основі КТ-даних. Це забезпечило об'єктивну кількісну оцінку ступеня сколіозу, що, у свою чергу, сприяло точному

передбаченню вентиляційних ризиків і вибору відповідної анестезіологічної тактики, та стало об'єктивним критерієм ризику.

На КТ (фронтальна проєкція, рис. 1) виявлено викривлення у грудному відділі хребта вправо (правосторонній сколіоз). Приблизний кут становить 33°, що відповідає III ступеню сколіозу (табл. 1).

Таблиця 1. Класифікація сколіозу

Ступінь	Кут Кобба, градуси
I	0–10
II	11–25
III	26–50
IV	> 50

За отриманими даними ми можемо дійти певних висновків, що у пацієнтки наявна обмежена рухливість грудної клітки.

У пацієнтки завідомо можлива ускладнена інтубація, що пов'язано зі зміщенням анатомічних структур, знижена життєва ємність легень (до 60–70 % від норми). Це важливо враховувати при плануванні анестезіологічного доступу та моніторингу.

Вказаний тип оперативного втручання потребує від анестезіологічної служби проведення однолегеневої вентиляції для забезпечення хірургічного доступу

операційній бригаді. Для цього необхідно провести індивідуальний підбір лівобічної двопросвітної трубки Робертшоу.

Підбір такої трубки відбувається за формулою:

$$Y = 0,121 \times X_1 + 7,22 \times X_2 + 1,27 \times X_3 + 7,1,$$

де Y — прогнозоване значення розміру трубки, X_1 — зріст пацієнта (см), X_2 — діаметр лівого головного бронха пацієнта (см), X_3 — для жінок дорівнює 0 і для чоловіків дорівнює 1.

$$Y = 0,121 \times 156 + 7,22 \times 1,24 + 1,27 \times 0 + 7,1 = 34,92.$$

При значеннях $Y < 36$ номер трубки — 35.

При значеннях $36 < Y < 38$ номер трубки — 37.

При значеннях $38 < Y < 40$ номер трубки — 39.

При значеннях $Y > 40$ номер трубки — 41.

Нашій пацієнтці необхідна лівобічна двопросвітна трубка Робертшоу № 35.

Також розраховується глибина встановлення ендобронхіальної трубки за формулою: $12,5 + 0,1 \times \text{зріст}$. Згідно з розрахунками вона становить 28 см.

Отже, в операційній хворій проводилася премедикація: антибактеріальна профілактика (цефалоспоринони 1-го покоління 2 г на початку операції внутрішньовенно), блокатори протонної помпи 40 мг внутрішньовенно, дексаметазон 4 мг внутрішньовенно, нестероїдний протизапальний препарат — диклофенак 75 мг внутрішньовенно.

Проводилася преоксигенація 3–5 хвилин дихання 100% O_2 .

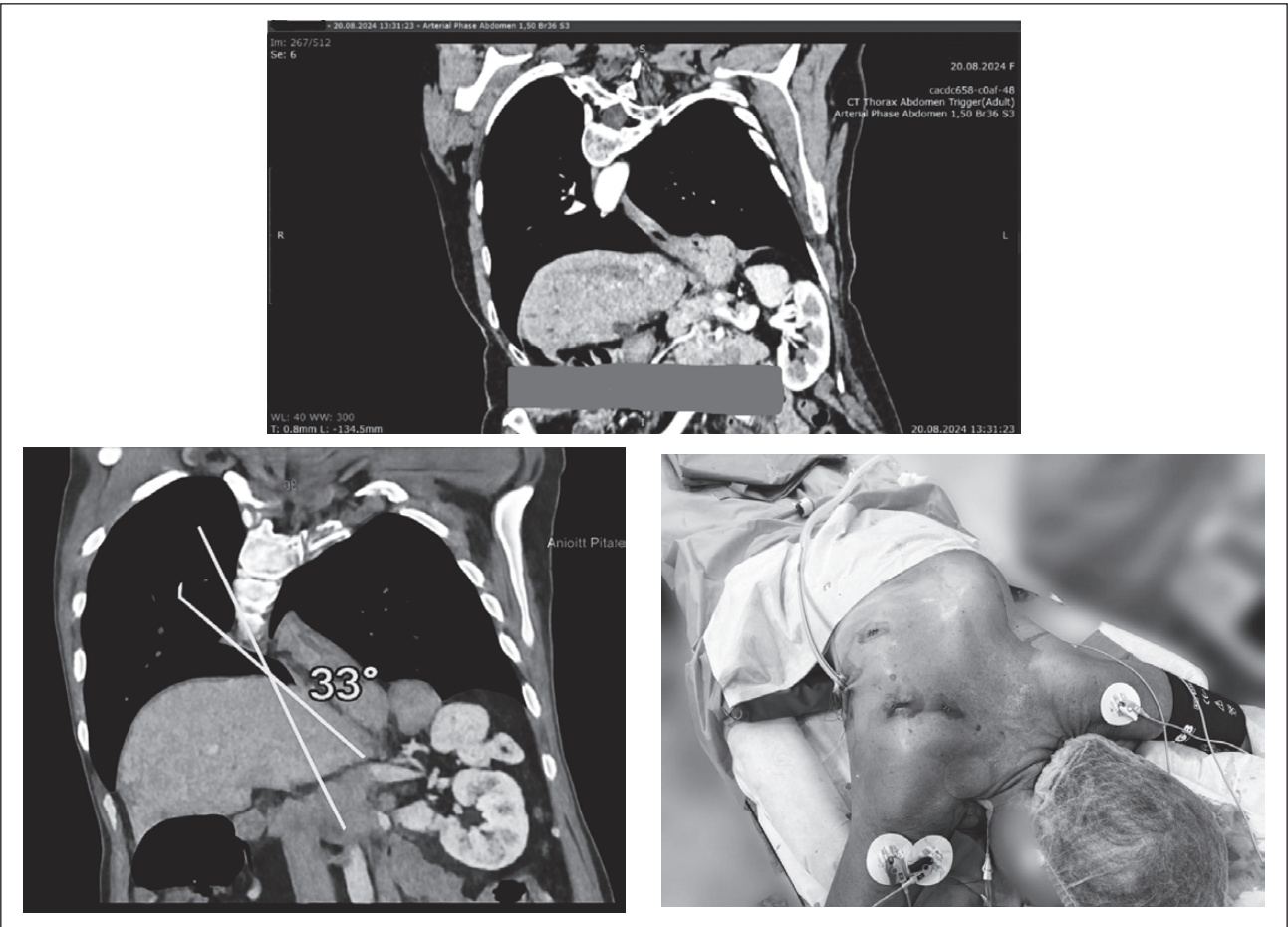


Рисунок 1. КТ пацієнтки М.

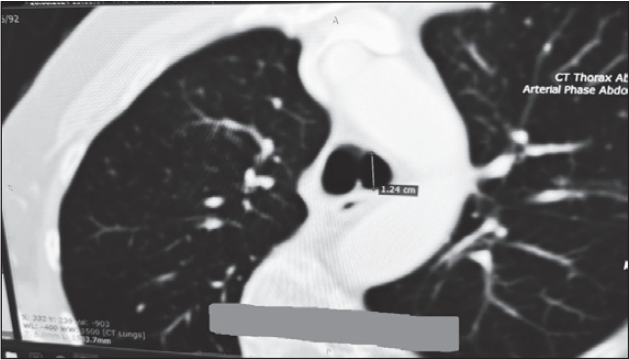


Рисунок 2. Діаметр лівого головного бронха — 1,24 см

Індукція в анестезію:

1. Пропофол 200 мг внутрішньовенно (4 мг/кг).
2. Фентаніл 100 мкг внутрішньовенно (1,9 мкг/кг).
3. Рокуроній 40 мг внутрішньовенно (0,7 мг/кг).

Виконання прямої послідовної ларингоскопії та інтубація трахеї лівобічною двопросвітною трубкою Робертшоу № 35, з 1-ї спроби, 28 см at lip., тривалість інтубації 33 секунди. Підключення до дихального контуру апарату. Проводиться роздування трахеальної манжети. Правильне розташування інтубаційної трубки підтверджується виконанням фіброоптичної бронхоскопії.

Штучна вентиляція легень проводилася у режимі PRVC: Vt — 350 мл (6–8 мл/кг ідеальної маси тіла), MV — 6,4 л/хв, PEEP — 5 см H₂O, f — 16.

Налагоджено інвазивне вимірювання АТ, катетеризовано a. radialis. Виконано черезшкірну катетеризацію

внутрішньої яремної вени 3-ходовим центральним венозним катетером.

Під час бронхоскопії проводилося роздування бронхіальної манжети ручним манометром до тиску не більше 25 см H₂O, щоб запобігти перероздуванню, що може призвести до травми головного бронха. При змінах положення пацієнта необхідно бронхоскопічно перевіряти знаходження бронхіальної манжети, щоб запобігти її дислокації.

При однолегеневій вентиляції використовувався дихальний об'єм, що становить 4–5 мл/кг ідеальної маси тіла (260 мл), PEEP 5 см H₂O. Інфузійна терапія проводилася за рестриктивним типом — 3–5 мл/кг/год.

Застосовувався інгаляційний анестетик севофлюран. МАК — 0,8; потік інгаляційного анестетика — 1,9–1,5 об.%

Під контролем TOF-монітора вводилося 10–20 мг рокуронію болюсом, а також проводилося BIS-моніторування: числовий показник становив 45–50.

У пері- та післяопераційний періоди через одноразову інфузійну помпу в/в застосовувався лідокаїн 1% у дозі 0,5 мг/кг/год та болюсне введення у дозі 1 мг/кг перед оперативним втручанням, а також введення розчину кетаміну 5% у дозі 0,5 мг/кг/год шляхом постійної інфузії протягом оперативного втручання. Під час однолегеневої вентиляції та оперативного втручання проводився постійний контроль КОС та газів крові, щоб запобігти гіпо- та гіпервентиляції, корекція електролітних зрушень (рис. 3).

Після укладки пацієнтки в положення на животі та обробки операційного поля в плевральну порожнину справа введено 4 троакари (рис. 4). При ревізії в плев-

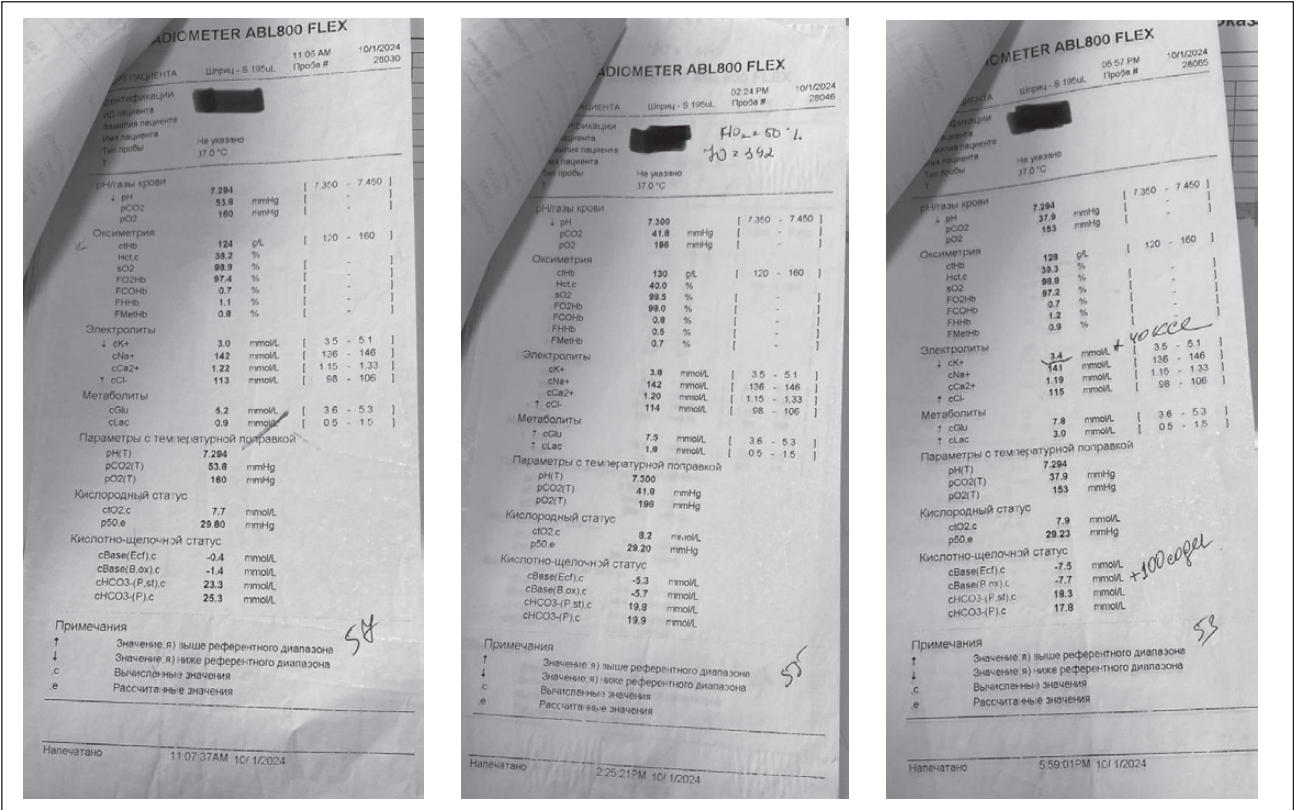


Рисунок 3. КОС та електролітні зрушення під час оперативного втручання



Рисунок 4. Етап операції

ральній порожнині наявна деформація хребта та ребер, іншої видимої патології не виявлено. Після розсічення нижньої легеневої зв'язки було розсічено медіастинальну плевру, виконано мобілізацію грудного відділу стравоходу з лімфодисекцією. Непарну вену кліповано та пересічено. Гемостаз. У плевральну порожнину справа встановлено дренаж, рани пошарово ушиті.

Пацієнтку укладено в положення на спині та після обробки операційного поля лапароскопічно мобілізовано шлунок по малій та великій кривизні. Виділена, перев'язана та пересічена ліва шлункова артерія. Вздовж малої кривизни з одночасною резекцією кардії за допомогою лінійних степлерів сформовано шлункову трубку. Сформований шлунковий трансплантат на правих шлункових та шлунково-сальникових судинах життєздатний, пульсація крайових судин збережена.

Виконана цервікотомія зліва. Виділений та мобілізований стравохід на шії. Через цервікотомний отвір стравохід з частиною кардії та шлунковим трансплантатом виведено в рану, стравохід в межах здорових тканин пересічено, виконана езофагектомія. Сформовано інвагінаційний ручний езофагогастроанастомоз на шії. Цей анастомоз без натягу, вільно прохідний, у шлункову трубку проведено зонд. Сформована мікроєюностома для харчування. Встановлено дренаж у ділянку цервікотомії та піддіафрагмально зліва, рани пошарово ушиті.

Після закінчення оперативного втручання в умовах операційної пацієнтку під прямою ларингоскопією за трубнообмінником було переінтубовано однопросвітною ендотрахеальною трубкою розміром 7,0 см і переведено у ВІТ для подальшого пробудження та лікування.

Надалі хвора продовжувала планове лікування, одержувала нутритивну підтримку і на 10-ту добу у задовільному стані виписана для подальшого лікування та нагляду.

Обговорення

Мініінвазивна езофагектомія за McKeown є сучасним і ефективним методом хірургічного лікування раку стравоходу, що дозволяє поєднати радикальність

резекції зі зменшенням хірургічної травматичності. У великому мультицентровому дослідженні було показано, що такі операції асоціюються з меншою частотою післяопераційних ускладнень, коротшою тривалістю госпіталізації та кращим загальним виживанням порівняно з відкритими методами [1, 6].

Водночас наявність деформації грудної клітки, зокрема сколіозу III ступеня, створює додаткові труднощі як на етапі анестезіологічного забезпечення, так і під час хірургічного доступу. Літературні джерела містять лише поодинокі випадки успішного виконання такої операції у пацієнтів зі значним викривленням хребта [4, 7]. Зміна анатомічних орієнтирів, зміщення трахеї, бронхів, серцево-судинних структур та зниження життєвої ємності легень утруднюють як інтубацію, так і вентиляцію [9].

У нашому випадку важливим етапом стало використання формули за допомогою штучного інтелекту для точного розрахунку кута Кобба та прогнозування ризику складної інтубації. Це дало змогу завчасно підібрати оптимальний розмір двопросвітної ендобронхіальної трубки та правильно оцінити глибину її введення [4, 10]. Таким чином, попереднє планування дозволило уникнути затримки при забезпеченні дихальних шляхів та зменшити ризик гіпоксії на етапі однолегеневої вентиляції. Хоча ключову роль у передопераційному плануванні відіграла комп'ютерна томографія, саме використання інструментів з елементами штучного інтелекту забезпечило об'єктивний, автоматизований розрахунок кута Кобба. Це дозволило швидко оцінити ступінь деформації та адаптувати як анестезіологічну, так і хірургічну тактику [17].

Однолегенева вентиляція при вираженому сколіозі становить окрему проблему, оскільки деформація ребер і хребта порушує симетричність легеневого об'єму. Для підтримання адекватної оксигенації ми застосували рестриктивний вентиляційний режим з дихальним об'ємом 4–5 мл/кг, PEEP 5 см H₂O, високою фракцією кисню (FiO₂ до 1,0) та постійним контролем сатурації й даних капнографії. Ці підходи відповідають сучасним рекомендаціям при мініінвазивній езофагектомії за McKeown [11, 12].

Позиціонування пацієнтки з вираженим сколіозом також потребувало індивідуального підходу. Асиметрія грудної клітки ускладнювала укладку, тому були

застосовані спеціалізовані підтримувальні валики та фіксатори для уникнення компресії судин та нервів. У літературі зазначено, що неправильне позиціонування у таких пацієнтів може призвести до нейропатій, пролежнів та гемодинамічної нестабільності [12].

Інтраопераційне моніторування включало інвазивний контроль артеріального тиску, центральний венозний тиск, КОС та газів крові, температуру та діурез. У післяопераційному періоді пріоритетом були профілактика респіраторних ускладнень, мультимодальне знеболювання та рання активізація. Використання інфузії лідокаїну та кетаміну забезпечило адекватний контроль болю при мінімальній потребі в опіоїдах, що особливо важливо для пацієнтів з порушеною дихальною механікою [13, 17]. Низькі дози кетаміну мають опіїдозберігаючий ефект у пацієнтів у пері- та післяопераційному періоді. Тому дози фентанілу у нашому клінічному випадку були мінімальними [25].

Таким чином, наведений клінічний випадок демонструє, що навіть за наявності складних супутніх анатомічних змін, як-от сколіоз III ступеня, за умов мультидисциплінарного підходу, сучасного передопераційного планування, індивідуального підбору вентиляційної тактики та модифікації оперативної техніки можливо успішно виконати мініінвазивну езофагектомію за McKeown з мінімальними ризиками для пацієнта.

Висновки

Наведений клінічний випадок демонструє практичну можливість виконання мініінвазивної езофагектомії навіть у пацієнтів з вираженими анатомічними особливостями, зокрема при сколіозі III ступеня. Підвищена складність операції в таких умовах потребує індивідуалізованого підходу до кожного етапу: від анестезіологічного забезпечення до формування хірургічного доступу.

Анатомічні деформації грудної клітки можуть ускладнювати інтубацію, вентиляцію та позиціонування пацієнта, тому передопераційне планування з використанням сучасних інструментів, зокрема штучного інтелекту, є ключовим. Комплексне мультимодальне знеболювання, рестриктивна інфузійна терапія та індивідуальні параметри ШВЛ сприяють стабільному інтраопераційному перебігу та знижують ризики післяопераційних ускладнень. Використання низьких доз кетаміну та лідокаїну дозволяє суттєво знизити застосування фентанілу в пері- та післяопераційному періоді.

Хоча цей клінічний випадок не демонструє нових технічних рішень чи унікальних анестезіологічних стратегій, він переконливо підтверджує, що наявність сколіозу III ступеня та інших виражених анатомічних деформацій не є протипоказанням до проведення мініінвазивної езофагектомії.

За умови належного мультидисциплінарного підходу, індивідуалізованого передопераційного планування та урахування особливостей дихального забезпечення подібна супутня патологія не впливає критично на перебіг або безпеку оперативного втручання. Клінічний перебіг

у нашої пацієнтки підтверджує можливість успішного застосування стандартного протоколу езофагектомії за McKeown навіть у складних анатомічних умовах.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Усенко О.Ю. — остаточне затвердження статті; Сидюк А.В. — проведення оперативного втручання, лікування пацієнта, рецензування статті; Сидюк О.Є. — анестезіологічне забезпечення, лікування пацієнта, рецензування статті; Клімас А.С. — лікування пацієнта та аналіз літературних джерел; Чечіль С.І. — аналіз даних, написання статті; Дикань А.А. — пошук літературних джерел.

Список літератури

1. Shemmeri E., Wee J.O. Minimally Invasive Modified McKeown Esophagectomy. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2023.12.020>.
2. Usenko O., Sydiuk A., Klimas A., Sydiuk O. Postoperative anastomotic complications in patients with malignant tumors of the esophagus and esophageal gastric junction cancer. *Світ медицини та біології*. 2019. № 2(68). P. 135-141.
3. Usenko O., Sidiuk A., Klimas A., Sydiuk O., Savenko G., Teslia O. Lung metastasis after pneumonectomy: Is there a place for surgery? *Clinical Case Reports*. 2021. V. 9. P. e04954. doi: 10.1002/ccr3.4954.
4. Sydiuk A., Sydiuk O. New formula for selection of an appropriate left-sided double-lumen tube size in thoracic anaesthesiology. *Perioperative Care and Operating Room Management*. 2021. Vol. 25. doi: 10.1016/j.pcorm.2021.100219.
5. Savenko G.Yu., Sydiuk O.Ye. I. Lewis minimally invasive esophagectomy. *Zaporozhye Medical Journal*. 2022. Vol. 24(3). P. 317-321. doi: 10.14739/2310-1210.2022.3.251586.
6. Zhou J. et al. McKeown esophagectomy: robot-assisted versus conventional minimally invasive technique — systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1093/dote/doac011>.
7. van Workum F. et al. Totally minimally invasive esophagectomy versus hybrid minimally invasive esophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus*. 2020. Vol. 33, no. 8. URL: <https://doi.org/10.1093/dote/doaa021>.
8. Usenko O.Y. et al. Perioperative management of a patient with myasthenia gravis: a case report, treatment of myasthenic crisis and literature review. *Emergency Medicine*. 2025. Vol. 21, no. 2. P. 189-198. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.2.2025.1854>.
9. Minimally invasive esophagectomy. *The Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1510/mmcts.2021.020>.
10. Usenko O.Y. et al. Bronchoscopy in intensive care: to whom, when, why? (literature review). *Emergency Medicine*. 2025. Vol. 21, no. 3. P. 328-341. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.3.2025.1876>.
11. Bonavina L. et al. Hybrid and total minimally invasive esophagectomy: how I do it. *Journal of Thoracic Disease*. 2017. Vol. 9, S8. P. 761-S772. URL: <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.55>.
12. Asti E. et al. Minimally invasive esophagectomy for Barrett's adenocarcinoma. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2018. Vol. 3. P. 77. URL: <https://doi.org/10.21037/tgh.2018.09.16>.

13. Levy R.M. et al. *Laparoscopic and Thoracoscopic Esophagectomy*. *Advances in Surgery*. 2010. Vol. 44, no. 1. P. 101-116. URL: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2010.05.002>.
14. Yu F. et al. *Comparison of McKeown Minimally Invasive Esophagectomy vs sweet esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma: A retrospective study*. *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 12. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1009315>.
15. Shanmugasundaram R. et al. *Minimally invasive McKeown's vs open oesophagectomy for cancer: A meta-analysis*. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019. Vol. 45, no. 6. P. 941-949. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.11.017>.
16. Makkad B. et al. *Practice Advisory for Preoperative and Intraoperative Pain Management of Thoracic Surgical Patients: Part 1. Anesthesia & Analgesia*. 2023. Publish Ahead of Print. URL: <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000006441>.
17. Shelley B., Licker M., Slinger P. *Thoracic anaesthetic research: 90 years of sustained progress*. *British Journal of Anaesthesia*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.10.034>.
18. Shoni M., Rodriguez G. *Intraoperative Anesthetic Management of the Thoracic Patient*. *Thoracic Surgery Clinics*. 2020. Vol. 30, no. 3. P. 279-291. URL: <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.04.011>.
19. Phelps J.R., Lizi H., Murphy B.A. *Anesthesia for Global General Thoracic Surgery*. *Thoracic Surgery Clinics*. 2022. Vol. 32, no. 3. P. 307-315. URL: <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2022.04.001>.
20. Uhlig C. et al. *Intraoperative mechanical ventilation practice in thoracic surgery patients and its association with postoperative pulmonary complications: results of a multicenter prospective observational study*. *BMC Anesthesiology*. 2020. Vol. 20, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01098-4>.
21. Şentürk M., Bingül E.S., Turhan Ö. *Should fluid management in thoracic surgery be goal directed? Current Opinion in Anaesthesiology*. 2021. Vol. 35, no. 1. P. 89-95. URL: <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000001083>.
22. Huang F.-L., Yu S.-J. *Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment*. *Asian Journal of Surgery*. 2018. Vol. 41, no. 3. P. 210-215. URL: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.10.005>.
23. Uhlenhopp D.J. et al. *Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors*. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 13, no. 6. P. 1010-1021. URL: <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>.
24. Kitisin N. et al. *Effect of Low-Dose Ketamine Infusion in the Intensive Care Unit on Postoperative Opioid Consumption and Traumatic Memories After Hospital Discharge: A Randomized Controlled Trial*. *Anesthesia & Analgesia*. 2025. URL: <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000007419>.
25. Usenko O.Y. et al. *Can the level of lactate and D-dimer isoforms predict acute mesenteric ischemia? Pros and cons: a literature review*. *Emergency Medicine*. 2025. Vol. 21, no. 4. P. 420-428. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.4.2025.1891>.

Отримано/Received 06.09.2025

Рецензовано/Revised 17.09.2025

Прийнято до друку/Accepted 26.09.2025

Information about authors

Olexander Usenko, Academician of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery, General Director of the National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O.O. Shalimov of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: usenko@shalimov.org; <https://orcid.org/0000-0001-8074-1666>

Andrii Sydiuk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Thoracic-Abdominal Surgery, Deputy Director for Oncology of National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O.O. Shalimov of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: siduk1978@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7325-7104>

Olena Sydiuk, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O.O. Shalimov of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: siduk.elena@gmail.com; phone: +380 (50) 973-49-23; <https://orcid.org/0000-0001-8522-7121>

Andrii Klimas, PhD in Medicine, Surgeon, Senior Research Fellow, Department of Thoracic-Abdominal Surgery, National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O.O. Shalimov of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: klimas.andrew@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5677-0424>

Serhii Chechil, Anesthesiologist, Junior Research Fellow, Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O.O. Shalimov of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: chchil1999@ukr.net; phone: +380 (96) 428-29-12; <https://orcid.org/0009-0004-8084-4349>

Anna Dykan, Anesthesiologist Resident, Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O.O. Shalimov of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: annetkasv88@gmail.com; phone: +380 (98) 721-05-76; <https://orcid.org/0009-0005-3877-4137>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. O.Yu. Usenko — final approval of the article; A.V. Sydiuk — surgical intervention, patient treatment, review of the article; O.Ye. Sydiuk — anesthetic support, patient treatment, review of the article; A.S. Klimas — patient treatment and analysis of literary sources; S.I. Chechil — data analysis, writing the article; A.A. Dykan — search for literary sources.

O.Yu. Usenko, A.V. Sydiuk, O.Ye. Sydiuk, A.S. Klimas, S.I. Chechil, A.A. Dykan

National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O.O. Shalimov of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Case report: minimally invasive McKeown esophagectomy in a patient with grade III scoliosis

Abstract. Esophageal cancer is an oncological disease characterized by high mortality and often late diagnosis. The main histological forms are squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Clinically, patients may complain of progressive dysphagia, weight loss, pain behind the sternum or in the back, and hoarseness. Diagnosis includes endoscopy with biopsy, computed tomography, and positron emission tomography-computed tomography to assess the stage of the tumor. Treatment depends on the stage: combination therapy (chemotherapy, radiation therapy + surgery) is the standard for localized cancer. Surgical intervention — esophagectomy — remains the main treatment, especially in patients without distant metastases. Minimally invasive McKeown esophagectomy is a combined surgical approach to removing the esophagus in malignant neoplasms,

combining a laparoscopic stage with thoracoscopic approach, as well as a cervical stage. Advantages include reduced postoperative pain, shorter hospital stay, faster recovery, and reduced complication rates. However, the presence of severe concomitant pathologies, such as grade III scoliosis, significantly complicates surgical intervention and requires careful anesthetic and surgical planning. Nevertheless, with a multidisciplinary approach, taking into account anesthetic support, adaptation of surgical stages to anatomical changes, and thoughtful postoperative management, it is possible to achieve a positive outcome even in complex clinical situations.

Keywords: esophageal malignancy; minimally invasive McKeown esophagectomy; Cobb angle; scoliosis grade III; one-lung ventilation

Хорошун Е.М.^{1,2}, Бодня К.І.¹, Негодуйко В.В.^{1,2}, Кириченко І.І.^{1,2}, Кондратюк В.В.^{1,2},
Кравченко В.В.²

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

Клінічний випадок тяжкого перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу з гострою нирковою недостатністю у військовослужбовця

Резюме. *Актуальність.* Мета роботи — описати клінічний випадок сальмонельозного гастроентериту з нирковою недостатністю, викликаного *Salmonella enteritidis*, та проаналізувати літературні дані щодо цієї патології. *Матеріали та методи.* Дослідження проводилося у відділенні інфекційних захворювань Військово-медичного клінічного центру (ВМКЦ) Північного регіону. У статті описано клінічний випадок і проаналізовано літературу, що стосується цієї патології, на прикладі пацієнта, який перебував на стаціонарному лікуванні у ВМКЦ Північного регіону. Хворому було проведено загальноклінічний огляд, біохімічні аналізи крові, бактеріологічне дослідження калу, а також лабораторні та інструментальні дослідження. *Результати.* На основі скарг, анамнезу, огляду та додаткових методів обстеження (біохімічні аналізи крові, клінічний аналіз сечі, бактеріологічний посів калу) встановлено діагноз: сальмонельоз (при госпіталізації з калу бактеріологічно виділено *Salmonella enteritidis*), гастроентеритний варіант, середньотяжкий перебіг, ускладнений гострим ураженням нирок. *Висновки.* Актуальність захворювання серед військовослужбовців визначається умовами служби під час бойових дій (польовими умовами), періодичною відсутністю доступу до чистої питної води, неможливістю підтримувати температурний режим для зберігання продуктів харчування у польових умовах, а також недостатньою особистою гігієною. Етіологія сальмонельозу та патогенез його ускладнень вивчені достатньо; ураження нирок при сальмонельозі переважно зумовлене електролітними порушеннями й тяжким зневодненням. Основним діагностичним методом, що дозволяє підтвердити етіологію захворювання, є поєднання клінічних і анамнестичних даних, епідеміологічних параметрів та результатів лабораторних досліджень (передусім бактеріологічного посіву калу).

Ключові слова: сальмонельоз; ниркова недостатність; *Salmonella enteritidis*

Вступ

Сальмонельоз — гостре зооантропонозне інфекційне захворювання, викликається різними серотипами бактерій роду *Salmonella*, характеризується переважним ураженням шлунково-кишкового тракту, найчастіше у вигляді гастроінтестинальної, рідше генералізованої форми [1, 5].

Механізм зараження: фекально-оральний.

Шляхи зараження: аліментарний, водний і контактно-побутовий.

Джерела інфекції: свійські, дикі тварини, птахи, риба, молюски (зараження при забрудненні водойм стічними водами), людина (хворий або носій) [1, 4, 5].

Епідеміологія. У 2015–2017 роках було виявлено, що середній показник захворюваності на сальмонельоз за цей період у Харківському регіоні становив 43,12 на 100 тисяч населення. При аналізі етіологічної структури збудників сальмонельозу було встановлено, що перші рангові місця посідали *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. infantis*, їх частка в середньому за вказаний вище про-

міжок часу становила 68,2; 15,7; 11,5 % відповідно [2, 7, 8].

Клінічна картина характеризується гострим початком з бурхливим розвитком гострого гастроентериту (гастроентероколіту) з високою гарячкою та вираженими проявами інтоксикації, також наявні наступні симптоми: блювання — повторне; випорожнення — калові, рясні, рідкі, часто зеленуватого кольору; коліт — відсутній або слабкі ознаки дистального; ознаки зневоднення — при багаторазовому блюванні та профузній діарейі; спазматичний біль — «сальмонельозний трикутник» [1, 5, 8, 9].

Ланки патогенезу:

1. Початкова стадія: сальмонели, потрапляючи у травний тракт, вступають у контакт зі слизовою оболонкою тонкого кишечника, де вони починають активно розмножуватися. Частина бактерій гине у шлунку під дією шлункового соку, інші руйнуються у нижніх відділах кишечника. При цьому вивільняється ендотоксин, який викликає місцеві (біль у животі, нудота, блювання) та загальні (підвищення температури, інтоксикація) симптоми [1, 8, 9].

2. Стадія розвитку хвороби: збудники потрапляють у лімфатичні шляхи та поширюються по всьому організму, викликаючи бактеріємію, тобто присутність бактерій у крові. Навіть при локальному ураженні травної системи бактеріємія може бути виявлена [9, 10].

3. Стадія генералізації: у тяжких випадках, коли організм не може локалізувати інфекцію, сальмонели розмножуються у внутрішніх органах (печінка, селезінка, нирки), а потім знову потрапляють у кров, що може призвести до септикопоемії або тифоподібної форми захворювання [1, 10, 11].

Діагностика. Діагностика на підставі характерних клініко-епідеміологічних ознак і лабораторних даних. Використовують бактеріологічні методи (середовища Левіна, Ендо тощо), лабораторні методи (клінічний аналіз крові, копроцитограма, біохімічні аналізи крові на функцію нирок і печінки) [1, 3].

Основні етапи лікування:

1. Регідрація: відновлення балансу втраченої рідини й електролітів, особливо при діарейі та блюванні. Застосовують оральні регідраційні розчини (наприклад, Регідрон) або внутрішньовенні розчини при тяжкому зневодненні [1].

2. Дієта: № 4. Зазвичай рекомендується для зменшення навантаження на травну систему. Обмежують молочні продукти, свіжі овочі, жирну їжу. Рекомендують варені каші, термічно оброблені овочі та фрукти, нежирні сорти м'яса і риби, кисломолочні продукти [1, 3].

3. Ентеросорбенти: засоби, що зв'язують та виводять токсини з організму (наприклад, Смекта, Атоксіл) [1].

4. Антибіотики: призначаються при тяжких формах сальмонельозу, особливо у дітей до року, літніх людей і пацієнтів з імунodefіцитом. Залежно від форми і тяжкості можуть бути призначені цефтріаксон, азитроміцин, ципрофлоксацин тощо [1, 3, 6].

5. Симптоматичне лікування: передбачає жарознижувальні засоби (парацетамол, ібупрофен), спаз-

молітики й інші препарати для полегшення симптомів [1].

6. Пробіотики: для відновлення мікрофлори кишечника призначають пробіотики [1].

7. Відновлення травлення: може знадобитися застосування ферментних препаратів для поліпшення травлення [1].

Мета: описати клінічний випадок сальмонельозного гастроентериту з нирковою недостатністю (викликаного *Salmonella enteritidis*) та провести аналіз літературних даних стосовно цієї патології.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі інфекційного відділення Військово-медичного клінічного центру Північного регіону (далі — ВМКЦ ПнР). У цій статті описано клінічний випадок і проаналізовано літературу, що описує цю патологію на прикладі пацієнта, який перебував на стаціонарному лікуванні у ВМКЦ ПнР. Хворому проведено загальноклінічне обстеження, біохімічне дослідження крові, бактеріологічне обстеження фекалій і лабораторно-інструментальні обстеження.

Аналіз літературних даних охоплює статті за період 2006–2021 років з таких джерел, як MedLine/PubMed, ScienceDirect та репозитарій ХНМУ. Пошукові запити охоплювали різноманітні терміни та їх комбінації, серед них: сальмонельоз, *Salmonella enteritidis*, сальмонельоз з нирковою недостатністю. В аналіз включали огляди літератури, case-based reviews і описи клінічних випадків.

Результати та обговорення

Клінічний випадок: пацієнт Т., 47 років, скарги на слабкість, біль у животі, нудоту, блювання, рідкі випорожнення більше ніж 10 разів. Вважає себе хворим близько доби після вживання недоброякісної їжі, лікувався самостійно — стан не поліпшився, через добу направлений та госпіталізований до інфекційного відділення ВМКЦ ПнР, перед госпіталізацією оглянутий черговим хірургом — гострої хірургічної патології не виявлено.

В анамнезі життя: туберкульоз, вірусні гепатити та хронічні соматичні захворювання заперечує.

Епідеміологічний анамнез обтяжений несенням військової служби в польових умовах та вживанням передодні захворювання недоброякісної їжі (пацієнту тяжко пригадати й уточнити, якої саме).

Під час об'єктивного первинного огляду привертало увагу таке: шкірні покриви блідо-рожеві, язик обкладений білим нальотом, живіт під час пальпації болючий по ходу товстого кишечника та в ділянці пупка; інші фізикальні дані без відхилень від фізіологічної вікової норми.

Проведено інструментальні обстеження:

— проведено ЕКГ — синусова тахікардія з ЧСС 117 на 1 хв, ЕВС нормальна;

— рентгенограма органів грудної клітки: без патології, виявлено посилення та деформацію легеневого рисунка, релаксацію правого купола діафрагми;

— ультразвукове обстеження органів черевної порожнини та сечовидільної системи: сечокам'яна хвороба, конкременти лівої нирки, дифузні зміни паренхіми печінки та підшлункової залози.

Проведені у динаміці клінічні аналізи крові наведено у табл. 1. Відмічається зменшення гематокриту та поліпшення реологічних властивостей крові на тлі проведеної інфузійної й оральної регідраційної терапії.

Проведені у динаміці клінічні аналізи сечі наведено у табл. 2. Відмічається зменшення ознак ушкодження нирок (зменшення кількості білка й еритроцитів) на тлі адекватної інфузійної і антибактеріальної терапії.

Проведені у динаміці біохімічні аналізи крові наведено у табл. 3. Відмічається значне зменшення ознак ушкодження нирок (зменшення рівня сечовини та креатиніну крові) на тлі адекватної інфузійної й антибактеріальної терапії.

Проведено бактеріологічне дослідження калу пацієнта на кишкову групу інфекцій, виявлено у зразку при надходженні *Salmonella enteritidis* та *Kl. pneumoniae*.

На основі скарг, анамнезу, огляду, даних додаткових методів обстеження (біохімічні аналізи крові, клінічний

аналіз сечі, бактеріологічне обстеження калу) визначено **діагноз**: сальмонельоз (при надходженні виділено бактеріологічно з калу *Salmonella enteritidis*), гастроентеритичний варіант, середньотяжкий перебіг, ускладнений гострим нирковим ушкодженням.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з необхідністю продовження пошуку діагностичних і лікувальних можливостей при сальмонельозі, настороженістю лікарів щодо можливих ускладнень цього захворювання й вибором правильної тактики лікування.

Висновки

За результатами дослідження встановлено, що сальмонельоз — інфекційне захворювання з кишкової групи, що характеризується бурхливим розвитком гастроентериту, зневодненням, при цьому має місце загроза генералізації процесу й ураження інших органів і систем ослабленого організму.

Актуальність захворювання серед військовослужбовців обумовлена умовами служби під час ведення бойових дій (польові умови), періодична відсутність доступу до чистої питної води, неможливість дотримання

Таблиця 1. Динаміка показників загального аналізу крові

Етап	Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	Еритроцити, ×10 ¹² /л	Гемоглобін, г/л	Гематокрит	Тромбоцити, ×10 ⁹ /л
Надходження	7,0	4,61	153	0,47	240
Наступної доби	6,4	4,68	154	0,48	240
Через добу	6,7	4,10	129	0,39	209
Через 4 доби	8,4	3,62	114	0,34	184

Таблиця 2. Динаміка показників загального аналізу сечі

Етап	Лейкоцити	Еритроцити	Білок, г/л	Питома вага	Слиз
Надходження	4–7 у полі зору	На все поле зору, свіжі	0,7	1015	Багато
Наступної доби	7–8 у полі зору	На 1/3 поля зору	0,22	1021	Багато
Через добу	2–4 у полі зору	Поодинокі	Немає	1015	Помірно

Таблиця 3. Динаміка біохімічних показників крові

Показник	Надходження	Наступної доби	Через добу	Через 4 доби
АЛТ, од/л	50,0	61,5	53,7	60,5
АСТ, од/л	57,4	75,2	53,3	48,2
Загальний білірубін, мкмоль/л	5,8	4,3	3,7	3,6
α-AMY, од/л	39,7	41,2	62,8	97,3
Сечовина, ммоль/л	16,3	17,5	13,5	7,0
Креатинін, мкмоль/л	577,6	478,4	268,0	162,3
Загальний білок, г/л	101,7	74,6	69,1	63,1
Глюкоза, ммоль/л	7,4	7,0	5,5	5,0
Альбумін, г/л	50,8	—	—	—

температурного режиму для зберігання їжі в польових умовах, недостатня особиста гігієна.

Етіологію сальмонельозу та патогенез його ускладнень вивчено достатньо, ураження нирок при сальмонельозі насамперед обумовлене розвитком електролітних порушень та вираженою дегідратацією.

Головним методом діагностики, що дозволяє підтвердити етіологію захворювання, є комбінація клініко-анамнестичних даних, епідеміологічних даних та результатів лабораторного обстеження (насамперед бактеріологічний посів калу).

Серед пацієнтів слід проводити заходи з просвітницькою метою для запобігання виникненню захворювання, а у випадку захворювання необхідна термінова ізоляція (госпіталізація) хворих і проведення адекватної регідратаційної терапії.

Вчасна і всеосяжна профілактика кишкових інфекцій, їх раннє виявлення й ізоляція інфекційних хворих з госпіталізацією та вчасним початком матимуть позитивний вплив на збереження боєздатності особового складу Збройних сил України та здатні запобігти розвитку загрозливих ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Хорошун Е.М., Бодня К.І. — концепція і дизайн дослідження; Кириченко І.І. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Негодуйко В.В., Кравченко В.В. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті; Кондрачук В.В. — узагальнення результатів дослідження.

Список літератури

1. Бондаренко А.В. Загальна характеристика групи хвороб з фекально-оральним механізмом передачі. Сальмонельози [Електронний ресурс]: слайд-лекція для студентів: [презентація PowerPoint]. 104 слайди. Харків, 2017.
2. Макарова В.І., Поливанна Ю.І., Райлян М.В., Полякова Л.І., Чумаченко Т.О. Сучасні прояви сальмонельозної інфекції в Харківському регіоні України // Інфекційні хвороби сучасності:

етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та приуроченої до 25-річчя Національної академії медичних наук України, 11–12 жовтня 2018 р. Київ, 2018. С. 103–105.

3. MacFadden D.R., Bogoch I.I., Andrews J.R. Advances in diagnosis, treatment, and prevention of invasive *Salmonella* infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016;29(5):453–458. *PubMed*.
4. Kurtz J.R., Goggins J.A., McLachlan J.B. *Salmonella* infection: interplay between the bacteria and host immune system. *Immunol. Lett.* 2017;190:42–50. *PMC — PubMed*.
5. Pui C., Wong W.C., Chai L.C., et al. *Salmonella*: a foodborne pathogen. *Int. Food Res. J.* 2011;18(2).
6. Castanheira S., Garcia-del Portillo F. *Salmonella* populations inside host cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:432. *PMC — PubMed*.
7. Galanis E., Lo Fo Wong D.M., Patrick M.E., Binsztein N., Cieslik A., Chalermchikit T., et al. Web-based surveillance and global *Salmonella* distribution, 2000–2002. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(3):381–388. doi: 10.3201/eid1205.050854. DOI — *PMC — PubMed*.
8. Linam W.M., Gerber M.A. Changing epidemiology and prevention of *Salmonella* infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(8):747–748. doi: 10.1097/INF.0b013e3181376abc. DOI — *PubMed*.
9. Majowicz S.E., Musto J., Scallan E., Angulo F.J., Kirk M., O'Brien S.J., et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):882–889. doi: 10.1086/650733. DOI — *PubMed*.
10. Fateen Ata, Sandy Kamil Kamal Marzouk, Ammara Bint I. Bilal, Adeel Ahmed Khan, Ezzedin Ibrahim, Mohammed Taha Mahmood Almadani. Drug-resistant *Salmonella* Typhi induced kidney injury with rhabdomyolysis: A case report, and literature review. *ID-Cases.* 2021;24:e01103. ISSN 2214–2509. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01103>.
11. Thompson M.L., Bastin, Neville N.R., Parsons R.E., Flannery A.H., Tennant S.J., Johnson C.A. An unusual case of *Salmonella* Enteritidis causing pneumonia, septic shock and multiple organ failure in an immunocompetent patient. *IDCases.* 2016;6:85–89. doi: 10.1016/j.idcr.2016.10.004.

Отримано/Received 02.09.2025

Рецензовано/Revised 13.09.2025

Прийнято до друку/Accepted 22.09.2025

Information about authors

Eduard M. Khoroshun, Hero of Ukraine, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ehoroshun@i.ua; phone: +380 (67) 692-31-20; Associate Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1258-1319>

Kateryna I. Bodnia, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthisiology and Pulmonology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: bodnyamed@gmail.com; phone: +380 (50) 343-73-43, +380 (67) 956-75-78; <https://orcid.org/0000-0002-5413-5969>

Volodymyr V. Nehoduiko, MD, DSc, PhD, Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Clinic of Emergency Medical Care (and Reception and Evacuation), Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>

Ihor I. Kyrychenko, Honored Doctor of Ukraine, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Associate Professor, Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kaf.1med.medkatastrof@knu.edu.ua; Deputy Commander – Lead Therapist, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7623-9339>

Vadym V. Kondratiuk, PhD in Medicine, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Associate Professor, Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthisiology and Pulmonology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: infekcion1979@gmail.com; Head of the Infectious Diseases Department, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0008-6039-3762>

Vladyslav V. Kravchenko, Resident, Infectious Diseases Department, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: gregorysmaison@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-8388-6172>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. E.M. Khoroshun, K.I. Bodnia — research concept and design; I.I. Kirichenko — primary literature search, translation of literary sources, article writing, general editing; V.V. Nehoduiko, V.V. Kravchenko — primary literature search, translation of literary sources, writing of an article; V.V. Kondratiuk — summarization of research results.

E.M. Khoroshun^{1,2}, K.I. Bodnia¹, V.V. Nehoduiko^{1,2}, I.I. Kyrychenko^{1,2}, V.V. Kondratiuk^{1,2}, V.V. Kravchenko²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine

Clinical case of severe gastrointestinal form of salmonellosis with acute renal failure in a military serviceman

Abstract. Background. The purpose is to describe a clinical case of salmonellosis gastroenteritis with renal failure caused by *Salmonella enteritidis* and to analyze the literature data regarding this pathology. **Materials and methods.** The study was conducted at the infectious diseases department of the Military Medical Clinical Center (MMCC) of the Northern Region. This article describes a clinical case and analyzes the literature dealing with this pathology using the example of a patient who underwent inpatient treatment at the MMCC of the Northern Region. The patient underwent a general clinical examination, biochemical blood tests, bacteriological examination of feces, laboratory and instrumental examinations. **Results.** Based on complaints, history, examination, and additional methods (biochemical blood tests, clinical urinalysis, bacteriological examination of feces), the patient is diagnosed with salmonellosis (*Salmonella enteritidis* was isolated bacteriologically

from feces upon admission), gastroenteritis variant, moderate to severe course, complicated by acute kidney injury. **Conclusions.** The relevance of the disease among military personnel is due to the conditions of service during combat operations (field conditions), periodic lack of access to clean drinking water, inability to maintain temperature conditions for storing food in the field, and insufficient personal hygiene. The etiology of salmonellosis and the pathogenesis of its complications have been sufficiently studied; kidney damage in salmonellosis is primarily due to the development of electrolyte disturbances and severe dehydration. The main diagnostic method that allows confirming the etiology of the disease is a combination of clinical and anamnestic data, epidemiological findings, and laboratory examination results (primarily bacteriological stool culture).

Keywords: salmonellosis; renal failure; *Salmonella enteritidis*

УДК 616.37-002-036.11:576.311.347:615.37

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.7.2025.1969>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

Фармакологічна регуляція мітохондріального гомеостазу при гострому панкреатиті: від автофагії до нанотерапії

Резюме. Актуальність. Гострий панкреатит (ГП) є тяжкою абдомінальною патологією з високою частотою ускладнень і летальності. Одним із ключових патогенетичних механізмів цього захворювання визнано мітохондріальну дисфункцію, яка сприяє розвитку апоптозу, некрозу та системної запальної відповіді. Розробка терапевтичних підходів, спрямованих на збереження мітохондріального гомеостазу, набуває особливого значення. **Матеріали та методи.** Проведено систематизований аналіз експериментальних досліджень з баз PubMed, Scopus та Google Scholar, які вивчали вплив фармакологічних та біологічних агентів на мітохондріальну функцію при ГП *in vivo* та *in vitro*. Основна увага приділялась модуляції мітодинаміки, мітофагії, біогенезу, інгібуванню NLRP3-інфламасоми, а також застосуванню стовбурових клітин і нанотерапії. **Результати.** Результати аналізу експериментальних досліджень підтверджують, що відновлення мітохондріального гомеостазу може бути досягнуто шляхом модуляції кількох ключових процесів. Препарати з антиоксидантною активністю (мелатонін, ресвератрол, агомелатин) демонструють здатність знижувати продукування активних форм кисню, пригнічувати апоптоз ацинарних клітин і поліпшувати мембранний потенціал мітохондрій ($\Delta\Psi$). Активація захисної автофагії та мітофагії шляхом застосування рапаміцину, трегалози, уролітину А, спермідину та селену сприяє елімінації дисфункціональних мітохондрій і зменшує запалення. Засоби, що стимулюють AMPK/SIRT1/PGC-1 α -опосередкований біогенез (метформін, AICAR, берберин, пінокембрин, німболід), відновлюють енергетичний баланс, активують антиоксидантні шляхи (Nrf2/HO-1), пригнічують каспази та інфламасому NLRP3. Інгібітори NLRP3 (MCC950, INF-39, полідадин, пеонол) значно зменшують вивільнення прозапальних цитокінів, активацію каспази-1 і піроптоз. Крім того, мезенхімальні стовбурові клітини та їхні екзосоми забезпечують передачу функціональних мітохондрій, інгібують піроптоз та знижують ураження віддалених органів. Нанотерапевтичні платформи (на основі кемпферолу, пентоксифіліну, поліфенолів, нанозимів, наночастинок ітрію, церію, іридію) забезпечують прицільну доставку в зону ушкодження, знижують оксидативний стрес, стимулюють мітофагію, зберігають $\Delta\Psi$ і підвищують синтез аденозинтрифосфату. Комплексне використання таких підходів дозволяє впливати на ключові ланки патогенезу ГП, зменшити тяжкість перебігу захворювання та поліпшити прогностичні показники в експериментальних моделях. **Висновки.** Фармакологічна модуляція мітохондріального гомеостазу відкриває нові можливості для патогенетично обґрунтованого лікування ГП. Мітохондріально-спрямована терапія є перспективним напрямом, що дозволяє зменшити пошкодження ацинарних клітин та обмежити тяжкість системних ускладнень.

Ключові слова: гострий панкреатит; мітохондріальна дисфункція; мітохондріальна таргетна терапія; огляд

Вступ

Гострий панкреатит (ГП) залишається однією з найактуальніших проблем невідкладної абдомінальної патології через високу частоту тяжкого перебігу, ускладнень і летальності [1–3]. Патогенез цього захворювання

є надзвичайно складним і багатоетапним, охоплюючи передусім деструктивні зміни в ацинарних клітинах (АЦК) підшлункової залози (ПЗ), системну запальну відповідь, активацію протеаз, порушення мікроциркуляції та мультиорганну дисфункцію [4–7]. За останнє

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор, Хірургічний центр, Медичний центр Святої Параскеви, вул. Софії Яблонської, 7, м. Львів, 79019, Україна; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; тел.: +380 (50) 989-25-59

For correspondence: Serge M. Chooklin, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Sophia Yablonska st., 7, Lviv, 79019, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +380 (50) 989-25-59

Full list of authors information is available at the end of the article.

десятиліття особливу увагу дослідників привертає роль мітохондріальної дисфункції як центрального патогенетичного ланцюга у формуванні пошкодження АЦК при ГП [8–10]. Зниження мембранного потенціалу мітохондрій ($\Delta\Psi_m$), підвищення продукування активних форм кисню (АФК), вивільнення цитохрому С, порушення синтезу аденозинтрифосфату (АТФ) та відкриття перехідної пори проникності (mPTP) мітохондріальної мембрани відіграють ключову роль у запуску апоптозу та некрозу клітин.

Накопичені експериментальні докази свідчать, що дисфункціональні мітохондрії є не лише пасивним наслідком ушкодження, а й активним тригером запального каскаду [11, 12]. Пошкоджені мітохондрії сприяють генерації надлишкових АФК [13], активації NLRP3-інфламасоми [14], порушенню гомеостазу кальцію [15] та вивільненню мітохондріальної ДНК (мтДНК), яка діє як молекулярний патерн, що асоціюється з ушкодженням (DAMP — damage-associated molecular patterns) [16]. Ці механізми ініціюють активацію прозапальних цитокінів, як-от ІЛ-1 β , ІЛ-18 і ФНП- α , що сприяють прогресуванню місцевого запалення до системного ураження із розвитком синдрому поліорганної дисфункції [17, 18]. Зростання розуміння ролі мітохондрій у патогенезі ГП відкриває перспективи для розробки мітохондріально-спрямованої терапії [19, 20]. Цей підхід спрямований на корекцію порушень мітохондріальної функції, відновлення клітинного гомеостазу та зменшення запальної відповіді, що може значно впливати на перебіг ГП та поліпшення клінічних результатів.

Матеріали та методи

Під час підготовки даного огляду було проведено систематичний аналіз експериментальних досліджень, опублікованих у наукових базах даних PubMed, Scopus та Google Scholar. Основну увагу зосереджено на роботах, присвячених вивченню впливу фармакологічних і біологічно активних агентів на функціональний стан мітохондрій в умовах експериментальних моделей ГП *in vivo* та *in vitro*. До критеріїв включення належали: використання валідованих моделей ГП (індукованих церулеїном, L-аргініном, натрій-таурохолатом тощо); наявність оцінки маркерів мітохондріального ушкодження (зниження $\Delta\Psi_m$, надмірне утворення АФК, вивільнення цитохрому С, активація каспаз); аналіз молекулярних механізмів дії через ключові сигнальні шляхи (AMPK/SIRT1, PINK1/Parkin, Nrf2/HO-1, NF- κ B, NLRP3). Кожне відібране джерело підлягало критичній оцінці з урахуванням таких параметрів: наукова вірогідність експерименту, прозорість методології, відповідність отриманих результатів заявленим цілям дослідження та релевантність до теми мітохондріально-таргетної терапії при ГП.

Модуляція мітодинаміки та автофагії

Одним із ключових напрямів регуляції мітохондріально-залежного апоптозу та некрозу при ГП є застосування антиоксидантів і активаторів сигнального шляху Nrf2/HO-1 (Nuclear factor, erythroid 2 like 2/Heme Oxygenase-1). Зокрема, мелатонін продемонстрував ви-

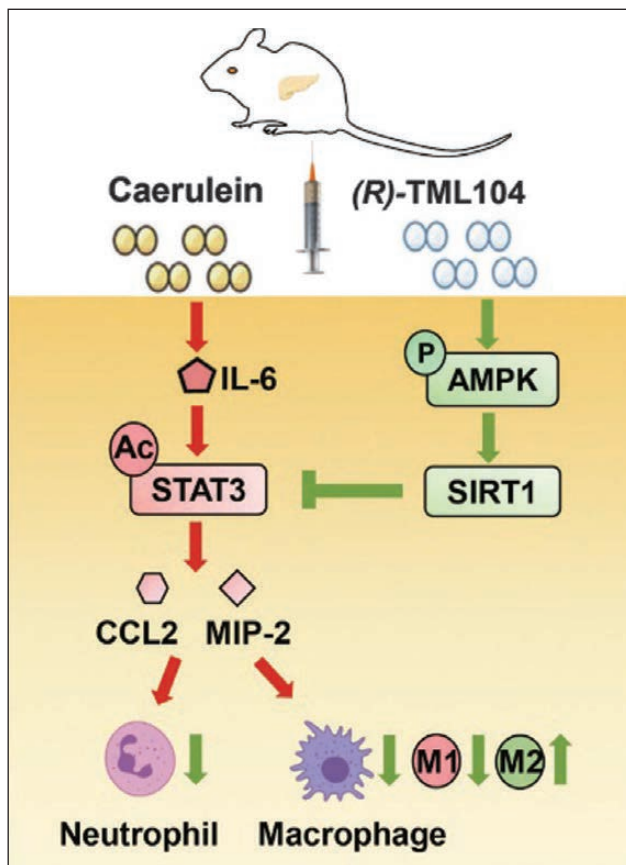


Рисунок 1. Схематичне зображення модулюючого впливу (R)-TML104 на запальні шляхи під час гострого панкреатиту ([24], відкритий доступ)

ражений антиапоптотичний ефект в АЦК ПЗ, знижуючи експресію NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), ІЛ-1 β та ФНП- α , а також зменшуючи кількість TUNEL-позитивних клітин, що свідчить про зниження проапоптотичного навантаження за рахунок активації Nrf2-залежного антиоксидантного захисту [21, 22]. Аналогічну дію виявляє агомелатин — агоніст мелатонінових рецепторів, який сприяє пригніченню експресії каспази-3, зменшенню апоптозу та некрозу в тканині ПЗ, активації Nrf2/HO-1-шляху, а також зниженню рівнів прооксидантних цитокінів. Це підтверджує потенціал мелатонінергічної модуляції як захисного механізму проти мітохондріальної дисфункції та клітинної загибелі в умовах гострого запалення [23].

Крім того, ресвератрол і його структурні аналоги демонструють здатність знижувати експресію Bax, підвищувати рівень Bcl-2, пригнічувати активність каспази-3, а також зменшувати нейтрофілну інфільтрацію й інтенсивність апоптозу у тканинах ПЗ. Ці ефекти опосередковуються через активацію сигнального каскаду SIRT1/PGC-1 α (Sirtuin 1/Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1), який бере участь у регуляції мітохондріального біогенезу, енергетичного метаболізму та гальмування мітохондріально-опосередкованого апоптозу (рис. 1) [24, 25].

Інгібування каспаз — ключових ефекторних ферментів апоптозу — розглядається як перспективна стратегія для обмеження клітинної загибелі при ГП.

Селективний панінгібітор каспаз zVAD-fmk вірогідно знижував вираженість апоптозу та тяжкість легеневого ушкодження, асоційованого з панкреатитом, за рахунок пригнічення експресії каспази-3, зменшення рівнів ФНП- α і ІЛ-6, а також зменшення нейтрофільної інфільтрації в легеневу тканину. Ці результати підтверджують тісний взаємозв'язок між системною запальною відповіддю та мітохондріально-опосередкованою клітинною загибеллю [26]. Водночас результати фундаментальних досліджень свідчать, що активація каспаз в АЦК може зменшувати некротичні ураження шляхом переключення типу клітинної загибелі з некрозу на апоптоз, який є менш шкідливим для оточуючих тканин. Отже, фармакологічне регулювання балансу між апоптозом і некрозом набуває потенційного терапевтичного значення у контексті обмеження тяжкості перебігу некротичного панкреатиту [27].

Іншим перспективним напрямом фармакологічної модуляції мітохондріального апоптозу й некрозу є застосування триметазидину — препарату з відомими протиішемічними, антиоксидантними та метаболічно активними властивостями. У моделях церулеїніндукованого панкреатиту триметазидин вірогідно знижував рівень апоптозу у тканині ПЗ, зменшуючи кількість TUNEL-позитивних клітин, активність каспази-3, а також сироваткові рівні амілази та ліпази, що вказує на пригнічення мітохондріального шляху апоптозу через збереження АТФ-залежних клітинних процесів і зниження утворення АФК [28]. У дослідженнях із використанням L-аргінініндукованої моделі ГП триметазидин знижував рівні аспартатамінотрансферази, аланінаміно-трансферази, амілази, лактатдегідрогенази, ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6, а також зменшував вираженість гістологічних ушкоджень, включаючи некроз АЦК, набряк та периваскулярне запалення, що свідчить про його комплексну протизапальну та антиапоптотичну дію [29]. Подібні результати були отримані й в інших експериментальних дослідженнях, де триметазидин знижував рівні прозапальних цитокінів (зокрема, ФНП- α і ІЛ-6) і сприяв зменшенню летальності серед тварин з ГП. Це підкреслює здатність препарату впливати на клінічно значущі наслідки панкреонекрозу шляхом підтримання мітохондріальної цілісності та функції [30].

Рапаміцин, селективний інгібітор комплексу mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1), здатний активувати автофагічний каскад, зокрема шляхом підвищення експресії ключових автофагічних маркерів LC3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3) та Beclin-1, що опосередковано сприяє активації мітофагії. У низці доклінічних досліджень було продемонстровано, що рапаміцин позитивно впливає на перебіг ГП завдяки відновленню автофагічного флюксу, пригніченню ендоплазматичного стресу та модуляції запальної відповіді. У моделі гіпертригліцеридемічно-асоційованого ГП [31] застосування рапаміцину вірогідно знижувало рівні амілази, ліпази, ФНП- α та ІЛ-6, а також зменшувало гістопатологічну тяжкість ушкоджень ПЗ. Відновлення автофагічного потоку підтверджувалося зниженням рівнів p62 та фосфорильованих форм mTOR (mammalian target of rapamycin) і S6K1 (S6

Kinase 1), а також збільшенням кількості автофагосом за даними електронної мікроскопії. Це свідчить про ефективне усунення ушкоджених органел, включно з мітохондріями, тобто про активацію мітофагії [31]. Аналогічні результати були отримані в дослідженні [32], в якому модель ГП у мишей індукували церулеїном. Рапаміцин вірогідно зменшував ушкодження ПЗ, рівні прозапальних цитокінів та індукував автофагію, що підтверджувалося підвищенням експресії LC3-II та Beclin-1 і зниженням рівня SQSTM1 (Sequestosome 1). У моделях аргінініндукованого та церулеїн+ЛПС-асоційованого панкреатиту введення рапаміцину після індукції ГП сприяло відновленню автофагічного потоку, зниженню рівнів p62, ІЛ-1 β та активності каспази-1, що супроводжувалося морфологічним поліпшенням стану тканини ПЗ [33]. Ці ефекти свідчать про здатність рапаміцину не лише активувати автофагію, але й опосередковано модулювати запалення через очищення клітини від ушкоджених мітохондрій, що є суттєвим механізмом мітофагії. У дослідженні Chen зі співавт. [34] встановлено, що рапаміцин знижує експресію компонентів Syk/BLNK/NF- κ B-залежного запального каскаду (Spleen associated tyrosine kinase/B-cell linker/NF- κ B), що супроводжується зменшенням рівнів ІЛ-1 β та ФНП- α . Оскільки NF- κ B регулює транскрипцію численних інгібіторів мітофагії, зокрема p62, ці дані свідчать про потенційне зняття блоків на шляху реалізації мітофагії, що сприяє відновленню клітинного гомеостазу. У сукупності експериментальні дані свідчать, що рапаміцин може модулювати мітофагію при ГП, головним чином за рахунок інгібування mTORC1, відновлення автофагічного потоку, зменшення ендоплазматичного стресу та пригнічення активації запального каскаду NF- κ B. Ці ефекти призводять до елімінації ушкоджених мітохондрій, зниження утворення АФК та зменшення некротичних ушкоджень АЦК, що визначає потенціал рапаміцину як мітохондріально таргетного засобу терапії ГП.

У моделі церулеїніндукованого ГП було встановлено, що рутеній червоний підвищує експресію PINK1 (PTEN induced putative kinase 1) і Parkin, а також рівень LC3B-II, маркера формування автофагосом, що вказує на активацію процесу мітофагії [35]. Це сприяє елімінації дисфункціональних мітохондрій, зменшенню внутрішньоклітинного окисного стресу, зниженню продукції АФК та зменшенню некротичної клітинної загибелі. Сукупність цих ефектів забезпечує цитопroteкцію епітеліальних клітин проток ПЗ у модельних системах *in vitro*.

Уролітин А (UA) — метаболіт елагової кислоти, який утворюється під впливом кишкової мікробіоти, продемонстрував високий терапевтичний потенціал у контексті ГП завдяки здатності модулювати мітохондріальну функцію та індукувати мітофагію. Застосування UA сприяло відновленню мітохондріального мембранного потенціалу, зниженню продукції АФК і підвищенню рівня АТФ [36]. Важливим механізмом дії є регуляція ендоплазматично-мітохондріальних кальцієвих каналів (IP3R/VDAC1 — Inositol trisphosphate receptor/Voltage-Dependent Anion Channel 1), що забезпечує гомеостаз іонів кальцію та інгібує некроптоз, опосередкований шля-

хом RIP3/MLKL (Receptor interacting serine/threonine kinase 3/Mixed lineage kinase domain like pseudokinase). Відновлення функціональної взаємодії між ЕР і мітохондріями створює умови для активації мітофагії, оскільки стабілізація кальцієвого та енергетичного гомеостазу є критичною для клітинного виживання. За даними огляду Li зі співавт. [37], UA активує мітофагію через PINK1/Parkin-залежний механізм, пригнічує ендоплазматичний стрес та поліпшує мікрооточення ПЗ. Крім того, UA ефективно відновлює мітохондріальний метаболізм у серці при ГП-асоційованому ураженні, зокрема через активацію регуляторів CPT1 (Carnitine palmitoyltransferase 1), PGC-1 α та PPAR- α (Peroxisome proliferator activated receptor alpha), що додатково підтримує процес мітофагії [38].

Спермідин, природний поліамін із вираженими антиоксидантними, протизапальними та цитопротективними властивостями, продемонстрував ефективність у відновленні порушеної мітофагії при ГП. У дослідженні, що поєднувало методи мережевої фармакології, молекулярного докінгу та експерименти *in vivo*, показано, що спермідин знижує некроз АЦК, індукований церулеїном, стабілізує рівні ацетилхолінестерази та серотонінового транспортера (5-НТТ) і зменшує їх патологічну експресію у тканинах ПЗ [39]. Методом молекулярної динаміки підтверджено утворення стабільних комплексів спермідину з відповідними мішенями за рахунок іонних та водневих зв'язків, що забезпечує структурну стабільність клітин та активує захисну мітофагію.

Трегалоза, фармакологічний індуктор автофагії, була застосована в моделі L-аргінініндукованого панкреатиту [40]. Її введення знижувало активацію трипсिनогену, рівень некрозу, ендоплазматичного стресу, а також інші маркери ушкодження ПЗ. Найважливішим результатом було поліпшення автофагічного флюксу, нормалізація рівня автолізосом та зменшення патологічної фрагментації мітохондрій, що вказує на відновлення функціональної мітофагії. Встановлено, що у цій моделі ГП мітофагія вторинно пригнічена внаслідок відкриття mPTP за участю циклофіліну D, а трегалоза діє як модулятор мітодинаміки та активатор деградації ушкоджених мітохондрій, запобігаючи їх накопиченню та прогресуванню захворювання.

У дослідженні Namou-Giladi зі співавт. [41] трегалоза підтвердила свій захисний ефект у моделі церулеїніндукованого панкреатиту, зокрема у трансгенних мишей із гіперекспресією гепаранози (Hpa-Tg). Застосування трегалози супроводжувалося зменшенням набряку, запальної інфільтрації та нормалізацією ультраструктури мітохондрій, включаючи зменшення їх набряку, гетерогенності та агрегації — ключових морфологічних ознак мітохондріальної дисфункції при ГП. Морфометричний аналіз електронної мікроскопії підтвердив, що трегалоза поліпшує якісні та кількісні характеристики мітохондрій, що свідчить про активацію захисної мітофагії, спрямованої на елімінацію ушкоджених органел.

У дослідженні на мишачій моделі тяжкого ГП (ТГП) було продемонстровано, що введення селену у формі натрію селеніту значно посилює експресію ключових регуляторів мітофагії — PINK1 і Parkin, що свідчить про

активацію класичного PINK1/Parkin-залежного шляху [42]. Це супроводжувалося підвищенням рівня LC3-II та зниженням p62, які є молекулярними маркерами активного автофагічного потоку. Активація мітофагії під впливом селену сприяла елімінації пошкоджених мітохондрій, зниженню продукції АФК та пригніченню окисного стресу в АЦК ПЗ. Крім того, селен нормалізував морфологічну структуру мітохондрій, включаючи відновлення $\Delta\Psi_m$, цілісність крист та щільність матриксу, що було підтверджено даними трансмісійної електронної мікроскопії. Водночас спостерігалось зниження вивільнення цитохрому С та каспази-9, що свідчить про інгібування мітохондріально-опосередкованого апоптозу [42]. Критично важливим підтвердженням того, що мітофагія є основним механізмом захисної дії селену, стало застосування інгібітора автофагії 3-МА, яке призводило до втрати захисного ефекту селену, збереження дисфункціональних мітохондрій та поглиблення ушкодження тканин. Таким чином, сукупність отриманих результатів свідчить, що селен чинить цитопротекторну дію при ГП переважно шляхом індукції PINK1/Parkin-залежної мітофагії, яка забезпечує видалення ушкоджених мітохондрій, зниження окисного стресу та запобігання прогресуванню ураження АЦК [42].

Окрему терапевтичну нішу становлять засоби, спрямовані на збереження мітохондріальної функції та пригнічення апоптозу в позапанкреатичних тканинах при тяжкому перебігу ГП. Зокрема, в експериментальній моделі сепсису, асоційованого з ТГП та внутрішньочеревною гіпертензією, було показано, що застосування мітохондріально таргетованого пептиду SS-31 сприяє суттєвому зниженню мітохондріальної дисфункції в діафрагмальних м'язах, зменшенню рівнів АФК та поліпшенню скоротливої здатності діафрагми. Ці ефекти супроводжувалися зменшенням експресії маркерів апоптозу та збереженням морфологічної цілісності м'язових клітин, що свідчить про потенціал мітохондріального захисту у профілактиці системних ускладнень, зокрема апоптотичних і некротичних ушкоджень у віддалених органах при тяжкому панкреатиті [43].

Наведені експериментальні дані переконливо свідчать про ключову роль фармакологічної модуляції мітохондріально-опосередкованих механізмів клітинної загибелі — апоптозу та некрозу — в патогенезі ГП. Незалежно від основного механізму дії — активації мітофагії, антиоксидантного ефекту, інгібування каспаз або підтримання енергетичного метаболізму — всі ці стратегії сприяють збереженню клітинної життєздатності, зниженню інтенсивності запалення та профілактиці системних ускладнень, відкриваючи перспективи для мітохондріально орієнтованої терапії ГП.

Регуляція біогенезу мітохондрій

Біогенез мітохондрій відіграє ключову роль у відновленні клітинного енергетичного потенціалу після ушкоджень, зумовлених стресовими чинниками, зокрема в умовах ГП. Порушення мітохондріальної функції при ГП призводить до дефіциту АТФ, підвищеного оксидативного стресу та активації програмованих шляхів клітинної загибелі. Цільова активація мітохондріаль-

ного біогенезу через сигнальні шляхи AMPK, SIRT1 і PGC-1 α здатна не лише відновити енергетичний обмін в ушкоджених АЦК ПЗ, а й послабити запальні й оксидативні каскади, що лежать в основі тяжкого перебігу захворювання.

Центральним регулятором біогенезу мітохондрій є 5'-аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа (AMPK — AMP activated protein kinase) — сенсор клітинного енергетичного статусу, який ініціює сигнальні каскади, що стимулюють автофагію, антиоксидантний захист і пригнічення запальної відповіді [44]. У низці експериментальних моделей ГП показано, що активація AMPK спричиняє активацію SIRT1, NAD⁺-залежної деацетилази, яка бере участь у регуляції мітохондріального біогенезу через коактивацію транскрипційного регулятора PGC-1 α . Застосування метформіну як фармакологічного активатора AMPK у модельних системах ГП сприяє підвищенню експресії p-AMPK та SIRT1, нормалізує автофагічні маркери (зокрема, знижує рівні Beclin-1, LC3-II/I та p62) і зменшує запальну відповідь, що вказує на відновлення функції мітохондрій та автофагічного потоку [45].

Інше дослідження засвідчило, що використання AICAR — фармакологічного агоніста AMPK — у мишей з ожирінням і церулеїніндукованим ГП приводило до зменшення некроптозу АЦК за рахунок стабілізації pro-caspase-8 та деградації RIPK3, що супроводжувалося зниженням інтенсивності клітинної загибелі, експресії прозапальних маркерів та підвищенням виживання тварин [44]. У цих умовах також фіксувалося зниження рівнів амілази, ліпази, зменшення жирового некрозу та ураження інших органів, що свідчить про відновлення функціонального клітинного метаболізму внаслідок AMPK-опосередкованої цитопротекції. Крім того, AICAR чинить антиоксидантний ефект шляхом активації транскрипційного фактора Nrf2, що призводить до посилення експресії ендogenous антиоксидантних ферментів (зокрема, HO-1 і NQO-1 (NAD(P)H quinone dehydrogenase 1)) та пригнічення активації інфламасоми NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) [46]. Зменшення оксидативного стресу створює умови для стабілізації мітохондріальної структури, збереження $\Delta\Psi_m$ і сприяє індукції біогенезу. У результаті поліпшується функціональний стан як панкреатичної, так і печінкової тканини, що безпосередньо пов'язано з відновленням мітохондріального гомеостазу [46].

Окрім синтетичних сполук, низка природних речовин також здатна активувати AMPK і стимулювати біогенез мітохондрій. Зокрема, берберин — ізохіноліновий алкалоїд, що міститься в рослинах родини *Berberidaceae*, виявляє багатокomпонентну біологічну дію. У модельних дослідженнях церулеїніндукованого панкреатиту берберин активував AMPK, індукував Nrf2-залежну антиоксидантну відповідь, пригнічував експресію NOX2 — джерела АФК — і знижував рівні амілази, ліпази, МПО, а також ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β . Окрім цього, він зменшував окисно-нітрозативний стрес, що свідчить про відновлення енергетичного гомеостазу та збереження мітохондріальної цілісності [47].

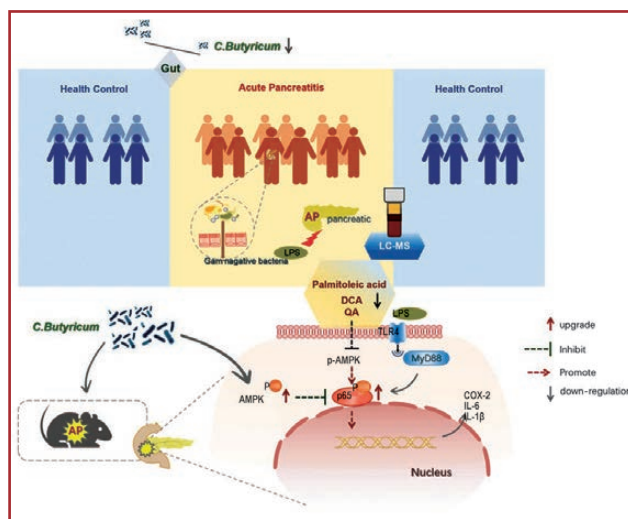


Рисунок 2. *Clostridium butyricum* впливає при гострому панкреатиті через AMPK/NF- κ B ([49], відкритий доступ)

Іншим прикладом природного комплексу з подібними властивостями є Angelica Shaoayaosan — фітотерапевтична композиція, що також активує AMPK разом із деацетилазою SIRT1. Формування позитивного зворотного зв'язку між AMPK та SIRT1 сприяє активації автофагії, зокрема селективному видаленню ушкоджених мітохондрій. Це підтверджується підвищенням експресії LC3-II та зниженням p62, що вказує на посилення автофагічного флюксу. Таким чином, Angelica Shaoayaosan не лише знижує запальну відповідь, а й створює умови для ефективного мітохондріального оновлення в умовах ГП [48].

Значний інтерес становить також (R)-TML104 — синтетичний аналог ресвератролу, який у моделі церулеїніндукованого панкреатиту значно знижує запальні ураження ПЗ, зменшує нейтрофільну та макрофагальну інфільтрацію, а також пригнічує експресію CCL2 (C-C motif chemokine ligand 2) та MIP-2 (macrophage inflammatory protein 2) [24]. Ці ефекти опосередковуються через активацію AMPK, індукцію експресії SIRT1 та посилення взаємодії SIRT1 зі STAT3, що супроводжується деацетилюванням STAT3 та пригніченням ІЛ-6-залежного сигнального шляху. Застосування селісістату (EX527) — специфічного інгібітора SIRT1 — повністю нівелює захисну дію TML104, що підтверджує ключову роль SIRT1 як центрального медіатора цього механізму.

Іншим перспективним напрямом є використання *Clostridium butyricum* — пробіотичного штаму з протизапальними властивостями. У дослідженні Wen зі співавт. було показано, що *Clostridium butyricum* активує AMPK, пригнічує NF- κ B та знижує експресію прозапальних цитокінів у моделі ГП, що вказує на його потенціал як регулятора мітохондріального гомеостазу та запальної відповіді (рис. 2) [49].

Отримані дані свідчать, що ефекти *Clostridium butyricum* реалізуються як за рахунок живої культури бактерії, так і через її супернатант, що вказує на потенціал постбіотиків як терапевтичних агентів. Активація AMPK у цьому контексті супроводжується не лише

зменшенням запального процесу, але й поліпшенням бар'єрної функції кишечника, що має критичне значення для зниження системного інфекційного ризику при ТГП [50].

Іншим перспективним агентом є кордицепін (3'-деоксиаденозин), який чинить протизапальну дію шляхом активації AMPK, а також гальмування NF- κ B та інфламасоми NLRP3, що було продемонстровано в моделі церулейніндукованого ГП. Хоча прямий вплив на біогенез мітохондрій не був доведений, кордицепін сприяє збереженню енергетичного гомеостазу клітини та зменшенню запального навантаження, що дозволяє розглядати його як непрямий модулятор мітохондріальної цілісності [51].

Центральним елементом сигнального каскаду SIRT1/PGC-1 α /NRF1/TFAM є деацетилаза SIRT1, яка не лише стимулює транскрипцію генів біогенезу мітохондрій, а й пригнічує запальні реакції шляхом блокування NF- κ B. У модельних системах ТГП було показано, що ресвератрол активує SIRT1, підвищує експресію PGC-1 α , NRF1 (Nuclear respiratory factor 1) та TFAM (Transcription factor A, mitochondrial), нормалізує $\Delta\Psi_m$, посилює синтез АТФ і пригнічує активацію інфламасоми NLRP3, що свідчить про здатність ресвератролу відновлювати біогенез мітохондрій у SIRT1-залежний спосіб [25].

Аналогічну дію демонструє кроцетин — каротиноїд, отриманий з *Crocus sativus*. У дослідженні з клітинною лінією АЦК AR42J, індукованих церулейном, показано, що кроцетин пригнічує апоптоз і запальну відповідь шляхом активації SIRT1 та інгібування NF- κ B. При блокуванні експресії SIRT1 захисна дія кроцетину зникала, що свідчить про вирішальну роль SIRT1 у реалізації його ефектів. Таким чином, кроцетин відновлює SIRT1-залежну регуляцію запалення й апоптозу та активує біогенез мітохондрій опосередковано через гальмування NF- κ B [52].

Подібні механізми описані і для інших природних сполук. Так, емодин активує SIRT1 шляхом пригнічення мікроРНК miR-217-5p, що супроводжується зниженням апоптозу, окисного стресу та ушкодження легеневої тканини при ТГП [53]. Це підтверджує універсальну роль SIRT1 у захисті як панкреатичних, так і віддалених органів через стабілізацію мітохондріального функціонування.

Ще одним прикладом є пінокембрин — флавоноїд з вираженими антиоксидантними властивостями. У моделі L-аргінініндукованого панкреатиту він активував сигнальний шлях SIRT1/Nrf2/HO-1, пригнічував мікроРНК miR-34a-5p та зменшував експресію прозапальних цитокінів, що вказує на його здатність не лише поліпшувати окисно-відновний статус, а й відновлювати мітохондріальний баланс через SIRT1-залежну сигнальну вісь (рис. 3) [54].

Німболід — біоактивна сполука, виділена з *Azadirachta indica*, що продемонструвала здатність активувати SIRT1, інгібувати транскрипційний фактор NF- κ B і знижувати експресію проапоптотичних білків Bax та каспази-3, що вказує на відновлення $\Delta\Psi_m$ та зменшення ступеня мітохондріального ушкодження [55]. Іншим перспективним природним агентом є лоніцерин — флавоноїдний глікозид із *Lonicera japonica*, який у моделі церулейніндукованого панкреатиту в клітинах AR42J пригнічує апоптоз, запалення та фероптоз шляхом активації сигнального каскаду SIRT1/GPX4 [56]. Лоніцерин зменшує вміст прозапальних медіаторів, зокрема ФНП- α , IL-1 β , NO, простагландину E2, а також знижує маркери окисативного стресу, зокрема рівні Fe²⁺, МДА та АФК, водночас відновлюючи вміст глутатіону. При цьому відзначається пригнічення активації NF- κ B. Захисний ефект лоніцерину зникає при нокауті SIRT1, що свідчить про його критичну роль у реалізації відповідної біологічної відповіді. Крім того, було встановлено, що підвищення експресії GPX4 — ключового інгібітору

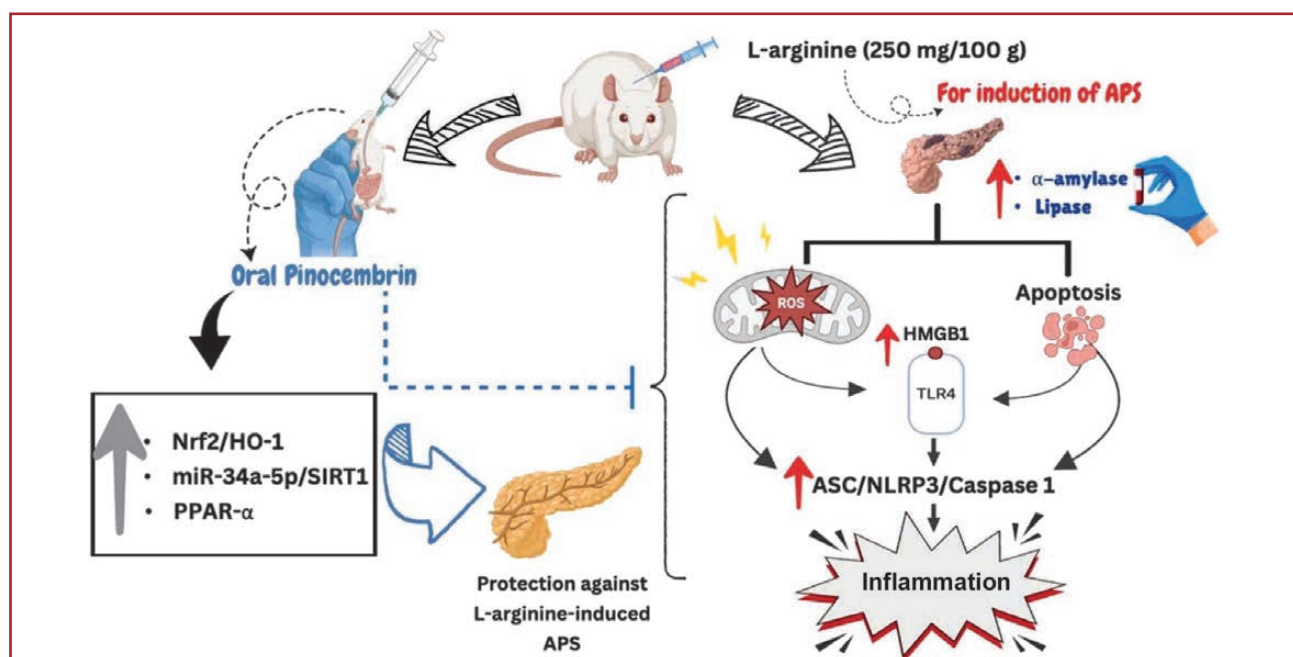


Рисунок 3. Механізм дії пінокембрину при гострому панкреатиті ([54], відкритий доступ)

фероптозу — є необхідною умовою протекторної дії лоніцерину.

Вітамін B_{12} також продемонстрував виражений захисний ефект шляхом активації осі CBS/SIRT1 [57]. У моделі ГП, індукованого натрій-таурохолатом, введення вітаміну B_{12} сприяло зменшенню вмісту ФНП- α , ІЛ-1 β , активності МПО, а також зменшенню набряку, клітинної інфільтрації та некрозу тканини підшлункової залози. Крім того, було зафіксовано зниження рівнів ферментемії, стабілізацію $\Delta\Psi_m$ та відновлення рівня АТФ у клітинах. Важливо, що вітамін B_{12} сприяв активації Parkin-залежної мітофагії, що супроводжувалося підвищенням експресії Parkin і зниженням рівнів маркерів накопичення ушкоджених мітохондрій, зокрема LC3-II та p62. Ці ефекти були SIRT1-залежними, що підкреслює функціональну значущість осі CBS/SIRT1 у регуляції елімінації дефектних органел. Використання специфічного інгібітору SIRT1 (EX-527) призводило до нівелювання захисної дії, що підтверджує ключову роль цього ферменту у відновленні мітохондріального гомеостазу [57]. Водночас під впливом вітаміну B_{12} спостерігалось посилення активності антиоксидантного шляху Nrf2, що додатково підвищувало клітинну резистентність до АФК-індукованого ушкодження. Таким чином, вітамін B_{12} виявляє багатофакторний мітохондріально орієнтований ефект, який включає зменшення окисного стресу, стабілізацію $\Delta\Psi_m$, підтримання синтезу АТФ, активацію мітофагії та інгібування запалення шляхом реалізації CBS/SIRT1/Nrf2-залежного механізму дії.

Фармакологічне інгібування запального каскаду, опосередкованого мітохондріями (NLRP3-інфламасома)

Інгібування запального каскаду, асоційованого з мітохондріальною дисфункцією, зокрема шляхом модуляції активності NLRP3-інфламасоми, розглядається як перспективна стратегія впливу на патогенез ГП. NLRP3-інфламасома — це мультибілковий цитозольний комплекс, який активується у відповідь на ушкодження мітохондрій, надмірне утворення АФК, порушення процесів мітофагії та вивільнення мтДНК. Ці сигнали запускають активацію каспази-1, спричиняючи дозрівання прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-18, а також ініціацію піроптозу — форми запальної запрограмованої клітинної смерті, що відіграє ключову роль у розвитку синдрому системної запальної відповіді при ТГП [58, 59].

Одним із найперспективніших маломолекулярних інгібіторів NLRP3 є сполука MCC950, яка продемонструвала високу вибірковість та ефективність у низці експериментальних моделей. У мишей із ТГП введення MCC950 суттєво знижувало рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α , зменшувало площу некрозу ПЗ та поліпшувало морфологічний стан слизової оболонки кишечника, що супроводжувалося відновленням експресії білків щільних міжклітинних контактів — ZO-1, оклюдину та клоудину-4 [60]. Крім того, MCC950 захищав мітохондрії від деполяризації та обмежував вивільнення мтДНК, що є важливим тригером вторинної активації інфламасоми [60].

Фармакологічне блокування NLRP3 також знижувало рівень піроптозу в ентероцитах, спричиненого активацією NLRP3-GSDMD-шляху під впливом В-лімфоцитів мезентеріального жиру. MCC950 вірогідно зменшував експресію газдерміну D (GSDMD), обмежуючи тим самим ушкодження слизової оболонки кишечника [61]. У іншому дослідженні показано, що пеонол — природна фенольна сполука — пригнічує поляризацію макрофагів у прозапальний M1-фенотип, зменшує продукування АФК, запобігає мітохондріальному ушкодженню та ефективно блокує активацію NLRP3-інфламасоми. Цей ефект зникав при одночасному застосуванні MCC950, що свідчить про участь саме цього сигнального каскаду в механізмі дії пеонолу [62]. Важливим є також зв'язок між порушеннями мітофагії та активацією інфламасоми. За умов дефіциту білків PINK1 та PARK2 — ключових регуляторів мітофагії — спостерігалось накопичення ушкоджених мітохондрій, зростання рівня АФК та надмірна активація NLRP3. Введення MCC950 частково компенсувало дефіцит автофагічної деградації, знижувало інтенсивність запалення та ступінь некрозу тканини ПЗ [59]. Це вказує на тісну взаємодію між процесами підтримання мітохондріального гомеостазу та активацією NLRP3-залежного запалення, відкриваючи можливості для цільового фармакологічного втручання.

Генетичне нокаутування або фармакологічне інгібування NLRP3, зокрема із застосуванням сполуки INF-39, в експериментальних моделях ТГП асоціюється зі зменшенням експресії прозапальних цитокінів, зниженням нейтрофільної інфільтрації, ослабленням набряку та некротичних змін у тканинах, а також поліпшенням морфологічного стану легень при супутньому ураженні респіраторної системи [63, 64]. Це свідчить про потенціал інгібування NLRP3 як системного засобу протидії мультиорганній дисфункції при ГП.

Значну увагу привертає також роль NLRP3 в активації панкреатичних зірчастих клітин (ПЗК). MCC950 вірогідно знижує рівень фіброактивації, зменшуючи експресію гладком'язового α -актину (α -SMA) та колагену, що має ключове значення для запобігання формуванню фіброзу при хронізації запального процесу [65]. Водночас ефективність MCC950 може бути обмеженою за умов, коли NLRP3 вже активований і стабілізований у складі мультибілкового комплексу. У цьому контексті перспективним є комбіноване застосування полідатину — флавоноїду, що інгібує білок теплового шоку HSP90 α та сприяє дестабілізації активованої інфламасоми (disc-NLRP3), забезпечуючи мішень для подальшої дії MCC950. Такий механізм було підтверджено в моделі ГП, де комбіноване застосування полідатину та інгібування HSP90 α призводило до деструкції стабілізованого комплексу NLRP3 і зменшення інтенсивності запалення [66].

Додаткові докази на користь ролі NLRP3 в патогенезі ГП отримано у моделі ожиріння, де введення глібенкламиду — непрямого інгібітора NLRP3 — супроводжувалося зниженням тяжкості панкреатиту, зменшенням рівнів ІЛ-6, амілази та ліпази, а також зниженням активності інфламасоми у перитонеальних

макрофагах [67]. Це підкреслює важливість метаболічного фону в активації NLRP3-залежного запалення та відкриває перспективи використання вже відомих препаратів метаболічного профілю у патогенетичному лікуванні ГП.

Таким чином, наявні експериментальні дані підтверджують ключову роль NLRP3-інфламасоми у патогенезі ТГП, а її фармакологічне блокування — як за допомогою прямих селективних інгібіторів, так і шляхом опосередкованої дії через стабілізацію мітохондрій, модуляцію поляризації макрофагів або підтримку автофагічної активності — розглядається як перспективна терапевтична стратегія для пригнічення системної запальної відповіді, запобігання піроптозу та профілактики мультиорганної дисфункції.

Використання мезенхімальних стовбурових клітин для підтримки мітохондріальної функції

Застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) у терапії ГП демонструє високий потенціал завдяки їх здатності підтримувати та відновлювати мітохондріальну функцію уражених АЦК ПЗ. Одним із ключових механізмів такої дії є передача функціонально активних мітохондрій до пошкоджених клітин за допомогою позаклітинних везикул. Зокрема, встановлено, що гіпоксично оброблені МСК здатні ефективно транспортувати мітохондрії в АЦК, що супроводжується збереженням $\Delta\Psi_m$, поліпшенням синтезу АТФ, зниженням рівня супероксидів і стабілізацією клітинного метаболізму [68]. Це асоціюється зі зменшенням некротичних змін, пригніченням запального каскаду та поліпшенням морфологічного стану ПЗ в умовах ТГП.

Одним із новітніх підходів до мітохондріально орієнтованої терапії є використання позаклітинних везикул, отриманих із МСК волосяних фолікулів (HF-MSC-sEVs). Було показано, що ці везикули активно проникають у АЦК та інгібують піроптоз — форму запрограмованої клітинної загибелі, пов'язаної з руйнуванням мітохондріальної структури. HF-MSC-sEVs знижували експресію ключових компонентів інфламасоми, зокрема NLRP3, ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD) і каспази-1, сприяючи відновленню мітохондріальної функції та зменшенню системного запалення [69].

Подібні ефекти продемонстровано також для позаклітинних везикул МСК кісткового мозку, що транспортують мікроРНК miR-29a-3p. Було виявлено, що ця мікроРНК пригнічує експресію білка HMGB1 та опосередковано інгібує сигнальний шлях TLR4/Akt, який пов'язаний із регуляцією мітохондріального апоптозу й енергетичного метаболізму. Таким чином, МСК сприяють стабілізації мітохондріальної функції в кардіоміоцитах при системному запаленні, зумовленому ТГП [70].

У моделі церулеїніндукованого панкреатиту доведено, що внутрішньовенне введення людських кісткомозкових МСК (hBM-MSCs) спричиняє зниження рівнів амілази, ліпази, МПО, хемоатрактантного білка MIP-2 та одночасне підвищення експресії протизапаль-

ного IL-10. Незважаючи на те, що передача мітохондрій безпосередньо не вивчалася, імуносупресивна дія hBM-MSCs зменшувала системний оксидативний стрес, що в умовах ГП сприяє збереженню мітохондріального гомеостазу й запобігає енергетичному виснаженню АЦК [71].

Підвищення терапевтичної ефективності МСК також може досягатися шляхом попередньої активації імуноактивними агентами, зокрема інтерфероном γ , тамоксифеном або хлорохіном. Ці речовини індукують експресію iNOS та IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase) — ферментів, що є критично важливими для мітохондріального метаболізму та формування протизапального фенотипу МСК. Після такої попередньої обробки клітини демонстрували вищу здатність до зменшення запальної інфільтрації, стабілізації тканинного мікрооточення та збереження мітохондріальної функції у зоні ураження [72].

Окрему увагу привертає використання альтернативних джерел МСК, зокрема із фетальних мембран та амніотичної оболонки. МСК плацентарного та амніотичного походження знижують макрофагальну інфільтрацію та пригнічують експресію хемоатрактантного MCP-1 у тканині підшлункової залози. Крім того, культуральне середовище таких клітин захищає АЦК від ушкодження та інгібує активацію ПЗК, що відіграють ключову роль у розвитку фіброзу, частково через модифікацію мітохондріального сигналіну [73].

У дослідженні Zhao зі співавт. на моделі щурів встановлено, що введення МСК після індукції ТГП значно покращувало виживаність тварин, знижувало експресію ФНП- α та IL-1 β у тканинах ПЗ й легень. Самі клітини виявлялися в зоні ураження через кілька днів після введення, що свідчить про їх здатність до міграції та тривалої локалізації, необхідної для передачі мітохондрій і стабілізації клітинного енергетичного стану [74].

Таким чином, різноманітні стратегії застосування МСК — від прямої передачі функціональних мітохондрій до активації протизапальних і антиоксидантних механізмів — підтверджують їхню високу ефективність як компонентів мітохондріально орієнтованої терапії при ГП.

Мітохондріально-спрямована нанотерапія

Одним із перспективних напрямів сучасної таргетної терапії ГП є впровадження нанопрепаратів, здатних до селективної доставки лікарських засобів безпосередньо до уражених мітохондрій або зон запалення. Нанотерапія забезпечує підвищену біодоступність, контрольоване вивільнення активних молекул у ділянках з високим рівнем оксидативного стресу та запалення, а також дозволяє мінімізувати системні побічні ефекти. Результати низки експериментальних досліджень продемонстрували ефективність різноманітних наноструктур — від ліпосомальних форм природних антиоксидантів до металовмісних нанозимів і біоміметичних систем — у пригніченні окисного ушкодження, активації мітофагії, стабілізації $\Delta\Psi_m$ і відновленні енергетичного метаболізму АЦК ПЗ.

З метою пригнічення оксидативного стресу при ГП застосовувався тафтсин (TN) — ендогенний тетрапеп-

тид з імуномодулювальними властивостями. Через його обмежену біостабільність, короткий період напіввиведення та низьку біодоступність було розроблено наноплатформу DSPE-Se-Se-MPEG@TN (DSSM@TN), яка забезпечує АФК-чутливу доставку TN у зони запалення [75]. Наночастинки DSSM@TN, що складаються з ліпосомальної оболонки з диселенідних зв'язків, в умовах оксидативного стресу забезпечують прицільне вивільнення TN у тканинах з підвищеним рівнем АФК. У моделі таурохолатіндукованого ТГП DSSM@TN значно зменшував запалення та ушкодження тканини ПЗ, знижуючи клітинну інфільтрацію, набряк і некроз. Препарат поліпшував морфологічний стан мітохондрій, відновлюючи цілісність зовнішньої мембрани та структуру мітохондріальних крист [75]. Водночас спостерігалось зниження активності сироваткових ферментів (амілази, ліпази) і концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-1 β у тканині ПЗ. DSSM@TN також пригнічував сигнальний шлях Р2Х7, зменшуючи генерацію мтАФК та рівень NLRP3, активував антиоксидантний каскад Nrf2/HO-1, стимулював продукування АТФ та відновлював $\Delta\psi_m$. Крім того, препарат пригнічував мітохондріальний апоптоз шляхом активації осі Nrf2/PINK1, що проявлялося у зниженні експресії Bax, підвищенні рівнів Bcl-2 та активації захисної мітофагії (підвищення експресії PINK1, Parkin і LC3-II) [75].

Іншим засобом, спрямованим на зменшення оксидативного стресу при ГП, є наночастинки оксиду ітрію (NY), які завдяки своїм атомарним властивостям мають виражену антиоксидантну активність [76]. У моделі церулейніндукованого ГП NY демонстрував виражену протекторну дію, зменшуючи рівні амілази та ліпази в плазмі, набряк ПЗ, ліпідне пероксиснення, нейтрофілну інфільтрацію та експресію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП- α). Ефекти реалізовувалися через пригнічення ядерної транслокації p65-NF κ B та експресії залежних від нього білків (COX-2, PECAM1, ICAM1, MIP1), а також стресу ER (BiP, IRE1 α , Ero1-L α) і білків теплового шоку (Hsp27, Hsp70) [76]. Водночас спостерігалось підвищення експресії компонентів антиоксидантного захисту (Nrf2, NQO1) та ферменту СОД1, який відіграє ключову роль у нейтралізації мтАФК. У макрофагах, активованих ЛПС, наночастин-

ки NY відновлювали $\Delta\psi_m$, знижували генерацію супероксид-радикалів і внутрішньоклітинні рівні АФК [76].

У ще одному дослідженні для цілеспрямованої доставки препаратів до тканини ПЗ при ГП було розроблено біоміметичну нанополіфенольну систему FePTX@CM NPs [77]. Вона включала поліфенольну сполуку проантоціанідин (PYD), пентоксифілін (PTX) та наночастинки, сформовані координацією PYD з іонами Fe²⁺ (FePYD NPs), поверхня яких була вкрита мембраною макрофагів (CM) з метою уникнення кліренсу через мононуклеарну фагоцитарну систему (MPS). FePTX@CM демонстрували пролонговану циркуляцію та специфічне накопичення у тканинах ПЗ. У моделях церулейніндукованого ГП та перев'язки панкреатичної протоки у мишей C57BL/6J нанопрепарат вірогідно зменшував запальні зміни та тканинне ушкодження. PYD пригнічував вивільнення панкреатичних ферментів шляхом блокування мтАФК-залежного ER-стресу, тоді як PTX перешкоджав розвитку паноптозу (поєднаної активації піроптозу, апоптозу й некрозу) у макрофагах шляхом інгібування сигнального каскаду Zbp1 (рис. 4) [77].

У дослідженні Wen зі співавт. [78] була застосована мітохондріально-спрямована наноформа кемпферолу у вигляді наночастинок DTM@KA NPs (DSPE-TK-PEG2000-KA). Кемпферол інкапсульовано в ліпосомальні наночастинки, модифіковані тіокетальними (TK) зв'язками, що базуються на системі спільної доставки DSPE-PEG2000. Тіокеталі, вбудовані у структуру наночастинок, є чутливими до високих рівнів АФК і, відповідно, під дією оксидативного стресу розщеплюються, порушуючи цілісність ліпосомальної мембрани та спричиняючи вивільнення активної речовини безпосередньо у зоні ураження. Така стратегія забезпечує прицільну доставку кемпферолу до клітин і тканин, уражених окиснювальним стресом, що суттєво підвищує ефективність терапії. Ефективність DTM@KA NPs була досліджена в моделі ТГП у мишей, індукованого ретроградною ін'єкцією 3,5% натрій-таурохолату в панкреатичну протоку. Застосування DTM@KA NPs призводило до вірогідного поліпшення гістоморфологічного стану ПЗ: зменшення вираженості запальної реакції, набряку та некротичних змін, зниження сироваткових рівнів амілази та ліпази, а також захисту

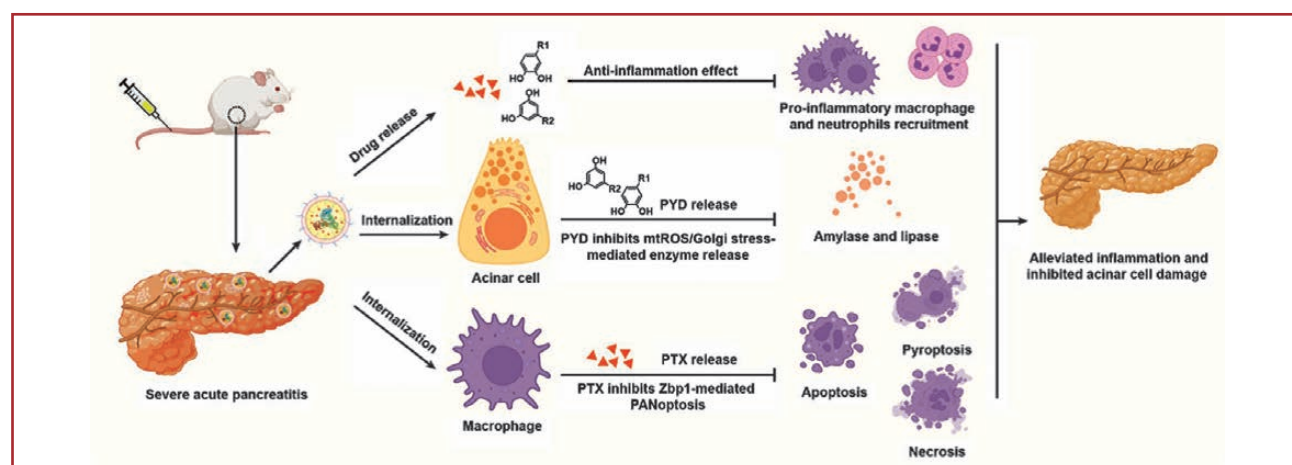


Рисунок 4. Механізми дії наночастинок FePTX@CM у лікуванні тяжкого ГП ([77], відкритий доступ)

тканин від енергетичного виснаження шляхом збереження вмісту АТФ. Крім того, спостерігалось зниження запальної інфільтрації в селезінці та легенях, що запобігало розвитку поліорганної дисфункції [78]. Терапевтичний ефект DTM@KA NPs реалізовувався через низку мітохондріально орієнтованих механізмів. Препарат активував сигнальний шлях TOM20–STAT6–DRP1, який регулює мітохондріальний поділ (fission), а також стимулював Pink1/Parkin-залежну мітофагію, сприяючи елімінації дисфункціональних органел. Водночас відбувалась активація антиоксидантного шляху Nrf2/HO-1, що забезпечувала нейтралізацію АФК, та пригнічення мітохондріального апоптозу, що проявлялось у зниженні експресії Bax і підвищенні рівня Bcl-2 (рис. 5) [78]. DTM@KA NPs ефективно стабілізували $\Delta\psi_m$, знижували накопичення мтАФК, посилювали Drp1-залежну фрагментацію мітохондрій і ініціювали мітофагію шляхом активації Pink1/Parkin. Крім того, відзначалось підвищення експресії STAT6 і TOM20 — білків, що беруть участь у транспортуванні прекурсорних білків через зовнішню мембрану мітохондрій, тим самим підтримуючи функціональну цілісність органел [78].

З метою ефективної нейтралізації АФК та пригнічення запалення при ГП застосовували ультрамалі наночастинки іридію, модифіковані полівінілпіролідом (IrNP-PVP) [79]. Завдяки великій питомій площі

поверхні та високій щільності каталітично активних центрів IrNP-PVP характеризуються вираженою мультиензимною активністю, імітуючи функції таких ферментів, як каталаза та пероксидаза. Це забезпечує ефективну дезактивацію широкого спектра окиснювальних агентів, включно з H_2O_2 , гідроксильними радикалами ($\cdot OH$), супероксид-аніонами ($\cdot O_2^-$) і активними формами нітрогену (АФН). Крім того, наночастинки демонстрували здатність до вибіркового накопичення у тканині ПЗ (до 8,15 % через 3 години після введення), швидкого виведення з організму та низької токсичності. У дослідженнях *in vitro* IrNP-PVP ефективно захищали макрофагальні клітини лінії RAW264.7 від ушкодження, спричиненого окислативним стресом та запальними чинниками. Це проявлялось у підвищенні клітинної життєздатності, зменшенні внутрішньоклітинного утворення АФК і зниженні рівнів прозапальних цитокінів. Крім того, IrNP-PVP запобігали апоптичній загибелі RAW264.7-клітин [79]. У дослідженнях *in vivo* системне введення IrNP-PVP мишам з моделлю ГП, індукованого внутрішньоочеревинним введенням L-аргініну, вірогідно поліпшувало виживаність тварин, зменшувало гістопатологічні ушкодження підшлункової залози, знижувало рівні запальних медіаторів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) та концентрації сироваткової амілази. Водночас спостерігалось зниження рівнів маркерів оксидативного

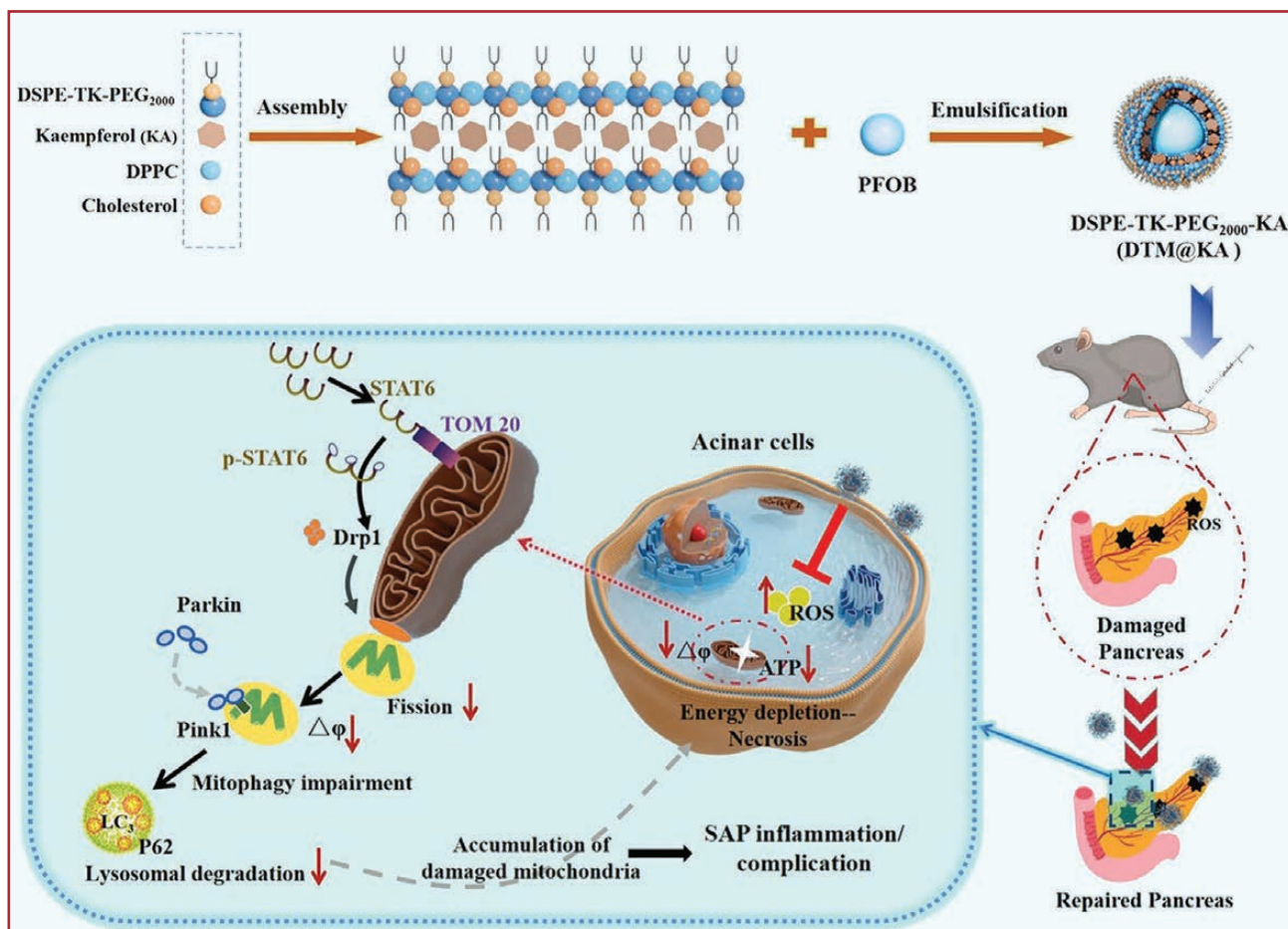


Рисунок 5. Схема дослідження підготовки та захисної функції наночастинок DTM@KA при ГП [78], відкритий доступ)

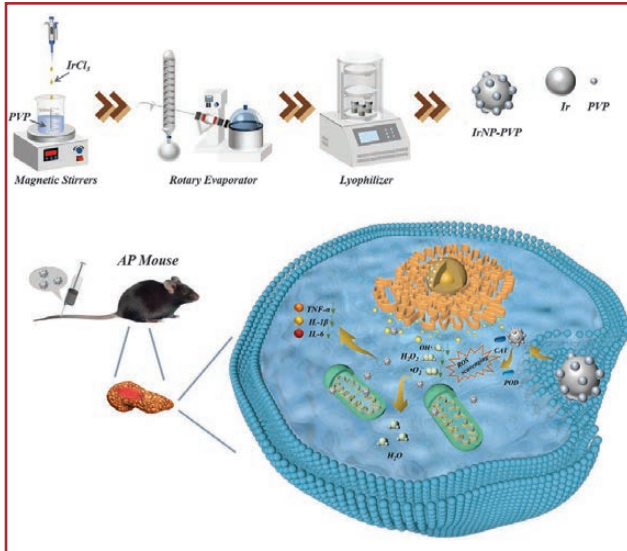


Рисунок 6. Механізм дії IrNP-PVP при гострому панкреатиті ([79], відкритий доступ)

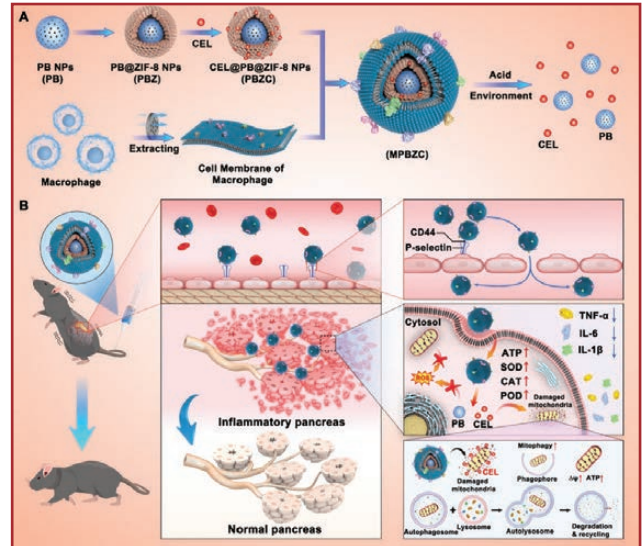


Рисунок 7. Схема синтезу MPBZC і його дія при гострому панкреатиті ([80], відкритий доступ)

стресу — зменшення вмісту МДА у тканинах ПЗ, а також підвищення активності антиоксидантних систем, зокрема СОД і глутатіону (рис. 6) [79]. Зменшення кількості апоптичних клітин у ПЗ додатково підтверджувало протекторний ефект нанопрепарату. Згідно з даними трансмісійної електронної мікроскопії, лікування IrNP-PVP суттєво поліпшувало ультраструктурний стан мітохондрій та ЕР АЦК при ГП. Також було зафіксовано відновлення $\Delta\Psi_m$ та вірогідне підвищення активності комплексів I та IV мітохондріального респіраторного ланцюга, що свідчить про відновлення енергетичного метаболізму клітин [79].

У дослідженні, присвяченому терапії ГП, було застосовано нанопрепарат MPBZC — нанозим, інкапсульований у мембрану макрофага [80]. Ця багатокомпонентна система складається: 1) з ядра з порожнистого берлінського блакитного (Prussian Blue, PB), яке виконує роль активного поглинача АФК; 2) оболонки з пористого ZIF-8 (Zeolitic Imidazolate Framework-8), яка інкапсулює природну протизапальну сполуку целастрол (CEL) та забезпечує її контрольовану доставку; 3) самого лікарського засобу — целастролу, що активує автофагічний потік; 4) зовнішнього покриття з мембрани макрофага, яке забезпечує специфічне спрямування наночастинок до запалених тканин ПЗ. Мембранне покриття, отримане з макрофагів, забезпечує активний хемотаксис та селективне зв'язування з клітинами в осередках запалення завдяки взаємодії між хемокіновими рецепторами та молекулами адгезії, які надекспресуються в уражених зонах. У кислому мікрооточенні запалення ZIF-8 розпадається, сприяючи вивільненню целастролу, який стимулює процес мітофагії. Водночас оголене ядро PB поглинає надлишкові АФК, зменшуючи оксидативне ушкодження. Завдяки біоміметичному покриттю MPBZC характеризується більшою біосумісністю, пролонгованою циркуляцією в кров'яному руслі та вибіркоvim накопиченням у тканині ПЗ [80]. У моделі ГП введення MPBZC призводило до вірогід-

ного зниження рівнів сироваткових амілази та ліпази, зменшення концентрацій прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1 β), зниження рівня АФК у тканинах ПЗ, а також пригнічення апоптозу АЦК, підтвердженого методом TUNEL і аналізом Annexin V/PI [80]. Препарат відновлював деполяризований $\Delta\Psi_m$, сприяв активації процесу мітофагії через міграцію транскрипційного фактора Nur77 з ядра до мітохондрій, у яких він активує шлях Pink1/Parkin, необхідний для елімінації дисфункціональних мітохондрій. Водночас MPBZC нормалізував маркери автофагічного потоку: знижував експресію p62 та відновлював співвідношення LC3-II/LC3-I, що свідчить про активацію деградації автофагосом. У результаті цих змін спостерігалось підвищення продукування АТФ, що вказує на відновлення енергетичного статусу клітин після корекції мітохондріальної дисфункції (рис. 7) [80].

У дослідженні Khurana та співавт. [81] було використано наноцерію (nanocereria, NC) — наночастинки діоксиду церію (CeO_2), які характеризуються міметичною активністю СОД і каталази. Препарат містить наночастинки церію з переважанням тривалентного стану (Ce^{3+} — 59,82 %), що зумовлює його виражені антиоксидантні властивості. Завдяки нанорозміру частинки демонструють підвищену здатність до поглинання макрофагами, зберігають стабільність у біологічних середовищах і здатні переходити між окисненими станами Ce^{3+} і Ce^{4+} . Така редокс-активність забезпечує постійну регенерацію антиоксидантної дії з ефективного нейтралізацією АФК і АФН. Наночастинки локалізуються переважно в клітинах-мішенях — макрофагах, у яких вони знижують рівень оксидативного стресу та інтенсивність запального процесу. У моделі церулеїніндукованого ГП застосування наноцерії сприяло зменшенню активності амілази та ліпази в плазмі, зниженню рівнів МДА, NO, МПО, експресії прозапальних цитокінів, а також тяжкості морфологічних ушкоджень ПЗ, включаючи набряк, некроз АЦК і запальну інфільтрацію.

Крім того, препарат зменшував епігенетичні маркери запалення (гістони H3K14ac, H3K56ac, H3K79ac), сприяв відновленню активності СОД, каталази, глутатіону, підвищував рівні Nrf2 та антиоксидантних ферментів у тканині ПЗ. Наноцерія також нормалізувала $\Delta\psi_m$, знижувала утворення мітохондріального супероксиду й обмежувала деполяризацію внутрішньої мембрани мітохондрій (оцінка за допомогою JC-1) [81].

У межах іншого експериментального дослідження ГП було застосовано інноваційний препарат, отриманий шляхом злиття ізольованих мітохондрій (МІТО) з мембранами активованих нейтрофілів (NEM), у результаті чого сформувалися так звані імуномодифіковані мітохондрії (nMITO) [82]. Ці наноструктури поєднують функціональні властивості обох компонентів: мітохондрії забезпечують регенерацію клітинної енергетики, а нейтрофільні мембрани сприяють таргетному доставленню до уражених ділянок і модулюванню запальної відповіді. nMITO характеризуються здатністю до прицільного накопичення у вогнищах ураження завдяки взаємодії β -інтегринів з ICAM-1 на активованих ендотеліальних та ушкоджених тканинних клітинах, а також можливістю транспортування через тунельні нанотрубки (TNT) для досягнення глибоких ділянок паренхіми. Поверхневі рецептори nMITO дозволяють зв'язувати та нейтралізувати запальні медіатори, зокрема цитокіни й хемокіни [82]. У моделі церулеїніндукованого ГП у мишей застосування nMITO призводило до зниження рівня некрозу АЦК, набряку тканини, інфільтрації макрофагами й нейтрофілами, а також до зменшення сироваткових концентрацій ліпази, амілази, трипсину, ФНП- α , МПО і хемокіну MCP-1 (рис. 8). У моделі ТГП, індукованого таурохолатом, препарат ефективно зменшував як місцеве, так і системне запалення, знижував вираженість ураження ПЗ та легеневих ускладнень [82]. Крім того, nMITO сприяв відновленню мітохондріальної функції: нормалізував $\Delta\psi_m$, стимулював синтез

АТФ, зменшував продукування АФК, запобігав відкриттю mPTP, індукував мітофагію та активував біогенез нових мітохондрій через механізм, опосередкований PGC-1 α [82].

Для терапії ГП було розроблено кислоточутливі порожнисті мезопористі наночастинки берлінського блакитного (HMPV), модифіковані нейтрофільними мембранами та поверхнево функціоналізовані N,N-диметил-1,3-пропандіаміном (2N) для комбінованого транспорту мембранопроникного хелатора кальцію ВАРТА-АМ (ВА) та інгібітору серинових протеаз габексату мезилату (Ga) [83]. Порожниста структура та висока площа поверхні HMPV забезпечують ефективне завантаження обох лікарських агентів, ВА і Ga. Оболонка з нейтрофільних мембран надає наночастинкам біоміметичних властивостей, зокрема підвищеної біосумісності, здатності уникати фагоцитозу та імунного нагляду, пролонгованого циркулювання в кровотоці та активного націлювання на запалену мікросудинну ендотеліальну мережу ПЗ. Додаткова модифікація з використанням 2N забезпечує специфічне розпізнавання ушкоджених АЦК. Завдяки чутливості до слабкого середовища, характерного для уражених тканин, HMPV забезпечують контрольоване вивільнення препаратів безпосередньо у зоні патологічних змін, підвищуючи локальну терапевтичну ефективність. Ефективність препарату була досліджена у мишей з індукованим ГП шляхом ретроградного введення таурохолату натрію у панкреатичну протоку [83]. Застосування нанопрепарату призводило до нормалізації рівнів амілази й ліпази в сироватці вже через 24 години, відновлення клітинного окисно-відновного гомеостазу, зниження кількості апоптичних клітин, пригнічення інфільтрації нейтрофілів і макрофагів, зменшення експресії прозапальних цитокінів (ФНП- α , IL-6) та активації проти-запального цитокіну IL-10 [83]. ВА ефективно хелатував внутрішньоклітинний Ca²⁺, усуваючи цитозольне пере-

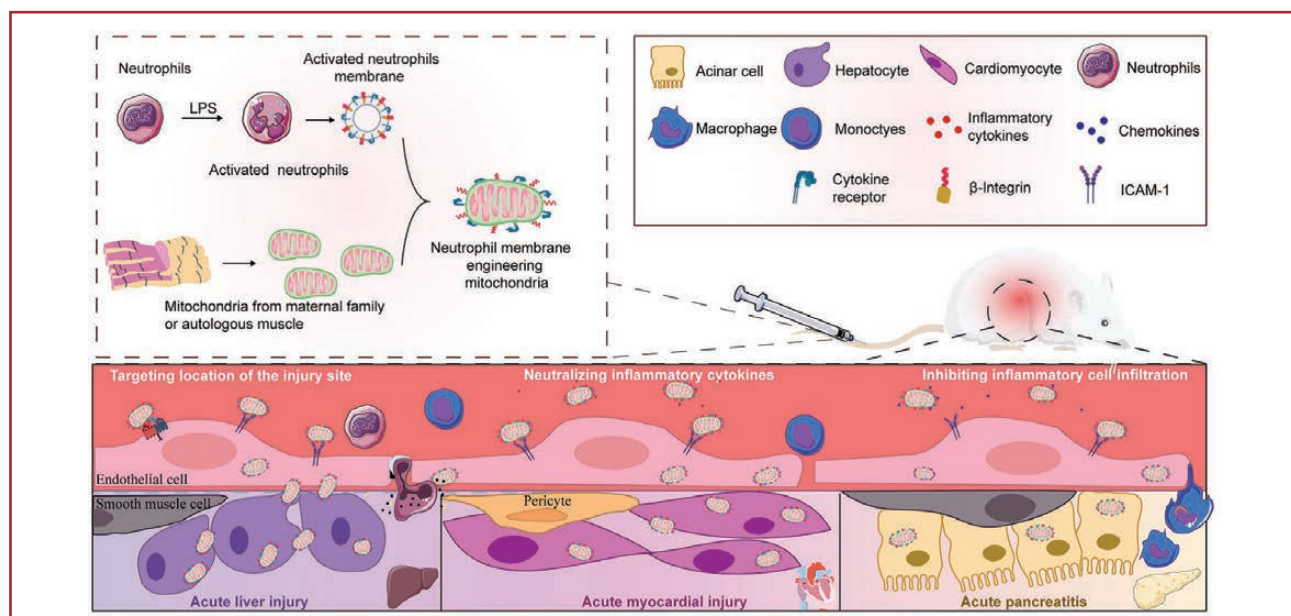


Рисунок 8. Схематичне зображення приготування та терапевтичного механізму nMITO при гострому панкреатиті ([82], відкритий доступ)

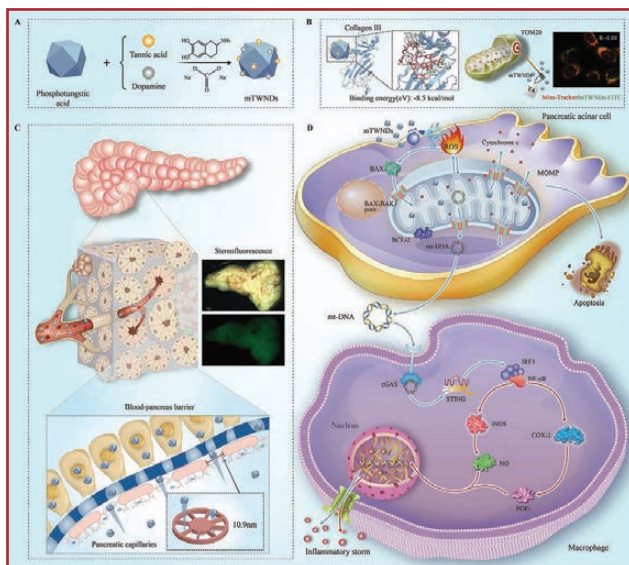


Рисунок 9. Схематичний механізм дії mTWN при ГП та характеристики mTWN: А) mTWN були синтезовані за допомогою ТА та дофаміну в лужному середовищі, що дозволяє відновити фосфорно-вольфрамову кислоту; В) mTWN демонструють високу спорідненість до колагену III типу та TOM20, що дозволяє ефективно розпізнавати пошкоджений ГПБ та подальше націлювання на мітохондрії АЦК; С) ультрамалий розмір частинок сприяє проникненню mTWN через пошкоджений ГПБ, доставляючи наноліки до ПЗ; D) терапевтичні механізми mTWN включають поглинання АФК, пригнічення апоптозу, блокування шляху cGAS/STING та пригнічення запальних факторів, що вивільняються макрофагами [84], відкритий доступ)

вантаження кальцієм та перешкоджаючи патологічній активації трипсиногену. Га як інгібітор активованого трипсину запобігав автолізу АЦК шляхом пригнічення серинових протеаз. Крім того, препарат інгібував стрес ЕР, впливаючи на сигнальні шляхи IRE1/XBP1 (Inositol-requiring enzyme 1/X-box binding protein 1) та ATF4/CHOP (Activating transcription factor 4/C/EBP Homologous Protein), а також відновлював порушену автофагію, активуючи вісь Beclin-1/p62/LC3. Завдяки цьому спостерігалось збереження структурної та функціональної цілісності АЦК. На рівні мітохондрій препарат сприяв відновленню $\Delta\Psi_m$, знижував утворення мтАФК та запобігав відкриттю mPTP [83].

У своєму дослідженні Wang та співавт. [84] використали наночастинковий антиоксидант на основі вольфраму, позначений як mTWNs (tungsten-based heteropolyacid nano-antioxidant). До складу препарату входить гетерополікислота вольфрамового походження, модифікована дубильною кислотою (tannic acid, TA) та полідофаміном (меланіноподібним полімером, PDA). Модифікація за допомогою TA забезпечує високу спорідненість частинок до колагену III типу та білка зовнішньої мембрани мітохондрій TOM20, що дозволяє здійснювати прицільну доставку до ушкодженого ГПБ, де оголюється колаген III типу внаслідок деструкції мікросудин при ТГП. Ультрамалий розмір частинок (середній діаметр 10,9 нм) забезпечує їх ефективне про-

никнення крізь порушений ГПБ і спрямовану доставку до тканини ПЗ. Інкorporація полідофаміну до складу mTWNs значно підвищує здатність частинок до поглинання АФК завдяки зростанню редокс-активності, зокрема співвідношення W^{5+}/W^{6+} . У моделі ГП, індукованого внутрішньоочеревинними ін'єкціями церулеїну у мишей, застосування mTWNs призводило до зниження активності амілази в сироватці, зменшення набряку, некрозу та запалення тканини ПЗ, пригнічення АЦК, зниження рівня АФК та інгібування прозапальних сигнальних шляхів. Препарат пригнічував активацію макрофагів та їх поляризацію у проінфламаторний M1-фенотип, водночас стимулюючи експресію протизапальних цитокінів IL-4 і IL-10 та знижуючи рівні ФНП- α і IL-1 β [84]. Особливістю mTWNs є активна взаємодія з мітохондріями: частинки прицільно накопичуються в АЦК завдяки взаємодії з білком TOM20. Препарат ефективно нейтралізує широкий спектр АФК, включаючи супероксид-аніон ($O_2^{\cdot-}$), гідроксильні радикали ($\cdot OH$), пероксинітрит ($ONOO^-$) та перекис водню (H_2O_2), шляхом участі в редокс-циклі W^{5+}/W^{6+} (рис. 9) [84]. Застосування mTWNs супроводжувалося зниженням експресії проапоптотичного білка Bax, підвищенням експресії антиапоптотичного Bcl-2, пригніченням вивільнення цитохрому С з мітохондрій та блокуванням активації шляху STING у макрофагах, що ініціюється вивільненою мтДНК [84]. Механізм мітохондріальної дії mTWNs включає: прицільне зв'язування з мітохондріями через рецептор TOM20, зниження рівня мтАФК, стабілізацію $\Delta\Psi_m$ (оцінка за допомогою JC-1), підтримку синтезу АТФ, інгібування апоптотичних каскадів ($Bax\downarrow$, $Bcl-2\uparrow$, $Cyt\ c\downarrow$) і запобігання витoku мтДНК [84].

У дослідженні Lu зі співавт. [85] було представлено новий наночастинковий антиоксидант на основі природних сполук, позначений як FA@zein-CS. Цей нанопрепарат створено шляхом інкапсуляції ферулової кислоти (FA) у наночастинки на основі зеїну — рослинного білка зернового походження — з подальшою гібридизацією з хондроїтин-сульфатом (CS). Кон'югація з CS забезпечує активне прицільне накопичення наночастинок у тканині ПЗ завдяки взаємодії з рецептором CD44, який надекспресується на макрофагах у зонах запалення. Крім того, FA@zein-CS характеризується мультистимульованою системою вивільнення, чутливою до фізіологічних умов запаленого мікросередовища, зокрема до змін pH, підвищеного рівня глутатіону та АФК. Це забезпечує контрольоване вивільнення ферулової кислоти та продуктів деградації зеїну всередині клітин, посилюючи локальну антиоксидантну дію [85]. Ефективність FA@zein-CS була досліджена у мишей лінії C57BL/6J у моделі ТГП, індукованого багаторазовими ін'єкціями церулеїну (7 доз по 50 мкг/кг) у поєднанні з однократним введенням ЛПС (10 мг/кг) після останньої дози церулеїну [85]. Така модель вірогідно імітує тяжкий запальний процес із активацією макрофагів та системною запальною відповіддю. Застосування FA@zein-CS сприяло істотному зменшенню морфологічного ушкодження ПЗ: знижувався набряк, некроз АЦК, сироваткові рівні амілази та ліпази змен-

шувались на 61,8 і 82,8 % відповідно, а також покращувались гістопатологічні оцінки ураження [85]. При цьому препарат демонстрував високу біосумісність без ознак токсичності щодо життєво важливих органів і крові як у коротко-, так і в довгострокових дослідженнях. FA@zein-CS реалізував свою антиоксидантну й протизапальну дію через кілька механізмів: ефективну елімінацію внутрішньоклітинних АФК, включаючи мітохондріальний супероксид; підвищення експресії антиоксидантних ферментів HO-1 та СОД; зниження рівня МДА як маркера ліпопероксидації; пригнічення експресії прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, МСР-1) та зменшення інфільтрації макрофагів CD68+ у тканину ПЗ (рис. 10) [85]. Встановлено, що препарат діє переважно шляхом активації Nrf2-залежного антиоксидантного каскаду, зменшуючи окиснювальний стрес та інтенсивність системної запальної відповіді. Крім того, було підтверджено, що FA@zein-CS значно знижує рівень мітохондріального супероксидного аніону, що визначалося за допомогою специфічного флуоресцентного зонда MitoSOX Red [85].

Наведені дослідження переконливо свідчать про високий терапевтичний потенціал мітохондріально-спрямованої нанотерапії при ГП. Розроблені наноплатформи ефективно долають низку обмежень традиційних підходів, забезпечуючи прицільну доставку фармакологічних агентів безпосередньо до уражених ділянок ПЗ. Ці нанопрепарати реалізують багатофакторні механізми дії, зокрема пригнічення оксидативного стресу, зменшення інтенсивності запального процесу, відновлення мітохондріальних функцій (включно з нормалізацією $\Delta\Psi_m$, активацією мітофагії, зниженням утворення мтАФК, збереженням синтезу АТФ), інгібування апоптозу та поліпшення гістоморфологічного стану тканини ПЗ. Значне підвищення ефективності та безпеки цих терапевтичних стратегій забезпечується завдяки застосуванню біоміметичних підходів, систем, чутливих до параметрів мікрооточення (зокрема, рН та рівня АФК), а також таргетного транспорту до специфічних клітин-мішеней, таких як макрофаги та АЦК.

Попри перспективні результати доклінічних досліджень, подальші зусилля мають бути зосереджені на трансляції цих технологій у клінічну практику, що передбачає стандартизацію методів оцінки ефективності, ретельне дослідження безпеки та визначення потенційних довготривалих ефектів нанотерапії. Інтеграція нанотехнологій із сучасними уявленнями про молекулярні механізми патогенезу ГП відкриває нові горизонти для створення інноваційних, ефективних і персоналізованих підходів до лікування цього складного захворювання.

Перспективи подальших досліджень

Попри значні досягнення в експериментальному вивченні мітохондріально орієнтованих терапевтичних стратегій при ГП, їх клінічна імплементація залишається обмеженою. Основна маса наявних даних отримана з досліджень на тваринних моделях або в умовах *in vitro*, тоді як відсутність масштабних багатоцентрових клінічних випробувань унеможливорює об'єктивну оцінку

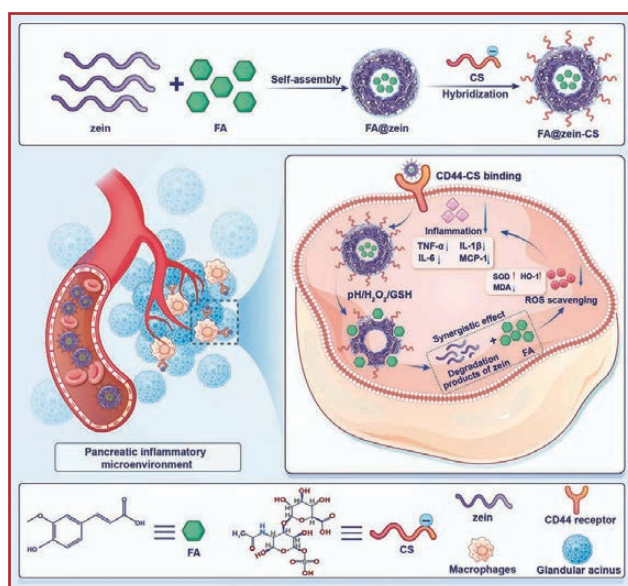


Рисунок 10. Застосування FA@zein-CS у лікуванні гострого панкреатиту ([85], відкритий доступ)

ефективності та безпеки цих підходів у людини. У цьому контексті актуальним завданням є трансляція найбільш перспективних агентів, зокрема модуляторів сигнальних шляхів Nrf2/HO-1, PINK1/Parkin, SIRT1/PGC-1 α , а також нанопрепаратів із таргетною доставкою до мітохондрій — у фазу доклінічних і клінічних досліджень.

Важливим напрямом є розробка надійних біомаркерів мітохондріальної дисфункції, які дозволили б здійснювати стратифікацію пацієнтів за ризиком прогресування ГП, моніторинг перебігу захворювання та оцінку відповіді на терапевтичні втручання. Перспективними є також дослідження комбінованих терапевтичних підходів, зокрема поєднання антиоксидантів із модуляторами мітофагії або використання наносистем у комбінації з імуноактивними МСК для досягнення синергічного ефекту. На особливу увагу заслуговує вивчення впливу таких стратегій на профілактику мультиорганної недостатності — головної причини летальності при ТГП.

Одним із ключових викликів є забезпечення органоспецифічної доставки фармакологічних агентів безпосередньо до АЦК ПЗ з урахуванням порушення мікроциркуляції та наявності системного запального процесу. У цьому контексті особливо перспективним виглядає розвиток біоміметичних наносистем, здатних до селективного таргетингу на запалену тканину, що відкриває нові можливості для підвищення ефективності лікування.

Отже, подальші дослідження мають бути спрямовані на клінічну валідацію експериментальних підходів, створення прогностичних і предиктивних біомаркерів, оптимізацію комбінованих терапевтичних схем, удосконалення систем доставки до цільових клітин та оцінку довгострокових наслідків мітохондріальної терапії при ГП.

Обмеження

Ключовим обмеженням більшості наявних досліджень є їх переважно доклінічний характер. Отримані результати базуються здебільшого на експериментах

in vitro або на тваринних моделях, що не повною мірою відображає біологічну складність, клінічну варіабельність і патофізіологічну гетерогенність ГП у людини. Існування міжвидових відмінностей у метаболізмі, регуляції імунної відповіді та перебігу захворювання створює додаткові труднощі при екстраполяції експериментальних даних на клінічні умови.

Ще одним важливим обмеженням є фокусування більшості робіт на окремих мітохондріальних сигнальних шляхах або специфічних фармакологічних агентах без урахування потенційних синергічних взаємодій між різними механізмами або системних ефектів в організмі в цілому. Крім того, значна варіабельність експериментальних моделей, методів індукції панкреатиту, режимів лікування та показників оцінки ефективності ускладнює порівняння результатів між окремими дослідженнями та створює бар'єри для формування уніфікованих висновків.

Суттєвим недоліком є також відсутність довгострокових даних щодо безпеки, а також недостатня кількість досліджень із всебічним аналізом фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик більшості запропонованих засобів у клінічному контексті. Усі ці чинники підкреслюють необхідність обережного підходу до інтерпретації доклінічних даних і спонукають до проведення добре спланованих досліджень, які враховують клінічну релевантність, системні ефекти та довготривалу безпеку терапевтичних втручань.

Висновки

Мітохондріальна дисфункція посідає центральне місце в патогенезі ГП, детермінуючи перебіг захворювання, індукцію апоптозу, некрозу, піроптозу та активацію системної запальної відповіді. У зв'язку з цим терапевтичні стратегії, спрямовані на підтримання та відновлення мітохондріальної функції, розглядаються як перспективний напрямок для модифікації патофізіологічного перебігу ГП і профілактики мультиорганної дисфункції.

Аналіз сучасних експериментальних досліджень свідчить про те, що низка фармакологічних і біотехнологічних підходів, включаючи інгібітори каспаз і інфламасом, активатори мітофагії, стимулятори мітохондріального біогенезу, нанопрепарати та мезенхімальні стовбурові клітини, демонструє значний потенціал у зменшенні пошкоджень АЦК та системного запалення. Основними сигнальними шляхами, на які спрямована дія цих засобів, є AMPK/SIRT1, PINK1/Parkin, Nrf2/HO-1, NF-κB та NLRP3, що забезпечує регуляцію енергетичного обміну, усунення пошкоджених органел та контроль над запальними процесами.

На особливу увагу заслуговують нанотерапевтичні платформи, здатні до цільової доставки активних сполук безпосередньо до уражених мітохондрій, оскільки вони поєднують високу специфічність дії, мінімізацію системних побічних ефектів та підвищену біодоступність. Перспективним є також застосування позаклітинних везикул і генетично МСК, що відкриває нові горизонти для клітинно орієнтованої терапії тяжких форм панкреатиту.

Попри високу перспективність зазначених підходів, їх клінічна реалізація потребує вирішення низки ключових завдань, зокрема стандартизації експериментальних моделей, системної оцінки безпеки, дослідження віддалених ефектів, а також впровадження надійних біомаркерів мітохондріальної дисфункції для стратифікації пацієнтів та моніторингу ефективності терапії. Сукупність наявних даних підтверджує наукову обґрунтованість і клінічну доцільність розвитку мітохондріально орієнтованих стратегій як інноваційного напрямку в лікуванні ГП.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Внесок авторів є тотожним.

Список літератури

1. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 Jan;162(1):122-134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34571026.
2. Trikidanathan G, Yazici C, Evans Phillips A, Forsmark CE. Diagnosis and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2024 Sep;167(4):673-688. doi: 10.1053/j.gastro.2024.02.052. Epub 2024 May 15. PMID: 38759844.
3. Mahapatra SJ, Garg PK. Organ Failure and Prediction of Severity in Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2025 Mar;54(1):1-19. doi: 10.1016/j.gtc.2024.09.001. Epub 2024 Nov 9. PMID: 39880521.
4. Cai Y, Yang F, Huang X. Oxidative stress and acute pancreatitis (Review). *Biomed Rep*. 2024 Jun 27;21(2):124. doi: 10.3892/br.2024.1812. eCollection 2024 Aug. PMID: 39006508.
5. Li L, Tan Q, Wu X, Mou X, Lin Z, Liu T, et al. Coagulopathy and acute pancreatitis: pathophysiology and clinical treatment. *Front Immunol*. 2024 Oct 31;15:1477160. doi: 10.3389/fimmu.2024.1477160. eCollection 2024. PMID: 39544925.
6. Liu Q, Zhu X, Guo S. From pancreas to lungs: The role of immune cells in severe acute pancreatitis and acute lung injury. *Immun Inflamm Dis*. 2024 Jul;12(7):e1351. doi: 10.1002/iid.1351. PMID: 39023414.
7. Mititelu A, Grama A, Colceriu MC, Pop TL. Overview of the cellular and immune mechanisms involved in acute pancreatitis: In search of new prognosis biomarkers. *Expert Rev Mol Med*. 2025 Jan 6;27:e9. doi: 10.1017/erm.2024.40. PMID: 39757373.
8. Chen X, Zhong R, Hu B. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2025 Feb;24(1):76-83. doi: 10.1016/j.hbpd.2023.12.008. Epub 2023 Dec 30. PMID: 38212158.
9. Zhu L, Xu Y, Lei J. Molecular mechanism and potential role of mitophagy in acute pancreatitis. *Mol Med*. 2024 Sep 3;30(1):136. doi: 10.1186/s10020-024-00903-x. PMID: 39227768.
10. Wang K, Zhang L, Deng B, Zhao K, Chen C, Wang W. Mitochondrial uncoupling protein 2: a central player in pancreatic disease pathophysiology. *Mol Med*. 2024 Dec 20;30(1):259. doi: 10.1186/s10020-024-01027-y. PMID: 39707176.
11. Luo M, Jin T, Fang Y, Chen F, Zhu L, et al. Signaling Pathways Involved in Acute Pancreatitis. *J Inflamm Res*. 2025 Feb 17;18:2287-2303. doi: 10.2147/JIR.S485804. eCollection 2025. PMID: 40230438.

12. Pei Z, Tian M. The cGAS-STING pathway as a novel therapeutic strategy for pancreatic diseases. *Cytokine*. 2024 Dec;184:156801. doi: 10.1016/j.cyto.2024.156801. Epub 2024 Nov 10. PMID: 39520833.
13. Xia CC, Chen HT, Deng H, Huang YT, Xu GQ. Reactive oxygen species and oxidative stress in acute pancreatitis: Pathogenesis and new therapeutic interventions. *World J Gastroenterol*. 2024 Dec 7;30(45):4771-4780. doi: 10.3748/wjg.v30.i45.4771. PMID: 39649547.
14. Papantoniou K, Aggeletopoulou I, Michailides C, Pastras P, Triantos C. Understanding the Role of NLRP3 Inflammasome in Acute Pancreatitis. *Biology (Basel)*. 2024 Nov 18;13(11):945. doi: 10.3390/biology13110945. PMID: 39596901.
15. Pandol SJ, Gottlieb RA. Calcium, mitochondria and the initiation of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2022 Nov;22(7):838-845. doi: 10.1016/j.pan.2022.07.011. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35941013.
16. Zhou Y, Huang X, Jin Y, Qiu M, Ambe PC, et al. The role of mitochondrial damage-associated molecular patterns in acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother*. 2024 Jun;175:116690. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116690. Epub 2024 May 7. PMID: 38718519.
17. Mihoc T, Latcu SC, Secasan CC, Dema V, Cumpănas AA, Selaru M, et al. Pancreatic Morphology, Immunology, and the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Biomedicines*. 2024 Nov 17;12(11):2627. doi: 10.3390/biomedicines12112627. PMID: 39595191.
18. Zaman S, Gorelick F. Acute pancreatitis: pathogenesis and emerging therapies. *J Pancreatol*. 2024 Mar;7(1):10-20. doi: 10.1097/JP9.000000000000168. Epub 2024 Jan 2. PMID: 38524855.
19. Chen F, Xu K, Han Y, Ding J, Ren J, Wang Y, et al. Mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells: mechanisms and therapeutic strategies in acute pancreatitis. *Front Immunol*. 2024 Dec 24;15:1503087. doi: 10.3389/fimmu.2024.1503087. eCollection 2024. PMID: 39776917.
20. Jia W, Xu L, Xu W, Yang M, Zhang Y. Application of nanotechnology in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Nanoscale Adv*. 2022 Mar 19;4(8):1949-1961. doi: 10.1039/d2na00020b. eCollection 2022 Apr 12. PMID: 36133408.
21. Zhao T, Fang R, Ding J, Liu Y, Cheng M, Zhou F, et al. Melatonin ameliorates multiorgan injuries induced by severe acute pancreatitis in mice by regulating the Nrf2 signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2024 Jul 15;975:176646. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176646. Epub 2024 May 17. PMID: 38762157.
22. Uluışık D, Keskin E, Özyayın T, Öznurlu Y. Ameliorative effects of the melatonin on some cytokine levels, NF- κ B immunoreactivity, and apoptosis in rats with cerulein-induced acute pancreatitis. *Iran J Basic Med Sci*. 2024;27(3):279-285. doi: 10.22038/IJBMS.2023.69019.15045. PMID: 38333760.
23. Alruhaimi RS, Hassanein EHM, Abd El-Aziz MK, Siddiq Abduh M, Bin-Ammar A, et al. The melatonin receptor agonist agomelatine protects against acute pancreatitis induced by cadmium by attenuating inflammation and oxidative stress and modulating Nrf2/HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2023 Nov;124(Pt A):110833. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110833. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37634447.
24. Ren ZN, Yang J, Zhang MY, Huang YW, Song DX, Sun X, et al. A novel resveratrol analog upregulates sirtuin 1 and inhibits inflammatory cell infiltration in acute pancreatitis. *Acta Pharmacol Sin*. 2022 May;43(5):1264-1273. doi: 10.1038/s41401-021-00744-y. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34363008.
25. Wu SK, Wang L, Wang F, Zhang J. Resveratrol improved mitochondrial biogenesis by activating SIRT1/PGC-1 α signal pathway in SAP. *Sci Rep*. 2024 Oct 31;14(1):26216. doi: 10.1038/s41598-024-76825-9. PMID: 39482340.
26. Liu M, Shi L, Zou X, Zheng X, Zhang F, Ding X, et al. Caspase inhibitor zVAD-fmk protects against acute pancreatitis-associated lung injury via inhibiting inflammation and apoptosis. *Pancreatol*. 2016 Sep-Oct;16(5):733-8. doi: 10.1016/j.pan.2016.06.002. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27324074.
27. Mareninova OA, Sung KF, Hong P, Lugea A, Pandol SJ, et al. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. *J Biol Chem*. 2006 Feb 10;281(6):3370-81. doi: 10.1074/jbc.M511276200. Epub 2005 Dec 8. PMID: 16339139.
28. Tanoglu A, Yazgan Y, Kaplan M, Berber U, Kara M, et al. Trimetazidine significantly reduces cerulein-induced pancreatic apoptosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Feb;39(1):145-50. doi: 10.1016/j.clinre.2014.06.003. Epub 2014 Jul 4. PMID: 25001186.
29. Yenicerioglu A, Cetinkaya Z, Girgin M, Ustundag B, Ozeran IH, et al. Effects of trimetazidine in acute pancreatitis induced by L-arginine. *Can J Surg*. 2013 Jun;56(3):175-9. doi: 10.1503/cjs.032811. PMID: 23484468.
30. Ergüç H, Işık S, İflazoğlu N, Kayaalp C, Saraç M, Gürsul S. The effect of trimetazidine on mortality in an experimental acute pancreatitis model. *Turk J Gastroenterol*. 2020 Aug;31(8):549-557. doi: 10.5152/tjg.2020.18666. PMID: 32915142.
31. Mei Q, Zeng Y, Huang C, Zheng J, Guo Y, Fan J, et al. Rapamycin Alleviates Hypertriglyceridemia-Related Acute Pancreatitis via Restoring Autophagy Flux and Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress. *Inflammation*. 2020 Aug;43(4):1510-1523. doi: 10.1007/s10753-020-01228-7. PMID: 3264291.
32. Sharma MK, Priyam K, Kumar P, Garg PK, Roy TS, Jacob TG. Effect of calorie-restriction and rapamycin on autophagy and the severity of caerulein-induced experimental acute pancreatitis in mice. *Front Gastroenterol*. 2022;1:977169. doi: 10.3389/fgstr.2022.977169.
33. Wan J, Chen J, Wu D, Yang X, Ouyang Y, Zhu Y, et al. Regulation of Autophagy Affects the Prognosis of Mice with Severe Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2018 Oct;63(10):2639-2650. doi: 10.1007/s10620-018-5053-0. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29629491.
34. Chen X, Hu K, Shi HZ, Zhang YJ, Chen L, et al. Syk/BLNK/NF- κ B signaling promotes pancreatic injury induced by tacrolimus and potential protective effect from rapamycin. *Biomed Pharmacother*. 2024 Feb;171:116125. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116125. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38183743.
35. Lei Y, Yang HY, Meng N, Qin YY, Xu MT, Xiang XL, et al. Mitochondrial calcium uniporter promotes mitophagy by regulating the PINK1/Parkin pathway in caerulein-treated pancreatic ductal epithelial cells in vitro. *Exp Ther Med*. 2024 Feb 19;27(4):147. doi: 10.3892/etm.2024.12435. eCollection 2024 Apr. PMID: 38476889.
36. Kang H, Hu Q, Yang Y, Huang G, Li J, Zhao X, et al. Urolithin A's Role in Alleviating Severe Acute Pancreatitis via Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Calcium Channel Modulation. *ACS Nano*. 2024 May 28;18(21):13885-13898. doi: 10.1021/acsnano.4c03044. Epub 2024 May 17. PMID: 38757565.
37. Li K, Xiao Y, Bian J, Han L, He C, El-Omar E, et al. Ameliorative Effects of Gut Microbial Metabolite Urolithin A on Pancreatic Diseases. *Nutrients*. 2022 Jun 20;14(12):2549. doi: 10.3390/nu14122549. PMID: 35745279.
38. Yang Y, Hu Q, Kang H, Li J, Zhao X, Zhu L, et al. Urolithin A protects severe acute pancreatitis-associated acute cardiac injury by regulating mitochondrial fatty acid oxidative metabolism in cardiomyocytes. *MedComm (2020)*. 2023 Dec 19;4(6):e459. doi: 10.1002/mco2.459. eCollection 2023 Dec. PMID: 38116065.

39. Shen Y, Duan H, Yuan L, Asikaer A, Liu Y, Zhang R, et al. Computational biology-based study of the molecular mechanism of spermidine amelioration of acute pancreatitis. *Mol Divers*. 2024 Aug;28(4):2583-2601. doi: 10.1007/s11030-023-10698-4. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37523101.
40. Biczko G, Vegh ET, Shalbueva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, et al. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):689-703. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.012. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074451.
41. Hamo-Giladi DB, Fokra A, Sabo E, Kabala A, Minkov I, Hamoud S, et al. Involvement of heparanase in the pathogenesis of acute pancreatitis: Implication of novel therapeutic approaches. *J Cell Mol Med*. 2024 Sep;28(17):e18512. doi: 10.1111/jcmm.18512. PMID: 39248454.
42. Han P, Ma X, Ge Y, Ren H, Wu Y. Selenium corrects dysregulated mitophagy and lipophagy in obesity-related acute pancreatitis through the GPX1-Mfn2-PLIN2 axis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025 Jul 1;768:151916. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.151916. Epub 2025 Apr 28. PMID: 40327907.
43. Liao WC, Chen YH, Li HY, Wang TT, Lan P, Pan KH, et al. Diaphragmatic dysfunction in sepsis due to severe acute pancreatitis complicated by intra-abdominal hypertension. *J Int Med Res*. 2018 Apr;46(4):1349-1357. doi: 10.1177/0300060517747163. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29376467.
44. Wang K, Zhao A, Tayier D, Tan K, Song W, Cheng Q, et al. Activation of AMPK ameliorates acute severe pancreatitis by suppressing pancreatic acinar cell necroptosis in obese mice models. *Cell Death Discov*. 2023 Sep 30;9(1):363. doi: 10.1038/s41420-023-01655-z. PMID: 37777514.
45. Wang XD, Yu WL, Sun Y. Activation of AMPK restored impaired autophagy and inhibited inflammation reaction by up-regulating SIRT1 in acute pancreatitis. *Life Sci*. 2021 Jul 15;277:119435. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119435. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33781829.
46. Kong L, Zhang H, Lu C, Shi K, Huang H, Zheng Y, et al. AICAR, an AMP-Activated Protein Kinase Activator, Ameliorates Acute Pancreatitis-Associated Liver Injury Partially Through Nrf2-Mediated Antioxidant Effects and Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 31;12:724514. doi: 10.3389/fphar.2021.724514. eCollection 2021. PMID: 34531748.
47. Bansod SP, Saifi MA, Chilvery S, Dojjad N, Godugu C. Berberine Attenuates Cerulein-Induced Acute Pancreatitis by Modulating Nrf2/NOX2 Signaling Pathway via AMPK Activation. *Environ Toxicol*. 2025 May;40(5):764-773. doi: 10.1002/tox.24468. Epub 2024 Dec 26. PMID: 39723751.
48. Sun P, Nie M. Effect and mechanism of Angelic Shaoyaosan mediated AMPK/SIRT1 positive feedback loop to promote autophagy and regulate the systemic inflammatory response in acute pancreatitis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2021 Aug 31;67(2):101-108. doi: 10.14715/cmb/2021.67.2.15. PMID: 34817332.
49. Wen B, Huang Y, Deng G, Yan Q, Jia L. Gut microbiota analysis and LC-MS-based metabolomics to investigate AMPK/NF- κ B regulated by *Clostridium butyricum* in the treatment of acute pancreatitis. *J Transl Med*. 2024 Nov 27;22(1):1072. doi: 10.1186/s12967-024-05764-w. PMID: 39604956.
50. Deng G, Wen B, Jia L, Liu J, Yan Q. *Clostridium butyricum* upregulates GPR109A/AMPK/PGC-1 α and ameliorates acute pancreatitis-associated intestinal barrier injury in mice. *Arch Microbiol*. 2024 May 18;206(6):265. doi: 10.1007/s00203-024-04001-8. PMID: 38761195.
51. Yang J, Zhou Y, Shi J. Cordycepin protects against acute pancreatitis by modulating NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation via AMPK. *Life Sci*. 2020 Jun 15;251:117645. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117645. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32268154.
52. Zhu L, He C. Crocetin alleviates the caerulein-induced apoptosis and inflammation in AR42J cells by activating SIRT1 via NF- κ B. *J Nat Med*. 2022 Mar;76(2):410-418. doi: 10.1007/s11418-021-01597-9. Epub 2022 Jan 30. PMID: 35094239.
53. Zhang Z, Luo Y, Zhuang X, Gao H, Yang Q, Chen H. Emodin alleviates lung injury via the miR-217-5p/Sirt1 axis in rats with severe acute pancreatitis. *J Pharmacol Sci*. 2024 Nov;156(3):188-197. doi: 10.1016/j.jphs.2024.08.007. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39313277.
54. Ali BM, Al-Mokaddem AK, Selim HMRM, Alherz FA, Saleh A, Hamdan AME, et al. Pinocembrin's protective effect against acute pancreatitis in a rat model: The correlation between TLR4/NF- κ B/NLRP3 and miR-34a-5p/SIRT1/Nrf2/HO-1 pathways. *Biomed Pharmacother*. 2024 Jul;176:116854. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116854. Epub 2024 Jun 1. PMID: 38824834.
55. Bansod S, Godugu C. Nimbolide ameliorates pancreatic inflammation and apoptosis by modulating NF- κ B/SIRT1 and apoptosis signaling in acute pancreatitis model. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jan;90:107246. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107246. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33310297.
56. Li D, Li C, Jiang S, Wang T, Zhang C, Zhu Z, et al. Lonicerin protects pancreatic acinar cells from caerulein-induced apoptosis, inflammation, and ferroptosis by activating the SIRT1/GPX4 signaling pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2024 Nov;492:117136. doi: 10.1016/j.taap.2024.117136. Epub 2024 Oct 29. PMID: 39476876.
57. Yuan J, Wei Z, Xin G, Liu X, Zhou Z, Zhang Y, et al. Vitamin B12 Attenuates Acute Pancreatitis by Suppressing Oxidative Stress and Improving Mitochondria Dysfunction via CBS/SIRT1 Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Dec 9;2021:7936316. doi: 10.1155/2021/7936316. eCollection 2021. PMID: 34925701.
58. Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, Wilden A, Golchert J, Weiss FU, et al. NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):253-269.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.034. PMID: 31614252.
59. Zhang J, Huang W, He Q, Deng T, Wu B, Huang F, et al. PINK1/PARK2 dependent mitophagy effectively suppresses NLRP3 inflammasome to alleviate acute pancreatitis. *Free Radic Biol Med*. 2021 Apr;166:147-164. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.019. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33636335.
60. Shen Y, Yang H, Wu D, Yang H, Hong D. NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 can reduce the damage of pancreatic and intestinal barrier function in mice with acute pancreatitis. *Acta Cir Bras*. 2022 Oct 28;37(7):e370706. doi: 10.1590/acb370706. eCollection 2022. PMID: 36327405.
61. Huang Q, Liu JW, Dong HB, Wei ZJ, Liu JZ, Ren YT, et al. Mesenteric adipose tissue B lymphocytes promote intestinal injury in severe acute pancreatitis by mediating enteric pyroptosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2024 Jun;23(3):300-309. doi: 10.1016/j.hbpd.2023.11.006. Epub 2023 Nov 24. PMID: 38057185.
62. Zhang P, Yin X, Wang X, Wang J, et al. Paeonol protects against acute pancreatitis by Nrf2 and NF- κ B pathways in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2022 Nov 4;74(11):1618-1628. doi: 10.1093/jpp/rgac065. PMID: 36170125.
63. Fu Q, Zhai Z, Wang Y, Xu L, Jia P, Xia P, et al. NLRP3 Deficiency Alleviates Severe Acute Pancreatitis and Pancreatitis-As-

sociated Lung Injury in a Mouse Model. *Biomed Res Int*. 2018 Nov 28;2018:1294951. doi: 10.1155/2018/1294951. eCollection 2018. PMID: 30622955.

64. Gao L, Chong E, Pendharkar S, Hong J, Windsor JA, Ke L, et al. The Effects of NLRP3 Inflammasome Inhibition in Experimental Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas*. 2022 Jan 1;51(1):13–24. doi: 10.1097/MPA.0000000000001971. PMID: 35195590.

65. Li CX, Cui LH, Zhang LQ, Yang L, Zhuo YZ, et al. Role of NLR family pyrin domain-containing 3 inflammasome in the activation of pancreatic stellate cells. *Exp Cell Res*. 2021 Jul 15;404(2):112634. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112634. Epub 2021 May 15. PMID: 34004193.

66. Yang J, Jiao C, Liu N, Liu W, Wang Y, Pan Y, et al. Polydatin-Mediated Inhibition of HSP90 α Disrupts NLRP3 Complexes and Alleviates Acute Pancreatitis. *Research (Wash D C)*. 2024 Dec 17;7:0551. doi: 10.34133/research.0551. eCollection 2024. PMID: 39691768.

67. York JM, Castellanos KJ, Cabay RJ, Fantuzzi G. Inhibition of the nucleotide-binding domain, leucine-rich containing family, pyrin-domain containing 3 inflammasome reduces the severity of experimentally induced acute pancreatitis in obese mice. *Transl Res*. 2014 Oct;164(4):259–69. doi: 10.1016/j.trsl.2014.06.012. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25152324.

68. Hu Z, Wang D, Gong J, Li Y, Ma Z, Luo T, et al. MSCs Deliver Hypoxia-Treated Mitochondria Reprogramming Acinar Metabolism to Alleviate Severe Acute Pancreatitis Injury. *Adv Sci (Weinh)*. 2023 Sep;10(25):e2207691. doi: 10.1002/advs.202207691. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37409821.

69. Li S, Li H, Zhangdi H, Xu R, Zhang X, Liu J, et al. Hair follicle-MSC-derived small extracellular vesicles as a novel remedy for acute pancreatitis. *J Control Release*. 2022 Dec;352:1104–1115. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.11.029. Epub 2022 Nov 19. PMID: 36402231.

70. Ren S, Pan L, Yang L, Niu Z, Wang L, et al. miR-29a-3p transferred by mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles protects against myocardial injury after severe acute pancreatitis. *Life Sci*. 2021 May 1;272:119189. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119189. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33571516.

71. Mahmoudi T, Jalili A, Abdolmohammadi K, Fakhari S, Pahlavan F, Shekari A, et al. Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Attenuate Tissue Injury and Reduce Inflammation in Experimental Acute Pancreatitis. *Adv Pharm Bull*. 2022 Mar;12(2):375–382. doi: 10.34172/apb.2022.036. Epub 2021 Jan 31. PMID: 35620344.

72. Liu H, Liu S, Song X, Jiang A, Zou Y, Deng Y, et al. Nanoparticle encapsulated CQ/TAM combination harmonizes with MSCs in arresting progression of severity in AP mice through iNOS (IDO) signaling. *Mater Today Bio*. 2022 Feb 26;14:100226. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100226. eCollection 2022 Mar. PMID: 35308042.

73. Kawakubo K, Ohnishi S, Fujita H, Kuwatani M, Onishi R, Masamune A, et al. Effect of Fetal Membrane-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Rats With Acute and Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2016 May-Jun;45(5):707–13. doi: 10.1097/MPA.0000000000000541. PMID: 26646279.

74. Zhao H, He Z, Huang D, Gao J, Gong Y, Wu H, et al. Infusion of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Attenuates Experimental Severe Acute Pancreatitis in Rats. *Stem Cells Int*. 2016;2016:7174319. doi: 10.1155/2016/7174319. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27721836.

75. Wen E, Tian Y, Fang M, Zhang Y, Zhao H, Wang Z, et al. The P2X7-Mediated Mitochondrial ROS as an Emerging Core Target of Tuftsin Nanoparticles in Severe Acute Pancreatitis Therapy via Regulating Mitophagy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2025 Feb 5;17(5):7521–7538. doi: 10.1021/acsami.4c21010. Epub 2025 Jan 24. PMID: 39854589.

76. Khurana A, Anchi P, Allawadhi P, Kumar V, Sayed N, et al. Yttrium oxide nanoparticles reduce the severity of acute pancreatitis caused by cerulein hyperstimulation. *Nanomedicine*. 2019 Jun;18:54–65. doi: 10.1016/j.nano.2019.02.018. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30851439.

77. Wu J, Huang H, Xu W, Cui B, Sun P, Hao X, et al. Inflammation-driven biomimetic nano-polyphenol drug delivery system alleviates severe acute pancreatitis by inhibiting macrophage PANoptosis and pancreatic enzymes oversecretion. *J Adv Res*. 2025 Apr 8:S2090-1232(25)00225-5. doi: 10.1016/j.jare.2025.04.006. Online ahead of print. PMID: 40210149.

78. Wen E, Cao Y, He S, Zhang Y, You L, Wang T, et al. The mitochondria-targeted Kaempferol nanoparticle ameliorates severe acute pancreatitis. *J Nanobiotechnology*. 2024 Apr 3;22(1):148. doi: 10.1186/s12951-024-02439-y. PMID: 38570776.

79. Jin W, Xie X, Shen S, Zhou X, Wang S, et al. Ultrasmall polyvinylpyrrolidone-modified iridium nanoparticles with antioxidant and anti-inflammatory activity for acute pancreatitis alleviation. *J Biomed Mater Res A*. 2024 Jul;112(7):988–1003. doi: 10.1002/jbm.a.37679. Epub 2024 Feb 6. PMID: 38318924.

80. Wang L, Gao Z, Tian M, Liu L, Xie J, Chen M, et al. A Nanosystem Alleviates Severe Acute Pancreatitis via Reactive Oxygen Species Scavenging and Enhancing Mitochondrial Autophagy. *Nano Lett*. 2025 May 28;25(21):8644–8654. doi: 10.1021/acs.nanolett.5c01495. Epub 2025 May 14. PMID: 40369909.

81. Khurana A, Anchi P, Allawadhi P, Kumar V, Sayed N, et al. Superoxide dismutase mimetic nanoceria restrains cerulein induced acute pancreatitis. *Nanomedicine (Lond)*. 2019 Jul;14(14):1805–1825. doi: 10.2217/nnm-2018-0318. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31267840.

82. Zhang Q, Shen Y, Zhang C, Zhang H, Li X, Yang S, et al. Immunoengineered mitochondria for efficient therapy of acute organ injuries via modulation of inflammation and cell repair. *Sci Adv*. 2025 Mar 21;11(12):eadj1896. doi: 10.1126/sciadv.adj1896. Epub 2025 Mar 19. PMID: 40106554.

83. Wang Y, Wang X, Zhang X, Zhang B, Meng X, Qian D, et al. Inflammation and Acinar Cell Dual-Targeting Nanomedicines for Synergistic Treatment of Acute Pancreatitis via Ca²⁺ Homeostasis Regulation and Pancreas Autodigestion Inhibition. *ACS Nano*. 2024 May 7;18(18):11778–11803. doi: 10.1021/acs.nano.4c00218. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38652869.

84. Wang D, Wang S, Liu J, Shi X, Xiong T, Li R, et al. Nanomedicine Penetrating Blood-Pancreas Barrier for Effective Treatment of Acute Pancreatitis. *Adv Sci (Weinh)*. 2025 Apr;12(13):e2413925. doi: 10.1002/advs.202413925. Epub 2025 Feb 14. PMID: 39950925.

85. Lu X, Gao Z, Yu Y, Zhang L, Huang J, Zhang X, et al. Natural product-based nano-antioxidant for the treatment of acute pancreatitis. *Regen Biomater*. 2025 Apr 21;12:rbaf012. doi: 10.1093/rb/rbaf012. eCollection 2025. PMID: 40405869.

Отримано/Received 08.07.2025

Рецензовано/Revised 01.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025

Information about authors

Serge M. Chooklin, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +380 (50) 989-25-59; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>

Serhii S. Chuklin, MD, Surgeon, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8979-721X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. The contribution of the authors is identical.

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin

Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

Pharmacological regulation of mitochondrial homeostasis in acute pancreatitis: from autophagy to nanotherapy

Abstract. Background. Acute pancreatitis is a severe abdominal condition with a high rate of complications and mortality. Mitochondrial dysfunction has been identified as a central mechanism contributing to acinar cell apoptosis, necrosis, and systemic inflammatory response. Therapeutic strategies targeting mitochondrial homeostasis are of growing importance. **Materials and methods.** A systematic review of experimental studies from PubMed, Scopus, and Google Scholar was performed. The focus was on the impact of pharmacological and biological agents on mitochondrial function in the *in vivo* and *in vitro* models of acute pancreatitis. Key topics included modulation of mitochondrial dynamics, mitophagy, mitochondrial biogenesis, NLRP3 inflammasome inhibition, and the use of stem cells and nanotherapy. **Results.** Analysis of experimental studies confirms that mitochondrial homeostasis in acute pancreatitis can be restored through the modulation of several key pathways. Antioxidant compounds such as melatonin, resveratrol, and agomelatine reduce reactive oxygen species, inhibit acinar cell apoptosis, and stabilize mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$). Pharmacological activation of protective autophagy and mitophagy with agents like rapamycin, trehalose, urolithin A, spermidine, and selenium promotes the clearance of dysfunctional mitochondria and attenuates inflammation. Agents that stimu-

late AMPK/SIRT1/PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis (e.g., metformin, AICAR, berberine, pinocembrin, nimbolide) restore energy metabolism, activate antioxidant defense (Nrf2/HO-1), and suppress caspase and NLRP3 inflammasome activation. NLRP3 inhibitors (MCC950, INF-39, polydatin, paeonol) significantly reduce proinflammatory cytokine release, caspase-1 activation, and pyroptosis. Additionally, mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles transfer functional mitochondria, inhibit pyroptosis, and protect distant organs. Nanotherapeutic platforms — based on kaempferol, pentoxifylline, polyphenols, nanozymes, yttrium, cerium, and iridium nanoparticles — enable targeted delivery to injured tissues, decrease oxidative damage, enhance mitophagy, maintain $\Delta\Psi_m$, and boost adenosine triphosphate synthesis. These integrated approaches modulate fundamental pathogenic mechanisms of acute pancreatitis and improve outcomes in experimental settings. **Conclusions.** Pharmacological regulation of mitochondrial homeostasis offers a promising approach to targeted treatment of acute pancreatitis. Mitochondria-directed therapy may protect acinar cells and reduce the severity of systemic complications.

Keywords: acute pancreatitis; mitochondrial dysfunction; mitochondria-targeted therapy; review

Для нотаток



AKSİMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA

(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Симптоматичне лікування різних видів болю¹⁻³

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА та ЕФЕКТИВНА знеболювальна дія¹⁻¹⁰



Інформація про рецептурні лікарські засоби для медичників і фармацевтичних працівників.

Перед застосуванням, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E17.

Скорочена інструкція для медичного застосування ДЕКСАЛГІН® (DEXALGIN®)*

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену 25 мг. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болючі менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до іншого НПЗЗ; спричинення подібними речовинами або іншими НПЗЗ нападів бронхіальної астми, бронхоспазму, гострого риніту, розвитку поліпів у носі, кропив'янки або ангіоневротичного набряку; фотолергічні або фототоксичні реакції на кетопрофен або фібрат; кровотеча або перфорація у травному тракті в анамнезі або в активній фазі, пов'язані із застосуванням НПЗЗ; активна фаза або рецидивуючі перебіг виразкової хвороби; хронічна диспепсія; підвищена кровоточивість; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; помірна або тяжка порушення функції нирок; тяжке порушення функції печінки; порушення згортання крові; тяжка дегідратація; III триместр вагітності та період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Найменша ефективна доза повинна застосовуватись протягом найменшого часу, необхідного для усунення симптомів. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг кожні 4–6 годин або 25 мг кожні 8 годин. Добова доза – не більше 75 мг. Не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. Таблетки приймати, запиваючи достатньою кількістю рідини, не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Часто: нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія. Безпека та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Скорочена інструкція для медичного застосування ДЕКСАЛГІН® САСХЕ (DEXALGIN® SACHET)*

Склад: 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену 25 мг. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до іншого НПЗЗ; спричинення подібними речовинами або іншими НПЗЗ нападів бронхіальної астми, бронхоспазму, гострого риніту, розвитку поліпів у носі, кропив'янки, ангіоневротичного набряку; фотолергічні або фототоксичні реакції на кетопрофен або фібрат; кровотеча або перфорація у травному тракті в анамнезі або в активній фазі, пов'язані із застосуванням НПЗЗ або виразковою хворобою; хронічна диспепсія; підвищена кровоточивість; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; помірна або тяжка порушення функції нирок; тяжке порушення функції печінки; порушення згортання крові; тяжка дегідратація; III триместр вагітності та період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Найменша ефективна доза повинна застосовуватись протягом найменшого часу, необхідного для усунення симптомів. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза – не більше 75 мг. Розчинити вміст 1 пакета у склянці води, добре перемішати та прийняти одразу. **Побічні реакції.** Часто: нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія. Безпека та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Скорочена інструкція для медичного застосування ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ (DEXALGIN® IN'JECT)*

Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій/лінуфій містить декскетопрофену 25 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої або високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до іншого НПЗЗ; спричинення подібними речовинами або іншими НПЗЗ нападів бронхіальної астми, бронхоспазму, гострого риніту, розвитку поліпів у носі, кропив'янки або ангіоневротичного набряку; фотолергічні або фототоксичні реакції на кетопрофен або фібрат; шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані із терапією НПЗЗ; пептична виразка або кровотеча в активній фазі; хронічна диспепсія; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня; тяжке порушення функції печінки; порушення згортання крові; виражена дегідратація; III триместр вагітності та період годування груддю; неперіодичальне (інтракратальне або епідуральне) введення. **Спосіб застосування та дози.** Вміст однієї ампули (2 мл) повільно вводити глибоко у м'язи. Для внутрішньовенної інфузії вміст ампули 2 мл розвести у 30–100 мл 0,9% розчину хлориду натрію або Рінгера лактату. Інфузію проводити повільно протягом 10–30 хвилин. При необхідності вміст однієї ампули (2 мл) вводити внутрішньовенно повільно протягом не менше 15 секунд. **Побічні реакції.** Часто: нудота та/або блювання, біль у місці ін'єкції, реакції у місці ін'єкції, у т.ч. запалення, гематома, кровотеча. Безпека та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН®, РП No UA/9258/01/01, дата останнього перегляду 03.03.2023. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН® САСХЕ, РП No UA/9258/02/01, дата останнього перегляду 03.03.2023. ³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ, РП No UA/3764/01/01, дата останнього перегляду 18.10.2023. ⁴ Sanchez-Carpena J. et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139–152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245–262. ⁶ Marenco JJ, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247–256. ⁷ Metscher B. et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147–151. ⁸ Leman P. et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511–513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1–8. ¹⁰ Karaman Y. et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus 2010, 6(2):47–52.