



# МЕДИЦИНА<sup>®</sup> НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 22, № 4, 2026

ОЦІНКА КРИХКОСТІ ПАЦІЄНТА  
НА ЕТАПІ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ  
ЯК ВАЖЛИВИЙ МЕТОД СТРАТИФІКАЦІЇ  
З МЕТОЮ ПОЛІПШЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВТРУЧАННЯ

БУЛЬБАРНИЙ СИНДРОМ ЯК ПРОЯВ ЗАГОСТРЕННЯ  
РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ, ЩО ІМІТУВАВ  
ГОСТРЕ ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ,  
ДІАГНОСТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ І ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ  
У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

ХОЛОДОВА ХВОРОБА —  
СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ФОРМУВАННЯ ТА ПЕРЕБІГУ

ВЗАЄМООБТЯЖУЮЧІ УСКЛАДНЕННЯ  
В РОЗВИТКУ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ  
ПРИ ДЕКОМПЕНСОВАНИЙ ПОРТАЛЬНИЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

  
**ZASLAVSKY**<sup>®</sup>  
Publishing house

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

**ТЕМА НОМЕРА:  
ВИБРАНІ ПИТАННЯ  
НЕВІДКЛАДНОЇ  
МЕДИЦИНИ**

**4**

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,  
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



# ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ  
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ  
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

ДРУГЕ  
ВИДАННЯ

ДРУГЕ ВИДАННЯ, ДОПОВНЕНО  
ТА ПЕРЕРОБЛЕНО. **ВЖЕ У ПРОДАЖУ!**

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

---

**Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії  
Національної академії медичних наук України»**

**За підтримки:**

**Харківського національного медичного університету,  
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 22, № 4, 2026**

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



mif.ua.com



Open Journal System

**Emergency Medicine (Ukraine)**

*Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал*

**Том 22, № 4, 2026**

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



**Співзасновники:**  
**ДУ «Інститут загальної  
та невідкладної хірургії НАМН України»,  
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 № 4  
від 16.06.2026*

*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. 14,06  
Тираж 12 000 прим. Зам. 2026-mns-155

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.

oleksandrzaslavsky@gmail.com

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)  
**Лاخно 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», 2026  
© Заславський О.Ю., 2026

**Emergency Medicine (Ukraine)**

*Specialized reviewed  
practical scientific journal*

**Volume 22, № 4, 2026**

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"  
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. 4 dated 16.06.2026*

*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 14,06  
Circulation 12 000. Order 2026-mns-155

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.  
oleksandrzaslavsky@gmail.com  
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", 2026  
© Zaslavsky O.Yu., 2026

## Зміст

## Contents

## Сторінка редактора

## Editor's Page

Звернення головного редактора ..... 6      Appeal of editor-in-chief ..... 6

## Оригінальні дослідження

## Original Researches

*Гарбар М.О., Матолінець Н.В., Ушневич Ж.О.,  
Світлик Г.В., Яремкевич Р.В.*

*M.O. Harbar, N.V. Matolinets, Zh.O. Ushnevych,  
H.V. Svitlyk, R.V. Yaremkevych*

Оцінка крихкості пацієнта на етапі  
доопераційної підготовки як важливий  
метод стратифікації з метою поліпшення  
результатів втручання ..... 7

Assessment of patient frailty  
at the preoperative period  
is an important stratification method  
to improve outcomes ..... 7

*Мазур А.П., Гурін П.В.*

*A.P. Mazur, P.V. Hurin*

Застосування суфентанілу в кардіохірургії:  
клінічна ефективність, безпека  
та практика дозування ..... 15

Sufentanil in cardiac surgery:  
clinical efficacy, safety  
and dosing practice ..... 15

*Кокун О.М., Горбанюк Ю.Ю., Пугач В.М.,  
Візнюк І.М., Долинний С.С., Карімулін Р.Ф.*

*O.M. Kokun, Ju.Ju. Gorbaniuk, V.M. Puhach,  
I.M. Vizniuk, S.S. Dolynnyi, R.F. Karimulin*

Поліморфна соціально-мережева  
залежність і психосоматичні ризики в осіб  
із підвищеною тривожністю ..... 20

Polymorphic social media addiction  
and psychosomatic risks in individuals  
with elevated anxiety ..... 20

*Боженко Н.Л., Негрич Т.І., Шоробура М.С.,  
Негрич Н.О., Боженко М.І.*

*N.L. Bozhenko, T.I. Nehrych, M.S. Shorobura,  
N.O. Nehrych, M.I. Bozhenko*

Булбарний синдром як прояв загострення  
розсіяного склерозу, що імітував  
гостре порушення мозкового кровообігу .. 32

Bulbar syndrome as a manifestation  
of exacerbation of multiple sclerosis,  
simulating acute cerebrovascular accident .... 32

*Ali Adil Ajeel*

*Ali Adil Ajeel*

Оцінка ліпідного профілю, рівня  
мінералів та мікроелементів у пацієнтів  
із фібриляцією передсердь у провінції  
Мутанна (Ірак) ..... 40

Evaluation of lipid profile, minerals  
and trace elements in patients  
with atrial fibrillation in Al-Muthanna  
Governorate, Iraq ..... 40

*Тутченко М.І., Патрах Д.М., Рудик Д.В.,  
Беседінський М.С., Льовін А.В., Ключко І.В.*

*M.I. Tutchenko, D.M. Patrakh, D.V. Rudyk,  
M.S. Besedinskyi, A.V. Lovin, I.V. Klyuzko*

Взаємообтяжуючі ускладнення  
в розвитку гепаторенального синдрому  
при декомпенсованій портальній  
гіпертензії ..... 47

Mutually aggravating complications  
in the development of hepatorenal  
syndrome in decompensated portal  
hypertension ..... 47

*Приступіюк М.О., Колосович І.В., Безродний Б.Г.,  
Трущельов А.М., Трємбовецька Ю.Б.*

*M.O. Pristupiuk, I.V. Kolosovych, B.H. Bezrodnyi,  
A.M. Trushchelov, Yu.B. Trembovetska*

Роль метоксифлурану у процедурному  
знеболюванні хірургічних пацієнтів  
з відкритими ранами ..... 54

The role of methoxyflurane in procedural  
analgesia for surgical patients  
with open wounds ..... 54

<i>Целуйко В.Й., Куряча Д.Ю., Міщук Н.Є.</i> Гендерні відмінності клінічного перебігу, діагностичних показників і віддалених результатів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом ..... 61	<i>V.Y. Tseluyko, D.Yu. Kuriacha, N.Ye. Mishchuk</i> Gender differences in clinical course, diagnostic parameters, and long-term outcomes in patients with acute coronary syndrome ..... 61
<i>Олійник Г.А., Кравцов О.В., Грязін О.Є., Олійник І.А., Кочин О.В.</i> Холодова хвороба — сучасна концепція формування та перебігу ..... 71	<i>G.A. Oleynik, O.V. Kravtsov, O.E. Hriazin, I.A. Oleynik, O.V. Kochin</i> Cold illness — a modern concept of formation and course ..... 71
<i>Бур'янов О.А., Ярмолюк Ю.О., Лянскорунський В.М., Матвійчук Б.В., Вашкевич Б.Р.</i> Прогностичні чинники розвитку інфекційних ускладнень у поранених із вогнепальними переломами стегнової кістки ..... 79	<i>O.A. Burianov, Yu.O. Yarmoliuk, V.M. Lianskorunskyi, B.V. Matviichuk, B.R. Vashkevych</i> Prognostic factors for the development of infectious complications in patients with gunshot femoral shaft fractures ..... 79

### Лікарю, що практикує

### Practicing Physician

<i>Шкварок-Лісовенко А.К., Корост Я.В., Цимбалюк Р.С., Франк А.В.</i> Мультидисциплінарне довготривале спостереження в первинній медичній допомозі за пацієнтом із ретенованим металевим фрагментом черевної порожнини із потенційним впливом свинцю: клінічний випадок ..... 86	<i>A.K. Shkvarok-Lisovenko, Ya.V. Korost, R.S. Tsybaliuk, A.V. Frank</i> Multidisciplinary long-term primary care surveillance of a retained abdominal metallic fragment with potential lead exposure: a case report ..... 86
--	---

### Науковий огляд

### Scientific Review

<i>Назарчук О.А., Мельниченко М.В., Чорнопищук Р.М., Дмитрієв Д.В.</i> Пацієнт-орієнтована інфузійна терапія (ПОІНТ) в інтенсивній терапії та періопераційній медицині: огляд літератури ..... 91	<i>O.A. Nazarchuk, M.V. Melnychenko, R.M. Chornopyshchuk, D.V. Dmytriiev</i> Patient-oriented fluid therapy ПОІНТ in intensive care and perioperative medicine: a literature review ..... 91
<i>Чуклін С.М., Чуклін С.С.</i> Кишкова мікробіота як модифікатор перебігу гострого панкреатиту: терапевтичні перспективи ..... 100	<i>S.M. Chooklin, S.S. Chuklin</i> Gut microbiota as a modifier of acute pancreatitis course: therapeutic perspectives ..... 100

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.4.2026.2018>

## Шановні колеги!

Незважаючи на постійні тривоги, прильоти, надмірні емоційні навантаження, ми з вами, дорогі колеги і шановні автори, працюємо — лікуємо хворих, пишемо цікаві статті, випускаємо у світ чергові номери журналів... Намагаємося жити попри все! І за це всім нам величезна подяка!

Ось побачив світ черговий номер журналу «Медицина невідкладних станів». У ньому представлені оригінальні статті, огляди, клінічні спостереження.

У кожній сторінці редактора ми намагаємося звернути вашу увагу на ті чи інші публікації. Але розмір сторінки не дозволяє згадати всіх шанованих авторів. І ви мені пробачте, дорогі автори, якщо я вас не згадав. Це не тому, що ваша праця не заслуговує на увагу. Просто так іноді стається. І ми обов'язково виправимось в наступних номерах нашого улюбленого журналу.

Вийшла якась філософсько-лірична сторінка, що свідчить, що ми вас всіх любимо, поважаємо і цінуємо, як авторів, так і дорогих читачів.

Читайте 4-й номер «Медицини невідкладних станів», він на це заслуговує.

І як завжди, Річард Бах:

*Творче,  
осяяне любов'ю життя —  
це так само і життя здорове.  
Якщо ти робиш те,  
що приносить тобі щастя,  
ти цим зцілюєш  
і захищаєш себе.*

**Ваш головний редактор проф. В.В. Ніконов** ■

Гарбар М.О., Матолінець Н.В., Ушневич Ж.О., Світлик Г.В., Яремкевич Р.В.  
ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна

## Оцінка крихкості пацієнта на етапі доопераційної підготовки як важливий метод стратифікації з метою поліпшення результатів втручання

**Резюме.** *Актуальність.* Стратифікація ризику пацієнта старшого віку та вибір хірургічної стратегії здійснюються з урахуванням крихкості, що є незалежним фактором ризику несприятливих подій після несерцевої хірургії. Комплексна підготовка до операційних втручань пацієнта із крихкістю входить у програму реабілітації, що активно впроваджується в сучасну світову практику. **Мета:** проаналізувати показник крихкості у пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією, яким проведені планові некардіальні операції, оцінити взаємозв'язок крихкості з клінічними характеристиками, результатами інструментальних та лабораторних обстежень, перебігом періопераційного періоду, лікарняною смертністю. Оцінити значення крихкості для доопераційної стратифікації з метою поліпшення післяопераційного періоду. **Матеріали та методи.** Ступінь крихкості доопераційно визначено 150 пацієнтам, які перенесли планову некардіохірургічну операцію та мали супутню серцево-судинну патологію. Проаналізовано функціональну здатність, фізичний статус за ASA, клінічні фактори ризику, результати сонографії серця, динаміку 12-канальної ЕКГ, показники загальноклінічного та біохімічного аналізів крові, визначено рівень NT-proBNP. Для оцінки крихкості використано клінічну шкалу крихкості. **Результати.** Крихкість встановлена у 28 % пацієнтів. Дві третини з них були чоловіками. У пацієнтів із крихкістю була нижча функціональна спроможність. Вони мали більше супутніх захворювань (цукровий діабет, анемія, серцево-судинні хвороби, вищий рівень креатиніну, трансаміназ) та вищий показник індексу серцевого ризику (RCRI). Більшість із них (81 %) належали до класу ASA III. Для крихких пацієнтів типовими були ознаки дисфункції (зниження фракції викиду, підвищення індексу Tei, вкорочення часу викиду в аорту, порушення діастолічного розслаблення) та remodelювання (зміна геометрії) лівого шлуночка. У них виявлено вірогідно вищі значення натрійуретичного пептиду та середньої ЧСС, тенденцію до подовження інтервалу QT. Крихкі пацієнти довше перебували у стаціонарі, 43 % потребували інтенсивної терапії в післяопераційному періоді (на противагу 6,5 % пацієнтів без крихкості). Більше третини з них були повторно госпіталізовані протягом періоду спостереження. Половина осіб із крихкістю померли (у групі без крихкості — 3,7 %), серед них 75 % на стаціонарному етапі, середній час до смерті становив  $23,67 \pm 2,44$  днів. **Висновки.** Крихкість асоціюється зі зниженням функціональної спроможності, коморбідністю, вищим ризиком анестезії, потребою в інтенсивній терапії, довшим перебуванням у стаціонарі, підвищеною летальністю. Клінічна шкала крихкості є доступним та надійним діагностичним тестом стратифікації пацієнтів з метою оптимізації та поліпшення післяопераційного відновлення, результатів операції та якості надання медичної допомоги.

**Ключові слова:** некардіальні хірургічні втручання; періопераційний період; крихкість; мультимодальна реабілітація

## Вступ

З огляду на глобальне старіння популяції, все більше пацієнтів старшого віку із коморбідністю та більшою вразливістю потребують операційних втручань [1]. Пацієнти похилого віку при несерцевій хірургії мають підвищений ризик численних серцевих та несерцевих ускладнень, зокрема пошкодження міокарда та інфаркту, фібриляції передсердь, гострого ураження нирок та делірію [2]. У таких пацієнтів стратифікація ризику, хірургічна стратегія, план лікування та прийняття рішення здійснюються з урахуванням крихкості/немічності [3]. Крихкість — це синдром, що характеризується фізіологічними порушеннями в багатьох системах органів, що призводить до підвищеної вразливості до стресових факторів. Це незалежний фактор ризику несприятливих наслідків після несерцевої хірургії у всіх вікових групах, включно із серцевими ускладненнями, інфекціями, кровотечами, зниженням функціональної спроможності, збільшенням тривалості перебування в стаціонарі та смертністю [4–6]. У метааналізі 56 досліджень, що охопили понад мільйон літніх людей, які перенесли несерцеві хірургічні втручання, виявлено, що крихкість пов'язана з підвищеним ризиком 30-денної смертності та 30-денних ускладнень [7]. Поняття «крихкість» охоплює декілька складових — зниження м'язової маси тіла, сили, витривалості, рівноваги, ходьби у поєднанні з низькою активністю. Поняття «крихкий пацієнт» відрізняється від поняття «пацієнт високого хірургічного ризику», але крихкий пацієнт також може мати високий хірургічний ризик із підвищеною смертністю, ускладненнями та тривалим перебуванням у стаціонарі [8].

Для оцінки крихкості Європейське товариство анестезіології та інтенсивної терапії, Американська асоціація серця рекомендують клінічну шкалу крихкості (КШК; Clinical Frailty Scale) [9–12]. КШК розроблена для визначення загального стану здоров'я та прогнозу пацієнтів, особливо осіб похилого віку. Згідно з дослідженнями вона має низку переваг перед іншими шкалами в контексті доопераційної оцінки крихкості — дозволяє передбачити смертність, ризик виникнення післяопераційних ускладнень, не потребує затрат часу для проведення оцінки (до 20 секунд).

Американське геріатричне товариство та Національна програма поліпшення якості хірургічних втручань Американського коледжу хірургів рекомендують проводити передопераційну підготовку ослаблених пацієнтів для поліпшення їхнього когнітивного, харчового та загального стану й визначення ідеального часу для операції [13]. У деяких випадках в осіб старшого віку з вираженою крихкістю, поганим функціональним станом та зменшеною очікуваною тривалістю життя користь від хірургічного втручання може бути обмеженою; у таких пацієнтів цілі лікування та спільне прийняття рішень слід інтегрувати у передопераційне планування [14]. Якщо діагноз крихкості підтверджений, то з метою поліпшення прогнозу крихкого пацієнта до прийняття спільного рішення слід залучити персонального лікаря (хірурга), анестезіолога, геріатра, пацієнта та його рідних. Це може допомогти пацієнту мати реалістичні очікування та приймати більш обґрунтовані рішення щодо

операції. Мультимодальні програми передопераційної підготовки, що включають фізичні вправи, харчування та психологічні втручання, потенційно можуть поліпшити періопераційний прогноз крихких пацієнтів шляхом індивідуалізованого підходу, адаптованого до базового функціонального стану, супутніх захворювань та когнітивного/психологічного функціонування [15–22].

Комплексна підготовка до операційних втручань пацієнта із коморбідністю, зниженою функціональною спроможністю, крихкістю входить у програму преабілітації, що активно впроваджується в сучасну світову практику. Україна у 2025 році офіційно стала членом ERAS, що акцентує на підготовці пацієнта до операції з метою поліпшення післяопераційного відновлення. Концепція ERAS полягає в плануванні та підготовці пацієнта до втручання мультидисциплінарною командою, роботу якої може координувати персональний лікар (хірург) або експерт-анестезіолог.

Принципи преабілітації також окреслені у рекомендаціях Європейського товариства анестезіології (ESC) 2025 року [3]:

- якнайшвидше розпочати доопераційне обстеження (в межах 30 днів до операції у пацієнтів високого ризику), щоб оптимізувати пацієнта та «поліпшити фітнес», відповідно, функціональний резерв, зменшити прояви крихкості;

- для виявлення «крихкого фенотипу» використовувати КШК;

- ранній амбулаторний огляд анестезіолога з метою зменшення шансів відміни операції в день, коли вона планувалась, та зменшення перебування в стаціонарі;

- можна використовувати телемедицину та стандартні опитувальники як частину доопераційної оцінки, щоб поліпшити сприйнятливості пацієнта до preanaesthesia care та його сатисфакції;

- необхідні суміжні фахівці повинні встановити діагноз та «оптимізувати» пацієнта, після чого його оцінює анестезіолог та визначає ризики.

**Мета:** проаналізувати показник крихкості у пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією, яким проведені планові некардіальні операційні втручання, оцінити взаємозв'язок крихкості з клінічними характеристиками, результатами інструментальних та лабораторних обстежень, перебігом періопераційного періоду, лікарняною смертністю. Оцінити значення крихкості для доопераційної стратифікації та підготовки пацієнта з точки зору мультимодального підходу (преабілітації) з метою поліпшення післяопераційного періоду.

## Матеріали та методи

У дослідження включено 150 пацієнтів (69 осіб чоловічої та 81 — жіночої статі), які перенесли планове некардіохірургічне операційне втручання. Середній вік становив  $64,80 \pm 7,23$  року. Усі обстежені мали задокументовану серцево-судинну патологію/поєднання нозологій: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС), постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність (СН), фібриляція передсердь (ФП), цукровий діабет (ЦД). Перед операцією оцінено стан крихкості/вразливості, функціональну спроможність

(ФС), проаналізовано фізичний статус за ASA, клінічні фактори ризику згідно з переглянутим індексом серцевого ризику (revised cardiac risk index, RCRI), результати сонографії серця (стандартно прийняті виміри та індекс функціональної спроможності міокарда, MPI або індекс Tei), визначено рівень NT-proBNP. Особам із підвищеним рівнем показника NT-proBNP визначено концентрацію hs-cTn I. Проаналізовано динаміку 12-канальної ЕКГ спокою, показники загальноклінічного та біохімічного аналізів крові.

Крихкість для передбачення виживання оцінювали, використовуючи КШК на основі аналізу активності, захворювань/симптомів та потреби в догляді [9–12]. Відповідно пацієнти отримували бали від 1 до 9 залежно від їх стану:

1 — пацієнт дуже міцний, активний, енергійний, регулярно займається спортом, чудове фізичне здоров'я.

2 — Well (здоровий) — без активних захворювань, але менш активний, ніж дуже міцний.

3 — Managing Well (добре справляється) — має хронічні хвороби, симптоми добре контрольовані, функціонує незалежно від допомоги інших.

4 — Vulnerable (вразливий) — не має тяжких захворювань, але повільніший, має втому або знижену активність і симптоми захворювання.

5 — Mildly Frail (легка крихкість) — обмежена залежність від інших у виконанні інструментальних повсякденних завдань, потребує допомоги у важких щоденних справах (наприклад, приготування їжі, прибирання).

6 — Moderately Frail (помірна крихкість) — потребує допомоги в більшості домашніх справ, проте може ходити самостійно.

7 — Severely Frail (виражена крихкість) — повністю залежний від сторонньої допомоги, але не при смерті.

8 — Very Severely Frail (дуже виражена крихкість) — повністю залежний від допомоги, з коротким прогнозованим терміном життя, навіть при перенесеному несуттєвому захворюванні високий ризик смерті.

9 — Terminally Ill (термінальний стан) — очікувана тривалість життя до 6 місяців, але не обов'язково крихкий.

Стан функціональної спроможності (знижена чи збережена) визначено двома рекомендованими методами:

1. Здатність пацієнта підніматись сходами на два сегменти (опитувальник) [23].

2. Індекс статусу активності Дюка (DASI) на основі опитування про повсякденну активність, який включає запитання щодо можливості доглядати за собою, ходити в приміщенні/надворі, бігати, займатись спортом, виконувати господарську діяльність, мати статеві відносини. Індекс вираховано в балах (чим вища кількість балів, тим вищий функціональний статус) та в одиницях MET [24].

Оцінку фізичного статусу за ASA оцінювали традиційно згідно з рекомендаціями [25].

Для оцінки клінічних факторів ризику за переглянутим індексом серцевого ризику враховували ризик втручання, наявність ІХС, застійної СН, цереброваскулярні події в анамнезі, а також потребу в інсулінотерапії та рівень креатиніну сироватки понад 176 мкмоль/л [26]. Нуль балів вказує на ризик 30-денної смерті, інфаркту

або зупинки серця до 4 %, 1 бал — 6 %, 2 бали — 10 %,  $\geq 3$  бали — 15 %.

Індекс функціональної спроможності міокарда (індекс Tei) як комбінований маркер систолічної та діастолічної функції серця визначено за допомогою доплерівської методики як співвідношення суми періодів ізвольомічного скорочення та розслаблення (T) і періоду вигнання крові (t) з лівого шлуночка (ЛШ). Згідно з даними Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації, в умовно здоровій популяції нормальний рівень MPI становить  $0,39 \pm 0,05$  [27].

Після виписки зі стаціонару за пацієнтами продовжувалось активне спостереження до 30 днів шляхом оцінки їх у клініці, під час візитів до хірурга, за допомогою телефонного контакту з пацієнтом/рідними. Також телефонний візит проводився через 6 місяців після операції. Аналізувались такі кінцеві точки: госпіталізація, серцево-судинні події, смерть.

Критеріями включення була підписана інформована згода на участь у дослідженні, вік понад 18 років, задокументована (анамнестично підтверджена) ІХС. Критерії виключення — відмова від участі в дослідженні, відсутність критеріїв для встановлення серцево-судинної патології, онкологія, забій/ушкодження органів грудної клітки, клінічно значима анемія, ургентна хірургія.

За методом проведення дослідження було проспективним. Статистична обробка даних здійснена за допомогою програми IBM SPSS Statistic 30.0.0.0. Діагностичну цінність та порогове значення окремих параметрів визначено з використанням побудови логістично-регресійної моделі (ROC-аналіз).

Дослідження виконане в рамках роботи «Оцінка та мінімізація періопераційних факторів серцево-судинного ризику при некардіальних операціях», УДК 616-089.152-02:616.1. Одержано позитивний висновок комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 8 від 18.10.21 р.).

## Результати

Розподіл пацієнтів згідно зі шкалою крихкості відображено в табл. 1.

Половина пацієнтів не мали ознак крихкості, проте були менш активними (2 бали) або ж мали добре контрольовані симптоми та не потребували допомоги інших (3 бали). П'ята частина пацієнтів належали до «сірої» зони, відзначали втому та знижену активність (4 бали). Менше ніж третина потрапили в категорію крихких пацієнтів — мали обмежену функціональність та меншою чи більшою мірою потребували допомоги у побуті, проте могли ходити самостійно (5 та 6 балів). Особи з вираженою та дуже вираженою крихкістю, а також з термінальними станами не потрапили у дослідження.

Переважає більшість пацієнтів, що отримали за шкалою крихкості до 4 балів включно, мали збережену ФС. Серед них не було осіб з анамнезом інфаркту міокарда (ІМ), ЦД, анемії. Майже половина була віднесена анестезіологом до II класу за класифікацією ризику анестезії ASA, решта до класу III. Незначна кількість

серед них (7 пацієнтів) потребувала інтенсивної терапії, померло 4 особи (3,7 %) із цієї групи. Повторна госпіталізація з усіх причин задокументована в 3 (2,8 %) осіб.

Натомість серед крихких пацієнтів 2/3 були чоловічої статі. Більше половини мали знижену ФС. Серед них були пацієнти із ФП, ЦД, перенесеним ІМ, анемією. Ризик анестезії в більшості був оцінений як ASA III; 43 % потребували терапії в умовах реанімаційно-анестезіологічного відділення. Половина пацієнтів із крихкістю померли. Повторна госпіталізація задокументована в 15 (36 %) пацієнтів. Ці дані наведено в табл. 2.

**Таблиця 1. Розподіл пацієнтів згідно зі шкалою крихкості**

Кількість балів	Кількість пацієнтів, n (%)
2	30 (20,0)
3	48 (32,0)
4	30 (20,0)
5	27 (18,0)
6	15 (10,0)

У попередній публікації нами продемонстровано чітку взаємозалежність як крихкості, так і функціональної спроможності з концентрацією натрійуретичного пептиду [28]. Пацієнти із вищим рівнем NT-proBNP мали більше балів за клінічною шкалою крихкості, ніжчу ФС та індекс статусу активності (табл. 3).

Проаналізувавши показники за шкалою крихкості, клінічні, лабораторні, інструментальні параметри, ми виявили низку кореляцій. Середньої сили пряма кореляція спостерігалася між ступенем наростання крихкості та тривалістю перебування в стаціонарі, віком пацієнтів. При збільшенні кількості балів за шкалою крихкості виявлена тенденція до зростання ЧСС та подовження інтервалу QT, погіршення глобальної функції серця, систолічної функції (зменшувався час вигнання крові ЛШ) та діастолічного розслаблення ЛШ (зменшувався час сповільнення хвилі E та зростала тривалість хвилі A), а також зменшення часу викиду крові в аорту, прогресувало ремоделювання ЛШ (змінювалась геометрія у вигляді зростання відносної товщини стінок — relative wall thickening (RWTh)). Прямий середньої сили зв'язок спостерігався між наростанням крихкості та лабораторними маркерами функції нирок та печінки.

**Таблиця 2. Особливості пацієнтів залежно від розподілу за шкалою крихкості, n (%)**

Характеристика	Некрихкі (108 осіб)	Крихкі (42 особи)
Жінки	65 (60,0)	16 (38,0)
Чоловіки	41 (38,0)	28 (67,0)
ФС збережена	102 (94,0)	18 (43,0)
ФС знижена	7 (6,5)	24 (57,0)
Гіпертонічна хвороба	63 (58,0)	27 (64,0)
ІХС	54 (50,0)	24 (57,0)
ФП	3 (3,0)	10 (24,0)
ІМ	–	13 (31,0)
ЦД II типу	–	23 (55,0)
Анемія	–	9 (21,0)
ASA I	3 (3,0)	–
ASA II	49 (45,0)	8 (19,0)
ASA III	56 (52,0)	34 (81,0)
Інтенсивна терапія	7 (6,5)	18 (43,0)
Померли	4 (3,7)	21 (50,0)
Повторна госпіталізація	3 (2,8)	15 (36,0)

**Таблиця 3. Характеристика функціональної спроможності та крихкості пацієнта**

Показник	NT-proBNP ↑	NT-proBNP у межах норми
ФС, n (%)	збережена	27 (64,0)
	знижена	15 (36,0)
DASI, кількість балів	17,76 ± 8,26	27,78 ± 9,79*
КШК, кількість балів	4,29 ± 1,24	3,59 ± 1,26*

**Примітка:** \* — різниця між групами статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Встановлено сильну негативну кореляцію між наростанням крихкості та DASI, що підтверджує факт зниження ФС у крихких осіб. Прямий зв'язок середньої сили виявлено між крихкістю та клінічними факторами ризику (RCRI). Також при наростанні крихкості спостерігалось зростання рівня NT-proBNP — вірогідна пряма сильна кореляція (табл. 4).

## Обговорення

Згідно з результатами досліджень, які були враховані АНА у рекомендаціях [2], поширеність крихкості перевищує 25 % серед дорослих віком від 85 років та майже вдвічі вища у жінок, ніж у чоловіків [30]. Серед пацієнтів нашої вибірки, які були молодшими (середній вік становив  $64,80 \pm 7,23$  року), крихкість спостерігалась у 28 %, переважали особи чоловічої статі. Вищий відсоток крихких осіб серед «молодшої» вибірки можна пов'язати з наявністю супутньої серцево-судинної патології, що спричиняє обмеження у функціонуванні та догляді за собою. З іншого боку, певну роль відіграють економічні та соціальні фактори, що зумовлюють нижчий рівень прихильності до лікування, недостатню популяризацію профілактичних заходів, зокрема профілактичних оглядів, систематичної дозованої фізичної активності, поширеність шкідливих звичок, а також стан довкілля [30, 31].

Згідно з результатами міжнародних метааналізів, поширеність крихкості значно вища серед пацієнтів старшого віку з серцевою недостатністю (понад 40 %) [32, 33]. Цю особливість також виявлено у нашій роботі: при наростанні кількості балів за шкалою крихкості знижувалась систолічна функція та порушувалось діастолічне розслаблення ЛШ (зменшувався час сповільнення хвили

Е та зростала тривалість хвили А), погіршувалась глобальна функція серця (підвищувався індекс  $Te_i$ ) та, зокрема, зменшувався час вигнання крові в аорту, прогресували ознаки ремоделювання ЛШ. Індекс  $Te_i$  як сумарний показник систолічної та діастолічної функцій ЛШ краще корелював із ступенем крихкості, ніж фракція викиду (ФВ) ЛШ. Зазначений доплерографічний показник описаний у 1995 році, проте він не втратив актуальності та вважається більш точним маркером міокардіальної дисфункції, ніж ФВ [34, 35]. У крихких пацієнтів був вищим рівень натрійуретичного пептиду як маркер СН, що виявлено також іншими дослідниками [36, 37].

Понад половина крихких пацієнтів мали знижену ФС, що підтверджено сильним зворотним зв'язком між ступенем крихкості та показником DASI.

Закономірно крихкість асоціюється з численними захворюваннями. У пацієнтів з крихкістю виявлено зростання трансаміназ та креатиніну. Іншими авторами також продемонстровано зв'язок крихкості з підвищеним ризиком хронічних захворювань печінки та смертності, пов'язаної з захворюваннями печінки (дослідження охопило понад 300 тис. пацієнтів), а також зі швидким зниженням функції нирок [38–40]. Незалежно від показника крихкості для стратифікації ризику післяопераційного гострого ушкодження нирок або прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) Європейське товариство анестезіологів у пацієнтів із ХХН рекомендує визначити eGFR та протеїнурію на етапі підготовки до операції [3]. Коморбідність вплинула на вищий хірургічний ризик крихких пацієнтів за класифікацією Американської асоціації серця.

Італійськими вченими проведена оцінка післяопераційних ускладнень та пов'язаної зі здоров'ям якос-

**Таблиця 4. Кореляція між клінічними показниками та ступенем крихкості пацієнта**

Клінічний показник	Кореляція	P
Ліжкодні	0,56	0,05
Вік	0,4	0,02
ЧСС	0,32	0,0009
QT	0,56	0,07
Фракція викиду ЛШ	-0,36	0,008
EDT	-0,43	0,014
Adur	0,31	0,001
t	-0,43	1,86
IMC	0,55	0,01
RWTh	0,49	0,003
Креатинін	0,46	0,02
Сечовина	0,37	0,01
АЛТ	0,53	0,002
АСТ	0,40	0,004
DASI	-0,79	0,03
RCRI	0,33	0,008
NT-proBNP	0,63	0,014

ті життя, виявлена залежність між ступенем тяжкості ускладнень за шкалою Клав'єна — Діндо, ФС та віддаленим виживанням [41]. Натомість ми не знайшли досліджень щодо впливу доопераційного стану та крихкості на якість життя та віддалене виживання, що може стати предметом майбутніх досліджень. У рамках цього дослідження ми проаналізували крихкість, потребу в інтенсивній терапії та випадки повторної госпіталізації з усіх причин. Так, 43 % крихких пацієнтів у післяопераційному періоді перебували в палаті інтенсивної терапії. Згідно з дослідженнями цей показник у країнах Європи є значно нижчим (8 %), що пояснюється недостатньою настороженістю медичного персоналу щодо симптомів погіршення стану післяопераційного пацієнта [42].

Повторна госпіталізація спостерігалась в 4 пацієнтів без діагностованої крихкості та у 15 крихких. Також у крихких осіб високою була післяопераційна смертність — половина із них померли, зокрема дві третини на стаціонарному етапі післяопераційного періоду. Вплив крихкості на зростання смертності також виявлено в інших спостереженнях — у великому дослідженні причин госпітальної смертності після операцій за допомогою побудови багаторівневої логістичної регресійної моделі було виявлено, що основним фактором, пов'язаним зі смертністю в стаціонарі, був не тип втручання, не обсяги операцій в лікарні (як вважалося донедавна), не структура лікарні, а характеристика пацієнта, при цьому саме обмежений фізіологічний резерв [43]. Наша робота підтвердила, що крихкість визначає тяжкість пацієнта, погіршує перебіг періопераційного періоду, погіршує очікувані результати. Навіть формальний діагноз крихкості за допомогою валідованого скринінгового інструмента виявляє вразливих пацієнтів та може вплинути на періопераційне ведення, спонукати до обговорення співвідношення користі та ризику втручання з пацієнтами та їхніми родинами [5, 16].

## Висновки

Поліпшення якості надання медичної допомоги, результатів операції, післяопераційного відновлення розпочинається задовго, ще на доопераційному етапі, з оптимізації пацієнта. Одним із модифікованих факторів цього процесу є виявлення крихкості. Ступінь крихкості надає важливу інформацію про здатність людини протистояти стресовим факторам, адже відновлення після хірургічного стресу потребує підвищеного споживання кисню та енергії.

Нами продемонстровано, що крихкість асоціюється з погіршенням функціональної спроможності, коморбідністю, ознаками серцевої недостатності, вищим ризиком анестезії, ускладненим післяопераційним перебігом, потребою в інтенсивній терапії, довшим перебуванням у стаціонарі, підвищеною летальністю.

Комплексна підготовка до операційних втручань пацієнта із коморбідністю, зниженою функціональною спроможністю, крихкістю входить у програму преабілітації, що активно впроваджується в сучасну світову практику.

Доступним та надійним діагностичним тестом для виявлення крихких пацієнтів та доопераційної стратифікації є клінічна шкала крихкості. Методика оцінки є

простою і зрозумілою, не потребує затрати часу та може бути включена до стандартної доопераційної оцінки пацієнта.

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

**Інформація про фінансування.** Дослідження не має окремого додаткового фінансування, виконане авторами в рамках науково-дослідної роботи кафедри.

**Внесок авторів.** Габар М.О. — літературний огляд, концепція дослідження, збір та аналіз даних, статистична обробка, підготовка таблиць, написання першого варіанта рукопису; Матолінець Н.В. — концепція дослідження, розробка методології, корекція структури статті; Яремкевич Р.В. — збір даних; Світлик Г.В. — концепція дослідження, критичне рецензування, фінальне редагування; Ушневич Ж.О. — збір даних, корекція структури статті.

## Список літератури

1. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2024;41:81-108. doi: 10.1097/EJA.0000000000001876.
2. Thompson A, Fleischmann KE, Smilowitz NR, et al. 2024 AHA/ACC/ACS/ASNC/HRS/SCA/SCCT/SCMR/SVM Guidelines for Perioperative Cardiovascular Management for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024;150(19):e351-e442. doi: 10.1161/CIR.0000000000001285.
3. Lamperti M, Romero CS, Guarracino F, et al. Preoperative assessment of adults undergoing elective noncardiac surgery. Updated guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol.* 2025;42:1-35. doi: 10.1097/EJA.0000000000002069.
4. Siddiqui E, Banco D, Berger JS, et al. Frailty assessment and perioperative major adverse cardiovascular events after noncardiac surgery. *Am J Med.* 2023;136:372-379.e375. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.12.033.
5. Hall DE, Arya S, Schmid KK, et al. Association of a frailty screening initiative with postoperative survival at 30, 180, and 365 days. *JAMA Surg.* 2017;152:233-240. doi: 10.1001/jama-surg.2016.4219.
6. Birkelbach O, Morgeli R, Spies C, et al. Routine frailty assessment predicts postoperative complications in elderly patients across surgical disciplines — a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19:204. doi: 10.1186/s12871-019-0880-x.
7. Tjeertes EKM, van Fessem JMK, Mattace-Raso FUS, et al. Influence of frailty on outcome in older patients undergoing non-cardiac surgery — a systematic review and meta-analysis. *Aging Dis.* 2020;11:1276-1290. doi: 10.14336/AD.2019.1024.
8. Lin HS, Watts JN, Peel NM, et al. Frailty and postoperative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2016;16:157. doi: 10.1186/s12877-016-0329-8.
9. Aucoin SD, Hao M, Sohi R, et al. Accuracy and feasibility of clinically applied frailty instruments before surgery: a systematic review and metaanalysis. *Anesthesiology.* 2020;133:78-95. doi: 10.1097/ALN.0000000000003257.

10. McIsaac DI, Harris EP, Hladkovic E, et al. Prospective comparison of preoperative predictive performance between 3 leading frailty instruments. *Anesth Analg*. 2020;131:263-272. doi: 10.1213/ANE.0000000000004475.
11. Rabelo LG, Bjornsdottir A, Jonsdottir AB, et al. Frailty assessment tools and associated postoperative outcomes in older patients undergoing elective surgery: a prospective pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023;67:150-158. doi: 10.1111/aas.14162.
12. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J*. 2020;23(3):210-215. doi: 10.5770/cgj.23.463.
13. Shulman MA, Wallace S, Gilbert A, et al. Predicting death or disability after surgery in the older adult. *Anesthesiology*. 2023;139:420-431. doi: 10.1097/ALN.0000000000004683.
14. Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;222(5):930-947. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.026.
15. Alvarez-Nebreda ML, Bentov N, Urman RD, Setia S, Huang JC, Pfeifer K, et al. Recommendations for preoperative management of frailty from the Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI). *J Clin Anesth*. 2018;47:33-42. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.02.011.
16. Nidadavolu LS, Ehrlich AL, Sieber FE, et al. Preoperative evaluation of the frail patient. *Anesth Analg*. 2020;130:1493-1503. doi: 10.1213/ANE.0000000000004735.
17. Norris CM, Close JCT. Prehabilitation for the frailty syndrome: improving outcomes for our most vulnerable patients. *Anesth Analg*. 2020;130:1524-1533. doi: 10.1213/ANE.0000000000004785.
18. Charipova K, Urits I, Viswanath O, et al. Preoperative assessment and optimization of cognitive dysfunction and frailty in the ambulatory surgical patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33:732-739. doi: 10.1097/ACO.0000000000000901.
19. Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty screening and interventions: considerations for clinical practice. *Clin Geriatr Med*. 2018;34:25-38. doi: 10.1016/j.cger.2017.09.004.
20. Richter D, Guasti L, Walker D, et al. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPCCS). *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:216-227. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa167.
21. Brendon HR, James DC, Holly AC, et al. Physiological relationship between cardiorespiratory fitness and fitness for surgery: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2023;130(2):122-132. doi: 10.1016/j.bja.2022.10.039.
22. Charlotte JLM, Enrico MM, Miquel C-M, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation on Reducing Postoperative Complications and Enhancing Functional Capacity Following Colorectal Cancer Surgery: The PREHAB Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2023;158(6):572-581. doi: 10.1001/jamasurg.2023.0198.
23. Lurati BG, Puelacher Ch, Menosi GD, et al. Association between self-reported functional capacity and major adverse cardiac events in patients at elevated risk undergoing noncardiac surgery: a prospective diagnostic cohort study. *Br J Anaesth*. 2020;126:102-110. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.041.
24. Duke Activity Status Index (DASI). Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/3910/duke-activity-status-index-dasi>.
25. Statement on ASA Physical Status Classification System. Available from: [www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system](http://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system). Accessed: December 13, 2020.
26. Ford MK, Beattie WS, Wijesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the Revised Cardiac Risk Index. *Ann Intern Med*. 2010;152:26-35. doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007.
27. Lancellotti P, Cosyns B. *The EACVI Echo Handbook*. The European Society of Cardiology Series. OXFORD University Press. 2016. 588 p.
28. Гарбар М.О., Матолінець Н.В., Ястремська О.О., Світлик Г.В. Серцеві біомаркери як важливий компонент періопераційного менеджменту пацієнта із супутньою серцевою патологією. *Медицина невідкладних станів*. 2025;21(8):22-31. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.21.8.2025.1947>.
29. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, et al. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1487-1492. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
30. Захворювання серцево-судинної системи: фактори ризику та профілактика. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/zahvorjuvannja-sercevo-sudinnoi-sistemi-faktori-riziku-ta-profilaktika>.
31. Здоров'я та тривалість життя українців напругу залежить від чистого доккілля. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/news/mindovkillya-zdorovya-ta-trivalist-zhitya-ukrayinciv-napryamu-zalezhit-vid-chistogo-dovkillya>.
32. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, et al. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:283-289. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.153.
33. Uchmanowicz I, Lee CS, Vitale C, et al. Frailty and the risk of all-cause mortality and hospitalization in chronic heart failure: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7:3427-3437. doi: 10.1002/ehf2.12827.
34. Mirna M, Schmutzler L, Vogl F, et al. Tei Index Is a Useful Adjunctive Tool in the Diagnostic Workup of Patients with Acute Myocarditis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(8):283. doi: 10.3390/jcdd9080283.
35. Mansour H, Nassar AI, Abdel R, et al. Can Tei Index Predict High Syntax Score in Patients with Chronic Coronary Syndrome and Normal Left Ventricular Systolic Function? *Journal of Cardiovascular Echography*. 2021;31(1):11-16. doi: 10.4103/jcecho.jcecho\_73\_20.
36. Shu N, Yuma N, Masayuki Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide level in older outpatients with heart failure is associated with physical frailty, especially with the slowness domain. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(7):608-614. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.014.
37. Prokopidis K, Ishiguchi H, Jordan C, et al. Association between natriuretic peptides and C-reactive protein with frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis *Aging Clin Exp Res*. 2024 Mar 6;36(1):57. doi: 10.1007/s40520-024-02713-x.
38. Qi Zh, Rui Zh, Yi-Ning H, et al. Frailty and risk of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and other chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2025;82(3):427-437. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.024.

39. Xiaotian S, Shan W, Jieqiong H, Fei C. Relationship of Frailty with Kidney Function in Adults More Than 60-Years-Old: Effect of Using Different Formulas to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Clin Interv Aging*. 2023;18:999-1007. doi: 10.2147/CIA.S409140.

40. Nair D, Liu ChK, Raslan R. Frailty in Kidney Disease: A Comprehensive Review to Advance Its Clinical and Research Applications. *American Journal of Kidney Diseases*. 2025;85(1):89-103. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.04.018.

41. Pecorelli N, Guarneri G, Di Salvo F, et al. The Impact of Postoperative Complications on Recovery of Health-Related Quality of Life and Functional Capacity After Pancreatectomy: Findings from

a Prospective Observational Study. *Ann Surg*. 2024;280(5):719-727. doi: 10.1097/SLA.0000000000006472.

42. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012;380:1059-1065. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009427.

43. Martins RS, Chang Y-H, Etzioni D, et al. Understanding Variation in In-hospital Mortality After Major Surgery in the United States. *Annals of Surgery*. 2023;278(6):865-872. doi: 10.1097/SLA.0000000000005862.

Отримано/Received 15.03.2026

Рецензовано/Revised 12.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 22.04.2026

#### Information about authors

Myroslava O. Harbar, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: mirasvit@yahoo.com; phone: +380 (68) 500-21-91; http://orcid.org/0000-0003-0749-6427

Nataliia V. Matolinets, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Education Faculty, Vice-Rector for Science, Pedagogical and Medical Work, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nmatolinets@gmail.com; phone: +380 (67) 774-13-48; http://orcid.org/0000-0001-6656-3621

Zhanna O. Ushnevych, PhD, Anesthesiologist, University Hospital, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: jeanneu@ukr.net; phone: +380 (98) 516-48-25; https://orcid.org/0000-0003-1506-6080

Halyna V. Svitlyk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Cardiology and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: h.svitlyk@gmail.com; phone: +380 (67) 989-95-56; https://orcid.org/0000-0002-1083-3204

Roksolana V. Yaremkevych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery, Cardiovascular Surgery and Transplantology, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: rok1607@gmail.com; phone: +380 (67) 150-75-53; http://orcid.org/0000-0001-7398-212X

**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 study does not have separate additional funding and was carried out by the authors as part of the department's research work.

**Authors' contribution.** M.O. Harbar — literature review, research concept, data collection and analysis, statistical processing, preparation of tables, writing the first draft of the manuscript; N.V. Matolinets — research concept, methodology development, article structure correction; R.V. Yaremkevych — data collection; H.V. Svitlyk — research concept, critical review, final editing; Zh.O. Ushnevych — data collection, correction of article structure.

M.O. Harbar, N.V. Matolinets, Zh.O. Ushnevych, H.V. Svitlyk, R.V. Yaremkevych  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Assessment of patient frailty at the preoperative period is an important stratification method to improve outcomes

**Abstract. Background.** Risk stratification in elderly patients and the choice of surgical strategy are performed with consideration of frailty, which is an independent risk factor for adverse outcomes after non-cardiac surgery. Comprehensive preoperative preparation of frail patients is part of prehabilitation programs that are actively being implemented in modern medical practice. Goals of study was to analyze the level of frailty in patients with concomitant cardiovascular disease undergoing elective non-cardiac surgery; to assess the relationship between frailty and clinical characteristics, instrumental and laboratory findings, perioperative course, and in-hospital mortality; consequently, to evaluate the role of frailty in preoperative risk stratification to improve postoperative outcomes. **Materials and methods.** Frailty was assessed preoperatively in 150 patients who underwent elective non-cardiac surgery and had concomitant cardiovascular pathology. Functional capacity, physical status according to the ASA classification, clinical risk factors, echocardiographic findings, 12-lead ECG dynamics, general clinical and biochemical blood parameters, and NT-proBNP levels were analyzed. Frailty was evaluated using the Clinical Frailty Scale. **Results.** Frailty was identified in 28 % of patients, two-thirds of whom were male. Frail patients demonstrated lower functional capacity and had a higher burden of comorbidities (diabetes mellitus, anemia, cardiovascular

diseases, higher creatinine and transaminase levels) as well as a higher Revised Cardiac Risk Index. Most of them (81 %) were classified as ASA III. Frail patients commonly exhibited signs of left ventricular dysfunction (reduced ejection fraction, increased Tei index, shortened aortic ejection time, impaired diastolic relaxation) and remodeling (changes in geometry). They also had significantly higher levels of natriuretic peptide, higher mean heart rate, and a tendency toward QT interval prolongation. Frail patients had longer hospital stays, and 43 % required postoperative intensive care (compared to 6.5 % of non-frail patients). More than one-third were rehospitalized during the follow-up period. Half of the frail patients died (compared to 3.7 % in the non-frail group), with 75 % of deaths occurring during hospitalization; the mean time to death was  $23.67 \pm 2.44$  days. **Conclusions.** Frailty is associated with reduced functional capacity, higher comorbidity burden, increased anesthetic risk, greater need for intensive care, longer hospital stay, and higher mortality. The Clinical Frailty Scale is an accessible and reliable tool for patient stratification, aimed at optimizing postoperative recovery, improving surgical outcomes, and enhancing the quality of medical care.

**Keywords:** non-cardiac surgical interventions; perioperative period; frailty; multimodal prehabilitation

УДК 615.217.2:616.12-089-089.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.4.2026.2020>Мазур А.П.<sup>1</sup>, Гурін П.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М.М. Амосова НАМН України, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, м. Київ, Україна

## Застосування суфентанілу в кардіохірургії: клінічна ефективність, безпека та практика дозування

**Резюме.** Суфентаніл — синтетичний опіоїд із високою ліпофільністю та вибірковою спорідненістю до  $\mu_1$ -субпопуляції опіоїдних рецепторів, що визначає його місце у фармакологічному арсеналі кардіо-анестезіолога. Метою огляду є систематизація сучасних даних щодо фармакокінетики суфентанілу, дозування при операціях зі штучним кровообігом та без нього — операціях на працюючому серці (OPCAB, off-pump coronary artery bypass), щодо гемодинамічних ефектів, шлуночково-артеріального сполучення, міокардіального захисту, fast-track анестезії та профілю безпеки. Як клінічну ілюстрацію наведено власний досвід застосування суфентанілу як основного опіоїдного компонента анестезії: серія з 20 хворих на ішемічну хворобу серця, яким виконано аортокоронарне шунтування — 18 на працюючому серці (OPCAB) та 2 зі штучним кровообігом. Середній час від завершення операції до екстубації становив  $2,6 \pm 1,1$  год, що відповідає критеріям fast-track кардіоанестезії; випадків реінтубації та гемодинамічних ускладнень не зафіксовано. Суфентаніл забезпечує надійну гемодинамічну стабільність, є сумісним із ранньою екстубацією, сприяє поліпшенню перебігу раннього післяопераційного періоду та демонструє сприятливий баланс ефективності й безпеки порівняно з фентанілом і реміфентанілом.

**Ключові слова:** суфентаніл; кардіохірургія; штучний кровообіг; off-pump coronary artery bypass; fast-track анестезія; міокардіальний захист; шлуночково-артеріальне сполучення

### Вступ

Еволюція анестезіологічного забезпечення в кардіохірургії відображає перехід від концепції високих доз опіоїдів до fast-track протоколів. У цьому контексті вибір опіоїдного анагетика є принциповим рішенням. Основна фармакологічна перевага суфентанілу полягає у вираженій селективності до  $\mu_1$ -субпопуляції рецепторів [6], що забезпечує потужну аналгезію при значно нижчому ризику депресії дихання порівняно з фентанілом — властивість, критично важлива для ранньої екстубації.

Завдяки високій ліпофільності суфентаніл швидко долає гематоенцефалічний бар'єр, досягаючи пікового ефекту в ефекторній зоні через 4–5 хвилин [4]. Це дозволяє прецизійно керувати глибиною анестезії на найбільш агресивних хірургічних етапах. Порівняльна фармакологічна характеристика суфентанілу, фентанілу та реміфентанілу наведена у табл. 1.

### 1. Дозування: клінічні сценарії

Забезпечення гемодинамічної стабільності під час індукції у пацієнтів з обмеженим серцевим резервом є першочерговим завданням. Комбінація суфентанілу + мідазолам перевершує інгаляційну індукцію севофлураном: зазначений режим забезпечує фізіологічне зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) та загального периферичного судинного опору (ЗПСО) без компенсаторного підвищення ЧСС, зберігаючи серцевий індекс та індекс ударного об'єму на оптимальному рівні [3]. Вплив штучного кровообігу (ШК) на фармакокінетику суфентанілу є суттєвим: гемодилуція знижує плазматичну концентрацію на 30–45 %, гіпотермія уповільнює кліренс, а секвестрація у компонентах контуру поглинає до 30–40 % введеної дози [4], що потребує моніторингу біспектрального індексу (BIS) в цільовому діапазоні 40–60.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Мазур Андрій Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу анестезіології, реанімації та екстракорпоральних методів лікування, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», вул. Миколи Амосова, 6, м. Київ, 03038, Україна; e-mail: [mazur\\_andriy@ukr.net](mailto:mazur_andriy@ukr.net), тел.: +380 (67) 754-58-09For correspondence: Andriy Mazur, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Extracorporeal Treatment Methods, Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMSU, Mykola Amosov st., 6, Kyiv, 03038, Ukraine; e-mail: [mazur\\_andriy@ukr.net](mailto:mazur_andriy@ukr.net), phone: +380 (67) 754-58-09

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

## 2. Вплив на серцево-судинну систему та міокардіальний захист

### 2.1. Гемодинамічні ефекти та шлуночково-артеріальне сполучення

Патофізіологічна відповідь на хірургічну травму — активація симпатoadреналової системи та зростання споживання кисню міокардом — оцінюється за допомогою подвійного добутку (RPP, rate pressure product = SBP × HR; де SBP — систолічний артеріальний тиск, HR — частота серцевих скорочень); значення понад 20 000 є клінічно значущим критерієм ішемічного ризику. Yang et al. (2020) показали, що суфентаніл у дозі 0,4 мкг/кг перевершує еквівалентну дозу фентанілу (4 мкг/кг): лише 8 % пацієнтів у групі суфентанілу мали RPP > 20 000 проти 30 % у групі фентанілу [5].

Han et al. (2019) зафіксували зростання показника ефективності серцевого циклу (CCE — cardiac cycle efficiency; безрозмірний індекс відношення корисної роботи серця до загальної механічної роботи, де значення > 0 вказує на переважання систолічної ефективності над діастолічними витратами) з  $-0,06$  до  $+0,16$  у групі

суфентаніл + мідазолам [3], що свідчить про суттєву оптимізацію роботи лівого шлуночка через зниження ЗПСО. Thomson та Hudson (2000) підтвердили кращий контроль тахікардії під час стернотомії та вірогідно нижчий RPP при застосуванні суфентанілу порівняно з фентанілом [2]; при цьому зниження ЗПСО не супроводжувалось компенсаторним зростанням ЧСС, що принципово важливо при дисфункції лівого шлуночка.

### 2.2. Міокардіальний захист

Суфентаніл демонструє кардіопротективний ефект через пряму взаємодію з  $\delta$ -опіоїдними рецепторами кардіоміоцитів, що запускає каскад РІЗК/Акт (фосфоінозитид-3-кіназа/протеїнкіназа В) та відкриття мітохондріальних К-АТФ-каналів — механізм опіоїдного прекодиціонування, підтверджений для класу опіоїдів у цілому [11]. Клінічно це проявляється зменшенням зони некрозу при ішемії-реперфузії, пригніченням апоптозу кардіоміоцитів, зниженням рівнів тропоніну I та МВ-фракції креатинфосфокінази, а також скороченням частоти реперфузійних аритмій [11].

Таблиця 1. Порівняльний фармакологічний профіль суфентанілу, фентанілу та реміфентанілу

Показник	Суфентаніл	Фентаніл	Реміфентаніл
Відносна потужність	5–10×, ніж фентанілу	Базовий рівень	~ 1×, ніж фентанілу
Селективність до $\mu_1$ -рецепторів	Висока (перевага)	Помірна	Висока
Ліпофільність (log P)	3,95	4,05	~ 1,1 (низька)
Час досягнення Спiк, хв	4–5	6–7	1–2
$T_{1/2\beta}$ , хв	148–164	185–240	3–10
Кліренс, мл/хв/кг	12,7	13,3	≥ 2800 (естеразний)
Ризик ренарк-феномену	Низький	Середній	Відсутній
Постопераційна гіпераналгезія	Мінімальна	Мінімальна	Значна
Fast-track сумісність	Висока	Середня	Висока

Таблиця 2. Рекомендовані дози суфентанілу залежно від клінічного сценарію

Клінічний сценарій	Доза суфентанілу	Примітки
Ад'ювант збалансованої анестезії	Індукція < 8 мкг/кг; підтримка ≤ 1 мкг/кг/год	Комбінація з інгаляційним анестетиком або пропофолом (TIVA/TCI)
Моноопіоїдна анестезія (висока доза)	≥ 8 мкг/кг; до 25–30 мкг/кг	Повний блок симпатичної відповіді на стернотомію; уникати N <sub>2</sub> O
Fast-track/low-dose протокол	0,5–1,5 мкг/кг болюс; 0,1–0,3 мкг/кг/год	BIS 40–60; TCI C 0,2–0,4 нг/мл
ОРСАВ (без ШК)	0,3–0,5 мкг/кг; 0,05–0,15 мкг/кг/год	Болюс 0,1–0,2 мкг/кг при ретракції серця
Педіатрична хірургія (ДМШП)	1 мкг/кг; 1–2 мкг/кг/год	Wang et al. (2020); значне скорочення часу ШВЛ
Премедикація	0,01–0,02 мкг/кг в/м	Поєднання з мідазоламом 0,03–0,05 мг/кг

Примітки: TIVA — тотальна внутрішньовенна анестезія (total intravenous anaesthesia); TCI — цільова інфузія з контрольованою концентрацією (target-controlled infusion); ШВЛ — штучна вентиляція легень; ДМШП — дефект міжшлуночкової перегородки; ОРСАВ — операції на працюючому серці (off-pump coronary artery bypass).

### 3. Fast-track анестезія та постопераційне знеболювання

#### 3.1. Клінічні результати fast-track протоколів

У дослідженні Wang et al. (2020) на педіатричних пацієнтах після мінімально інвазивного закриття дефекту міжшлуночкової перегородки встановлено переваги суфентанілу над фентанілом (табл. 3).

За даними Wang et al. (2020) [1] та Greco et al. (2019) [8], застосування суфентанілу у fast-track протоколах кардіохірургії асоціюється зі значним скороченням часу штучної вентиляції легень та перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) порівняно з фентанілом. Показник часу до екстубації менше ніж 6 год є загальноприйнятним критерієм успішної fast-track кардіоанестезії [12].

#### 3.2. Мультимодальне знеболювання та ERAS-протоколи

Складові протоколу прискореного відновлення після операції (ERAS, Enhanced Recovery After Surgery) для кардіохірургії із суфентанілом: 1) інтраопераційне введення < 2 мкг/кг; 2) комбінування з регіонарними методами — грудна епідуральна анестезія, блокада м'яза — випрямляча хребта (ESP, erector spinae plane block); 3) перехід на парацетамол 1 г 4 р/добу та нестероїдні протизапальні засоби у ВІТ; 4) моніторинг болю за числовою рейтинговою шкалою (NRS, Numeric Rating Scale) кожні 2 год [12]. Сублінгвальна форма суфентанілу (Zalviso® 15 мкг) схвалена в ЄС як альтернатива

пацієнт-контрольованому знеболюванню морфіном після кардіоторакальних операцій [13].

### 4. Побічні ефекти та особливості метаболізму

Фармакокінетика суфентанілу в умовах ШК: гемодилуція знижує плазматичну концентрацію на 30–45 %;  $T_{1/2\beta}$  парадоксально скорочується з 36 до 23 год під час перфузії [4]. Метаболізм суфентанілу залежить від цитохрому P450 3A4 (CYP3A4): інгібітори (азолові антимікотики, макроліди, ритонавір) підвищують концентрацію препарату, індуктори (рифампіцин, карбамазепін) прискорюють кліренс [4, 6]. Профіль побічних ефектів та методи їх корекції наведено у табл. 4.

### 5. Власний клінічний досвід

Клінічні дані отримано у відділенні загальної та трансплантаційної анестезіології Національного наукового центру хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України; вони слугують ілюстрацією практичного застосування принципів, викладених у попередніх розділах. Збір даних здійснено ретроспективно. Критерії включення: дорослі пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС), яким виконано коронарне шунтування із застосуванням суфентанілу як основного опіоїдного компонента анестезії. Критерії виключення: супутня клапанна патологія, фракція викиду лівого шлуночка менше ніж 35 %, екстрена операція.

Таблиця 3. Клінічні результати fast-track анестезії: суфентаніл vs фентаніл

Показник	Фентаніл	Суфентаніл	Різниця
Час ШВЛ, год	4,6	1,4	↓ 70 %
Перебування у ВІТ, год	13,1	6,0	↓ 54 %
Легеневі інфекції, n	7	1	↓ значне

Примітки: ВІТ — відділення реанімації та інтенсивної терапії; ШВЛ — штучна вентиляція легень.

Таблиця 4. Профіль побічних ефектів суфентанілу в кардіохірургії та методи їх корекції

Побічний ефект	Частота	Фактори ризику	Корекція
Респіраторна депресія	15–25 % при > 3 мкг/кг	Висока доза, ХОЗЛ, ожиріння	BIS + капнографія; налоксон
М'язова ригідність	1–7 %	Швидкий болюс ≥ 1 мкг/кг	Введення ≥ 60 с; міорелаксанти
Брадикардія	8–15 %	β-АБ, блокатори Ca <sup>2+</sup>	Атропін; панкуроній
Нудота та блювання	10–18 %	Жіноча стать, PONV в анамнезі	Ондансетрон, дексаметазон
Артеріальна гіпотензія	5–12 % при болюсі	Гіповолемія, дисфункція ЛШ	Вазопресори; повільне введення
Серотоніновий синдром	Поодинокі випадки	SSRI/MAOI в анамнезі	Відміна суфентанілу; підтримка

Примітки: ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; β-АБ — бета-адреноблокатори; PONV — нудота та блювання після операції (postoperative nausea and vomiting); ЛШ — лівий шлуночок; SSRI — інгібітори зворотного захоплення серотоніну (selective serotonin reuptake inhibitors); MAOI — інгібітори моноаміноксидази (monoamine oxidase inhibitors).

### 5.1. Клінічний приклад — анестезіологічне забезпечення ОРСАВ

Наведений клінічний приклад ілюструє поетапну стратегію дозування суфентанілу при коронарному шунтуванні на працюючому серці, описану в розд. 1.

**Пацієнт:** чоловік, 65 років, 96 кг.

**Діагноз:** ІХС, трисудинне ураження коронарного руслу.

**Операція:** коронарне шунтування (КШ) на працюючому серці (ОРСАВ), 3,5 год.

**Індукція:** суфентаніл 0,5 мкг/кг + пропофол 1 мг/кг (знижена доза пропофолу з огляду на кардіальну патологію).

**Підтримка:** ізофлуран 0,7–0,8 мінімальної альвелярної концентрації (МАК); інфузія суфентанілу за поетапною схемою (табл. 5).

**Результат:** пацієнт переведений у ВІТ інтубованим (планова пізня екстубація). Гемодинамічних порушень під час операції не зафіксовано.

Наведений випадок підтверджує ключові положення огляду: знижена доза пропофолу при індукції (1 мг/кг замість стандартних 2 мг/кг) мінімізує депресивний вплив на міокард при вираженій ІХС; диференціація дозового навантаження на критичних етапах (стернотомія, шунтування на передній та задній поверхнях серця, зведення грудини) забезпечує адекватний ноцицептивний блок без надмірної опіювальної супресії, що узгоджується з даними Yang et al. (2020) і Thomson та Hudson (2000) [2, 5].

### 5.2. Серія спостережень — хворі на ІХС з аортокоронарним шунтуванням

На підтвердження сумісності описаного протоколу із fast-track підходом наведено зведені результати серії з 20 послідовних пацієнтів, яким виконано аортокоронарне шунтування із застосуванням суфентанілу. Первинний кінцевий показник — час від завершення операції до екстубації. Вторинні показники: частота реінтубацій, гемодинамічні ускладнення інтраопераційно.

Проаналізовано результати анестезіологічного забезпечення 20 хворих на ІХС, яким виконано аортокоронарне шунтування із застосуванням суфентанілу (табл. 6).

Із 20 пацієнтів 18 (90 %) оперовано на працюючому серці без ШК (ОРСАВ) — категорія, в якій гемодинамічна стабільність на етапах ретракції та підйому серця є особливо критичною, а адекватна опіювальної антиноцицепція суттєво знижує ризик ішемічних подій. У 2 (10 %) пацієнтів застосовано ШК з корекцією дозування з урахуванням гемодилуції та гіпотермії.

Середній час від завершення операції до екстубації становив  $2,6 \pm 1,1$  год, що відповідає критеріям fast-track кардіоанестезії та узгоджується з даними контрольованих досліджень [1, 8]. Жоден пацієнт серії не потребував реінтубації.

Показники часу екстубації ( $2,6 \pm 1,1$  год) відповідають критеріям fast-track кардіоанестезії та узгоджуються з даними Wang et al. (2020) [1], в яких суфентаніл забезпечував суттєво коротший час ШВЛ порівняно з фентанілом у педіатричних кардіохірургічних пацієнтів. Відсутність реінтубацій у серії підтверджує безпечність застосованої схеми. Переважна більшість пацієнтів (90 %) оперована без ШК (ОРСАВ) — клінічний сценарій, у якому гемодинамічна стабільність під час ретракції серця забезпечується описаною поетапною схемою дозування суфентанілу.

### Висновки

Суфентаніл є препаратом вибору в кардіоторакальній анестезії, що забезпечує надійний захист міокарда через поліпшення шлуночково-артеріального сполучення та ефективне пригнічення RPP на стресових хірургічних етапах [2, 5]. Його  $\mu_1$ -селективність поєднує потужну аналгезію зі сприятливим профілем дихальної депресії — принципова перевага перед фентанілом у пацієнтів із факторами ризику ранньої екстубації.

Таблиця 5. Схема інфузії суфентанілу на етапах операції

Етап операції	Доза суфентанілу, мкг/кг
До стернотомії	0,5–0,6
Після стернотомії → початок шунтування	0,3
Шунтування КА (ПМШГ ЛКА, ПКА, ОГ ЛКА)	0,1–0,3
Після завершення основного етапу	0,1–0,2
Від зведення грудини до ВІТ	Інфузія не припиняється

**Примітки:** КА — коронарна артерія; ПКА — права коронарна артерія; ЛКА — ліва коронарна артерія; ПМШГ — передня міжшлуночкова гілка; ОГ — огинаюча гілка; ВІТ — відділення інтенсивної терапії.

Таблиця 6. Загальна характеристика пацієнтів, які перенесли КШ

Показник	Значення (M ± SD)
Кількість хворих	20 (чоловіків — 15, жінок — 5)
Вид втручання	КШ без ШК (ОРСАВ) — 18; КШ зі ШК — 2
Середній вік, роки	$63,4 \pm 11,2$
Тривалість операції, год	$3,46 \pm 0,74$
Час від закінчення операції до екстубації, год	$2,6 \pm 1,1$

Поетапна стратегія дозування суфентанілу при OPCAB (індукція 0,5 мкг/кг → стернотомія 0,5–0,6 → шунтування 0,1–0,3 → після основного етапу 0,1–0,2 мкг/кг) забезпечує адекватний ноцицептивний блок на кожному критичному етапі операції без надмірного опіоїдного навантаження. Дані контрольованих досліджень [1, 3, 8] та власна серія з 20 пацієнтів (середній час екстубації  $2,6 \pm 1,1$  год, відсутність реінтубацій) підтверджують сумісність цього протоколу з fast-track кардіоанестезією.

Основні обмеження — складна фармакокінетика в умовах ШК та лікарські взаємодії через СУРЗА4 — усуваються при BIS-моніторингу, повільному введенні та аналізі фармакологічного анамнезу. За умов раціонального дозування та інтеграції в ERAS-протоколи суфентаніл залишається ефективним і гемодинамічно безпечним опіоїдом першого вибору в кардіоанестезіологічній практиці.

**Внесок авторів.** Мазур А.П. — концепція дослідження, огляд літератури, написання рукопису; Гурін П.В. — клінічні дані, анестезіологічне забезпечення, аналіз результатів.

**Конфлікт інтересів.** Мазур А.П. — співпраця з компаніями AbbVie та Baxter (лектор, автор статей), участь у дослідженнях компанії AbbVie; Гурін П.В. — конфлікт інтересів відсутній.

## Список літератури

1. Wang ZC, Chen Q, Yu LS, Chen LW, Zhang GC. A Sufentanil-Based Rapid Cardiac Anesthesia Regimen in Children Undergoing Percutaneous Minimally-Invasive Intraoperative Device Closure of Ventricular Septal Defect. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(3):323-328. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0176.
2. Thomson IR, Harding G, Hudson RJ. A comparison of fentanyl and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(6):652-656. doi: 10.1053/j.jcan.2000.18307.
3. Han D, Liu YG, Pan SD, et al. Comparison by Real-Time Hemodynamic and Cardiac Efficiency Monitoring of Sufentanil-Midazo-

lam and Sevoflurane for Anesthesia Induction in Children Undergoing Cardiac Surgery. *Heart Surg Forum.* 2019;22(1):E038-E044. doi: 10.1532/hsf.2037.

4. Manfio JL, Santos LM, Carmona MJC, et al. Pharmacokinetic Assessment of Sufentanil in Cardiac Surgery. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63(10):495-500. doi: 10.1055/s-0033-1343470.

5. Yang Y, Teng X, Zhu J. Sufentanil blunts the myocardial stress induced by tracheal intubation in older adult patients with coronary heart disease better than equipotent fentanyl. *Ann Palliat Med.* 2020;9(6):3909-3914. doi: 10.21037/apm-20-1813.

6. Egan TD. *Noninhaled Anesthetics.* In: Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, eds. *Miller's Anesthesia.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: 787-821.

7. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, et al. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology.* 1990;73(5):826-830. doi: 10.1097/0000542-199011000-00005.

8. Greco M, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. High-dose versus low-dose opioid anesthesia in adult cardiac surgery: a meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2019 Nov; 57:57-62. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.03.009.

9. Hudson RJ, Thomson IR, Jassal R. Effects of cardiopulmonary bypass on sufentanil pharmacokinetics in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology.* 2004;101(4):862-871. doi: 10.1097/0000542-200410000-00010.

10. Pandin PC, Cantraine F, Ewalenko P, Deneu SC, Cousaert E, d'Hollander AA. Predictive accuracy of target-controlled propofol and sufentanil coinfusion in long-lasting surgery. *Anesthesiology.* 2000;93(3):653-661. doi: 10.1097/0000542-200009000-00013.

11. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM, et al. Remifentanyl preconditioning confers cardioprotection via cardiac kappa- and delta-opioid receptors. *Anesthesiology.* 2005;102(2):371-378. doi: 10.1097/0000542-200502000-00020.

12. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: ERAS Society Recommendations. *JAMA Surg.* 2019;154(8):755-766. doi: 10.1001/jamasurg.2019.1153.

13. Minkowitz HS, Singla NK, Evashenk MA, et al. Pharmacokinetics of sublingual sufentanil tablets and efficacy and safety in the management of postoperative pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2013;38(3):227-234. doi: 10.1097/AAP.0b013e3182791157.

Отримано/Received 05.04.2026

Рецензовано/Revised 18.05.2026

Прийнято до друку/Accepted 05.06.2026

## Information about authors

Andriy Mazur, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Extracorporeal Treatment Methods, Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: paracelsus@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6873-7573>

Pavlo Hurin, PhD, Head of the Department of General and Transplant Anesthesiology, National Scientific Center for Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2234-1258>

**Authors' contributions.** A.P. Mazur — study concept, literature review, manuscript writing; P.V. Hurin — clinical data, anaesthetic management, analysis of results.

**Conflict of interest.** A.P. Mazur — collaboration with AbbVie and Baxter (lecturer, author of articles), participation in AbbVie-sponsored studies; P.V. Hurin — no conflict of interest.

A.P. Mazur<sup>1</sup>, P.V. Hurin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMSU, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Scientific Center for Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov of NAMSU, Kyiv, Ukraine

## Sufentanil in cardiac surgery: clinical efficacy, safety and dosing practice

**Abstract.** Sufentanil is a synthetic opioid with high lipophilicity and selective affinity for the  $\mu_1$  sub-population of opioid receptors, which defines its place in the cardiac anaesthesiologist's pharmacological arsenal. This review systematises current evidence on sufentanil pharmacokinetics, dosing in on-pump and off-pump (off-pump coronary artery bypass — OPCAB) cardiac surgeries, haemodynamic effects, ventricular-arterial coupling, myocardial protection, fast-track protocols and the safety profile. As a clinical illustration, own experience of using sufentanil as the principal opioid component of anaesthesia is presented: a series of 20 patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting — 18

off-pump (OPCAB) and 2 on-pump. The mean time from the end of surgery to extubation was  $2.6 \pm 1.1$  h, consistent with fast-track cardiac anaesthesia criteria; no reintubations or haemodynamic complications were recorded. Sufentanil provides reliable haemodynamic stability compatible with early extubation, contributes to an improved early postoperative course and demonstrates a favourable balance of efficacy and safety compared with fentanyl and remifentanyl.

**Keywords:** sufentanil; cardiac surgery; on-pump; off-pump coronary artery bypass; fast-track anaesthesia; myocardial protection; ventricular-arterial coupling

УДК 159.9:004.738.5:159.942:159.97

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.4.2026.2021>Коkun О.М.<sup>1</sup>, Горбанюк Ю.Ю.<sup>2</sup>, Пугач В.М.<sup>3</sup>, Візнюк І.М.<sup>4</sup>, Долинний С.С.<sup>4</sup>, Карімулін Р.Ф.<sup>5</sup><sup>1</sup>Інститут психології імені Г.С. Костюка НАПН України, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Люблінський католицький університет Івана Павла II, м. Люблін, Польща<sup>3</sup>Вінницький навчально-науковий інститут економіки, Західноукраїнський національний університет, м. Вінниця, Україна<sup>4</sup>Вінницький державний педагогічний університет імені Михайла Коцюбинського, м. Вінниця, Україна<sup>5</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

## Поліморфна соціально-мережева залежність і психосоматичні ризики в осіб із підвищеною тривожністю

**Резюме. Актуальність.** Дослідження соціально-мережевої залежності зумовлене стрімкою цифровізацією та зростаючою інтеграцією соціальних мереж у повсякденне життя підлітків і молоді. У сенситивні періоди формування ідентичності та самооцінки така інтеграція істотно підвищує ризик розвитку поліморфної соціально-мережевої залежності з негативними психологічними наслідками. **Мета** дослідження полягає у теоретичному обґрунтуванні та емпіричному вивченні поліморфної соціально-мережевої залежності як психологічного феномену та визначенні її впливу на психосоматичні ризики в осіб із підвищеним рівнем тривожності, а також у виявленні провідних психологічних механізмів, що зумовлюють формування залежної поведінки та пов'язаних із нею порушень психосоматичного здоров'я. **Матеріали та методи.** Комплексне застосування методик BSMAS, IAT, FOMO, DERS, INCOM та DASS-21 забезпечило багатовимірний аналіз соціально-мережевої залежності, що дозволило оцінити її поведінкові, емоційні, когнітивні та мотиваційні компоненти, а також встановити зв'язок між залежною поведінкою, підвищеною тривожністю та психосоматичними ризиками. Відповідно до критеріїв DSM-5 та МКХ-11, особи з підвищеним рівнем тривожності, серед яких переважають підлітки та студенти, розглядаються як група підвищеного ризику. Пілотажне дослідження проведено на базі Університетської клініки Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (лікувально-навчально-науковий центр). **Результати та висновки.** Результати дослідження свідчать, що поліморфна соціально-мережева залежність має системний характер і охоплює поведінкові, емоційні, когнітивні, мотиваційні, фізіологічні та соціальні рівні функціонування особистості. Виявлений профіль клінічних показників самопочуття обґрунтовує доцільність ранньої діагностики, профілактики та комплексних психокорекційних втручань, особливо серед підлітків і молоді як груп підвищеного ризику. Отримані емпіричні дані підтверджують, що підлітки демонструють вищу вразливість до поліморфної соціально-мережевої залежності, тоді як у студентів рівень схильності загалом нижчий, однак потребує уваги з огляду на наявний стресовий фон і потенціал до професійно-мережевої гіперзалученості. **Ключові слова:** поліморфна соціально-мережева залежність; соціальні мережі; підвищена тривожність; психосоматичні ризики; залежна поведінка; емоційна регуляція; підлітки та студенти; психологічні механізми

### Вступ

Актуальність проблеми соціально-мережевої залежності зумовлена насамперед стрімкою цифровізацією сучасного суспільства та глибокою інтеграцією соціальних мереж у повсякденне життя дітей, підлітків

і молоді. Соціальні платформи перестали бути лише засобом комунікації й дедалі частіше виконують функції самопрезентації, емоційної підтримки, зняття напруги та компенсації особистісних труднощів. За таких умов зростає ризик формування поліморфної соціально-ме-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoànij»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Карімулін Руслан Фанісович, доктор філософії з медицини, 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: dr.karimulin@gmail.com; тел.: +380 (97) 749-42-26

For correspondence: Ruslan Karimulin, PhD in Medicine, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: dr.karimulin@gmail.com; phone: +380 (97) 749-42-26

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

режевої залежності, яка поєднує кілька форм залежної поведінки й має більш глибокий та стійкий вплив на психіку. Особливої актуальності ця тема набуває у зв'язку з тим, що підлітковий та юнацький вік є сенситивним періодом розвитку особистості, формування самооцінки, ідентичності та системи міжособистісних стосунків.

Соціально-мережева залежність як багатоформне (поліморфне) психологічне явище ґрунтовно висвітлюється у працях вітчизняних і зарубіжних науковців. Зокрема, К. Янг однією з перших обґрунтувала концепцію інтернет-залежності та наголосила, що залежна онлайн-поведінка має різні форми, які часто поєднуються між собою, посилюючи деструктивний вплив на особистість. Її дослідження показали, що соціальні мережі створюють умови для формування емоційної прив'язаності до віртуальної взаємодії, особливо в осіб з дефіцитом реальних соціальних контактів. Поліморфний характер соціально-мережевої залежності також підтверджується роботами М. Гріффітса, який розглядав залежність від соціальних мереж у межах біо-психосоціальної моделі. Учений підкреслював, що така залежність включає поведінкові, емоційні та когнітивні компоненти й часто поєднує лайк-залежність, страх соціального виключення (FOMO), компульсивне споживання контенту та надмірну самопрезентацію. Саме це, на його думку, зумовлює складність діагностики та корекції соціально-мережевої залежності [3, 7].

Вагомий внесок у вивчення психологічних механізмів соціально-мережевої залежності зробили А. Бранд, К. Лаер, М. Вегманн, які довели, що ключовими чинниками її формування є потреба у визнанні, емоційній підтримці та зниженні внутрішньої напруги. Вони зазначають, що соціальні мережі виконують компенсаторну функцію, замінюючи реальні способи подолання труднощів і сприяючи уникненню проблемних життєвих ситуацій [2, 9].

У вітчизняній психології проблему соціально-мережевої та інтернет-залежності досліджували І. Бех, С. Максименко, В. Панок, О. Кочарян, Н. Чепелева, які акцентували увагу на віковій уразливості підлітків і студентів. Зокрема, С. Максименко та В. Панок підкреслювали, що нестабільна самооцінка, підвищена тривожність і недостатній рівень особистісної саморегуляції значно підвищують ризик формування залежної поведінки у цифровому середовищі. Результати досліджень цих авторів підтверджують, що соціально-мережева залежність має поліморфний характер, часто розвивається як поєднання кількох форм і найбільш активно формується у підлітків, студентів та осіб із підвищеною тривожністю й нестабільною самооцінкою. Такі деструкції зумовлюють необхідність комплексного психолого-педагогічного підходу до її профілактики та подолання [6, 11].

**Мета дослідження** полягає у теоретичному обґрунтуванні та емпіричному вивченні поліморфної соціально-мережевої залежності як психологічного феномену та визначенні її впливу на психосоматичні ризики в осіб із підвищеним рівнем тривожності, а також у виявленні провідних психологічних механізмів, що зумовлюють

формування залежної поведінки та пов'язаних із нею порушень психосоматичного здоров'я.

Надмірна орієнтація на віртуальне схвалення, постійне соціальне порівняння та страх бути «виключеним» із цифрового простору (FOMO) створюють умови для підвищення тривожності, емоційної нестабільності та зниження психологічного благополуччя. У цьому контексті соціально-мережева залежність виступає не лише поведінковою проблемою, а й чинником психосоматичних порушень, що проявляються у вигляді розладів сну, головного болю, втоми, психосоматичних скарг [1, 5].

Актуальність дослідження посилюється також сучасними соціальними викликами — воєнним станом, ситуацією невизначеності, дистанційним навчанням і зростанням психологічного навантаження, за яких соціальні мережі стають одним із провідних механізмів емоційної регуляції. За відсутності сформованих навичок саморегуляції це призводить до закріплення залежної поведінки та поглиблення її негативних наслідків. Вивчення поліморфного характеру соціально-мережевої залежності та її впливу на психосоматичне здоров'я в осіб із підвищеним рівнем тривожності є надзвичайно актуальним як у теоретичному, так і в практичному вимірах. Воно має важливе значення для розвитку сучасної психологічної науки, удосконалення психодіагностики, а також для розробки ефективних профілактичних і корекційних програм у системі освіти та психологічної допомоги [2, 4].

Поліморфну соціально-мережеву залежність як психологічний феномен визначено з урахуванням наукових напрацювань О. Кокуна в контексті обґрунтування проблем психологічної адаптації, стресостійкості, тривожності та регуляції психічних станів особистості. Науковець зазначає, що **поліморфна соціально-мережева залежність** — це складне інтегративне психологічне утворення, що проявляється у стійкій, надмірній та емоційно значущій залученості особистості до соціальних мереж, яка поєднує різні форми залежної поведінки (комунікативну, емоційно-компенсаторну, самопрезентаційну, залежність від соціального схвалення та уникнення реальності) і виконує функцію зниження внутрішньої напруги, тривожності та психологічного дискомфорту [4, 5].

Відповідно до комплексного підходу О. Кокуна, соціально-мережева залежність у її поліморфному вимірі формується як неадаптивний спосіб психологічної саморегуляції, що виникає в умовах підвищеної тривожності, емоційної нестабільності та недостатньо сформованих копінг-стратегій. Соціальні мережі в цьому випадку виконують компенсаторну та захисну функції, тимчасово знижуючи рівень напруги, але водночас закріплюючи залежну модель поведінки. Саме тому поліморфна соціально-мережева залежність у контексті концептуальних положень О. Кокуна може розглядатися як порушення балансу між адаптаційними ресурсами особистості та вимогами середовища, що супроводжується зростанням психоемоційної напруги та підвищує ризики розвитку психосоматичних порушень, особливо в осіб із підвищеним рівнем тривожності.

З урахуванням наукових напрацювань Ю. Горбанюк, **поліморфна соціально-мережева залежність в осіб із підвищеним рівнем тривожності** — це психологічний чинник підвищеного психосоматичного ризику, який проявляється у стійкому використанні соціальних мереж як провідного способу емоційної регуляції та зниження внутрішньої напруги. Відповідно до підходів Ю. Горбанюк, за умов високої тривожності така залежність сприяє хронізації психоемоційного стресу, порушенню адаптаційних механізмів і формуванню соматичних симптомів функціонального характеру [2, 3].

Згідно з її концепцією, підвищена тривожність виступає пусковим механізмом психосоматизації, а соціально-мережева активність у цьому контексті набуває компенсаторного характеру. Тимчасове емоційне полегшення, яке отримує особистість у процесі онлайн-взаємодії, не усуває джерела тривоги, а навпаки — закріплює дезадаптивні стратегії подолання стресу, що призводить до накопичення внутрішньої напруги, яка знаходить вихід у вигляді соматичних скарг (порушення сну, головний біль, серцево-судинні та гастроінтестинальні симптоми). Відповідно, в межах наукових підходів Ю. Горбанюк вплив поліморфної соціально-мережевої залежності на психосоматичні ризики розглядається як результат взаємодії високої тривожності, емоційної дисрегуляції та неефективних копінг-стратегій, що підвищує вразливість особистості до розвитку психосоматичних порушень і знижує рівень її психологічного благополуччя [1, 3].

Особи з підвищеним рівнем тривожності обґрунтовано розглядаються як група підвищеного ризику формування поліморфної соціально-мережевої залежності та пов'язаних із нею психосоматичних порушень, адже

саме тривожність виступає базовим психологічним чинником порушення емоційної саморегуляції, зниження стресостійкості та підвищеної потреби у зовнішніх компенсаторних механізмах. Соціальні мережі в такому разі виконують функцію швидкого, доступного та соціально схваленого способу зниження внутрішньої напруги, що створює передумови для закріплення залежної поведінки [1, 8].

Аргументованість виділення цієї групи ризику підтверджується положеннями DSM-5 та МКХ-11, у яких тривожні розлади (зокрема, генералізований тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, розлади адаптації з тривожною симптоматикою) описуються як стани, що супроводжуються хронічним психоемоційним напруженням, надмірною зосередженістю на зовнішніх загрозах, труднощами контролю тривоги та соматичними симптомами. У межах DSM-5 зазначається, що особи з тривожними розладами схильні до унікальної поведінки та пошуку негайного полегшення, тоді як МКХ-11 підкреслює роль дезадаптивних копінг-стратегій у підтриманні як психічних, так і психосоматичних проявів. Саме ці критерії безпосередньо пов'язані з механізмами формування соціально-мережевої залежності. Надмірна залученість у соціальні мережі дозволяє тимчасово зменшити тривогу, відволіктися від внутрішніх конфліктів і переживань, отримати соціальне схвалення або відчуття контролю. Проте, відповідно до клінічної логіки DSM-5 і МКХ-11, таке полегшення має короткочасний характер і не усуває першопричину тривоги, що призводить до її хронізації та соматизації [6].

Особливо вразливою до цього процесу є вікова група підлітків і студентів, які становлять значну частку осіб із підвищеним рівнем тривожності. Такі вікові періоди

**Таблиця 1. Види соціально-мережевої залежності**

Вид соціально-мережевої залежності	Характеристика	Типові прояви
Залежність від соціального схвалення (лайк-залежність)	Орієнтація на зовнішню оцінку та визнання	Нав'язливе очікування лайків, коментарів; зниження настрою за відсутності реакції
Контент-залежність (стрічкова залежність)	Нав'язливе споживання інформаційного контенту	Безперервне гортання стрічки, «заліпання» без усвідомленої мети
Комунікативна залежність	Потреба постійного онлайн-спілкування	Постійні повідомлення, чати, уникання живого спілкування
Іміджева (самопрезентаційна) залежність	Надмірна зосередженість на створенні та підтримці онлайн-образу	Часті пости, редагування фото, тривога щодо зовнішнього вигляду
Залежність від порівняння (соціальне порівняння)	Постійне зіставлення себе з іншими	Заздрість, зниження самооцінки, почуття неповноцінності
FOMO-залежність (Fear of Missing Out)	Страх пропустити важливі події чи інформацію	Постійна перевірка соцмереж, тривожність без доступу
Емоційно-компенсаторна залежність	Використання соцмереж для зняття напруги	Втеча від проблем, заміна реальних емоцій онлайн-активністю
Залежність від сторис і коротких відео	Орієнтація на швидку стимуляцію	Тривалий перегляд reels, shorts, TikTok-відео
Професійно-мережева гіперзалученість	Надмірна присутність у соцмережах з робочих причин	Неможливість «відключитися» від мережі, цифрове вигорання
Комплексна соціально-мережева залежність	Поєднання кількох видів	Соцмережі стають домінуючою сферою життя

характеризуються інтенсивними психосоціальними змінами, формуванням ідентичності, нестабільністю самооцінки та підвищеною чутливістю до соціальної оцінки. За відсутності сформованих навичок емоційної саморегуляції та психологічної стійкості соціальні мережі стають провідним способом подолання тривоги, що значно підвищує ризик розвитку поліморфної соціально-мережевої залежності та супутніх психосоматичних порушень.

Отже, у контексті виділення критеріїв DSM-5 та МКХ-11 особи з підвищеним рівнем тривожності, серед яких переважають підлітки та студенти, мають обґрунтований статус групи підвищеного ризику, що потребує особливої уваги в психодіагностиці, профілактиці та психологічному супроводі.

Соціально-мережева залежність має багатоформний характер і часто розвивається як комбінація кількох видів, з домінуванням потреби у визнанні, емоційній підтримці або уникненні реальних труднощів. Найбільш вразливими до її формування є підлітки, студенти та особи з підвищеною тривожністю й нестабільною самооцінкою. Нижче подано класифікацію видів соціально-мережевої залежності [1, 6–8], відповідно до зазначених критеріїв (табл. 1).

*Залежність від соціального схвалення (лайк-залежність)* у підлітків і студентів зумовлена підвищеною потребою у визнанні та прийнятті з боку значущої соціальної групи. Лайки, коментарі та підписники виступають зовнішніми індикаторами власної цінності, що особливо актуально в період формування самооцінки та ідентичності. Відсутність очікуваного схвалення може спричиняти тривогу, зниження настрою, сумніви у власній значущості, а також спонукати до ще активнішої онлайн-діяльності з метою «відновлення» позитивного образу [2, 9].

*Контент-залежність (стрічкова залежність)* проявляється у нав'язливому, часто неконтрольованому перегляді стрічки новин або рекомендацій. У підлітків і студентів він пов'язаний із недостатньо сформованими механізмами самоконтролю та високою чутливістю до швидких стимулів. Алгоритми соціальних мереж підсилюють ефект «залипання», що призводить до перевантаження нервової системи, зниження концентрації уваги, прокрастинації та хронічної втоми [5, 11].

*Комунікативна залежність* для цієї вікової групи є характерною в контексті заміни безпосереднього міжособистісного спілкування онлайн-контактами. Соціальні мережі створюють ілюзію постійної соціальної включеності, водночас знижуючи потребу в розвитку навичок живої комунікації. У підлітків і студентів це може призводити до соціальної тривожності, труднощів у реальних взаєминах і уникнення емоційно значущих контактів.

*Іміджева (самопрезентаційна) залежність* проявляється у надмірній зосередженості на створенні та підтримці «ідеального» онлайн-образу. У підлітковому та юнацькому віці, коли активно формується образ «Я», соціальні мережі стають простором конструювання бажаної ідентичності. Постійний контроль за зовнішнім виглядом, контентом і реакціями аудиторії підвищує рівень напруження, сприяє розвитку невдоволення собою та емоційного виснаження.

Підлітки та студенти, які схильні до *залежності від соціального порівняння*, часто перебувають у стані постійного зіставлення себе з іншими користувачами, які демонструють «успішне» та естетично привабливе життя. Таке порівняння часто має асиметричний характер і сприяє формуванню почуття меншовартості, заздрості, зниженню самооцінки та підвищенню тривожності, особливо в осіб з нестійкою Я-концепцією [4, 10].

*FOMO-залежність (Fear of Missing Out)* зумовлена страхом пропустити важливі події, новини або соціальні взаємодії, що є типовим для підлітків і студентів, які прагнуть бути включеними у групове життя. FOMO-залежність зумовлює постійну перевірку соціальних мереж, труднощі з відпочинком, порушення сну та підвищену психоемоційну напругу. У довготривалій перспективі це призводить до виснаження та зниження психологічного благополуччя [3, 7].

*Емоційно-компенсаторна залежність* формується як спосіб уникнення негативних емоцій і зниження внутрішньої напруги. У підлітків і студентів соціальні мережі часто використовуються для компенсації самотності, тривоги, невпевненості або стресу, пов'язаного з навчанням і соціальними очікуваннями. Проте таке «полегшення» є тимчасовим і не сприяє розвитку ефективних стратегій емоційної регуляції [1, 8].

*Залежність від сторис і коротких відео* зумовлена потребою у постійному перегляді коротких відеоформатів, які забезпечують швидку зміну стимулів і миттєве емоційне підкріплення, що особливо приваблює підлітків і студентів. Регулярне споживання такого контенту знижує здатність до тривалої концентрації, сприяє поверховості мислення та формуванню потреби в постійній сенсорній стимуляції [1, 9].

*Професійно-мережева гіперзалученість*: у студентів цей вид залежності проявляється у надмірному використанні соціальних мереж для навчання, самопрезентації чи побудови професійного іміджу. Межа між навчанням, саморозвитком і відпочинком стирається, що підвищує ризик емоційного та професійного вигорання, особливо за відсутності навичок саморегуляції.

*Комплексна соціально-мережева залежність* є найбільш поширеною і небезпечною, оскільки вона поєднує кілька вищезазначених форм. У підлітків і студентів така залежність формується як поліморфне явище, що охоплює емоційні, когнітивні та поведінкові сфери. Вона суттєво підвищує ризики психосоматичних порушень, дезадаптації та зниження якості життя [5, 8].

Прояви соціально-мережевої залежності у підлітків і студентів мають виражений віковий та особистісний характер і тісно пов'язані з процесами формування ідентичності, самооцінки та емоційної саморегуляції. Поліморфність цих проявів зумовлює необхідність комплексного підходу до їх вивчення, профілактики та психологічної допомоги.

## Матеріали та методи

Використання батареї психодіагностичних методик, як-от BSMAS, IAT, FOMO, DERS, INCOM та DASS-21, є науково обґрунтованим і методично доцільним у дослідженні поліморфної соціально-мережевої залежності

та пов'язаних із нею психосоматичних ризиків, оскільки дозволяє охопити всі ключові психологічні механізми цього явища. Такі методики дозволяють визначити схильність до всіх видів соціально-мережевої залежності (табл. 2).

**Bergen Social Media Addiction Scale (BSMAS)** виступає базовим інструментом для оцінки інтегрального рівня соціально-мережевої залежності. Методика ґрунтується на класичній моделі поведінкових залежностей (салієнтність, толерантність, модифікація настрою, рецидив тощо) та дає змогу кількісно визначити ступінь залученості особистості в соціальні мережі. Саме BSMAS дозволяє виявити наявність залежної поведінки як такої та слугує ядром всієї діагностичної батареї.

**Internet Addiction Test (IAT, К. Янг)** доповнює BSMAS, розширюючи аналіз за рахунок оцінки компульсивності, порушення самоконтролю та впливу цифрової активності на повсякденне функціонування. Застосування IAT дає змогу виявити ширший контекст інтернет-залежної поведінки та підтвердити її поліморфний характер, зокрема у випадках поєднання соціально-мережевої активності з іншими онлайн-формами. **Fear of Missing Out Scale (FOMO)** є ключовою методикою для дослідження мотиваційного та емоційного підґрунтя соціально-мережевої залежності. Вона дозволяє виявити страх соціального виключення, який є особливо значущим для підлітків і студентів та безпосередньо пов'язаний із нав'язливою перевіркою соціальних ме-

**Таблиця 2. Психодіагностичні методики для виявлення видів соціально-мережевої залежності**

Вид залежності	Рекомендована методика	Що вимірює/ключові шкали	Коментар щодо застосування
Залежність від соціального схвалення (лайк-залежність)	Bergen Social Media Addiction Scale (BSMAS)	Салієнтність, толерантність, модифікація настрою	Добре відображає орієнтацію на зовнішнє підкріплення
	Шкала залежності від зовнішньої оцінки (адаптації на базі Self-Esteem Scale)	Залежність самооцінки від схвалення	Доцільно комбінувати з BSMAS
Контент-залежність (стрічкова)	Problematic Internet Use Questionnaire (PIUQ)	Компульсивність, контроль часу	Виявляє «залипання» у стрічці
	Internet Addiction Test (IAT, К. Young)	Нав'язливість, порушення самоконтролю	Класична методика
Комунікативна залежність	Social Media Disorder Scale (SMD-9)	Соціальна залученість, втрата контролю	Підходить для підлітків
	Шкала соціальної тривожності (SPIN)	Уникнення реального спілкування	Додаткова диференціація
Іміджева (самопрезентаційна) залежність	Self-Presentation Scale (SPS)	Контроль образу, самопрезентація	Виявляє іміджеву фіксацію
	Body Image Concern Inventory (BICI)	Занепокоєння зовнішністю	Актуально для соцмереж
Залежність від соціального порівняння	Iowa–Netherlands Comparison Orientation Measure (INCOM)	Схильність до порівняння	Висока валідність
FOMO-залежність	Fear of Missing Out Scale (Przybylski et al.)	Страх пропуску подій	Основна методика
Емоційно-компенсаторна залежність	Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS)	Дефіцит емоційної регуляції	Пояснює компенсаторну функцію
	COPE Inventory	Копінг-стратегії	Виявляє уникання
Залежність від сторис і коротких відео	Short Video Addiction Scale (SVAS)	Компульсивний перегляд	Актуальна для TikTok/Reels
	IAT (підшкали часу та контролю)	Поведінкова імпульсивність	Підтверджує залежність
Професійно-мережева гіперзалученість	Work-Related Social Media Use Scale	Межі «робота — відпочинок»	Ризик цифрового вигорання
	Maslach Burnout Inventory (MBI)	Емоційне вигорання	Диференціація мотивів
Комплексна соціально-мережева залежність	Bergen Social Media Addiction Scale (BSMAS)	Інтегральний рівень залежності	Базова шкала
	Internet Addiction Test (IAT)	Поліморфність проявів	Рекомендовано комбінувати
	DASS-21	Тривожність, стрес	Зв'язок із психосоматикою

реж і залежністю від соціального схвалення. **Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS)** забезпечує оцінку дефіцитів емоційної саморегуляції, що лежать в основі емоційно-компенсаторного використання соціальних мереж. Застосування цієї методики дозволяє обґрунтувати залежність як неадаптивну стратегію подолання тривоги, стресу та внутрішньої напруги, що є принципово важливим для пояснення зв'язку між соціально-мережевою залежністю та психосоматичними ризиками. **Iowa–Netherlands Comparison Orientation Measure (INCOM)** дає можливість дослідити схильність до соціального порівняння, яка є одним із центральних когнітивних механізмів формування залежності від соціального схвалення та іміджевої самопрезентації. Саме INCOM дозволяє кількісно зафіксувати орієнтацію особистості на зовнішні стандарти та порівняльну оцінку себе з іншими. **Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21)** забезпечує оцінку емоційних станів ризику (тривожність, стрес, депресивні прояви), що дозволяє інтегрувати результати дослідження у клініко-психологічний і психосоматичний контекст. Особливо важливим є використання шкали тривожності DASS-21 для виокремлення групи осіб із підвищеним рівнем тривожності, які є найбільш уразливими до формування поліморфної соціально-мережевої залежності [1, 5–8].

Таким чином, комплексне застосування цих методик (BSMAS, IAT, FOMO, DERS, INCOM та DASS-21) забезпечує цілісний, багатовимірний аналіз соціально-мережевої залежності, дозволяє розкрити її поведінкові, емоційні, когнітивні та мотиваційні компоненти, а також обґрунтовано встановити зв'язок між залежною поведінкою, підвищеною тривожністю та психосоматичними ризиками. Саме така батарея методик є оптимальною для дослідження поліморфного характеру соціально-мережевої залежності у підлітків і студентів.

Процедура відбору вибірки для основного етапу дослідження була науково обґрунтована та здійснювалася поетапно відповідно до логіки емпіричного психологічного дослідження. На першому етапі було проведено пілотажне дослідження на базі Університетської клініки Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (лікувально-навчально-науковий центр), у межах якого обстежено 540 осіб підліткового та студентського віку. Метою пілотажу було первинне виявлення рівня тривожності як базового психологічного чинника ризику формування поліморфної соціально-мережевої залежності та пов'язаних із нею психосоматичних проявів. Для цього застосовувалися стандартизовані психодіагностичні методики, що дозволили здійснити надійний скринінг емоційного стану респондентів. Аналіз отриманих даних був зосереджений на виявленні клінічно значущих показників проблемного використання соціальних мереж та інтернету, емоційної регуляції, когнітивних механізмів і афективного фону як чинників ризику формування поліморфної соціально-мережевої залежності (рис. 1).

За результатами пілотажного обстеження було виявлено 132 респонденти з підвищеним рівнем тривожності, що становить цільову групу ризику відповідно до сучасних психологічних і клініко-психологічних

підходів. Саме ці особи були відібрані для подальшого поглибленого аналізу, оскільки підвищена тривожність розглядається як ключовий предиктор залежної поведінки в цифровому середовищі. Такий підхід забезпечив цілеспрямованість вибірки, підвищив валідність результатів і дозволив дослідити специфіку поліморфної соціально-мережевої залежності не на загальній популяції, а саме серед осіб, які є найбільш психологічно вразливими. Згідно з цим процедура відбору респондентів на основі пілотажного дослідження відповідає принципам наукової доцільності, етичності та методичної обґрунтованості.

Загальна чисельність вибірки 132 особи є достатньою для проведення кількісного аналізу, зокрема порівняння груп та виявлення зв'язків між показниками залежності, тривожності й емоційної регуляції, що підвищує надійність і репрезентативність отриманих результатів. Доречність вибірки дослідження зумовлена тим, що вона охоплює дві вікові групи з підвищеним рівнем тривожності, які є найбільш уразливими до формування соціально-мережевої залежності в умовах сучасного цифрового середовища. До вибірки увійшли 60 підлітків віком 14–15 років та 72 здобувачі вищої освіти м. Вінниці, що дозволяє дослідити особливості прояву поліморфної соціально-мережевої залежності у сенситивні періоди розвитку особистості. Підлітковий вік характеризується інтенсивним формуванням самооцінки, ідентичності та потреби у соціальному схваленні, тоді як студентський вік пов'язаний із підвищеним навчальним і соціальним навантаженням, професійним самовизначенням та активним використанням соціальних мереж як засобу комунікації й самопрезентації. Такий склад вибірки створює умови для порівняльного аналізу вікових відмінностей у структурі та механізмах соціально-мережевої залежності.

Дослідження проводилося з дотриманням етичних норм психологічної науки: усі респонденти були поінформовані про мету, процедуру та умови дослідження і надали добровільну інформовану згоду на участь. Усі етапи дослідження, застосовані психодіагностичні методики та порядок обстеження відповідали стандартному протоколу психологічного обстеження, визначеному Кодексом етики психолога України, етичними принципами American Psychological Association, а також Положенню про психологічну службу у системі освіти України, відповідно до політик забезпечення у листах МОН про пріоритетні напрями роботи психологічної служби (2021, 2023, 2024), що регламентує надання психологічної допомоги та проведення психологічних обстежень у закладах освіти.

## Результати

Аналіз клінічних показників самопочуття респондентів засвідчив наявність системних порушень психоемоційного та психофізіологічного функціонування, пов'язаних із підвищеною залученістю до соціальних мереж. Найбільш вираженим показником виявилася компенсаторна функція соціально-мережевої активності (81,2%), що свідчить про використання онлайн-середовища як засобу емоційного розвантаження,

уникнення внутрішнього напруження та заміщення дефіциту підтримки в реальному житті. Такі показники підтверджують, що соціальні мережі виконують для значної частини респондентів роль психологічного «знеболувача».

Високі значення поведінкових порушень (78,0 %) та втрати контролю (76,8 %) вказують на формування компульсивних патернів поведінки, що проявляються у нав'язливій перевірці стрічки новин, труднощах із самостійним обмеженням часу перебування в мережі та зниженні здатності до саморегуляції, що є клінічно значущим маркером переходу від надмірного користування до залежної поведінки. Показники толерантності (74,6 %) та абстинентних проявів (70,1 %) свідчать про розвиток класичних адиктивних механізмів: поступове збільшення часу онлайн-активності для досягнення бажаного емоційного ефекту, а також появу тривоги, дратівливості й внутрішнього напруження у разі обмеження доступу до соціальних мереж, що підтверджує адиктивний характер виявлених порушень.

На когнітивному та мотиваційному рівнях зафіксовано помірно-високі показники когнітивних (69,2 %) та мотиваційних порушень (65,9 %), що проявляються у зниженні концентрації уваги, нав'язливих думках про онлайн-активність, перорієнтації мотивації з реальних досягнень на віртуальне схвалення та соціальне порівняння, що негативно впливає на навчальну діяльність і професійне самовизначення респондентів. Менш вираженими, але клінічно значущими є фізіологічні (61,4 %) та соціальні порушення (58,3 %), які включають порушення сну, соматичну втому, зорове перенапруження, а також зменшення якості живого міжособистісного спілкування й тенденцію до соціальної ізоляції. Особливу увагу привертає показник регресу особистості (55,7 %), який, хоча й має найнижче значення серед наведених, відображає довгострокові негативні наслідки залежної поведінки. Регрес проявляється у зниженні автономності, відповідальності, ініціативності та здатності до особистісного зростання, що свідчить про ризик стійких змін у структурі особистості за умов тривалого збереження залежності.

Отримані дані свідчать, що підлітки демонструють вищий рівень схильності до інтернет-

та соціально-мережевої залежності порівняно зі студентами практично за всіма ключовими показниками. Найбільш виражені відмінності зафіксовано за шкалами FOMO, соціального порівняння (INCOM) та емоційної дисрегуляції (DERS), що вказує на більшу емоційну вразливість і залежність від зовнішнього соціального зворотного зв'язку у підлітковому віці (табл. 3, рис. 1, 2).

Табл. 3 відображає рівень схильності до поліморфної соціально-мережевої (інтернет-) залежності через сукупність взаємопов'язаних індикаторів: власне залежної поведінки (BSMAS, IAT), мотиваційної основи «постійної підключеності» (FOMO), психологічних механізмів підтримання залежності (дефіцити емоційної регуляції — DERS, орієнтації на соціальне порівняння — INCOM), а також фону емоційної вразливості (DASS-21: тривожність, стрес, депресивні прояви). Статистичні відмінності за t-критерієм Стьюдента підтверджують, що ці показники є не випадковими коливаннями, а системними маркерами різної вираженості ризику залежності у двох групах.

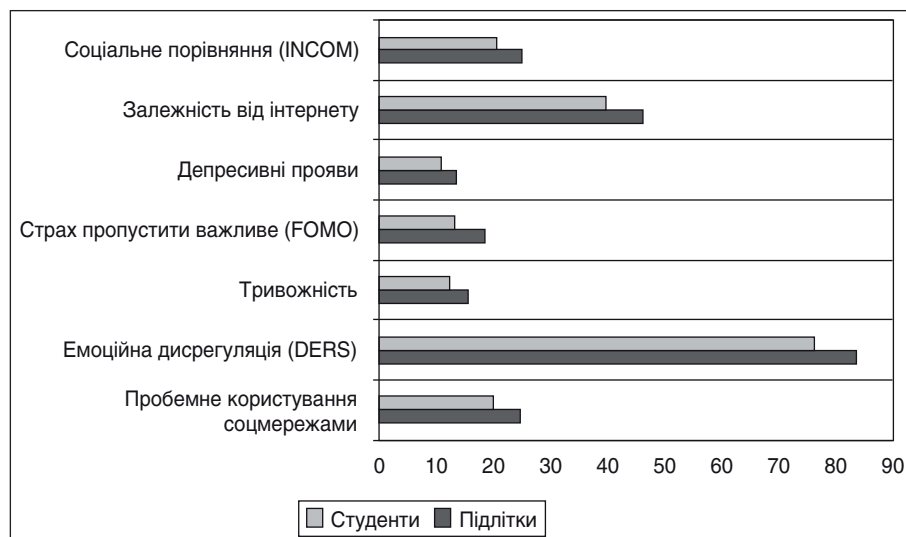


Рисунок 1. Клінічні показники самопочуття респондентів за результатами дослідження

Примітка: DASS-21 — показник стресу на рівні груп без суттєвих відмінностей.

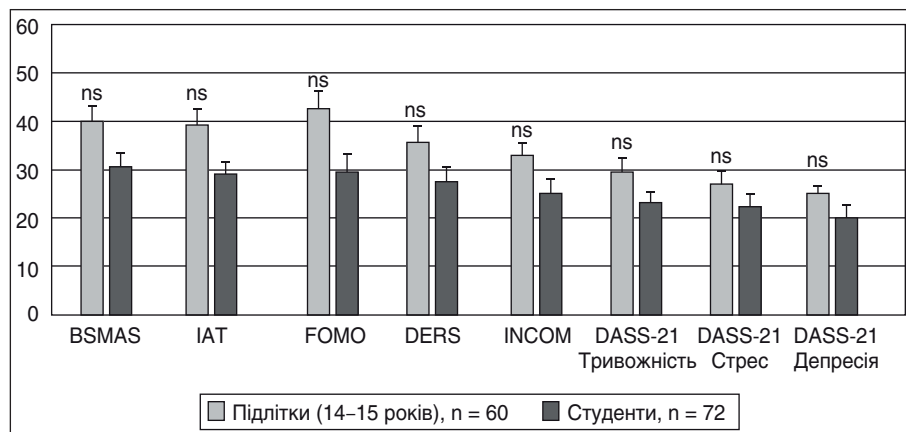


Рисунок 2. Показники схильності респондентів до соціально-мережевої залежності

Примітки: \* —  $p < 0,05$ ; ns — незначуща різниця.

Таблиця 3. Порівняння показників ( $M \pm SD$ ) та статистична значущість відмінностей між підлітками і студентами

Методика	Показник	Підлітки (n = 60) M ± SD	Студенти (n = 72) M ± SD	t (Welch)	p (2-tailed)	Висновок
BSMAS	Інтегральний рівень соцмережевої залежності	19,6 ± 4,1	17,2 ± 3,8	3,46	0,0008	Різниця значуща
IAT (К. Янг)	Загальний показник інтернет-залежності	48,3 ± 9,5	42,1 ± 8,7	3,88	0,0002	
FOMO	Страх пропуску подій	27,9 ± 5,6	23,4 ± 5,1	4,79	< 0,00001	
DERS	Труднощі емоційної регуляції	92,5 ± 14,2	84,3 ± 13,6	3,37	0,0010	
INCOM	Соціальне порівняння	30,1 ± 6,3	26,7 ± 5,9	3,18	0,0018	
DASS-21	Тривожність	13,8 ± 4,2	11,6 ± 3,9	3,09	0,0025	Різниця незначуща
	Депресивні прояви	11,9 ± 3,8	10,4 ± 3,5	2,34	0,021	
	Стрес	15,2 ± 4,6	14,1 ± 4,3	1,41	0,16	

Підлітки демонструють вищу схильність до залежності, ніж студенти, практично за всіма вимірами: BSMAS ( $t = 3,46$ ;  $p = 0,0008$ ) та IAT ( $t = 3,88$ ;  $p = 0,0002$ ) свідчать про більш виражений рівень проблемного використання соціальних мереж/інтернету; найбільша різниця зафіксована за FOMO ( $t = 4,79$ ;  $p < 0,00001$ ), що вказує на домінування страху «пропустити важливе» як потужного пускового механізму компульсивної онлайн-активності саме у підлітків. Вищі показники DERS ( $t = 3,37$ ;  $p = 0,0010$ ) та INCOM ( $t = 3,18$ ;  $p = 0,0018$ ) у підлітків підкреслюють, що їхня залежність частіше підтримується емоційною дисрегуляцією та постійним соціальним порівнянням, тобто психологічними механізмами, які роблять цифрове середовище «зручним» способом компенсації напруги і невпевненості. Емоційний фон також більш уразливий у підлітків: тривожність ( $t = 3,09$ ;  $p = 0,0025$ ) і депресивні прояви ( $t = 2,34$ ;  $p = 0,021$ ) є статистично вищими, що посилює ризик закріплення залежної поведінки як способу самозаспокоєння.

Водночас важливо, що за шкалою стресу DASS-21 різниця між групами не досягла статистичної значущості ( $t = 1,41$ ;  $p = 0,16$ ), що можна інтерпретувати як те, що загальний стресовий фон характерний для обох груп (підлітки — в контексті вікових та соціальних змін, студенти — через навчально-професійне навантаження), однак саме у підлітків цей аспект частіше перетворюється на залежну поведінку, що підтверджується їх вищими показниками залежності (BSMAS, IAT) та провідних «підсилювачів» залежності (FOMO, DERS, INCOM). Результати емпірично підкреслюють: підлітки є більш ризиковою групою щодо поліморфної соціально-мережевої залежності, тоді як у студентів схильність загалом нижча, але потребує уваги через наявний стрес і потенціал до професійно-мережевої гіперзалученості.

Гістограма відображає вищу вираженість схильності до поліморфної соціально-мережевої залежності у підлітків за більшістю шкал. Статистично значущі відмінності між групами підтверджено за t-критерієм Стьюдента ( $p < 0,05$ ), за винятком шкали стресу DASS-21

( $p > 0,05$ ). Вона наочно демонструє, що підлітки мають вищі показники за всіма ключовими індикаторами схильності до поліморфної соціально-мережевої залежності, особливо за шкалами FOMO, IAT, BSMAS та DERS, що свідчить про більшу емоційну вразливість, залежність від соціального зворотного зв'язку та недостатню сформованість механізмів саморегуляції у підлітковому віці. У студентів показники є нижчими, однак зберігається підвищений рівень стресу, що може створювати передумови для інших форм цифрової гіперзалученості.

Отже, у студентів показники мають помірно виражений характер, що може свідчити про більшу сформованість саморегуляції та критичного ставлення до цифрової активності, хоча рівень тривожності й стресу залишається підвищеним щодо навчального та професійного навантаження. Загалом результати підтверджують доцільність вікового підходу до аналізу поліморфної соціально-мережевої залежності та необхідність розробки диференційованих профілактичних програм для підлітків і студентів.

Наслідки поліморфної соціально-мережевої (інтернет-) залежності доцільно розглядати як системні та багатовимірні, оскільки вона впливає не лише на окремі поведінкові прояви, а й на цілісне функціонування особистості. Кожен із виділених вимірів відображає специфічний рівень порушень, які взаємно підсилюють одне одного (рис. 3).

Найбільш вираженими наслідками поліморфної соціально-мережевої залежності (рис. 4) є компенсаторна функція (81,2 %), поведінкові порушення (78,0 %) та втрата контролю (76,8 %), що підтверджує те, як соціальні мережі виконують роль основного механізму емоційного розвантаження та уникнення психологічних труднощів, водночас поступово формуючи класичний патерн залежної поведінки. Високі показники толерантності (74,6 %) та абстинентних проявів (70,1 %) свідчать про закріплення залежності на рівні поведінкових і емоційних реакцій, що наближає її за структурою до інших нехімічних адикцій. Наявність когнітивних (69,2 %),

мотиваційних (65,9 %) та фізіологічних (61,4 %) порушень підтверджує системний характер впливу залежності, а показник регресу особистості (55,7 %) вказує на довготривалі ризики особистісного розвитку, особливо у підлітковому та юнацькому віці.

З огляду на отримані цифрові показники твердження про формування регресу особистості у довгостроковій перспективі є науково обґрунтованим і логічно випливає з емпіричних даних. Так, показник регресу особистості (55,7 %), хоча й є нижчим порівняно з поведінковими чи емоційними проявами, свідчить про наявність стійких змін особистісного функціонування, які формуються поступово як наслідок тривалої залежної поведінки.

Регрес не виникає миттєво, а є результатом накопичення інших негативних ефектів, зокрема втрати контролю (76,8 %), толерантності (74,6 %) та компенсаторного використання соціальних мереж (81,2 %). Високі показники поведінкових (78,0 %), емоційних (72,5 %) та мотиваційних порушень (65,9 %) підтверджують, що залежність поступово підміняє собою активні, усвідомлені форми самореалізації. У таких умовах знижується здатність до автономного прийняття рішень, відповідальності за власне життя та цілеспрямованого особистісного розвитку. Соціальні мережі починають виконувати домінуючу регулятивну функцію, що послаблює внутрішні механізми саморегуляції та самоконтролю.

Таким чином, зафіксований регрес особистості є логічним наслідком системного впливу поліморфної соціально-мережевої залежності, яка охоплює не окремі психічні функції, а всі рівні психічного та соціального функціонування: від емоційної стабільності та когнітивних процесів до мотивації, поведінки та соціальних ролей.

У табл. 4 узагальнено результати емпіричного дослідження щодо прояву системного характеру психосоматичних ризиків поліморфної соціально-мережевої залежності. Показано, що залежна поведінка виходить за межі надмірного використання цифрових платформ і охоплює взаємопов'язані психічні та соматичні порушення. Провідним ризиком є компенсаторна функція соціальних мереж (81,2 %), яка виступає основним механізмом емоційного розвантаження й уникнення труднощів та пов'язана з високими показниками поведінкових порушень

(78,0 %) і втрати контролю (76,8 %), що відображає формування стійкого адиктивного патерну. Візуалізація фіксує ключові клінічні ознаки залежності — толерантність (74,6 %) та абстинентні прояви (70,1 %), а також когнітивні (69,2 %), мотиваційні (65,9 %) і фізіологічні (61,4 %) порушення, що підтверджує багатовимірний вплив залежності. Показник регресу особистості (55,7 %) відображає довготривалі наслідки залежної поведінки та підкреслює, що зниження автономності й саморегуляції формується поступово як результат накопичення інших негативних ефектів.

Отже, залежна поведінка поступово трансформується у провідний спосіб взаємодії зі світом, витісняючи активну життєву позицію та створюючи ризики для повноцінного особистісного зростання. У довгостроковій перспективі формується регрес особистості, який проявляється у зниженні автономності, відповідальності, здатності до саморегуляції та особистісного зростання. Особистість поступово втрачає активну життєву позицію, а залежна поведінка стає домінуючим способом взаємодії зі світом. Саме тому поліморфна соціально-мережева залежність має не ізольовані, а системні на-



Рисунок 3. Наслідки поліморфної соціально-мережевої (інтернет-) залежності



Рисунок 4. Діаграма наслідків поліморфної соціально-мережевої залежності (% , n = 132)

слідки, що охоплюють усі рівні психічного та соціального функціонування.

## Обговорення

У контексті сучасних наукових дискусій соціально-мережева залежність обґрунтовано розглядається як специфічна форма інтернет-залежності, що має власні механізми формування та прояву. Її ключовою ознакою є нав'язлива потреба постійної присутності в соціальних мережах, яка супроводжується психологічною залежністю від онлайн-взаємодії, соціального зворотного зв'язку та цифрового схвалення. На відміну від загальної інтернет-залежності у цьому випадку об'єктом адикції виступає не сам доступ до мережі, а соціально опосередкована взаємодія, яка набуває емоційно значущого та регулятивного характеру [4, 6].

Функціональні елементи соціальних мереж (стрічка новин, лайки, коментарі, приватні повідомлення, сторис) створюють умови для постійної стимуляції системи винагороди, що підсилює залежну поведінку. Алгоритмічна подача контенту, змінне підкріплення у вигляді лайків і переглядів, а також швидкий емоційний відгук сприяють формуванню звички до безперервного онлайн-перебування. У цьому процесі соціальні мережі починають виконувати не лише комунікативну, а й емоційно-компенсаторну та ідентифікаційну функції, замінюючи реальні міжособистісні контакти. Особливої гостроти проблема набуває в підлітковому та юнацькому віці, коли відбувається формування самооцінки, ідентичності та потреби у визнанні. Залежність від соціальних мереж у таких умовах підтримується прагненням до соціального схвалення, страхом соціального виключення та постійним порівнянням себе з іншими, що зумовлює емоційну вразливість, зростання тривожності та посилення залежності від онлайн-взаємодії як основного джерела підтримки [3, 7].

Наведені прояви та наслідки соціально-мережевої залежності утворюють єдину логічну систему ризиків, яка розгортається від поведінкових змін до глибоких особистісних і психосоматичних порушень. Їх доцільно розглядати не ізольовано, а як взаємопов'язані ланки залежного процесу. Початковими індикаторами соціально-мережевої залежності є поведінкові прояви, зокрема часта перевірка соціальних мереж без усвідомленої потреби, багаторазове оновлення стрічки та ви-

користання соцмереж у будь-який вільний момент. Такі дії поступово набувають автоматизованого характеру та свідчать про зниження довільного контролю над власною поведінкою. Соціальні мережі перестають бути інструментом комунікації й перетворюються на домінуючий спосіб організації повсякденного часу.

На емоційному рівні залежність проявляється у тривозі, дратівливості або внутрішній напрузі за відсутності доступу до соцмереж, а також у короточасному піднесенні настрою після отримання лайків, коментарів чи повідомлень, що вказує на формування механізму емоційного підкріплення, за якого позитивні переживання дедалі більше пов'язуються з онлайн-реакціями, а не з реальними подіями життя. Когнітивні та самооцінкові ризики пов'язані з нав'язливими думками про онлайн-активність, постійним соціальним порівнянням і залежністю самооцінки від реакцій аудиторії. У таких умовах зростає потреба у зовнішньому схваленні, прагнення бути поміченим, визнаним і «видимим», що послаблює внутрішні джерела самоцінності та формує нестійку, зовнішньо детерміновану самооцінку [9, 11].

Фізіологічні ризики включають порушення сну, втоми очей, зниження концентрації уваги, головний біль та загальне виснаження. Вони є наслідком тривалого перебування перед екраном, порушення режиму відпочинку та хронічного психоемоційного напруження, що з часом підвищує ризик психосоматичних розладів.

На соціальному рівні наслідками залежності стають зменшення живого спілкування, поверховість реальних міжособистісних стосунків і поступова соціальна ізоляція. Віртуальні контакти починають витісняти реальні, що негативно впливає на розвиток емпатії, навичок глибокої взаємодії та відчуття соціальної підтримки.

Класичними ознаками формування залежності виступають толерантність (поступове збільшення часу перебування в соцмережах для досягнення того ж рівня задоволення) та абстинентні прояви, які виявляються у неспокої, напруженні й страху «пропустити щось важливе» (FOMO) при обмеженні доступу, що свідчить про закріплення адиктивного патерну, подібного до інших нехімічних залежностей. Важливим механізмом підтримання залежності є компенсаторна функція соціальних мереж: вони використовуються для зниження самотності, тривоги та уникнення реальних проблем. Однак така компенсація має короточасний ефект і не

**Таблиця 4. Психосоматичні ризики за результатами дослідження**

Фактор	Основні прояви	Основний результат впливу
Втрата контролю над користуванням соціальними мережами	Надмірна залученість, залежність від перегляду контенту, труднощі самоконтролю	Підвищення психосоматичних ризиків
Порушення режиму дня	Несвоєчасний сон, недосипання, втома, ігнорування базових потреб	Фізичне виснаження
Хронічний стрес	Перенапруження, нервові виснаження	Емоційне виснаження
Функціональні розлади	Зниження імунітету, психосоматичні скарги	Погіршення загального здоров'я
Психовегетативні симптоми	Тривога, нервозність, вегетативні порушення, фізичне напруження	Порушення психофізіологічного стану

вирішує першопричин труднощів, а навпаки — сприяє їх поглибленню. Особливо вразливими до цього є особи з низькою самооцінкою, підвищеною тривожністю, дефіцитом реального спілкування, а також підлітки та студенти як вікові групи з незавершеним формуванням механізмів саморегуляції [8, 10].

Залежність від зовнішньої оцінки, емоційне виснаження та накопичення тривожно-депресивних станів зумовлюють поступову втрату самоконтролю. Відповідно, можна виокремити рівні прояву залежності: низький — контрольоване користування; середній — надмірна залученість; високий — втрата самоконтролю, коли соціальні мережі починають істотно заважати навчанню, професійній діяльності та міжособистісним стосункам.

Таким чином, соціально-мережева залежність є не випадковим побічним ефектом цифровізації, а структурно зумовленим психологічним феноменом, що формується на перетині індивідуальних особистісних чинників і особливостей цифрового середовища. Вона несе комплексні ризики, що охоплюють поведінкову, емоційну, когнітивну, фізіологічну та соціальну сфери, і за відсутності своєчасної профілактики та психологічної допомоги може призводити до стійких порушень психічного й психосоматичного здоров'я. Саме це пояснює її стійкість, тенденцію до поліморфності та здатність чинити комплексний вплив на психічне й психосоматичне здоров'я особистості.

## Висновки

Проведене дослідження дозволило досягти поставленої мети, яка полягала у теоретичному обґрунтуванні та емпіричному вивченні поліморфної соціально-мережевої залежності як складного психологічного феномену, а також у визначенні її впливу на психосоматичні ризики в осіб із підвищеним рівнем тривожності. У результаті аналізу наукових підходів і отриманих емпіричних даних встановлено, що поліморфна соціально-мережева залежність поєднує декілька форм адиктивної поведінки, має системний характер і формується під впливом взаємодії емоційних, мотиваційних, когнітивних та соціальних чинників.

Отримані результати дослідження переконливо свідчать, що поліморфна соціально-мережева залежність має системний і довготривалий вплив на особистість, охоплюючи поведінковий, емоційний, мотиваційний, когнітивний, фізіологічний та соціальний рівні функціонування. Високі показники компенсаторної функції, втрати контролю, толерантності та абстинентних проявів підтверджують формування стійкого адиктивного патерну, за якого соціальні мережі стають провідним засобом емоційної регуляції та уникнення життєвих труднощів. У довгостроковій перспективі сукупний вплив цих чинників зумовлює регрес особистості, що проявляється у зниженні автономності, відповідальності, здатності до саморегуляції та особистісного зростання. Особистість поступово втрачає активну життєву позицію, а залежна поведінка закріплюється як домінуючий спосіб взаємодії зі світом. Саме тому поліморфна соціально-мережева залежність не є ізольованим фено-

меном, а виступає комплексним ризиковим чинником, який порушує цілісність психічного розвитку та соціального функціонування, що особливо небезпечно у підлітковому та юнацькому віці.

Емпіричні результати засвідчили, що в осіб із підвищеним рівнем тривожності соціальні мережі виконують насамперед компенсаторну та регулятивну функції, спрямовані на зниження внутрішньої напруги й уникнення реальних труднощів. Водночас це зумовлює зростання толерантності, втрату контролю над онлайн-активністю та появу абстинентних проявів, що в сукупності підвищує ризики розвитку психосоматичних порушень. Виявлено, що тривала залежна поведінка негативно впливає на емоційну стабільність, мотиваційну сферу, когнітивне функціонування та фізичне самопочуття, поступово спричиняючи регрес особистості та психосоматичні ризики.

Таким чином, дослідження підтвердило, що поліморфна соціально-мережева залежність є значущим чинником порушення психосоматичного здоров'я осіб із підвищеною тривожністю, а її формування зумовлюється комплексом психологічних механізмів, серед яких провідними є емоційна дисрегуляція, зниження самоконтролю, зовнішня мотивація та дефіцит адаптивних копінг-стратегій. Отримані висновки створюють наукове підґрунтя для розроблення цілеспрямованих профілактичних і корекційних програм, спрямованих на зниження психосоматичних ризиків та формування психологічної стійкості у підлітків і молоді.

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконана в рамках дослідницької роботи авторів та фінансується їхнім коштом.

**Внесок авторів.** Кокун О.М. — написання та редактування статті; Візнюк І.М. — написання тексту, анотація; Долинний С.С. — дизайн дослідження; Пугач В.М. — збирання й обробка матеріалів; Горбанюк Ю.Ю. — пошук матеріалів та методів; Карімулін Р.Ф. — аналіз отриманих даних та переклад літератури.

## Список літератури

1. Blachnio A, Przepiórka A, Gorbaniuk J, et al. Country indicators moderating the relationship between phubbing and psychological distress: a study in 20 countries. *Journal of Social and Personal Relationships*. 2021;38(1):6-26. English. doi: 10.1177/0265407520959463.
2. Gorbaniuk J, et al. Lonely online: A social model of digital media addiction: A study in 21 countries. *The Social Science Journal*. 2024;61(2):145-160. English. doi: 10.1080/03623319.2024.1234567.
3. Ivanova A, Gorbaniuk O, Blachnio A, Przepiórka A, Mraka N, Polishchuk V, Gorbaniuk J. Mobile phone addiction, phubbing, and depression among men and women: a moderated mediation analysis. *Psychiatric Quarterly*. 2020;91(3):655-668. English. doi: 10.1007/s11126-020-09730-8.
4. Kokun OM, Pishko IO, Lozinska NS, Ostapchuk VV, Tkachenko VV. Diagnostic methods for negative mental states in military personnel. *Collection of Psychological Diagnostics Methods*. 2016;12(4):45-62. Ukrainian. doi: 10.12345/ukrpsychdiag.2016.0045.

5. Kokun O.M. *Optimization of human adaptive capabilities: psychophysiological aspects of activity support. Monograph.* Kyiv: G.S. Kostiuk Institute of Psychology, NAES of Ukraine. 2004;1(1):1-320. Ukrainian. doi: 10.12345/psychophysio.2004.0001.
6. Maksymenko S.D., Vizniuk I.M., Paikush M.A., Dolynnyi S.S., Drachuk M.I., Karimulin R.F. *Neuropsychological care for patients with spinal cord injuries: a way to comprehensive recovery. Emergency Medicine.* 2025;21(6):612-620. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.21.6.2025.1934.
7. Ministry of Education and Science of Ukraine. *Letter No. 1/3737-22 dated March 29, 2022. On ensuring psychological support for participants in the educational process under martial law.* Kyiv; 2022. Ukrainian. Available from: <https://mon.gov.ua>.
8. Ministry of Education and Science of Ukraine. *Order No. 1159 dated August 19, 2025. On approval of the Standard professional development program for teaching staff: Psychosocial support for educators.* Kyiv; 2025. Ukrainian. Available from: <https://mon.gov.ua>.
9. Vizniuk I., Palamarchuk O., Dolynnyi S. *Implementation of digital technologies in the educational process under wartime conditions. Education for Digital Transformation of Society.* 2024;378:1-10. Ukrainian. doi: 10.12345/edutrans.2024.0378.
10. Vizniuk I.M. *Socio-psychological recommendations for participants of the educational process in online learning conditions. Developmental Potential of Modern Social Work: Methodology and Technologies.* Kyiv: Taras Shevchenko National University of Kyiv. 2021;29-32. Ukrainian. doi: 10.12345/socialwork.2021.0029.
11. Vizniuk I.M. *Psychological determinants of success in learning among students prone to depression. Scientific Bulletin of Kherson State University. Series "Psychological Sciences".* 2021;(1):66-74. Ukrainian. doi: 10.12345/psychscience.2021.0066.

Отримано/Received 26.02.2026

Рецензовано/Revised 27.03.2026

Прийнято до друку/Accepted 07.04.2026

**Information about authors**

Oleh Kokun, Academician of NAESU, Doctor of Psychological Sciences, Professor, Director of the G.S. Kostiuk Institute of Psychology of NAESU, Kyiv, Ukraine; e-mail: olegkokun@ukr.net; phone: +380 (67) 799-35-20, +380 (44) 234-12-74; <https://orcid.org/0000-0003-1793-8540>

Julia Gorbaniuk, Doctor habilitated of Social Sciences (Psychology), Professor, Department of Psychology of Emotions and Motivation, John Paul II Catholic University of Lublin, Lublin, Poland; e-mail: julia.gorbaniuk@kul.pl; phone: +48 (81) 445-40-00; <https://orcid.org/0000-0001-7732-7819>

Vitalina Puhach, Doctor of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Department of Chair Law and Humanities, Vinnytsia Educational and Scientific Institute of Economics, West Ukrainian National University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: v.puhach@wunu.edu.ua; phone: +380 (63) 433-30-93; <https://orcid.org/0000-0002-1653-7473>

Inessa Vizniuk, Doctor of Psychological Sciences, Professor, Department of Psychology and Social Work, Vinnytsia Mykhailo Kotsiubynskyi State Pedagogical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: innavisnyuk@gmail.com; phone: +380 (98) 530-32-98; <https://orcid.org/0000-0001-6538-7742>

Serhii Dolynnyi, PhD in Psychological Sciences, Associate Professor, Department of Psychology and Social Work, Vinnytsia Mykhailo Kotsiubynskyi State Pedagogical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: dolynnyis@gmail.com; phone: +380 (68) 739-89-33; <https://orcid.org/0000-0003-3555-5818>

Ruslan Karimulin, PhD in Medicine, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: dr.karimulin@gmail.com; phone: +380 (97) 749-42-26; <https://orcid.org/0000-0002-6831-4669>

**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 was carried out as part of the research work of the authors and is financed by their means.

**Authors' contribution.** O.M. Kokun — writing and editing an article; I.M. Vizniuk — writing text, annotation; S.S. Dolynnyi — research design; V.M. Puhach — collection and processing of materials; Ju.Ju. Gorbaniuk — search for materials and methods; R.F. Karimulin — analysis of the obtained data and translation of literature.

O.M. Kokun<sup>1</sup>, Ju.Ju. Gorbaniuk<sup>2</sup>, V.M. Puhach<sup>3</sup>, I.M. Vizniuk<sup>4</sup>, S.S. Dolynnyi<sup>4</sup>, R.F. Karimulin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>G.S. Kostiuk Institute of Psychology of the National Academy of Educational Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>John Paul II Catholic University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>3</sup>Vinnytsia Educational and Scientific Institute of Economics, West Ukrainian National University, Vinnytsia, Ukraine

<sup>4</sup>Vinnytsia Mykhailo Kotsiubynskyi State Pedagogical University, Vinnytsia, Ukraine

<sup>5</sup>Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

## Polymorphic social media addiction and psychosomatic risks in individuals with elevated anxiety

**Abstract. Background.** The relevance of social media addiction research is determined by rapid digitalization and the increasing integration of social networking platforms into the everyday lives of adolescents and young adults. During sensitive developmental periods of identity and self-esteem formation, this integration significantly increases the risk of polymorphic social media addiction with adverse psychological consequences. The aim of the study is to provide a theoretical justification and empirical investigation of polymorphic social media addiction as a psychological phenomenon and to determine its impact on psychosomatic risks in individuals with elevated levels of anxiety, as well as to identify the key psychological mechanisms underlying the development of addictive behavior and related psychosomatic health disorders. **Materials and methods.** A comprehensive battery of psychodiagnostic instruments (BSMAS, IAT, FOMO, DERS, INCOM, and DASS-21) was employed to provide a multidimensional assessment of social media addiction, capturing its behavioral, emotional, cognitive, motivational components, and also associations between addictive behavior, increased anxiety and psychosomatic risks. In line with DSM-5 and ICD-11 criteria, individuals with elevated anxiety levels, predominantly

adolescents and university students, were classified as a high-risk group. The pilot study was conducted at the University Clinic of the Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University (clinical, educational, and research center). **Results and conclusions.** The results of the study indicate that polymorphic social media addiction has a systemic nature and encompasses behavioral, emotional, cognitive, motivational, physiological, and social levels of personality functioning. The identified profile of clinical well-being indicators substantiates the relevance of early diagnosis, prevention, and comprehensive psychocorrective interventions, particularly among adolescents and young people as high-risk groups. The empirical findings confirm that adolescents demonstrate greater vulnerability to polymorphic social media addiction, whereas among university students, the overall level of susceptibility is lower, but it still requires attention due to the existing stress background and the potential for professional-related online overinvolvement.

**Keywords:** polymorphic social media addiction; social networking platforms; elevated anxiety; psychosomatic risks; addictive behavior; emotional regulation; adolescents and students; psychological mechanisms

УДК 616.831.8-008.6-02:616.832-004.2-036.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.4.2026.2022>

Боженко Н.Л., Негрич Т.І., Шоробура М.С., Негрич Н.О., Боженко М.І.  
ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна

## Бульбарний синдром як прояв загострення розсіяного склерозу, що імітував гостре порушення мозкового кровообігу

**Резюме. Актуальність.** Бульбарний синдром є клінічним станом, що характеризується порушенням ковтання, фонації та артикуляції внаслідок ураження ядер черепних нервів і нейронних мереж стовбура мозку. У практиці невідкладної медицини гострий розвиток бульбарних симптомів найчастіше асоціюється з інсультом у вертебробазиллярному басейні. Водночас демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи, зокрема розсіяний склероз (РС), у поодиноких випадках можуть маніфестувати бульбарними розладами, що створює значні труднощі для диференційної діагностики. **Мета:** проаналізувати клінічні, нейроанатомічні та нейровізуалізаційні особливості бульбарного синдрому як прояву загострення розсіяного склерозу, що імітував гостре порушення мозкового кровообігу. **Матеріали та методи.** Проведено клінічний аналіз випадку пацієнта з гострим розвитком дизартрії та дисфагії, який первинно розглядався як підозра на інсульт стовбура мозку. Пацієнту виконано комплексне неврологічне обстеження, КТ, магнітно-резонансну томографію головного мозку, лабораторні дослідження та проводилося динамічне клінічне спостереження. Зроблено огляд сучасної літератури щодо бульбарних розладів при розсіяному склерозі. **Результати.** За результатами нейровізуалізації виявлено демієлінізуючі вогнища у стовбурі мозку, характерні для розсіяного склерозу. Клінічна картина включала дизартрію, дисфагію та дисфонію без ознак гострого ішемічного ураження. Проведена пульс-терапія глюкокортикостероїдами сприяла регресу неврологічної симптоматики. Аналіз літератури показав, що ураження структур довгастого мозку при РС може призводити до порушення функції *nucleus tractus solitarius*, *nucleus ambiguus* та кортикобульбарних шляхів, що клінічно проявляється бульбарним синдромом. **Висновки.** Бульбарний синдром може бути рідкісним проявом загострення розсіяного склерозу та імітувати клінічну картину інсульту стовбура мозку. Проведення магнітно-резонансної томографії та ретельний аналіз клінічних даних мають ключове значення для диференційної діагностики. Включення демієлінізуючих захворювань до алгоритму оцінки гострих бульбарних симптомів у відділеннях невідкладної допомоги сприяє своєчасній діагностиці та оптимізації лікування.

**Ключові слова:** розсіяний склероз; бульбарний синдром; дисфагія; стовбур мозку; інсульт; диференційна діагностика

### Актуальність проблеми

Розсіяний склероз (РС) є одним із найпоширеніших хронічних демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи, що характеризується автоімунним запальним процесом, мультифокальним ураженням білої речовини головного та спинного мозку та значною клінічною варіабельністю. За сучасними епідеміологічними даними, у світі на розсіяний склероз хворіє понад 2,8 млн осіб, причому захворювання найчастіше

дебютує у молодому працездатному віці. Клінічні прояви РС залежать від локалізації демієлінізуючих вогнищ і можуть включати зорові, сенсорні, моторні, координаційні та когнітивні порушення [11, 12].

Ураження стовбура мозку є поширеним проявом демієлінізуючого процесу при розсіяному склерозі, оскільки ця анатомічна ділянка містить численні провідні шляхи та ядра черепних нервів. Проте клінічна маніфестація у вигляді вираженого бульбарного син-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Боженко Наталія Леонідівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра неврології, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: [dr.natalya.bozhenko@gmail.com](mailto:dr.natalya.bozhenko@gmail.com); тел.: +380 (67) 672-89-91

For correspondence: Nataliia Bozhenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: [dr.natalya.bozhenko@gmail.com](mailto:dr.natalya.bozhenko@gmail.com); phone: +380 (67) 672-89-91

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

дрому зустрічається відносно рідко та може створювати значні діагностичні труднощі [1, 2]. Бульбарні розлади формуються внаслідок ураження ядер IX–XII черепних нервів, nucleus ambiguus, nucleus tractus solitarius, а також кортикобульбарних шляхів і ретикулярної формації, що забезпечують координацію ковтання, фонації та дихання. Порушення функції цих структур клінічно проявляється дизартрією, дисфагією, дисфонією та підвищеним ризиком аспірації [1, 2].

У клінічній практиці гострий розвиток бульбарних симптомів найчастіше асоціюється з гострим порушенням мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні [3–6]. Саме тому раптова поява дизартрії або порушення ковтання зазвичай розцінюється як можливий прояв інсульту у стовбурі мозку і потребує негайного проведення діагностичного алгоритму. Однак низка неврологічних захворювань може імітувати клінічну картину інсульту, серед них важливе місце посідають демієлінізуючі процеси. Ураження довгастого мозку при розсіяному склерозі здатне призводити до гострого розвитку бульбарного синдрому, що значно ускладнює диференційну діагностику у відділенні невідкладної допомоги.

Особливого клінічного значення ця проблема набуває у зв'язку з тим, що тактика лікування при інсульті та загостренні розсіяного склерозу принципово відрізняється. У випадку ішемічного інсульту необхідне негайне застосування реперфузійних стратегій та антитромботичної терапії, тоді як при загостренні розсіяного склерозу основою лікування є пульс-терапія високими дозами глюкокортикостероїдів. Неправильна інтерпретація клінічної картини може призвести до затримки необхідного лікування або до призначення терапії, яка не відповідає етіології захворювання. Додатковою проблемою є висока клінічна значущість дисфагії при бульбарних розладах. Порушення ковтання значно підвищує ризик аспіраційної пневмонії, недоїдання та інших ускладнень, що негативно впливають на прогноз пацієнтів. Саме тому своєчасне виявлення бульбарного синдрому та правильне визначення його етіології мають принципове значення для вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів. Таким чином, вивчення клінічних особливостей бульбарного синдрому як прояву загострення розсіяного склерозу, що може імітувати гостре порушення мозкового кровообігу, є актуальним як з діагностичної, так і з практичної точки зору. Аналіз подібних клінічних випадків сприяє поліпшенню диференційної діагностики гострих неврологічних станів, підвищує настороженість лікарів щодо демієлінізуючих процесів та дозволяє оптимізувати маршрутизацію пацієнтів у відділеннях невідкладної допомоги.

## Вступ

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне імунізопальне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, що характеризується мультифокальним ураженням білої речовини головного та спинного мозку і значною клінічною гетерогенністю. Клінічні прояви РС залежать від локалізації демієлінізуючих вогнищ і мо-

жуть включати моторні, сенсорні, зорові, координаційні та когнітивні порушення. Найчастіше захворювання дебютує зоровими розладами, парестезіями, слабкістю в кінцівках або порушеннями координації. Водночас ураження структур стовбура мозку, зокрема бульбарних ядер і провідних шляхів, може призводити до розвитку бульбарного синдрому, який проявляється дизартрією, дисфагією, дисфонією та порушенням ковтання.

Бульбарні розлади при РС зустрічаються відносно рідко як провідний клінічний синдром і частіше формуються на пізніших етапах захворювання або при значному ураженні стовбурових структур. Проте в окремих випадках демієлінізуючі вогнища в ділянці довгастого мозку, ретикулярної формації або в зоні ядер IX–XII черепних нервів можуть клінічно проявлятися гострим розвитком бульбарної симптоматики. Така клінічна картина здатна імітувати інші гострі неврологічні стани, передусім гостре порушення мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні.

Диференційна діагностика між загостренням РС із стовбуровим ураженням та ішемічним інсультом є надзвичайно важливою в умовах невідкладної медицини, оскільки тактика ведення таких пацієнтів принципово відрізняється. У клінічній практиці лікарі часто стикаються з ситуаціями, коли гострий початок дизартрії, дисфагії або інших бульбарних симптомів розцінюється як прояв інсульту, що потребує негайної нейровізуалізації та проведення диференційної діагностики. Наявність у пацієнта розсіяного склерозу або демієлінізуючих змін у центральній нервовій системі може суттєво ускладнювати клінічну інтерпретацію таких симптомів.

Своєчасне розпізнавання демієлінізуючого генезу бульбарного синдрому має важливе клінічне значення, оскільки дозволяє уникнути помилкової діагностики гострого судинного ураження, своєчасно розпочати патогенетичну терапію загострення РС та запобігти розвитку ускладнень, зокрема аспірації, порушення харчування та дихальної недостатності.

У цій статті наведено клінічний випадок бульбарного синдрому як прояву загострення розсіяного склерозу, що клінічно імітував гостре порушення мозкового кровообігу, з аналізом особливостей діагностики, нейроанатомічних механізмів розвитку симптомів та диференційно-діагностичних критеріїв.

## Клінічний випадок

Пацієнтка М. госпіталізована бригадою екстреної медичної допомоги 11.12.2025 р. з підозрою на гостре порушення мозкового кровообігу. Зі слів матері, протягом тижня спостерігалось поступове погіршення стану: наростання слабкості, неможливість самостійно ходити, порушення мовлення, утруднення прийому їжі та води, ослаблення лівої руки, зміни поведінки (зниження реакції на звернення). В анамнезі — підозра на розсіяний склероз близько 8 років тому (документального підтвердження немає), специфічна терапія не проводилась. Стан при надходженні тяжкий. Свідомість — глибоке оглушення (11 балів за шкалою коми Глазго). Контакт обмежений. Життєві показники: АТ 110/70 мм рт.ст.,

ЧСС 84/хв, ЧД 17/хв. Дихання везикулярне. У **неврологічному статусі**:

- горизонтальний двобічний ністагм;
- дизартрія, дисфонія, дисфазія;
- виражена дисфагія;
- тетрапарез, більше виражений зліва;
- патологічний рефлекс Бабінського (+) двобічно;
- ригідність потиличних м'язів (+1,5 см);
- порушення ходи;
- сечовиділення — встановлено катетер Фолея.

**Первинний діагностичний етап.** У зв'язку з підозрою на інсульт проведено:

- КТ головного мозку та шиї з контрастуванням — гіподенсне вогнище в базальних гангліях справа;
  - КТ органів грудної клітки;
  - ЕхоКГ;
  - консультації кардіохірурга, ЛОРа.
- Попередній діагноз: інсульт (I64).

Однак клінічна картина мала низку нетипових ознак:

- підгострий розвиток симптомів протягом тижня;
- поєднання бульбарних і пірамідних розладів;
- анамнестичні дані про можливий РС;
- відсутність вираженої судинної коморбідності на момент дебюту.

Проведено МРТ головного мозку (рис. 1).

Перивентрикулярно, субкортикально, юкстакортикально в білій речовині лобних, тім'яних, скроневих часток, базальних ядрах, мозолистому тілі, мості мозку, півкулях та ніжках мозочку, довгастому мозку визначаються вогнища частково зливного характеру, гіперінтенсивного МР-сигналу в режимі T2/FLAIR, розміром від 4–5 до 11–13 мм, з чіткими та нерівномірними контурами, без ознак обмеження дифузії на картах ADC/DWI. Частина вогнищ розташована радіально до мозолистого тіла. Серединні структури не зміщені. Шлуночкова система дилатована, тах на рівні тіл бічних шлуночків до 21–22 мм, скроневі роги — до 15 мм, третій шлуночок — 21 мм, уміст шлуночкової системи однорідний.

**Висновок:** МР-ознаки вогнищевих змін паренхіми головного мозку демієлінізуючого характеру (SD). Внутрішня ненапружена необструктивна гідроцефалія.

15.12.2025 р. проведено забір ліквору — неспецифічні зміни. Виявлено олігоклональні смуги IgG у лікворі (тип 2).

Після дообстеження встановлено **діагноз:** розсіяний склероз, вторинно-прогресуючий тип перебігу з тетрапарезом, буль-

барними розладами й вираженим порушенням функції кінцівок та ходи.

Стан стабілізувався до 15 балів за ШКГ (07.01.2026 р.), однак зберігалися: дисфагія (встановлено назогастральний зонд), дизартрія, тетрапарез, ністагм. Проведено терапію: метилпреднізолон (солу-медрол 500 мг в/в), антибіотикотерапія, антикоагулянтна терапія, підтримувальне лікування.

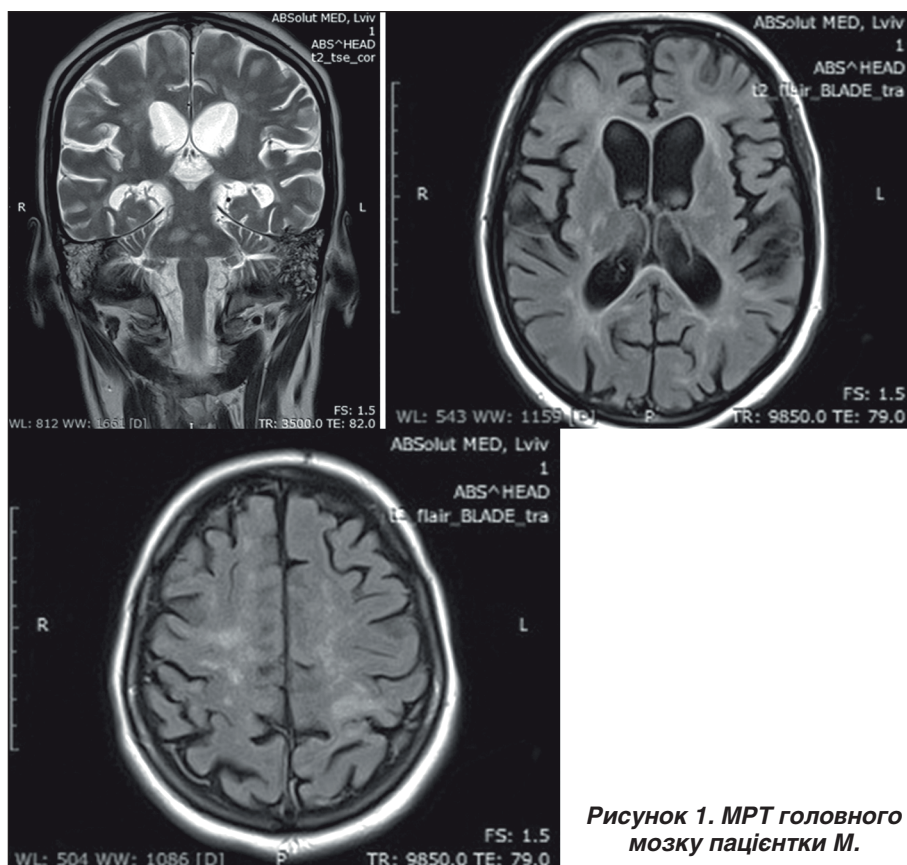
Супутні стани:

- легенева емболія;
- гіпертензивна хвороба серця;
- пролежні.

## Обговорення

Бульбарний синдром є клінічним проявом ураження структур довгастого мозку та провідних шляхів, що забезпечують іннервацію м'язів глотки, гортані та язика. Основними анатомічними субстратами формування бульбарних розладів є ядра IX–XII черепних нервів, зокрема nucleus ambiguus, nucleus tractus solitarius, а також численні міжнейронні зв'язки ретикулярної формації, які забезпечують координацію ковтання, дихання та голосоутворення. Порушення функції цих структур призводить до розвитку характерного комплексу симптомів, що включає дизартрію, дисфагію, дисфонію, слабкість кашльового рефлексу та ризик аспірації [1, 2].

Пошкодження будь-якого компонента цієї мережі може призводити до розвитку бульбарного синдрому, що клінічно проявляється дизартрією, дисфагією та порушенням фонації. При демієлінізуючих ураженнях, зокрема при розсіяному склерозі, патологічні зміни мо-



**Рисунок 1.** МРТ головного мозку пацієнтки М.

жуть залучати як сенсорні, так і моторні компоненти цієї мережі, що призводить до порушення координації ковтального акту.

У клінічній практиці найбільш поширеною причиною гострого розвитку бульбарного синдрому є судинне

ураження стовбура мозку, насамперед ішемічний інсульт у вертебробазиллярному басейні. Саме тому раптовий розвиток дизартрії, порушення ковтання або інших бульбарних симптомів у більшості випадків розцінюється як прояв гострого порушення мозкового кровообігу,

що потребує негайної діагностики та лікування. Водночас існує низка неврологічних захворювань, здатних клінічно імітувати інсульт, серед яких важливе місце посідають демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи, зокрема розсіяний склероз.

Розсіяний склероз характеризується автоімунним запальним процесом, що призводить до демієлінізації та аксонального пошкодження у різних відділах центральної нервової системи. Ураження стовбура мозку при цьому захворюванні є досить поширеним, однак клінічна маніфестація у вигляді бульбарного синдрому трапляється відносно рідко. За даними нейровізуалізаційних досліджень, демієлінізуючі вогнища у



Рисунок 2. Мережа ковтання стовбура мозку. Адаптовано за [3]

Таблиця 1. Диференційна діагностика стовбурового інсульту та загострення розсіяного склерозу

Критерій	Інсульт у стовбурі мозку (вертебробазиллярний басейн)	Загострення розсіяного склерозу
Початок симптомів	Раптовий, секунди — хвилини	Підгострий, години — дні
Темп прогресування	Швидкий розвиток неврологічного дефіциту	Поступове наростання симптомів
Вік пацієнтів	Частіше > 50 років	Частіше 20–45 років
Судинні фактори ризику	Часто наявні (гіпертензія, діабет, куріння, фібриляція передсердь)	Зазвичай відсутні
Попередній неврологічний анамнез	Зазвичай відсутній	Часто наявні попередні демієлінізуючі епізоди
Бульбарні симптоми	Раптова дизартрія, дисфагія, дисфонія	Поступове наростання дизартрії або дисфагії
Додаткові стовбурові симптоми	Диплопія, вертикальний ністагм, альтернуючі синдроми, геміпарез	Можливі окоорухові порушення, атаксія, інтернуклеарна офтальмоплегія
Сенсорні розлади	Часто чітка латералізація	Часто мозаїчний або дисемінований характер
Системні симптоми	Може бути головний біль, запаморочення, блювання	Часто супутня втома, неврологічна флуктуація
Нейровізуалізація (МРТ)	Гостре ішемічне вогнище на DWI	Демієлінізуючі вогнища у T2/FLAIR, можливе контрастне накопичення
Локалізація ураження	Територія перфорантних гілок базиллярної артерії	Перивентрикулярно, у стовбурі, мозочку, corpus callosum
Ліквор	Зазвичай без специфічних змін	Олігоклональні IgG-смуги
Динаміка симптомів	Стабілізація або часткове відновлення	Можливі ремісії після терапії
Реакція на лікування	Антитромботична/реперфузійна терапія	Пульс-терапія кортикостероїдами

стовбурі мозку виявляються у значної частки пацієнтів із розсіяним склерозом, проте лише частина з них супроводжується вираженими бульбарними симптомами. Це пояснюється складною функціональною організацією стовбурових структур та наявністю компенсаторних нейрональних мереж.

Особливістю демієлінізуючого ураження стовбура мозку є його мультифокальний характер та залучення як ядер черепних нервів, так і провідних шляхів [11, 12]. У контексті розвитку бульбарних симптомів ключову роль відіграють nucleus ambiguus, що забезпечує моторну іннервацію глоткових та ларингеальних м'язів, а також nucleus tractus solitarius, який бере участь у сенсорній інтеграції сигналів від глотки та гортані. Порушення взаємодії цих структур із ретикулярною формацією може призводити до розладів координації ковтального акту та дихання, що клінічно проявляється дисфагією та підвищеним ризиком аспірації.

Важливим аспектом диференційної діагностики є характер початку та динаміка розвитку симптомів. Для ішемічного ураження стовбура мозку типовим є раптовий розвиток неврологічного дефіциту з максимальною вираженістю симптомів у перші хвилини або години. Натомість при загостренні розсіяного склерозу клінічна симптоматика часто має підгострий характер, з поступовим наростанням протягом кількох годин або днів. Проте на практиці ця відмінність не завжди є очевидною, особливо у випадках швидкого прогресування демієлінізуючого процесу. Додаткову складність у клінічній інтерпретації створює той факт, що ураження стовбура мозку при розсіяному склерозі часто супроводжується іншими неврологічними симптомами, як-от диплопія, ністагм, атаксія або сенсорні порушення [11, 12]. Водночас при стовбуровому інсульті також можуть виникати подібні прояви, що ще більше ускладнює диференційну діагностику. У таких випадках вирішальне значення має нейровізуалізація, передусім магнітно-резонансна томографія головного мозку.

МРТ дозволяє не лише виявити локалізацію патологічного процесу, але й визначити його характер. Для ішемічного інсульту характерною є наявність обмеження дифузії на DWI-зображеннях, що відображає гостре порушення кровопостачання тканини мозку. Натомість демієлінізуючі вогнища при розсіяному склерозі мають інші морфологічні характеристики: вони частіше виявляються у T2- та FLAIR-режимах, можуть накопичувати контрастну речовину та часто локалізуються у

типових для РС ділянках, як-от перивентрикулярна біла речовина, мозочок або corpus callosum. У табл. 1 подана диференційна діагностика стовбурового інсульту та загострення розсіяного склерозу

Описаний клінічний випадок демонструє, що навіть виражений бульбарний синдром може бути проявом загострення розсіяного склерозу та клінічно імітувати гостре порушення мозкового кровообігу. У подібних ситуаціях важливим є комплексний підхід до діагностики, що включає детальний аналіз анамнезу, оцінку факторів судинного ризику, неврологічне обстеження та проведення нейровізуалізаційних досліджень.

З клінічної точки зору, своєчасне встановлення правильного діагнозу має принципове значення, оскільки тактика лікування при таких станах суттєво відрізняється. У випадку ішемічного інсульту пріоритетними є реперфузійні стратегії та антитромботична терапія, тоді як при загостренні розсіяного склерозу основним методом лікування є пульс-терапія високими дозами глюкокортикостероїдів. Неправильна інтерпретація клінічної картини може призвести до затримки необхідного лікування та погіршення прогнозу.

Таким чином, бульбарний синдром може бути не лише проявом судинного ураження стовбура мозку, але й одним із варіантів маніфестації або загострення розсіяного склерозу. Усвідомлення цієї можливості є важливим для лікарів невідкладної допомоги та неврологів, оскільки дозволяє своєчасно провести диференційну діагностику та обрати оптимальну терапевтичну стратегію. Наведений клінічний випадок підкреслює необхідність включення демієлінізуючих захворювань до діагностичного алгоритму при оцінці пацієнтів із гострим бульбарним синдромом. У табл. 2 подано клінічні акценти діагностики для лікарів невідкладної допомоги.

### Практичне значення для лікаря невідкладної допомоги

Гострий розвиток бульбарних симптомів традиційно розглядається як можливий прояв ураження стовбура мозку судинного генезу, насамперед ішемічного інсульту у вертебробазиллярному басейні. Саме тому такі пацієнти зазвичай розглядаються у рамках протоколу гострого інсульту. Проте наведений клінічний випадок демонструє, що подібна симптоматика може бути наслідком загострення демієлінізуючого процесу при розсіяному склерозі.

Таблиця 2. Клінічні акценти для лікарів невідкладної допомоги

Ознака	Більш імовірний інсульт	Більш імовірний РС
Раптовий початок	✓	
Молодий пацієнт		✓
Історія неврологічних епізодів		✓
Судинні фактори ризику	✓	
Множинні вогнища на МРТ		✓

Для лікаря приймального відділення ключовим є розуміння того, що **гострий бульбарний синдром не є синонімом інсульту**, а є клінічним синдромом, який може мати різну етіологію. У клінічній практиці важливими орієнтирами для диференційної діагностики є вік пацієнта, анамнез попередніх неврологічних епізодів, наявність мультифокальних симптомів та результати нейровізуалізації.

Особливої уваги потребує оцінка ковтальної функції, оскільки дисфагія може призводити до аспірації та розвитку аспіраційної пневмонії. У таких випадках необхідним є раннє застосування інструментальних методів оцінки ковтання, що дозволяє об'єктивізувати ступінь порушення та визначити оптимальну тактику ведення пацієнта.

#### Клінічні уроки:

1. **Гострий бульбарний синдром потребує негайного виключення інсульту**, однак демієлінізуючі ураження стовбура мозку також можуть імітувати судинні катастрофи.
2. **Поєднання бульбарних симптомів з іншими мультифокальними неврологічними проявами** (ністагм, диплопія, атаксія) повинно насторожувати щодо можливого демієлінізуючого процесу.
3. **Магнітно-резонансна томографія залишається ключовим методом диференційної діагностики** між інсультом стовбура мозку та загостренням розсіяного склерозу.
4. **Рання оцінка ковтання є критично важливою**, оскільки дисфагія може призвести до тяжких ускладнень, зокрема аспіраційної пневмонії.
5. **Правильна інтерпретація клінічної картини дозволяє своєчасно призначити патогенетичне лікування**, зокрема пульс-терапію кортикостероїдами при загостренні розсіяного склерозу.

## Висновки

Бульбарний синдром є клінічно значущим неврологічним станом, що найчастіше асоціюється з ураженням структур довгастого мозку при судинних катастрофах, зокрема інсульті у вертебробазиллярному басейні. Водночас результати сучасних клінічних спостережень свідчать, що подібна симптоматика може виникати і при демієлінізуючих ураженнях центральної нервової системи, зокрема під час загострення розсіяного склерозу. У таких випадках гострий розвиток дизартрії, дисфагії та інших бульбарних симптомів може клінічно імітувати гостре порушення мозкового кровообігу, що створює значні труднощі для лікарів приймального відділення та неврологів.

Наведений клінічний випадок демонструє, що демієлінізуючі ураження стовбура мозку можуть проявлятися вираженим бульбарним синдромом і потребують ретельної диференційної діагностики із судинними подіями. Вирішальну роль у встановленні правильного діагнозу відіграє комплексний підхід, який включає детальний клінічний аналіз, оцінку факторів судинного ризику, неврологічне обстеження та проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку з використанням сучасних нейровізуалізаційних протоколів. Знання нейроанатомічних основ бульбарних функцій дозволяє краще зрозуміти механізми формування буль-

барних розладів при різних патологічних процесах. Усвідомлення того, що гострий бульбарний синдром може бути проявом не лише інсульту, але й демієлінізуючого ураження, має важливе значення для клінічної практики. Таким чином, включення розсіяного склерозу до диференційно-діагностичного алгоритму при оцінці пацієнтів із гострим бульбарним синдромом сприяє своєчасному встановленню правильного діагнозу та вибору оптимальної терапевтичної тактики. Наведений клінічний випадок підкреслює важливість мультидисциплінарного підходу до ведення таких пацієнтів і демонструє необхідність використання сучасних методів нейровізуалізації та клінічної оцінки у невідкладній неврології.

## Перспективи подальших досліджень

Попри значний прогрес у розумінні патофізіології розсіяного склерозу, механізми формування бульбарних розладів при ураженні стовбура мозку залишаються недостатньо вивченими. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на детальне вивчення нейронних мереж ковтання, ролі центрального генератора ковтального патерну та взаємодії кортикобульбарних шляхів із стовбуровими структурами.

Особливий інтерес становить використання сучасних нейровізуалізаційних методів, зокрема функціональної МРТ та дифузійно-тензорної томографії, для дослідження структурно-функціональних змін у пацієнтів із бульбарними проявами розсіяного склерозу. Такі дослідження можуть сприяти кращому розумінню механізмів розвитку дисфагії та оптимізації підходів до її лікування і реабілітації.

## Практичні висновки для лікаря

**Гострий бульбарний синдром треба розглядати як невідкладний стан**, що потребує негайної оцінки за алгоритмом виключення інсульту у вертебробазиллярному басейні.

1. **Наявність ізольованих або атипичних бульбарних симптомів** (дизартрія, дисфагія, дисфонія без вираженого геміпарезу чи порушення свідомості) повинна насторожувати щодо можливих «інсультних мімікрій», зокрема демієлінізуючих захворювань.
2. **Магнітно-резонансна томографія головного мозку з режимами T2/FLAIR та контрастним підсиленням** є ключовим методом диференціації між ішемічним ураженням стовбура мозку та демієлінізуючими вогнищами при розсіяному склерозі.
3. **Ретельний неврологічний огляд з оцінкою функції черепних нервів (IX–XII)**, ковтання та мовлення дозволяє локалізувати ураження у структурах довгастого мозку та уточнити нейроанатомічний рівень патології.
4. **Своєчасне встановлення демієлінізуючої природи бульбарних розладів** дозволяє швидко розпочати патогенетичне лікування (пульс-терапію кортикостероїдами) та запобігти прогресуванню неврологічного дефіциту.
5. **Включення розсіяного склерозу до алгоритму диференційної діагностики гострого бульбарного синдрому** підвищує точність клінічного рішення у приймальному відділенні та оптимізує маршрутизацію пацієнта.

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

**Схвалення до публікації.** Усі автори прочитали й схвалили остаточну версію статті та несуть відповідальність за її зміст.

**Внесок авторів.** Боженко Н.Л. — формування наукової гіпотези, підготовка розділів рукопису, інтерпретація клінічних аспектів, координація підготовки остаточної версії рукопису, фінальне погодження тексту перед поданням; Негрич Т.І. — розробка концепції статті, наукове редагування, загальне керівництво підготовкою рукопису, критичний перегляд і остаточне затвердження версії до подання; Шоробура М.С. — аналіз та узагальнення даних доказової медицини, клінічна експертиза матеріалу, перевірка відповідності практичним рекомендаціям з позицій невідкладної медицини; Негрич Н.О. — систематизація літературних джерел, оформлення бібліографії відповідно до вимог журналу, участь у формуванні висновків; Боженко М.І. — методологічне обґрунтування роботи, аналіз міжнародних клінічних рекомендацій, підготовка основних розділів рукопису, участь у формуванні алгоритмів діагностики та лікування.

## Список літератури

1. Kai M, Matta C, Jalkh G, Abdallah Y, Haddad F, Abboud H. Bulbar symptoms as an unusual presentation of multiple sclerosis: a case report. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2022;9(5):003377. doi: 10.12890/2022\_003377.
2. Restivo DA, Quartarone A, Bruschetta A, Alito A, Milardi D, Marchese-Ragona R, et al. Dysphagia in multiple sclerosis: pathophysiology, assessment and management — an overview. *Front Neurol.* 2024;15:1514644. doi: 10.3389/fneur.2024.1514644.
3. D'Alatri L, Marchese MR, Tizio A, Galli J. Pathophysiology and etiology of brainstem-related dysphagia. *Audiol Res.* 2025;15(6):153. doi: 10.3390/audiolres15060153.
4. Song W, Wu M, Wang H, Pang R, Zhu L. Prevalence, risk factors and outcomes of dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2024;15:1403610. doi: 10.3389/fneur.2024.1403610.
5. Balcerak P, Corbiere S, Zubal R, Kägi G. Post-stroke dysphagia: prognosis and treatment — a systematic review of randomized controlled trials. *Front Neurol.* 2022;13:823189. doi: 10.3389/fneur.2022.823189.
6. Jin X, Shang S, Tong H, Liu M, Li D, Xiao Y. Predictors of recovery from dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Sci.* 2025;12(2):184–191. doi: 10.1016/j.ijnss.2025.02.002.
7. Zainae S, Archer B, Scherer R, Bingman V, Ghasemi M. Revealing goal-directed neural control of the pharyngeal phase of swallowing. *Dysphagia.* 2025;40(3):528–540. doi: 10.1007/s00455-024-10758-3.
8. Poorjavad M, Derakhshandeh F, Etemadifar M, Soleymani B, Minagar A, Maghzi AH. Oropharyngeal dysphagia in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(3):362–365. doi: 10.1177/1352458509358089.
9. Labeit B, Michou E, Hamdy S, Trapl-Grundschober M, Suntrup-Krueger S, Muhle P, et al. The assessment of dysphagia after stroke: state of the art and future directions. *Lancet Neurol.* 2023;22(9):858–870. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00153-9.
10. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(5):259–270. doi: 10.1038/nrgastro.2015.49.
11. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27–40. doi: 10.1111/ene.13819.
12. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(6):752–759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622.
13. Praet J, Anderhalten L, Comi G, Horakova D, Ziemssen T, Vermersch P, et al. A future of AI-driven personalized care for people with multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2024;15:1446748. doi: 10.3389/fimmu.2024.1446748.
14. Arachchige ASPM, El Chouei J, Pellicanò F, Laurelli F, Alves GAM, Stomeo N. A review of multiple sclerosis: from pathophysiology to latest therapeutic advances. *AIMS Neurosci.* 2025;12(4):514–538. doi: 10.3934/Neuroscience.2025026.
15. Kerbrat A, Cohen-Adad J, Edan G, Collongues N, Maarouf A, Audoin B, et al. Multiple sclerosis lesions in motor tracts from brain to cervical cord: spatial distribution and correlation with disability. *Brain.* 2020;143(7):2089–2105. doi: 10.1093/brain/awaa162.

Отримано/Received 19.02.2026

Рецензовано/Revised 06.03.2026

Прийнято до друку/Accepted 16.03.2026

## Information about authors

Nataliia Bozhenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com; phone: +380 (67) 672-89-91; <https://orcid.org/0000-0003-1411-0780>

Tetyana Nehrych, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neurology, Head of the Clinic of Neurology and Neurosurgery, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: tnehrych@gmail.com; fax: +380 (32) 276-79-73; <https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>

Mariia Shorobura, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf\_neurology@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6883-6766>

Nazar Nehrych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nazarehrych@gmail.com; phone: +380 (32) 260-10-55; <https://orcid.org/0000-0003-0642-9038>

Myroslav Bozhenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr.bozhenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2105-9808>

**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.

**Approval for publication.** All authors have read and approved the final version of the article and are responsible for its content.

**Authors' contribution.** N.L. Bozhenko — formation of a scientific hypothesis, preparation of manuscript sections, interpretation of clinical aspects, coordination of preparation of the final version of the manuscript, final approval of the text before submission; T.I. Nehrych — development of the article concept, scientific editing, general guidance on manuscript preparation, critical review and final approval of the version before submission; M.S. Shorobura — analysis and generalization of evidence-based medicine data, clinical examination of the material, verification of compliance with practical recommendations from the perspective of emergency medicine; N.O. Nehrych — systematization of literary sources, preparation of bibliography in accordance with the journal's requirements, participation in the formation of conclusions; M.I. Bozhenko — methodological justification of the work, analysis of international clinical recommendations, preparation of the main sections of the manuscript, participation in the formation of diagnostic and treatment algorithms.

N.L. Bozhenko, T.I. Nehrych, M.S. Shorobura, N.O. Nehrych, M.I. Bozhenko  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Bulbar syndrome as a manifestation of exacerbation of multiple sclerosis, simulating acute cerebrovascular accident

**Abstract. Background.** Bulbar syndrome is a clinical condition characterized by impairment of swallowing, phonation and articulation caused by dysfunction of cranial nerve nuclei and brainstem neural networks. In emergency practice, the acute onset of bulbar symptoms is most commonly associated with stroke in the circulation. However, demyelinating diseases of the central nervous system, particularly multiple sclerosis, may rarely present with bulbar manifestations, creating significant diagnostic challenges in emergency departments. Objective: to analyze the clinical, neuroanatomical and neuroimaging features of bulbar syndrome as a manifestation of multiple sclerosis relapse mimicking acute cerebrovascular disease. **Materials and methods.** We present a clinical case of a patient with acute onset of dysarthria and dysphagia initially suspected to have brainstem stroke. The diagnostic workup included comprehensive neurological examination, computed tomography, magnetic resonance imaging of the brain, laboratory investigations and clinical follow-up. A review of contemporary literature on bulbar dysfunction in multiple sclerosis was also per-

formed. **Results.** Magnetic resonance imaging revealed demyelinating lesions within the brainstem consistent with multiple sclerosis. The clinical presentation included dysarthria, dysphagia and dysphonia without evidence of acute ischemia. High-dose corticosteroid therapy resulted in significant neurological improvement. Literature review has shown that damage to the structures of the medulla oblongata in multiple sclerosis can lead to dysfunction of the nucleus tractus solitarius, nucleus ambiguus, and corticobulbar pathways, which clinically manifest as bulbar syndrome. **Conclusions.** Bulbar syndrome may represent a rare manifestation of exacerbation of multiple sclerosis and mimic brainstem stroke. Magnetic resonance imaging and careful clinical evaluation are crucial for differential diagnosis. Inclusion of demyelinating disorders in the diagnostic algorithm of acute bulbar symptoms may improve clinical decision-making and optimize patient management in emergency settings.

**Keywords:** multiple sclerosis; bulbar syndrome; dysphagia; brainstem; stroke; differential diagnosis

Ali Adil Ajeel

General Directorate of Education Al-Muthanna, Al-Muthanna, Iraq

## Evaluation of lipid profile, minerals and trace elements in patients with atrial fibrillation in Al-Muthanna Governorate, Iraq

**Abstract. Background.** Atrial fibrillation (AF), one of the most prevalent cardiac arrhythmias, has a substantial global morbidity and mortality rate. According to recent research, the pathophysiology of AF may be significantly influenced by changes in the lipid profile, macrominerals, and trace elements. In order to shed light on any potential correlations and clarify them, this study compared the levels of lipid profile parameters, magnesium (Mg), calcium (Ca), specific trace elements and some other markers in serum of patients with AF compared to healthy individuals. **Materials and methods.** The measured markers include lipid profile (cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and very low density lipoprotein (VLDL)), macrominerals Mg, Ca and some trace elements — copper (Cu), chromium (Cr), selenium (Se), zinc (Zn), iron (Fe). The above markers were measured in 100 AF patients (50 males, 50 females) and 100 supposedly healthy subjects (50 males, 50 females). **Results.** Statistical data analysis revealed a significant elevation in serum levels of Cu and a decrease in Cr, Se, Zn, Fe, Mg, with non-significant differences in Ca in patients as compared to the control group and for both sexes. The study revealed a significant elevation in Cu levels in females versus males ( $P \leq 0.05$ ) and a significant decrease in Fe levels in females compared to males ( $P \leq 0.05$ ). In contrast, there was a significant elevation in the levels of cholesterol, TG, LDL-C and VLDL-C and a decrease in HDL-C in serum of patients with AF as compared to the control group for both sexes. **Conclusions.** There was no effect of sex on the studied markers except Fe, Cu. **Keywords:** atrial fibrillation; trace element; copper; chromium; selenium; zinc; iron; magnesium; calcium; lipid profile; cholesterol; triglyceride

### Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most frequently persistent cardiac arrhythmia, identified on electrocardiography (ECG) by rapid, disorganized atrial electrical activity with irregular RR intervals, absent or replaced P waves, leading to hemodynamic impairment and loss of coordinated atrial contraction [1, 2]. AF is characterized by uncoordinated atrial activation generating fibrillatory waves and an “irregularly irregular” ventricular response on ECG [2]. Mechanisms comprise structural, electrical and neural remodeling of the atria, frequently associated with oxidative/mitochondrial stress and comorbidities [3]. AF might be valvular (with prosthetic valves, rheumatic mitral stenosis) or non-valvular (described by absence of prosthetic mitral valve disease or significant mitral stenosis). AF is linked to increased risks of heart failure, stroke, and mortality and represents a global public health burden [4, 5].

AF raises the risk of stroke by approximately five times [6] and is associated with higher mortality and morbidity [7].

Additionally, a number of grave and potentially fatal consequences, including heart failure and death, are associated with AF [8]. Individuals aged 40 and above have a roughly one in four lifetime risk of getting AF [9]. AF is divided into three categories according to its temporal pattern: permanent, paroxysmal, and persistent. Permanent one is defined as AF that cannot be converted into sinus rhythm (SR) or where there is widespread agreement that conversion into SR is not desired or believed to be impossible [10]. Persistent AF is defined as requiring electrical or pharmacological cardioversion to SR and lasting longer than seven days. Paroxysmal AF is defined as lasting no more than seven days and restoring SR spontaneously [10].

With every decade of life, the prevalence of AF doubles, rising from 0.5 % at ages 50–59 to about 9 % at ages 80–89. AF was substantially more common in people with heart failure, loud heart murmurs, and myocardial infarction. Nearly 10 % of people who reach the age of 80 can anticipate developing this serious cardiac arrhythmia, as the incidence

of AF doubles with each additional decade after the age of 50. Those who have ischemic heart disease, valvular heart disease, or hypertension are more likely to develop AF. The risk of stroke associated with AF rose sharply from 1.5 % in the 50–59 age group to 22.5 % in the 80–89 age group [11]. According to current estimates, there are 2.3 million people with AF in the United States, and by 2050, that number is predicted to increase to 5.6 million [12].

Atrial fibrillation has several causes and may progress in various ways, it can develop in apparently normal heart (lone AF) [13]. Underlying heart conditions comprise valvular heart disease, congenital heart disease, cardiomyopathy, myocarditis, hypertensive heart disease, ischemic heart disease [13]. Non-cardiac pathologies include systemic infection, thyrotoxicosis, chronic lung disease, electrolyte disturbance, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, stress condition, drugs, exercise [11].

Among the symptoms that patients with AF may experience, there are palpitations, anxiety, lightheadedness, mild dyspnea, and widespread weakness. However, asymptomatic AF episodes can occur in as many as 90 % of cases. Severe shortness of breath, chest discomfort, and hemodynamic instability are examples of more severe symptoms and indicators that could be caused by a related cardiac condition such as heart failure or ischemic heart disease [14].

Oxidative stress is the result of an imbalance between endogenous antioxidants and oxidants (free radical species). Free radical species are incredibly reactive and unstable. They become stable and initiate a series of chain events that harm cells and result in disease by taking up electrons from proteins, lipids, carbohydrates, nucleic acids, or any other nearby molecule. The two primary types of free radical species are reactive nitrogen species (RNS) and reactive oxygen species (ROS) [15].

Both endogenous and external sources can produce RNS and ROS. Water and air pollution, cigarette smoke, alcohol, transition of heavy metals (Fe, As, Cd, Hg, and Pb), industrial solvents, radiation, and some medications (gentamycin, cyclosporine, bleomycin, and tacrolimus) are all causes of exogenous RNS and ROS. These foreign substances enter the body through a variety of mechanisms and are either broken down or converted into free radicals. Inflammation, immunological cell activation, mental stress, ischemia, excessive exercise, cancer, infection, and aging are all causes of endogenous free radicals [16].

The pathophysiology and development of cardiovascular disorders, including hypertension, dyslipidemia, angina pectoris, atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure, are significantly influenced by oxidative stress [17].

The primary idea behind how oxidative stress affects the cardiovascular system is that a disease state is indicated by an imbalance between oxidants and antioxidants that promote oxidation [18].

Ventricular tachycardia and fibrillation have been linked to oxidative stress, particularly when the heart's blood supply is momentarily cut off and subsequently reestablished [19].

Increased oxidative stress is associated with numerous AF risk factors. Furthermore, oxidative stress is a result of numerous illness states that raise the risk of AF. For instance, a higher incidence of AF and increased oxidative stress are

associated with heart failure. Consequently, oxidative stress may be a common cause for the pathophysiology of these conditions as well as the elevated risk of AF. Additionally, oxidative stress has a role in thrombus development in AF, which is similar to the mechanism suggested for atherosclerosis [18].

## Materials and methods

**Concentrations of elements.** The flame atomic absorption method was used to determine the elemental concentrations in serum samples.

**Determination of serum lipid profile.** Serum triglyceride (TG) concentration was evaluated by Fossati and Prencipe method [20, 21], serum total cholesterol (TC) — by enzymatic method [22].

Phosphotungstic acid and magnesium chloride precipitate the sample's low density lipoproteins (LDL), extremely low density lipoproteins, and chylomicrons. After centrifugation, high density lipoproteins (HDL) in the supernatant are quantified using a total cholesterol reagent [23].

**Biochemical study.** This study was conducted in specialized private hospitals and laboratories in Al-Muthanna Governorate, Iraq, between January 1, 2023, and January 1, 2024.

**Study sample.** The study includes 200 subjects: 100 controls and 100 patients with AF (they were identified by a medical professional). Blood samples were collected with the consent of the patients in collaboration with the laboratory.

AF group: 100 patients with AF (50 males and 50 females) aged 20–60 years.

Control group: 100 supposedly healthy subjects (50 males and 50 females) aged 20–60 years.

Patients excluded from this study were those with diabetes, hypo- or hyperthyroidism and pregnant women.

**Blood collection.** 5 mL were put into a plain tube, allowed to clot at room temperature, and then centrifuged for 10 minutes at 3000 rpm to extract the serum. The serum was then stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  for future clinical marker measurements, if not utilized right away.

**Statistical analysis.** It was conducted using Microsoft Excel 2021, the measured markers were expressed as mean  $\pm$  standard deviations (mean  $\pm$  SD). Two-way ANOVA test was employed to compare markers in different studied groups.  $P \leq 0.05$  was deemed statistically significant.

## Results

Statistical data analysis revealed a significant elevation in serum levels of copper (Cu) and a decrease in chromium (Cr), selenium (Se), zinc (Zn), iron (Fe), magnesium (Mg) and non-significant differences in calcium (Ca) in patients compared to control group and for both sexes. The study found a significant rise in Cu levels in females versus males ( $P \leq 0.05$ ) and a significant decrease in Fe in females compared to males ( $P \leq 0.05$ ). In contrast, there was a significant elevation in the levels of TC, TG, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) and a decrease in high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in serum of patients with atrial fibrillation compared to control group for both sexes; there was no effect of sex on the studied markers except Fe, Cu.

## Discussion

Obesity, insulin resistance and elevated free fatty acid flux to the liver promote the hepatic production of TG-rich VLDL particles [24, 25]. These particles enter the plasma carrying cholesteryl esters and triglycerides. Their accumulation leads to increased levels of TG, VLDL-C, and TC, since the remnants of VLDL are cholesterol-rich [24, 25].

In plasma, LDL hydrolyzes the VLDL-TG, gradually converting VLDL into intermediate density lipoproteins and subsequently into LDL, when the production of VLDL is elevated, or when the process of TG hydrolysis/clearance is impaired, more LDL particles are generated and remain in

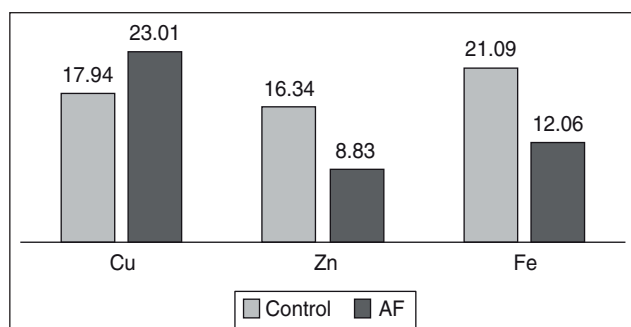
the circulation for a longer time, causing increased levels of LDL-C and TC [24, 25].

Elevated TG alters the metabolism of VLDL, causing the LDL particles formed from VLDL to become small and dense, making them more prone to retention in the arterial wall, increasing their atherogenicity and promoting oxidation [26].

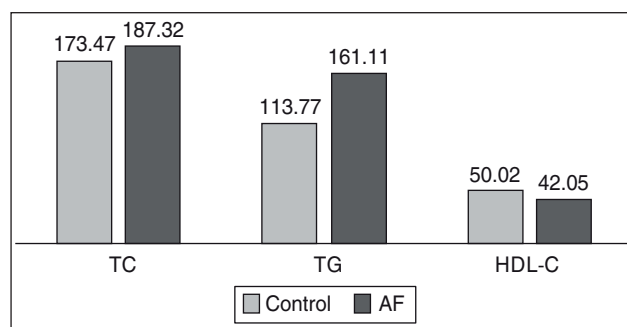
Elevated blood TG levels cause an increase in VLDL stores and other TG-rich lipoproteins. Through the action of cholesteryl ester transfer protein, these TG-rich lipoproteins exchange cholesteryl esters with HDL and LDL, resulting in TG-enriched HDL and LDL particles that are TCH-deple-

**Table 1. Serum element concentrations in control and AF groups ( $P \leq 0.05$ ), mean  $\pm$  SD**

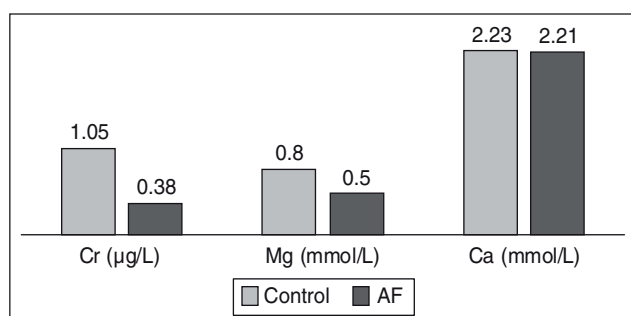
Groups	Cu ( $\mu\text{mol/L}$ )	Cr ( $\mu\text{g/L}$ )	Se ( $\mu\text{g/L}$ )	Zn ( $\mu\text{mol/L}$ )	Fe ( $\mu\text{mol/L}$ )	Mg (mmol/L)	Ca (mmol/L)
Control	17.94 $\pm$ 1.11	1.05 $\pm$ 0.12	139.23 $\pm$ 12.65	16.34 $\pm$ 1.82	21.09 $\pm$ 3.78	0.80 $\pm$ 0.05	2.23 $\pm$ 0.31
AF	23.01 $\pm$ 1.99	0.38 $\pm$ 0.10	100.68 $\pm$ 13.97	8.83 $\pm$ 1.62	12.06 $\pm$ 4.98	0.50 $\pm$ 0.06	2.21 $\pm$ 0.32
LSD	1.01	0.05	9.98	2.6	2.99	0.04	0.13



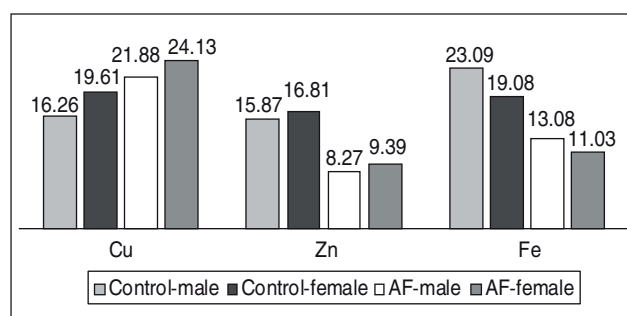
**Figure 1. Serum copper, zinc and iron concentration in the studied groups,  $\mu\text{mol/L}$**



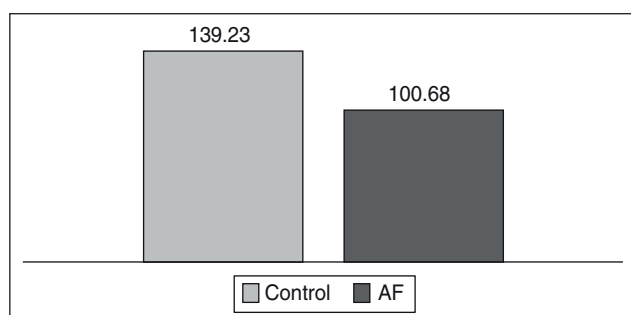
**Figure 4. Lipid profile in the studied groups, mg/dL**



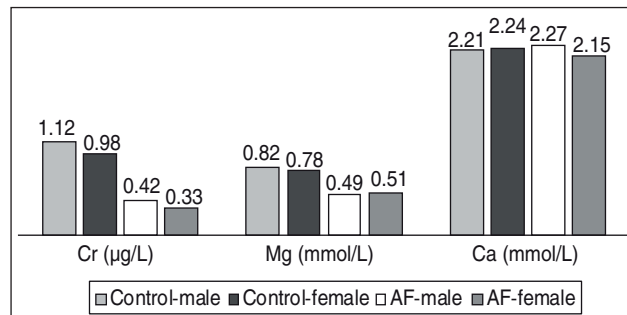
**Figure 2. Serum chromium, magnesium and calcium concentration in the studied groups**



**Figure 5. Serum copper, zinc and iron concentration depending on sex in the studied groups,  $\mu\text{mol/L}$**



**Figure 3. Serum selenium concentration in the studied groups,  $\mu\text{g/L}$**



**Figure 6. Serum chromium, magnesium and calcium concentration depending on sex in the studied groups**

ted [27]. TG-rich HDL is unstable and rapidly hydrolyzed by hepatic and lipoprotein lipases into small HDL particles that are cleared from the plasma, causing a reduction in HDL levels [28].

These modified HDL particles are marked by a reduced capacity for reverse TCH transport and weakened antioxidant and anti-inflammatory functions, thereby diminishing the natural protective effect of HDL on the arterial wall [28, 29].

Recent large-scale studies and Mendelian randomization analyses have demonstrated that elevated TG levels cause adverse alterations in the size and composition of HDL, including an increased HDL-TG ratio and the formation of smaller HDL particles. Moreover, HDL-TG itself has been shown to be causally linked with an increased risk of coronary artery disease [29].

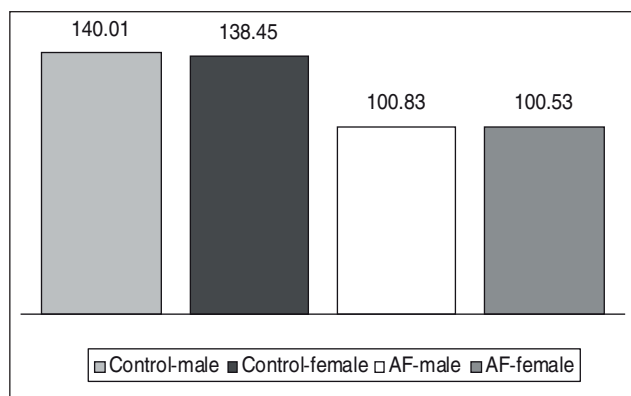
Magnesium, zinc, iron, selenium and chromium serve as essential cofactors for antioxidant enzymes and key metabo-

**Table 2. Lipid profile in the studied groups ( $P \leq 0.05$ ), mg/dL, mean  $\pm$  SD**

Groups	TC	TG	HDL-C
Control	173.47 $\pm$ 32.39	113.77 $\pm$ 21.11	50.02 $\pm$ 5.13
AF	187.32 $\pm$ 37.31	161.11 $\pm$ 31.27	42.05 $\pm$ 3.71
LSD	12.81	11.87	7.16

**Table 3. All parameters' concentrations depending on sex in the studied groups ( $P \leq 0.05$ ), mean  $\pm$  SD**

Parameters	Sex	Control	AF	LSD
Cu ( $\mu\text{mol/L}$ )	Male	16.26 $\pm$ 0.91	21.88 $\pm$ 1.26	2.12
	Female	19.61 $\pm$ 0.88	24.13 $\pm$ 0.31	2.38
	LSD	1.25	1.31	
Cr ( $\mu\text{g/L}$ )	Male	1.12 $\pm$ 0.23	0.42 $\pm$ 0.08	0.14
	Female	0.98 $\pm$ 0.08	0.33 $\pm$ 0.09	0.12
	LSD	0.10	0.09	
Se ( $\mu\text{g/L}$ )	Male	140.01 $\pm$ 9.98	100.83 $\pm$ 7.55	14.82
	Female	138.45 $\pm$ 14.43	100.53 $\pm$ 13.07	13.28
	LSD	14.22	14.49	
Zn ( $\mu\text{mol/L}$ )	Male	15.87 $\pm$ 1.58	8.27 $\pm$ 1.61	2.57
	Female	16.81 $\pm$ 1.34	9.39 $\pm$ 1.83	2.63
	LSD	0.22	0.25	
Fe ( $\mu\text{mol/L}$ )	Male	23.09 $\pm$ 6.18	13.08 $\pm$ 5.32	5.01
	Female	19.08 $\pm$ 8.19	11.03 $\pm$ 5.99	4.66
	LSD	4.19	4.09	
Mg (mmol/L)	Male	0.82 $\pm$ 0.04	0.49 $\pm$ 0.08	0.04
	Female	0.78 $\pm$ 0.12	0.51 $\pm$ 0.05	0.03
	LSD	0.25	0.31	
Ca (mmol/L)	Male	2.21 $\pm$ 0.25	2.27 $\pm$ 0.25	0.18
	Female	2.24 $\pm$ 0.27	2.15 $\pm$ 0.27	0.12
	LSD	0.14	0.16	
TC (mg/dL)	Male	174.65 $\pm$ 32.61	193.24 $\pm$ 37.67	9.32
	Female	172.28 $\pm$ 37.32	181.39 $\pm$ 26.31	10.37
	LSD	11.27	13.90	
TG (mg/dL)	Male	115.21 $\pm$ 30.21	158.23 $\pm$ 35.13	9.24
	Female	112.32 $\pm$ 32.31	163.98 $\pm$ 41.39	8.42
	LSD	4.03	5.73	
HDL-C (mg/dL)	Male	49.67 $\pm$ 5.02	41.38 $\pm$ 4.83	3.42
	Female	50.36 $\pm$ 4.88	42.73 $\pm$ 3.98	5.02
	LSD	2.79	4.28	



**Figure 7. Serum selenium concentration depending on sex in the studied groups, µg/L**

lic enzymes (for example, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and various dehydrogenases) that limit ROS and support normal cardiac energy metabolism [30, 31]. Chronic inflammation and elevated levels of ROS in coronary artery disease and atherosclerosis increase the utilization and depletion of these trace elements, resulting in a relative deficiency in serum and tissues [30, 31]. Whereas iron and copper are redox-active elements, excess free iron or copper catalyzes Fenton-type reactions, generating additional ROS. Hence, the body tightly regulates and sequesters these metals. In cardiovascular diseases, dysregulation often manifests as elevated circulating copper levels associated with a relative reduction in functional iron [31].

Magnesium is essential for ion pumps, ATP binding and vascular tone. Magnesium deficiency causes vasoconstriction, endothelial dysfunction, cardiac arrhythmias and exacerbation of atherosclerosis, and is closely linked to the occurrence of severe cardiovascular complications [30].

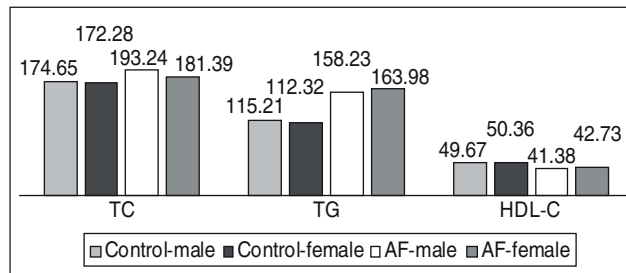
Zinc acts as a structural antioxidant cofactor in Cu/Zn-SOD and numerous transcription factors; it regulates inflammation and calcium homeostasis in the cardiovascular system [31]. Zinc deficiency impairs endothelial integrity and antioxidant defenses, linked to an increased risk of coronary artery disease and major adverse cardiovascular events [32].

Selenium is incorporated into selenoproteins (for example, thioredoxin reductases and glutathione peroxidases), which detoxify peroxides and limit lipid oxidation in the vascular walls [33].

Chromium improves glucose and lipid metabolism and enhances insulin signaling. Chromium deficiency is associated with dyslipidemia and an increased risk of myocardial infarction/coronary artery disease and may contribute to the worsening of atherogenic lipid profiles [34].

Iron is essential for hemoglobin and electron transport in mitochondria. On the other hand, excess free iron catalyzes the production of ROS. Stiffened arteries may exhibit reduced iron content with plaque progression, indicating a tissue-level deficiency and complex redistribution [35].

Copper serves as a cofactor in antioxidant enzymes and oxidases, but free copper strongly promotes lipid peroxidation and the generation of ROS [36]. Prospective data indicate that increased plasma copper levels are associated with an increased risk of major circulatory and cardiovas-



**Figure 8. Lipid profile depending on sex in the studied groups, mg/dL**

cular diseases [31]. In patients with coronary artery disease, plasma copper levels are significantly higher than in healthy individuals, whereas magnesium and zinc levels are lower, consistent with an oxidative and pro-inflammatory state [31].

Calcium is a major structural and signaling ion, with its plasma levels tightly regulated by vitamin D and parathyroid hormone. Large studies often do not find differences in blood calcium levels between controls and cardiovascular patients [37]. In stiffened arteries, Ca content in the vessel wall increases with age, but this does not necessarily alter circulating calcium levels [36].

## Conclusions

We suggest the following clinical observations.

1. Metabolic screening: to detect metabolic imbalances early, routine monitoring of trace element and lipid profile levels should be incorporated into the treatment plans for AF patients.
2. Targeted supplementation: lowering the risk of AF recurrence and improving cardiac rhythm stability may be complementing by addressing particular mineral deficiencies (such as those in magnesium and zinc).
3. Preventive management: by improving risk stratification across the use of these criteria in clinical evaluations, long term consequences in the Iraq population can be avoided.
4. Adaptation of standards: when implementing international AF standards in big provinces, healthcare providers should take into account regional nutritional considerations.

## References

1. Dai W, Li X, Yu T, Zhao D, Shen J, Cheng KT. Radiomics-informed deep learning for classification of atrial fibrillation sub-types from left-atrium CT volumes. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer; 2023. 153-62.
2. Moghaddasi H, Hendriks RC, van der Veen AJ, de Groot NMS, Hunyadi B. Classification of De novo post-operative and persistent atrial fibrillation using multi-channel ECG recordings. *Comput Biol Med*. 2022;143:105270.
3. Menezes Júnior A da S, França-e-Silva ALG de, Oliveira JM de, Silva DM da. Developing pharmacological therapies for atrial fibrillation targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress: A scoping review. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):535.
4. Kroshian G, Joseph J, Kinlay S, Peralta AO, Hoffmeister PS, Singh JP, et al. Atrial fibrillation and risk of adverse outcomes in heart failure with reduced, mildly reduced, and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2024;35(4):715-26.

5. Hu D, Barajas-Martinez H, Zhang ZH, Duan HY, Zhao QY, Bao MW, et al. Advances in basic and translational research in atrial fibrillation. *Philos Trans R Soc B*. 2023;378(1879):20220174.
6. Savelieva I, Bajpai A, John Camm A. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med*. 2007;39(5):371-91.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-64.
8. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90(3):286-92.
9. Fox CS, Parise H, D'Agostino Sr RB, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291(23):2851-5.
10. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart*. 2003;89(8):939-43.
11. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(7):2N-9N.
12. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-25.
13. Falk RH. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol*. 1998;82(7):10N-17N.
14. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group "Hypertension Arrhythmias and Thrombosis" of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(2):239-52.
15. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3(1):28.
16. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, anti-oxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci IJBS*. 2008;4(2):89.
17. Rahman T, Hosen I, Islam MMT, Shekhar HU. Oxidative stress and human health. *Adv Biosci Biotechnol*. 2012;3(7):997-1019.
18. Iravanian S, Dudley SC. Oxidative stress and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev*. 2006;2(4):247-54.
19. Wolin MS, Gupte SA. Novel roles for Nox oxidases in cardiac arrhythmia and oxidized glutathione export in endothelial function. Vol. 97, *Circulation research*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 612-4.
20. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem*. 1969;6(1):24-7.
21. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem*. 1982;28(10):2077-80.
22. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem*. 1974;20(4):470-5.
23. Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 1999.
24. Xu D, Xie L, Cheng C, Xue F, Sun C. Triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1409653.
25. Zhang BH, Yin F, Qiao YN, Guo SD. Triglyceride and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis. *Front Mol Biosci*. 2022;9:909151.
26. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies — a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791-806.
27. Lee HC, Akhmedov A, Chen CH. Spotlight on very-low-density lipoprotein as a driver of cardiometabolic disorders: Implications for disease progression and mechanistic insights. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:993633.
28. Alcover S, Ramos-Regalado L, Girón G, Muñoz-García N, Vilahur G. HDL-Cholesterol and Triglycerides Dynamics: Essential Players in Metabolic Syndrome. *Antioxidants*. 2025;14(4):434.
29. Liu W, Chen S, Yang C, Lei F, Huang X, Zhang X, et al. Elevated high-density lipoprotein triglycerides increase atherosclerotic risk. *J Lipid Res*. 2025;66(5).
30. Zeng T, Lei GL, Yu ML, Zhang TY, Wang ZB, Wang SZ. The role and mechanism of various trace elements in atherosclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2024;142:113188.
31. Lin B, Alexander R, Fritzen R, Mills S, Stewart AJ, McCowan C. Abnormal Plasma/Serum Magnesium, Copper, and Zinc Concentrations Associate with the Future Development of Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2025;17(9):1447.
32. Noshin TF, Ali MR, Banik S. Increased oxidative stress and altered serum macro-minerals and trace elements levels are associated with coronary artery disease. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;64:126707.
33. Yin T, Zhu X, Xu D, Lin H, Lu X, Tang Y, et al. The association between dietary antioxidant micronutrients and cardiovascular disease in adults in the United States: a cross-sectional study. *Front Nutr*. 2022;8:799095.
34. Ekpenyong CE. Essential trace element and mineral deficiencies and cardiovascular diseases: facts and controversies. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;6:53-64.
35. Kuzan A, Wujczyk M, Wiglusz RJ. The study of the aorta metallomics in the context of atherosclerosis. *Biomolecules*. 2021;11(7):946.
36. Jomova K, Makova M, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact*. 2022;367:110173.
37. Zhang Z, Zhao S, Wu H, Qin W, Zhang T, Wang Y, et al. Cross-sectional study: Relationship between serum trace elements and hypertension. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;69:126893.

Received 11.03.2026

Revised 20.04.2026

Accepted 04.05.2026

**Information about author**

Ali Adil Ajeel, Department of Chemistry, General Directorate of Education Al-Muthanna, Al-Muthanna, Iraq; e-mail: aliadilajeel.ch@gmail.com; https://orcid.org/0009-0005-9975-6848

**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.

Ali Adil Ajeel

General Directorate of Education Al-Muthanna, Al-Muthanna, Iraq

### Оцінка ліпідного профілю, рівня мінералів та мікроелементів у пацієнтів із фібриляцією передсердь у провінції Мутанна (Ірак)

**Резюме.** *Актуальність.* Фібриляція передсердь (ФП), що є однією з найпоширеніших серцевих аритмій, характеризується значним глобальним рівнем захворюваності й смертності. Згідно з останніми дослідженнями, на патофізіологію ФП можуть суттєво впливати зміни ліпідного профілю, вмісту макромінералів та мікроелементів. З *метою* виявлення й уточнення потенційних взаємозв'язків у цьому дослідженні проведено порівняльний аналіз показників ліпідного профілю, магнію (Mg), кальцію (Ca), окремих мікроелементів та деяких інших маркерів у сироватці крові пацієнтів із ФП і здорових осіб. *Матеріали та методи.* Вимірювані параметри включали індикатори ліпідного профілю (холестерин, тригліцериди, ліпопротеїни високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ)), макромінерали Mg, Ca та деякі мікроелементи — мідь (Cu), хром (Cr), селен (Se), цинк (Zn), залізо (Fe). Зазначені маркери визначали у 100 пацієнтів із ФП (50 чоловіків, 50 жінок) і 100 умовно

здорових осіб (50 чоловіків, 50 жінок). *Результати.* Статистичний аналіз даних продемонстрував суттєве підвищення рівня Cu у сироватці крові та зниження — Cr, Se, Zn, Fe, Mg, із незначними відмінностями вмісту Ca у пацієнтів порівняно з контрольною групою та для обох статей. Дослідження виявило значне зростання показників Cu у жінок порівняно з чоловіками ( $P \leq 0,05$ ) і суттєве зниження концентрації Fe у жінок порівняно з чоловіками ( $P \leq 0,05$ ). Натомість спостерігалось вірогідне підвищення вмісту холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПНЩ та ЛПДНЩ, а також зниження холестерину ЛПВЩ в сироватці крові пацієнтів із ФП порівняно з контрольною групою для обох статей. *Висновки.* Не було виявлено впливу статі на досліджувані маркери, окрім Fe та Cu.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь; мікроелементи; мідь; хром; селен; цинк; залізо; магній; кальцій; ліпідний профіль; холестерин; тригліцериди

UDC 616.61-036.1:616.36-004]-06:616.12-008.331.1]]-084-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.4.2026.2024>M.I. Tutchenko<sup>1</sup>, D.M. Patrakh<sup>1</sup>, D.V. Rudyk<sup>1</sup>, M.S. Besedinskyi<sup>1</sup>, A.V. Lovin<sup>1</sup>, I.V. Klyuzko<sup>2</sup><sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Vyshhorod Central District Hospital, Vyshhorod, Kyiv region, Ukraine

## Mutually aggravating complications in the development of hepatorenal syndrome in decompensated portal hypertension

**Abstract. Background.** Hepatorenal syndrome (HRS) developing in the setting of decompensated portal hypertension (PH) is characterized by progressive renal failure, elevated serum creatinine levels, and worsening oliguria. HRS occurs in approximately one-third of patients with Child-Pugh class C liver cirrhosis. The purpose was to optimize early diagnosis and treatment, as well as to identify risk factors for the development of HRS and associated mortality. **Materials and methods.** A total of 126 medical records of patients with decompensated PH treated at the Kyiv City Emergency Hospital and the Department of Surgery, Dental Faculty, Bogomolets National Medical University, between 2022 and 2024 were analyzed. HRS was diagnosed in 51 (40.5 %) cases. Diagnostic criteria included an increase in serum creatinine  $> 150 \mu\text{mol/L}$  (1.69 mg/dL) or  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  (0.3 mg/dL) within 48 hours in the presence of oliguria and absence of other signs of intrinsic renal injury, particularly hematuria. Patients were divided into two groups. The first group included 24 (47.1 %) patients in whom HRS and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis (SBP) were diagnosed within the first 24 hours, and a restrictive transfusion strategy was applied. The second group comprised 27 (52.9 %) participants in whom HRS and nosocomial SBP were diagnosed on days 3–5 of hospitalization, and a liberal transfusion strategy was used. The impact of transfusion strategy, ascites severity, and SBP as mutually aggravating factors in HRS development was assessed. **Results.** Analysis showed that the combination of large-volume ascites, SBP, and a liberal transfusion strategy forms an unfavorable prognostic complex associated with a significantly increased risk of mortality. HRS development was more frequently associated with large-volume ascites (70.8 %), nosocomial SBP (37.0 %), and a liberal transfusion strategy (52.9 %). Among 126 patients, 27 (21.4 %) underwent surgery. In the postoperative period, HRS developed in 1 (4.2 %) patient in the first group and in 2 (7.4 %) patients in the second group. Overall mortality was 74.5 % ( $n = 38$ ), with 14 deaths (58.3 %) in the first group and 24 (88.9 %) in the second group ( $p = 0.03$ ). According to ROC analysis, the model demonstrated high predictive performance for mortality ( $\text{AUC} = 0.909$ ; 95% CI 0.831–0.987), confirming strong discriminative ability for risk stratification in patients with HRS. **Conclusions.** HRS is a severe complication of decompensated PH associated with high mortality. A liberal transfusion strategy, severe ascites, and SBP increase the risk of its development and progression. Early monitoring of urine output and serum creatinine levels is critical for timely diagnosis, prevention, and management of HRS.

**Keywords:** hepatorenal syndrome; liver cirrhosis; portal hypertension; albumin; variceal bleeding; creatinine; diuresis; spontaneous bacterial peritonitis

### Introduction

Decompensated portal hypertension (PH) represents the terminal stage in the progression of liver cirrhosis (LC), as well as non-cirrhotic forms, including presinusoidal and sinistral PH; among their complications, hepatorenal syn-

drome (HRS) plays a central role [1, 2]. The pathogenesis of HRS remains incompletely understood [3]. This syndrome is regarded as a functional renal failure developing in profound disturbances of systemic and splanchnic hemodynamics [4, 5]. Its pathogenesis is associated with blood redistribution

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Патрах Денис Михайлович, аспірант, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна; e-mail: dr.patrakh.denys@gmail.com

For correspondence: Denys Patrakh, PhD student, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko blvd, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: dr.patrakh.denys@gmail.com

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

within the splanchnic vascular bed, reduction of the effective arterial blood volume, activation of vasoconstrictor systems (the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems), and renal vasoconstriction with a subsequent decrease in glomerular filtration rate [6]. Despite the absence of primary structural kidney damage, progression of HRS without liver transplantation is associated with high mortality rates [7, 8].

The current concept of hepatorenal syndrome-acute kidney injury defines the diagnosis according to the criteria of an increase in serum creatinine  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  ( $0.3 \text{ mg/dL}$ ) within 48 hours or  $\geq 50 \%$  from baseline within the preceding 3 months, in the absence of hypovolemia and other causes of acute kidney injury [9]. Early verification enables timely initiation of vasoconstrictor therapy and albumin infusion aimed at stabilization of renal perfusion [10].

Acute bleeding from esophageal and/or gastric varices is one of the leading triggers of systemic hemodynamic deterioration and the development of renal dysfunction [11]. Excessive infusion therapy promotes splanchnic vasodilation, renal vasoconstriction, and increases the risk of HRS [12].

An equally significant factor is spontaneous bacterial peritonitis (SBP), which is considered a potent trigger of systemic inflammatory response and circulatory dysfunction [13]. SBP is diagnosed when the neutrophil count exceeds 250 cells per 1 mL of ascitic fluid. Community-acquired and nosocomial SBP are distinguished based on differences in pathogen spectrum and antibiotic resistance profiles [14]. Systemic inflammation, endothelial dysfunction, and reduced effective circulating blood volume contribute to the development of HRS [15]. Delayed paracentesis and antibiotic therapy are associated with increased in-hospital mortality [16].

Thus, variceal bleeding, transfusion strategy, and SBP may constitute a pathophysiological complex that necessitates further investigation and the development of preventive and therapeutic approaches.

## Materials and methods

A total of 126 medical records of patients hospitalized between 2022 and 2024 for decompensated PH were retrospectively analyzed at the Kyiv City Clinical Emergency Hospital and the Department of Surgery of the Dental Faculty of Bogomolets National Medical University. Renal dysfunction characterized by biochemical blood abnormalities, including serum creatinine  $> 150 \mu\text{mol/L}$  ( $1.69 \text{ mg/dL}$ ) or an increase in creatinine  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  ( $0.3 \text{ mg/dL}$ ) within 48 hours in the presence of concomitant oliguria and absence of renal dysfunction manifested by hematuria, was considered indicative of HRS, which was diagnosed in 51 (40.5 %) patients.

The first group included 24 (47.1 %) patients in whom HRS was diagnosed within the first 24 hours after admission. Hemotransfusion support was administered according to a restrictive strategy, using blood components with maintenance of hemoglobin levels within  $70 \text{ g/L}$ . Diagnostic paracentesis performed during the first hours of hospitalization in 8 (33.3 %) patients revealed  $> 250$  polymorphonuclear neutrophils per 1 mL of ascitic fluid, indicating community-acquired SBP.

The second group consisted of 27 (52.9 %) patients in whom HRS was diagnosed on days 3–5 of hospitalization. Nosocomial SBP was identified in 10 (37.0 %) cases. Hemotransfusion therapy was performed according to a liberal transfusion strategy targeting a hemoglobin level of  $100 \text{ g/L}$ .

The gender distribution in the first group was as follows: 8 (33.3 %) women and 16 (66.7 %) men. Their mean age was  $54.8 \pm 13.9$  years. In the second group, there were 8 (29.6 %) women and 19 (70.4 %) men, with a mean age of  $53.4 \pm 13.2$  years. No statistically significant differences between groups were observed regarding age or sex ( $p > 0.05$ ).

Sinusoidal PH was observed in 22 (91.7 %) patients in the first group. Among them, viral LC was diagnosed in 6 (25.0 %) patients, alcoholic or toxic LC in 15 (62.5 %), and autoimmune LC in 1 (4.2 %). Presinusoidal PH was identified in 2 (8.4 %) patients, including portal vein thrombosis in 1 (4.2 %) case and sinistral PH in 1 (4.2 %) case.

In the second group, sinusoidal PH was diagnosed in 24 (88.9 %) patients. Viral LC was identified in 7 (25.9 %) cases, alcoholic LC in 16 (59.3 %), and autoimmune LC in 1 (3.7 %). Portal vein thrombosis causing presinusoidal PH was diagnosed in 2 (7.4 %) patients, whereas sinistral PH was observed in 1 (3.7 %) case.

In the first group, moderate ascites was detected in 7 (29.2 %) patients, whereas severe ascites was present in 17 (70.8 %). In the second group, moderate ascites occurred in 8 (29.6 %) patients and severe ascites in 19 (70.4 %). The presence of ascites, indicating decompensation of PH, constitutes an absolute indication for diagnostic paracentesis. A neutrophil count exceeding 250 cells per 1 mL of ascitic fluid is indicative of SBP and requires initiation of empirical antibiotic therapy, microbiological verification, and assessment of antibiotic susceptibility.

Table 1 presents the clinical and etiological characteristics of patients with HRS in the study groups.

Accumulation of ascitic fluid within the abdominal cavity is associated with increased intra-abdominal pressure (IAP) and the development of abdominal compartment syn-

**Table 1. Clinical and etiological characteristics of patients with HRS in the study groups, n (%)**

Parameters	Group I (n = 24)	Group II (n = 27)
Ascites:		
— moderate	7 (29.2)	8 (29.6)
— severe	17 (70.8)	19 (70.4)
SBP	8 (33.3)	10 (37.0)
Sinusoidal PH:	22 (91.7)	24 (88.9)
— viral LC	6 (25.0)	7 (25.9)
— alcoholic and toxic LC	15 (62.5)	16 (59.3)
— autoimmune LC	1 (4.2)	1 (3.7)
Presinusoidal PH:	2 (8.4)	3 (11.1)
— portal vein thrombosis	1 (4.2)	2 (7.4)
— sinistral PH	1 (4.2)	1 (3.7)

drome, which, in turn, impairs renal perfusion. In cases of IAP > 10–15 mmHg measured in the supine position via a Foley urinary catheter using the Kron method, therapeutic paracentesis was performed with evacuation of ascitic fluid until IAP decreased to < 7 mmHg. This approach constituted an essential component in reducing the risk of abdominal compartment syndrome and, consequently, HRS development.

Terlipressin was administered to 5 (20.8 %) patients in group I and 6 (22.2 %) patients in group II. In the treatment of HRS, this agent demonstrated a dual effect by exerting a beneficial influence on splanchnic circulation, thereby improving renal function.

## Results

Diagnosis, prevention, and treatment of HRS required identification and elimination of pathogenetic factors contributing to the development of hepatorenal dysfunction.

In group I, a restrictive transfusion strategy was implemented. In 7 (29.2 %) cases, bleeding was controlled conservatively using hemostatic agents. Interventional endoscopic treatment by means of variceal ligation was performed in 5 (20.8 %) patients, whereas placement of a Sengstaken-Blakemore tube was required in 12 (50.0 %) cases.

The median volume of packed red blood cell (PRBC) transfusion per patient was 349.5 mL (interquartile range 303.5–649.5). Under the restrictive strategy, 5 (20.8 %) patients in group I received transfusion of 3 units of PRBCs, 2 (8.4 %) patients received 2 units, and 17 (70.8 %) patients received 1 unit, allowing achievement of a mean hemoglobin level of  $69.9 \pm 6.1$  g/L.

Hemotransfusion support according to a liberal strategy was performed targeting stabilization of hemoglobin levels at approximately 100 g/L.

In group II, under the liberal transfusion strategy, 1 (3.7 %) patient required transfusion of 1 PRBC unit, 4 (14.8 %) patients received 2 units, 11 (40.7 %) received 3 units, 7 (25.9 %) received 4 units, and 4 (14.8 %) received 5 units. The mean volume of transfused PRBCs per patient

in this group was  $1149.0 \pm 421.6$  mL. Endoscopic variceal ligation was performed in 6 (22.2 %) patients, whereas tamponade of bleeding varices using a Sengstaken-Blakemore tube was applied in 16 (59.3 %) cases. In 5 (18.5 %) patients, stable hemostasis was achieved pharmacologically. The mean post-transfusion hemoglobin level in group II was  $97.96 \pm 4.61$  g/L.

The graph illustrating the mean volume of PRBC transfusion in patients of both groups is presented in Fig. 1.

Intra-abdominal hypertension > 15 mmHg necessitated therapeutic paracentesis in 13 (54.2 %) patients in group I and 18 (66.7 %) patients in group II, followed by intravenous administration of 6–8 g of 20% albumin solution per liter of ascitic fluid removed during paracentesis in order to maintain oncotic pressure.

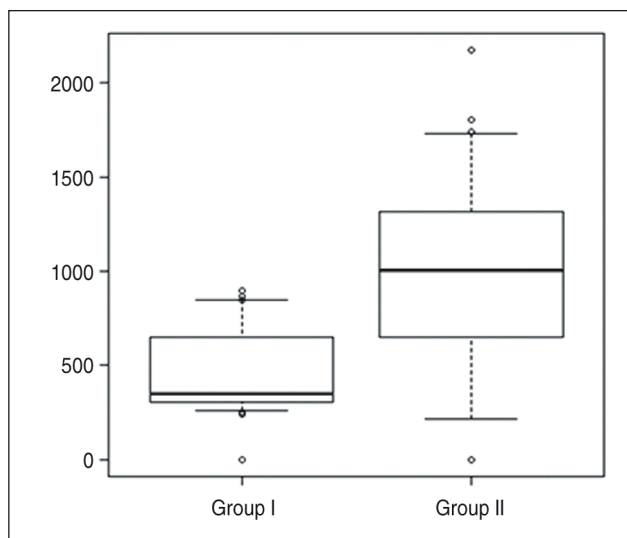
Terlipressin was prescribed to 5 (20.8 %) patients in group I and 6 (22.2 %) patients in group II; however, positive clinical dynamics, manifested by increased diuresis and attenuation of serum creatinine elevation, were observed in only 1 (4.2 %) patient in group I.

Among 126 patients with decompensated PH hospitalized for bleeding from esophageal and/or gastric varices, 27 (21.4 %) underwent surgical intervention. In the early postoperative period, HRS developed in 1 (4.2 %) patient in group I following esophagogastric devascularization, stapled esophageal transection, and splenectomy, and in 2 (7.4 %) patients in group II who underwent esophagogastric devascularization, gastric fundus resection, and splenectomy.

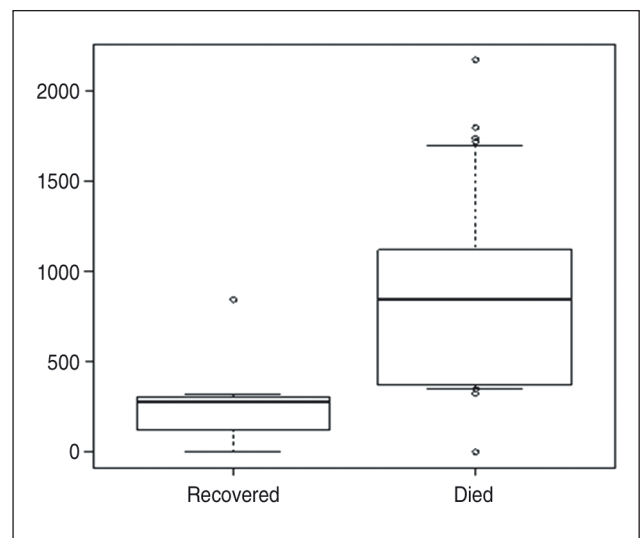
In group I, 14 (58.3 %) patients died, including 7 (50.0 %) with community-acquired SBP, whereas in group II, 24 (88.9 %) people died, including 10 (41.7 %) with nosocomial SBP. Overall mortality was 74.5 % ( $n = 38$ ) and was statistically significantly higher in group II ( $p = 0.03$ ).

Patients with a fatal outcome demonstrated a higher volume of blood transfusion therapy compared to those who recovered (Fig. 2).

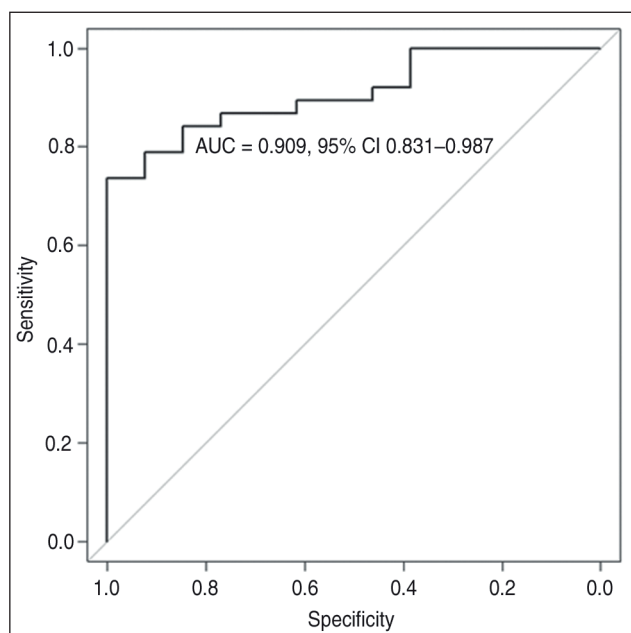
As shown in Fig. 2, patients with a fatal outcome had a higher median transfusion volume and a wider distribution of values compared to patients who recovered.



**Figure 1. Mean volume of PRBC transfusion in patients of groups I and II, mL**



**Figure 2. Blood transfusion volume in patients with HRS according to treatment outcome**



**Figure 3. ROC analysis of the prognostic value of SBP, massive ascites, and hemotransfusion volume for mortality**

Fig. 3 presents the results of receiver operating characteristic (ROC) analysis performed to evaluate the prognostic value of SBP, massive ascites, and hemotransfusion volume in relation to mortality in patients of the study groups.

According to logistic regression analysis, a higher volume of hemotransfusion showed a statistically significant association with mortality (odds ratio (OR) = 1.00, 95% confidence interval (CI) 1.00–1.01;  $p = 0.027$ ), indicating its potential prognostic value.

Moderate ascites was associated with a reduced risk of mortality compared to massive ascites (OR = 0.072, 95% CI 0.010–0.494;  $p = 0.007$ ), suggesting its stronger prognostic significance in patient stratification.

SBP demonstrated a tendency toward increased mortality risk (OR = 12.2, 95% CI 0.84–176;  $p \approx 0.066$ ), although this association did not reach statistical significance.

The prognostic model evaluating the combined effect of interacting complications in HRS development in decompensated PH showed statistical significance ( $\chi^2 = 24.707$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0.0001$ ). The discriminative ability assessed by ROC analysis confirmed high predictive accuracy (AUC = 0.909, 95% CI 0.831–0.987).

These findings indicate the potential prognostic relevance of the studied factors and may be used for mortality risk stratification in patients with HRS; however, further studies on a larger cohort are required to validate these results.

Thus, HRS develops in the context of progressive complications of decompensated PH. Its prevention depends on the effectiveness of ascites management, while infection of ascitic fluid — resulting from increased intestinal permeability and not representing a primary surgical problem — is not always diagnosed in a timely manner. Liberal transfusion strategy with a mean volume of  $1149.0 \pm 421.6$  mL is associated with increased mortality.

Overall, management of HRS, due to the complexity of its pathophysiological mechanisms, remains highly challen-

ging, is associated with high mortality, and requires further optimization of therapeutic approaches.

## Discussion

Decompensated PH is a complex syndrome in which complications develop in an interrelated manner and mutually reinforce each other. Ascites is a key marker of PH progression, indicating transition to the decompensated stage and worsening prognosis [17]. Its development reflects portal hemodynamic impairment, systemic vasodilation, and neurohumoral dysregulation, creating conditions for SBP and HRS [18].

An important role is played by increased IAP due to ascites [19], which reduces abdominal perfusion pressure and impairs organ perfusion, particularly renal blood flow [20]. In combination with systemic vasodilation and activation of vasoconstrictor systems, this contributes to functional renal failure. Thus, ascites represents not only a manifestation of PH but also a driver of systemic hemodynamic derangements [21].

Infection of ascitic fluid further aggravates the pathological process. SBP develops as a result of bacterial translocation and is accompanied by a systemic inflammatory response [22]. In the setting of cirrhosis-associated immune dysfunction and reduced opsonic activity of ascitic fluid, conditions are created for bacterial proliferation [23], while cytokine and vasodilator release exacerbates circulatory disturbances and renal dysfunction [24].

HRS develops in the context of systemic vasodilation with reduced vascular resistance and redistribution of blood flow, leading to renal hypoperfusion. Cardiac dysfunction (cirrhotic cardiomyopathy) may also contribute by reducing cardiac output [25]. Decreased effective arterial blood volume activates the renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system, resulting in pronounced renal vasoconstriction [26].

Variceal bleeding from esophageal and/or gastric varices is a major destabilizing factor, as acute blood loss induces hemodynamic fluctuations and may lead to acute kidney injury [27]. At the same time, excessive fluid resuscitation increases portal pressure and the risk of rebleeding, necessitating a balanced therapeutic approach [11].

Current management includes vasoactive agents, endoscopic ligation, balloon tamponade when indicated, and portosystemic shunting techniques [28–31].

An essential component is transfusion strategy. A restrictive approach (Hb  $\approx 70$  g/L) helps avoid volume overload and increases in portal pressure, whereas a liberal strategy (Hb  $\approx 100$  g/L) is reserved for severe anemia. Evidence suggests superiority of restrictive transfusion strategies in reducing rebleeding risk and improving survival [32].

Treatment of HRS is aimed at correcting vasodilation and restoring effective arterial blood volume. The most effective approach involves vasoconstrictors combined with albumin infusion. Terlipressin improves renal perfusion by reducing splanchnic blood flow [33, 34], although it requires caution due to the risk of ischemic complications [35, 36].

In summary, ascites, its infection, bleeding, and hemodynamic disturbances form an interconnected pathological cascade promoting HRS development. This underscores the

need for a comprehensive approach with close monitoring of hepatic, renal, and systemic hemodynamics and early correction of complications.

## Conclusions

Diagnosis, prevention, and treatment of HRS, identified in 51 (40.5 %) patients with decompensated PH, require a comprehensive approach including elimination of infectious factors (SBP), optimization of renal perfusion, and careful control of transfusion therapy. Early initiation of treatment based on diuresis and serum creatinine monitoring is essential.

Variceal bleeding, massive ascites with increased intra-abdominal pressure, and SBP form a self-perpetuating pathogenetic cycle leading to circulatory dysfunction and progression of renal failure. The highest mortality is observed in cases where these factors coexist.

## Ethical compliance

Ethical approval for the study was obtained from the Bioethics Committee of Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. All patients provided written informed consent for participation in the study in accordance with the recommendations of Biomedical Research Ethics Committees, the healthcare legislation of Ukraine, the 2000 version of the Declaration of Helsinki, and European Community Directive 86/609/EEC on human participation in biomedical research.

## Copyright statement

The authors confirm that they are co-authors of the present manuscript, directly participated in its preparation, approved the final version, and bear responsibility for the accuracy and integrity of the presented data. All authors agree to transfer (or grant) the publisher the rights for publication of the article in accordance with the journal's editorial policy. The manuscript is original, has not been previously published, and is not under consideration by any other journal.

## References

- Bataller R, Ginès P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis.* 1997;17(3):233-247. doi: 10.1055/s-2007-1007201.
- Marchak K, Singh D, Barron MP, Trivedi P. Hepatorenal syndrome: updates on definition, classification, pathophysiology and treatment options. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2025;28(4):101077. doi: 10.1016/j.tvir.2025.101077.
- Tutchenko MI, Patrakh DM. Hepatorenal syndrome: historical perspectives on the recognition of the problem. *Gen Surg.* 2026 Mar;(1):58. doi: 10.30978/GS-2026-1-58.
- Atieh RM, Wadei HM. Acute kidney injury in liver cirrhosis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(14):2361. doi: 10.3390/diagnostics13142361.
- Ozturk NB, Dinc EJ, Swami A, Gurakar A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Clin Med.* 2023;13(1):199. doi: 10.3390/jcm13010199.
- Braga QM, Schacher FC, Mattos AA, Mattos ÁZ. Terlipressin for the treatment of hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2025;37(6):753-760. doi: 10.1097/MEG.0000000000002954.
- Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;74(2):1014-1048. doi: 10.1002/hep.31884.
- Wong F. Management of refractory ascites. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(1):16-32. doi: 10.3350/cmh.2022.0104.
- Choi JC, Yoo JJ. Hepatorenal syndrome. *Korean J Gastroenterol.* 2023;82(5):224-232. doi: 10.4166/kjg.2023.108.
- Hamilton M. Hepatorenal syndrome treatment with terlipressin and albumin. *Crit Care.* 2000;2(1):6039. doi: 10.1186/ccf-2000-6039.
- Rudyk DV, Tutchenko MI, Chub SL, Besedinsky MS. Portal hypertension and emergency care. *Wiad Lek.* 2024;77(7):1485-1489. doi: 10.36740/WLek202407125.
- Kiani C, Zori AG. Recent advances in pathophysiology, diagnosis and management of hepatorenal syndrome: a review. *World J Hepatol.* 2023;15(6):741-754. doi: 10.4254/wjh.v15.i6.741.
- Serper M, Tang H, Zhang S, McCullough A, Kaplan DE, Taddei TH, et al. Clinical outcomes and care for spontaneous bacterial peritonitis: a national cohort study. *Hepatology.* 2025;82(5):1187-1197. doi: 10.1097/HEP.0000000000001251.
- Bai Z, Méndez-Sánchez N, Romeiro FG, Mancuso A, Phillips CA, Tacke F, et al. Use of albumin infusion for cirrhosis-related complications: an international position statement. *JHEP Rep.* 2023;5(8):100785. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100785.
- Mousa N, Elmetwalli A, Abdelsalam M, Wahba M, Selim M, Nour D, et al. Risk stratification of spontaneous bacterial peritonitis recurrence: integrating acute kidney injury, biomarkers, composite scores, and machine learning models. *Gut Pathog.* 2025;17(1):103. doi: 10.1186/s13099-025-00774-5.
- Tutchenko M, Rudyk D, Besedynskyi M, Chub S. Spontaneous bacterial peritonitis. *East Ukr Med J.* 2024;12(2):221-228. doi: 10.21272/eumj.2024;12(2):221-228.
- Nadim MK, Kellum JA, Forni L, Francoz C, Asrani SK, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol.* 2024;81(1):163-183. doi: 10.1016/j.jhep.2024.03.031.
- Khan S, Linganna M. Diagnosis and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2023;90(4):209-213. doi: 10.3949/ccjm.90a.22028.
- Kolosovych IV, Hanol IV, Cherepenko IV, Lebedieva KO, Korolova KO. Intraabdominal pressure and its correction in acute surgical pathology. *Wiad Lek.* 2022;75(2):372-376. doi: 10.36740/WLek202202108.
- Mutlu U, Genç Ulucen S, İliaz R, Atasoy A, Cavus B, Ciftci-basi Ormeci A, et al. Intra-abdominal hypertension and its prognostic impact on mortality in cirrhotic patients with ascites: the role of paracentesis. *Turk J Gastroenterol.* 2025;36(6):390-397. doi: 10.5152/tjg.2025.24375.
- Pereira RA, Virella D, Perdigoto R, Marcelino P, Saliba F, Germano N. Continuous passive paracentesis versus large-volume paracentesis in the prevention and treatment of intra-abdominal hypertension in the critically ill cirrhotic patient with ascites (COPPTRIAHL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2023;24(1):534. doi: 10.1186/s13063-023-07541-4.

22. Huang CH, Lee CH, Chang C. Spontaneous bacterial peritonitis in decompensated liver cirrhosis: a literature review. *Livers*. 2022;2(3):214-232. doi: 10.3390/livers2030018.
23. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385-1396. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010.
24. Zhang Y, Zhang J, Korff S, Ayoob F, Vodovotz Y, Biliar TR. Delayed neutralization of IL-6 reduces organ injury, selectively suppresses inflammatory mediator and partially normalizes immune dysfunction following trauma and hemorrhagic shock. *Shock*. 2014;42(3):218-227. doi: 10.1097/SHK.0000000000000211.
25. Lupu D, Scărneanu CC, Țiņ D, Tudoran C. Cirrhotic cardiomyopathy: bridging hepatic and cardiac pathophysiology in the modern era. *J Clin Med*. 2025;14(17):5993. doi: 10.3390/jcm14175993.
26. Simbrunner B, Trauner M, Reiberger T, Mandorfer M. Recent advances in the understanding and management of hepatorenal syndrome. *Fac Rev*. 2021;10:48. doi: 10.12703/r/10-48.
27. Badura K, Frąk W, Hajdys J, Majchrowicz G, Młynarska E, Rysz J, et al. Hepatorenal syndrome—novel insights into diagnostics and treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17469. doi: 10.3390/ijms242417469.
28. Chen JW, Chen PF, Li J, Duan XH, Ren JZ, Zhang WG. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for preventing rebleeding of esophageal varices in patients with portal cavernous transformation. *Dig Dis Sci*. 2025;70(5):1897-1905. doi: 10.1007/s10620-025-08955-7.
29. Kolosovych IV, Uzun H. Treatment tactics for gastric erosive-ulcerative bleeding on the background of liver cirrhosis. *General Surgery*. 2023;(3-4):46-51. doi: 10.30978/GS-2023-3-46.
30. Lesmana CRA, Shukla A, Kumar A, Shalimar, Qi X, Gani RA, et al. Management of acute variceal bleeding: updated APASL guidelines. *Hepatol Int*. 2025;19(5):1003-1031. doi: 10.1007/s12072-025-10894-4.
31. Yordanov A. Management algorithm in variceal upper gastrointestinal bleeding. *Scripta Sci Med*. 2026;58(1):38-48. doi: 10.14748/v1w7k930.
32. Kola G, Sureshkumar S, Mohsina S, Sreenath GS, Kate V. Restrictive versus liberal transfusion strategy in upper gastrointestinal bleeding: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol*. 2021;27(1):13-19. doi: 10.4103/sjg.SJG\_152\_20.
33. Narayanan V, Devadas K, Sreesh S, Varghese J, Solanki R, Mohapatra SD, et al. Novel predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in hepatorenal syndrome—acute kidney injury. *Ann Gastroenterol*. 2024;37(1):81-88. doi: 10.20524/aog.2023.0853.
34. Rockey DC, Gordon F, Thuluvath PJ, Victor D, Kemmer N, Cardoza S, et al. Terlipressin for hepatorenal syndrome in patients with early-stage acute-on-chronic liver failure. *Liver Int*. 2025;45(12):e70399. doi: 10.1111/liv.70399.
35. Shastri A, Rose S, Vojjala N, Bhagat N, De A. The “dark” side of terlipressin: a case report of ischemic skin necrosis and review of literature. *Egypt Liver J*. 2023;13:1-5. doi: 10.1186/s43066-023-00273-9.
36. Ahmed AI, Kaleem MZ, Abbarh S, Barjas HH, Ismail A, Albuni MK, et al. Terlipressin-induced skin necrosis in cirrhotic patients: a case report and comprehensive literature review. *Clin Case Rep*. 2024;12(10):e9141. doi: 10.1002/ccr3.9141.

Received 20.03.2026

Revised 27.04.2026

Accepted 12.05.2026

#### Information about authors

Mykola Tutchenko, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5050-6494>

Denys Patrakh, PhD student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: [dr.patrakh.denys@gmail.com](mailto:dr.patrakh.denys@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-9724-0470>

Diana Rudyk, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9736-3614>

Mykola Besedinskyi, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0009-8618-1458>

Andrii Lovin, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1109-6581>

Ivan Klyuzko, Vyshhorod Central District Hospital, Vyshhorod, Kyiv region, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8253-9349>

**Conflicts of interests.** The authors of this manuscript declare the absence of any real or potential conflicts of interest that could have influenced the study results. This includes, but is not limited to, interactions with pharmaceutical companies, manufacturers of medical devices, or other organizations whose products, services, or financial support could be related to the subject matter of the presented work or the conducted research.

**Authors' contribution.** M.I. Tutchenko — conceptualization, methodology, drafting the original manuscript, review and editing, project administration, final approval of the article; D.M. Patrakh — study conception and design, data collection, data analysis and interpretation, manuscript writing; D.V. Rudyk, M.S. Besedinskyi, I.V. Klyuzko — data collection, manuscript editing; A.V. Lovin — data collection, analysis and interpretation.

Тутченко М.І.<sup>1</sup>, Патрах Д.М.<sup>1</sup>, Рудик Д.В.<sup>1</sup>, Беседінський М.С.<sup>1</sup>, Льовін А.В.<sup>1</sup>, Ключко І.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>КНП «Вишгородська центральна районна лікарня», м. Вишгород, Україна

### Взаємообтяжуючі ускладнення в розвитку гепаторенального синдрому при декомпенсованій портальній гіпертензії

**Резюме. Актуальність.** Гепаторенальний синдром (ГРС), що виникає при декомпенсованій портальній гіпертензії (ПГ), характеризується розвитком ниркової недостатності, зростанням рівня креатиніну крові, прогресуванням олігурії. У третини пацієнтів із цирозом печінки класу С за Child — Pugh розвивається ГРС. **Мета:** оптимізувати ранню діагностику й лікування, а також визначити фактори ризику розвитку ГРС і пов'язаної з ним летальності. **Матеріали та методи.** Проаналізовано 126

історій хвороб пацієнтів із декомпенсованою ПГ, яких лікували в КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» та на базі кафедри хірургії стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця у 2022–2024 роках. ГРС виявлено в 51 (40,5 %) випадку. Критеріями встановлення діагнозу були підвищення рівня креатиніну > 150 мкмоль/л (1,69 мг/дл) або > 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/дл) протягом 48 год за наявності олігурії без супутніх ознак ураження нирок, зокрема

гематурії. Пацієнтів розподілено на дві групи. До першої групи увійшло 24 (47,1 %) особи, у яких ГРС та позагоспітальний спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП) діагностовано впродовж першої доби і при проведенні гемотрансфузійної підтримки дотримувались рестриктивної тактики. До другої — 27 (52,9 %) хворих, у яких ГРС та нозокоміальний СБП встановлено на 3-тю — 5-ту добу лікування, а гемотрансфузійну підтримку виконували з дотриманням ліберальної тактики. Оцінено роль гемотрансфузійної підтримки, тяжкості асцити й СБП у формуванні ГРС як взаємообтяжуючих чинників. **Результати.** Аналіз отриманих даних показав, що поєднання великого асцити, СБП та ліберальної гемотрансфузійної тактики формує несприятливий прогностичний комплекс, пов'язаний зі значним підвищенням ризику смерті. Розвиток ГРС частіше асоціювався з великим асцитом (70,8 %), нозокоміальним СБП (37,0 %) та ліберальною гемотрансфузійною тактикою (52,9 %). Серед 126 обстежених пацієнтів пропе-

ровано 27 (21,4 %), а ГРС у післяопераційному періоді розвинувся в 1 (4,2 %) хворого першої групи та у 2 (7,4 %) — другої. Загальна летальність становила 74,5 % (n = 38), у першій групі померло 14 (58,3 %) осіб, у другій — 24 (88,9 %), p = 0,03. За результатами ROC-аналізу модель продемонструвала високу прогностичну здатність щодо летальності (AUC = 0,909; 95% довірчий інтервал 0,831–0,987), що підтверджує її добру дискримінаційну силу для стратифікації ризику в пацієнтів із ГРС. **Висновки.** ГРС є тяжким ускладненням декомпенсованої ПГ із високою летальністю. Ліберальна трансфузійна тактика, виражений асцит і СБП підвищують ризик його розвитку та прогресування. Ранній моніторинг діурезу й рівня креатиніну є ключовим для своєчасної діагностики, профілактики та лікування ГРС.

**Ключові слова:** гепаторенальний синдром; цироз печінки; портальна гіпертензія; альбумін; варикозна кровотеча; креатинін; діурез; спонтанний бактеріальний перитоніт

УДК 616-001.45:617-089.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.4.2026.2025>

Пристапюк М.О., Колосович І.В., Безродний Б.Г., Трущельов А.М., Трембовецька Ю.Б.  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Роль метоксифлурану у процедурному знеболюванні хірургічних пацієнтів з відкритими ранами

**Резюме. Актуальність.** Процедурний біль у хірургічних стаціонарах залишається клінічно значущою проблемою, особливо під час виконання повторних болісних маніпуляцій догляду за ранами, як-от заміна систем негативного тиску, дебридмент ран та обробка опікових поверхонь. Досягнення адекватного знеболювання ускладнюється індивідуальним сприйняттям інтенсивності болю. Це зумовлено генетичними особливостями, тривожністю, страхом, попереднім травматичним досвідом. Важливим є індивідуальний підхід з оцінкою потреб конкретного пацієнта та вибір оптимального методу знеболювання, що в цілому може покращити результати та досвід пацієнта під час процедури. Одним із практичних рішень є використання інгаляційного знеболювання на основі метоксифлурану. **Мета роботи:** оцінити ефективність та безпеку інгаляційного метоксифлурану як доповнення до стандартної схеми знеболювання під час болісних маніпуляцій в умовах хірургічного стаціонару. **Матеріали та методи.** Проведено клінічну апробацію за участю 70 пацієнтів з відкритими ранами. Порівнювали показники між двома групами: пацієнтами, які отримували стандартне знеболювання, та пацієнтами, яким додатково застосовували метоксифлуран. В обох групах оцінювали інтенсивність болю, комфорт пацієнта, необхідність зупинки процедури через біль, потребу в седатії та побічні явища. **Результати.** Оцінка максимального рівня болю за ВАШ була значно нижчою у групі метоксифлурану ( $M = 3,36$  бала) порівняно з контрольною групою ( $M = 5,75$  бала),  $p < 0,001$ . Використання метоксифлурану як компонента мультимодальної анальгезії забезпечувало стабільне знеболювання протягом процедури без підвищення частоти побічних ефектів. В основній групі (з використанням метоксифлурану) жоден пацієнт (0,0 %) не потребував зупинки процедури через біль чи додаткового проведення седатії. У контрольній групі через виражений дискомфорт зупинку процедури проведено для 4 (20,0 %) пацієнтів, додаткової седатії потребували 3 (15,0 %) пацієнти. **Висновки.** Результати клінічної апробації підтверджують можливість широкого впровадження метоксифлурану до протоколів мультимодального знеболювання у хірургічній практиці в Україні.

**Ключові слова:** метоксифлуран; процедурний біль; система негативного тиску; мультимодальне знеболювання; хірургія; рани; клінічна апробація

### Вступ

Процедурний біль залишається однією з найбільш складних і клінічно значущих проблем у сучасній хірургічній практиці, особливо в умовах стаціонарного лікування пацієнтів, які потребують повторних і тривалих маніпуляцій при лікуванні ран. Хірургічні процедури, як-от заміна систем негативного тиску (Negative Pressure Wound Therapy — NPWT) [4], дебридмент, обробка опікових поверхонь та ведення складних травматичних пошкоджень, часто супроводжуються болем різної інтен-

сивності, навіть якщо вони виконуються поза межами операційної. Досягнення адекватного знеболювання ускладнюється індивідуальним сприйняттям інтенсивності болю. Це зумовлено генетичними особливостями, тривожністю, страхом, попереднім травматичним досвідом та сенситизацією нервової системи [1, 2].

Недостатнє знеболювання під час таких маніпуляцій не лише негативно впливає на комфорт пацієнта, а й підвищує рівень тривожності, може призвести до відмови від подальшого лікування та повторного про-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоānij»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Пристапюк Максим Олександрович, кафедра хірургії № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: maksym.prustupiuk@gmail.com

For correspondence: Maksym Pristupiuk, Department of Surgery 2, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: maksym.prustupiuk@gmail.com

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

ведення процедур, суттєво погіршує загальні клінічні результати, знижує рухову активність, уповільнює процес загоєння [1–3].

Вирішення проблеми адекватного контролю болю при виконанні хірургічних маніпуляцій у пацієнтів із бойовою травмою залишається одним із найбільш пріоритетних завдань сучасної медицини в Україні. Специфіка поранень, отриманих внаслідок дії вибухових пристроїв та уламків (код Y36.2 за МКХ-10), полягає у масивному пошкодженні м'яких тканин, що потребує тривалих та повторних етапних хірургічних обробок, таких як встановлення та заміна систем NPWT, видалення сторонніх тіл та обробка великих опікових поверхонь. Процедура заміни NPWT-систем характеризується високим рівнем болю через адгезію пористого матеріалу до грануляційної тканини, що при видаленні губки спричиняє механічне подразнення ноцицепторів та мікротравматизацію судин [5].

У хірургічних відділеннях процедурне знеболювання традиційно базується на використанні комбінацій нестероїдних протизапальних засобів, парацетамолу та опіоїдів короткої дії. Проте ці схеми часто виявляються недостатніми для контролю інтенсивного болю під час агресивних маніпуляцій або потребують переходу до внутрішньовенної седації. Останнє, у свою чергу, потребує залучення анестезіологічної бригади, наявності ресурсів для моніторингу та часто призводить до організаційних затримок у роботі переповнених хірургічних відділень. Отже, існує критична потреба в ефективних, швидкодіючих та безпечних методах знеболювання, які могли б застосовуватися безпосередньо хірургічною командою без складних вимог до моніторингу.

Метоксифлуран — це летка фторована вуглеводнева сполука з добре встановленими знеболювальними властивостями при використанні в терапевтичних дозуваннях — до 6 мл/добу [6]. Згідно з класифікацією Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, метоксифлуран належить до анагетиків (N02BG09 — інші анагетика та жарознижувальні засоби) [7]. Його фармакологічні характеристики включають: швидкий початок дії, знеболювальний та протитривожний ефекти, а також мінімальний вплив на серцево-судинну та дихальну системи. За даними досліджень, метоксифлуран дозволяє знизити рівень болісних відчуттів до 5 балів за 10-бальною рейтинговою шкалою (NRS) [8]. В Україні метоксифлуран включено у методичні рекомендації з надання допомоги на етапах евакуації (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1122 від 28.06.2022 року) та 17-й випуск Державного формуляру лікарських засобів (згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 971 від 13.06.2025 року) [9].

Застосування метоксифлурану добре вивчене у дорослих пацієнтів у Європі, а також у дітей в Австралії [6]. Починаючи з 2020 року опубліковано низку високоякісних рандомізованих клінічних досліджень, присвячених метоксифлурану. Ці дослідження свідчать, що порівняно зі стандартним знеболюванням метоксифлуран забезпечує ефективне та швидке знеболювання у дорослих, дітей та пацієнтів літнього віку [10–16]. Два систематичні літературні огляди (SLR) додатково підтверджують ці дані, демонструючи, що початок зне-

болювання настає протягом 5 хвилин, а зменшення інтенсивності болю зберігається щонайменше протягом 30 хвилин [8, 17].

Водночас дані щодо його використання для процедурного знеболювання у стаціонарних хірургічних пацієнтів залишаються обмеженими. Це становить важливу прогалину в знаннях, оскільки стаціонарні хірургічні процедури часто відрізняються від екстрених втручань за тривалістю, складністю та характеристиками пацієнтів. Крім того, пацієнти з комплексною травмою або хронічними ранами можуть мати підвищене сприйняття болю та тривожність, що ще більше ускладнює ефективний контроль больового синдрому [2].

В Україні актуальність ефективного процедурного знеболювання значно зросла через великий тягар травматичних ушкоджень, включаючи мінно-вибухові та бойові поранення, а також тяжкі опіки та хронічні інфіковані рани. У хірургічних відділеннях часто змушені виконувати повторні болісні втручання поза межами операційної. У цьому контексті інгаляційний метоксифлуран є потенційно цінним варіантом знеболювання, що відповідає потребі у швидкому, керованому та ресурсоефективному управлінні болем.

## Матеріали та методи

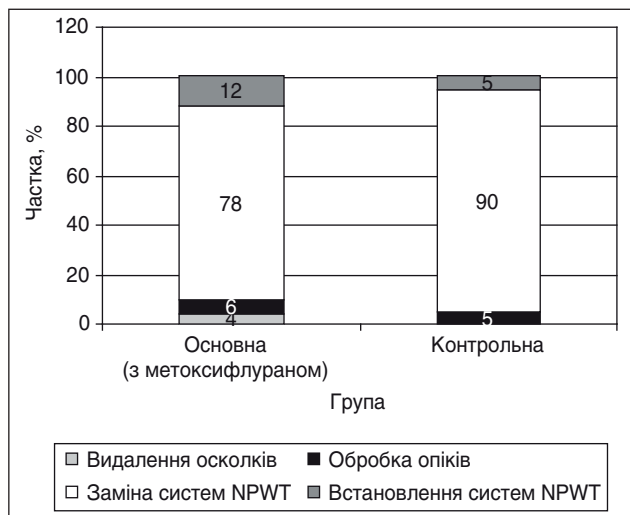
Проведено клінічну апробацію за участю 70 пацієнтів із відкритими ранами. Метою дослідження була оцінка ефективності та безпеки інгаляційного метоксифлурану як доповнення до стандартного знеболювання для контролю процедурного болю в умовах хірургічного стаціонару.

Порівнювались показники у двох групах пацієнтів: тих, які отримували стандартне знеболювання (парацетамол, декскетопрофен, фентаніл), та тих, яким додатково до стандартної терапії застосовували інгаляційний метоксифлуран за допомогою пристрою для інгаляційного застосування лікарського засобу. В обох групах оцінювали інтенсивність болю, комфорт пацієнта, необхідність зупинки процедури через біль, потребу в седації та побічні явища.

Клінічне спостереження було проведене у хірургічному та травматологічному відділеннях КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4», яка є клінічною базою кафедри хірургії № 2 НМУ імені О.О. Богомольця, що надає спеціалізовану допомогу. Дослідження оцінювало рутинну клінічну практику і не включало експериментальних втручань. Дані були зібрані з медичних карток пацієнтів, які проходили лікування протягом періоду дослідження у 2025 році.

Дизайн апробації відповідав принципам обсерваційного порівняльного аналізу. Рандомізація не проводилася, оскільки вибір стратегії знеболювання базувалася на клінічній доступності та рішенні лікаря. Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації та інституційних етичних стандартів для ретроспективного аналізу анонімізованих клінічних даних.

До аналізу було включено 70 пацієнтів чоловічої статі. Включені пацієнти мали вік від 22 до 55 років. Вихідний стан характеризувався наявністю відкритих ран, що потребували заміни NPWT-систем (81,4 %), вста-



**Рисунок 1. Розподіл пацієнтів за видами втручань по групах. NPWT — Negative Pressure Wound Therapy, терапія ран негативним тиском**

новлення нових систем (10 %), обробки опіків (5,7 %) або видалення осколків (2,9 %). Розподіл пацієнтів за видами втручань по групах подано на рис. 1.

Критерії включення:

- вік > 18 років;
- необхідність проведення хірургічної процедури у відділенні, включно з заміною або встановленням систем NPWT, хірургічним дебридментом рани, доглядом за опіковою раною або видаленням сторонніх тіл;
- необхідність проведення втручання без седації;
- здатність виконувати вказівки щодо техніки застосування інгаляційного знеболювання.

Критерії виключення:

- задокументовані протипоказання до застосування метоксифлурану (наприклад, клінічно виражене пригнічення дихання);
- нездатність дотримуватись вказівок щодо техніки інгаляції;
- тяжкі когнітивні порушення, що перешкоджають надійній оцінці болю;
- показання до використання загальної анестезії під час процедури.

Схеми знеболювання були уніфіковані для обох груп (табл. 1, 2):

- декскетпрофен (50 мг в/в) за 15 хвилин до маніпуляції;
- парацетамол (1000 мг в/в) за 30 хвилин до маніпуляції;
- фентаніл (0,1 мг в/в) за 20 хвилин до маніпуляції (застосовувався у випадках очікуваного надвисокого болю);
- метоксифлуран (основна група): вдихання розпочиналося за 5–7 хвилин до процедури для досягнення необхідного вступного дозування (400–500 мкл або 0,5 мл) та тривало протягом усього втручання.

У цьому дослідженні контрольна група меншої чисельності використовувалася як референтна когорта стандартного знеболювання, тоді як основна група забезпечувала більш повну оцінку ефективності, переносимості та безпеки досліджуваного методу. Такий розподіл пацієнтів був зумовлений дизайном апробації та не обмежував коректність міжгрупового порівняння, оскільки застосовані статистичні методи є валідними для аналізу незалежних вибірок різного обсягу. Разом з тим це враховувалося при інтерпретації отриманих результатів.

### Принципи застосування метоксифлурану

В основній групі використовувався препарат метоксифлуран, який вводився за допомогою багаторазового пристрою для інгаляційного застосування лікарського засобу. Пацієнти проходили інструктаж щодо правильної техніки інгаляції перед процедурою, з акцентом на повільний, глибокий вдих і видих через мундштук пристрою. Інгаляція метоксифлурану розпочиналася приблизно за 5–7 хвилин до початку процедури. Вступна доза метоксифлурану, отримана до старту маніпуляції, становила 400–500 мкл (~ 0,5 мл). Після початку процедури пацієнти продовжували інгаляцію метоксифлурану для контролю болю. Вони самостійно вдихали метоксифлуран під наглядом медичного персоналу, що дозволяло титрувати знеболювальний ефект відповідно до індивідуального сприйняття болю. Сумарна введена доза в середньому становила 1621 мкл, або 1,6 мл, що дорівнює половині стандартного разового дозування —

**Таблиця 1. Схеми знеболювання у контрольній групі**

Схема знеболювання	n	%
Декскетпрофен + парацетамол	17	85,0
Декскетпрофен + парацетамол + фентаніл	2	10,0
Фентаніл	1	5,0

**Таблиця 2. Схеми знеболювання в основній групі (з метоксифлураном)**

Схема знеболювання	n	%
Метоксифлуран + декскетпрофен + парацетамол	35	70
Метоксифлуран + фентаніл	14	28
Метоксифлуран + фентаніл + місцева анестезія	1	2

3 мл. На добу можна застосовувати до 6 мл лікарського засобу.

## Результати

### Порівняльна оцінка інтенсивності болю

Основним показником результату була інтенсивність процедурного болю, оцінена за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ); діапазон 0–10, де 0 вказував на відсутність болю, а 10 — на найгірший можливий біль.

В обох групах (основній і контрольній) оцінки інтенсивності болю за ВАШ до початку хірургічної процедури статистично значуще не відрізнялися ( $p = 0,518$ ).

На всіх інших часових точках (1, 5, 15 хв від старту процедури та після її завершення) виявлено статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,001$ ) на користь меншої інтенсивності болю в основній групі (з використанням метоксифлурану) порівняно з контрольною. Максимальна оцінка рівня болю під час процедури становила в основній групі від 2 до 5 балів ( $M = 3,36$  бала), у контрольній — від 4 до 8 балів ( $M = 5,75$  бала). Відмінності між групами були статистично значимими ( $p < 0,001$ ), що свідчить на користь меншої вираженості болю в основній групі з використанням метоксифлурану. Детальні результати оцінки інтенсивності болю подані у табл. 3.

З клінічної точки зору, таке зниження балів за ВАШ в основній групі відносно контрольної означає перехід від категорії болю середньої інтенсивності до категорії легкого болю. Це критично для пацієнтів у хірургічних стаціонарах, де недостатнє знеболювання часто спричиняє зупинку процедури або перехід до більш складних методів, що можуть потребувати залучення анестезіологічної служби.

### Загальний комфорт пацієнта при проведенні процедури

Загальний комфорт пацієнта при проведенні процедури оцінювався за 11-бальною шкалою, де 0 — максимальний дискомфорт, 10 — повний комфорт.

Оцінки рівня загального комфорту в основній групі (з використанням метоксифлурану) становили від 8 до 10 балів ( $M = 8,72$  бала), у контрольній групі — від 0 до 7 балів ( $M = 4,6$  бала) (рис. 2). Відмінності між групами за оцінками загального комфорту є статистично значущими ( $p < 0,001$ ).

### Оцінка необхідності зупинки процедури чи проведення седації

Важливим критерієм ефективності знеболювання є здатність пацієнта перенести втручання без додаткових медикаментозних втручань та зупинок.

В основній групі (з використанням метоксифлурану) жоден пацієнт (0,0 %) не потребував зупинки процедури через біль чи додаткового проведення седації. У контрольній групі через виражений дискомфорт зупинку процедури проведено для 4 (20,0 %) пацієнтів, додаткової седації потребували 3 (15,0 %) пацієнти. Відмінності між групами були статистично значущими ( $p = 0,021$ ). Детальніше ці результати подано в табл. 4. Ці показники свідчать про доцільність впровадження метоксифлурану в практику таких втручань.

### Оцінка протитривожного ефекту метоксифлурану

В основній групі оцінювався протитривожний ефект метоксифлурану. Для цього використано 11-бальну шкалу, де 0 — ефект відсутній, 10 — ефект максимальний. Вираженість протитривожного ефекту метоксифлурану становила від 7 до 10 балів ( $M = 8,82$  бала).

Клінічно це виражалось у кращій співпраці пацієнтів, відсутності панічних атак та відмов від продовження болісних маніпуляцій.

Результати аналізу вираженості протитривожного ефекту метоксифлурану, отримані за допомогою методів описової статистики, наведено в табл. 5.

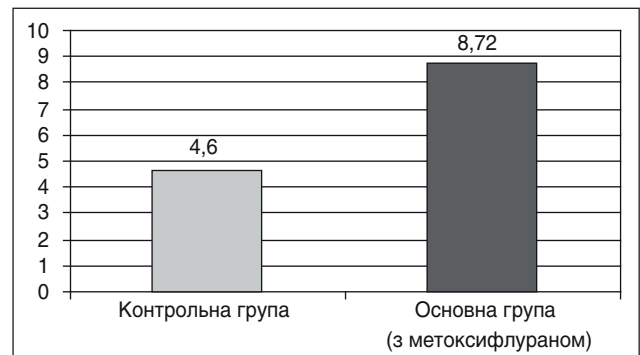


Рисунок 2. Порівняльна діаграма середніх оцінок загального комфорту в балах від 0 до 10 (0 — максимальний дискомфорт, 10 — повний комфорт)

Таблиця 3. Результат оцінки інтенсивності процедурного болю за візуально-аналоговою шкалою (діапазон 0–10 балів) в обох групах

Момент оцінки болю	До початку процедури	Через 1 хв після початку процедури	Через 5 хв після початку процедури	Через 15 хв після початку процедури	Оцінка максимального рівня болю під час процедури	Після завершення процедури
Середнє значення оцінки болю в контрольній групі	1	2,5	3,25	3	5,75	2,6
Середнє значення оцінки болю в основній групі (з метоксифлураном)	1,04	1,26	1,7	1,22	3,36	1

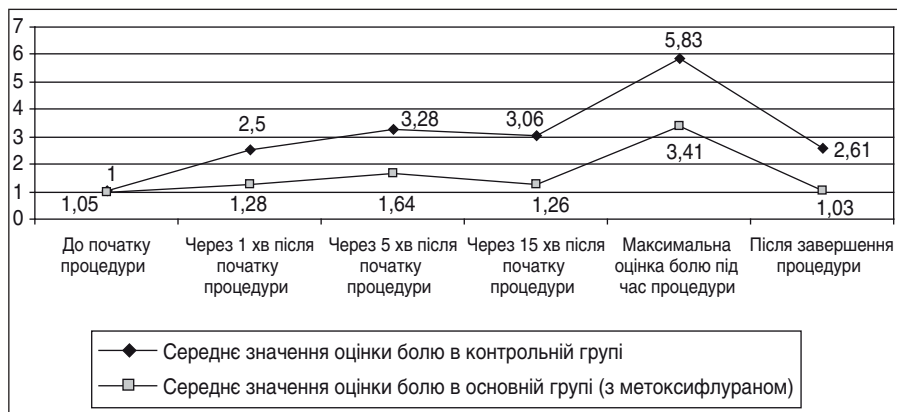
## Безпека та побічні явища

Жодних серйозних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням метоксифлурану, не спостерігалось. Не було зафіксовано випадків пригнічення дихання, нестабільності гемодинаміки чи порушення свідомості, пацієнти залишалися притомними та контактними. Легкі побічні ефекти, такі як транзиторне запаморочення, не спричиняли припинення інгаляції.

## Заміна систем негативного тиску (NPWT)

Оскільки більшість втручань становили процедури заміни NPWT-систем, проведено окремий аналіз відповідної підгрупи пацієнтів.

Максимальний рівень болю за ВАШ в основній групі (з метоксифлураном) становив 3,4 бала проти 5,8 бала у групі контролю ( $p < 0,001$ ). Результати аналізу оцінок інтенсивності болю за ВАШ (від 0 до 10 балів) в основній та контрольній групах наведено на рис. 3.



**Рисунок 3.** Динаміка інтенсивності процедурного болю у групах пацієнтів, яким проведено заміну систем негативного тиску, оцінена за ВАШ, діапазон 0–10 балів

Величина знеболювального ефекту у всіх часових проміжках була порівнянною із загальною когортною, що підтверджує стабільну ефективність метоксифлурану під час маніпуляцій на відкритих ранах.

Загальний комфорт пацієнта при заміні систем NPWT оцінювався за 11-бальною шкалою, де 0 — максимальний дискомфорт, 10 — повний комфорт. Результати порівняльного аналізу груп за рівнем загального комфорту пацієнтів наведено на рис. 4.

Відмінності між групами за оцінками загального комфорту є статистично значущими ( $p < 0,001$ ).

## Обговорення

Проведена клінічна апробація демонструє, що застосування інгаляційного метоксифлурану як компонента мультимодального знеболювання забезпечує клінічно значуще та статистично вірогідне зниження інтенсивності болю у стаціонарних хірургічних пацієнтів.

Ключовим результатом є значимо менші рівні болю в групі метоксифлурану відносно групи контролю на всіх часових етапах спостереження.

Зменшення інтенсивності болю майже удвічі дозволяє, не викликаючи дискомфорт пацієнта, виконувати процедури якісніше. Це особливо важливо в умовах сучасної хірургії в Україні, де багато пацієнтів із мінно-вибуховими травмами потребують тривалих і болісних ревізій ран.

Стійкість знеболювального ефекту протягом проведення процедури (навіть при тривалості по-

**Таблиця 4.** Результати порівняльного аналізу груп за необхідністю зупинки процедури через біль та проведення додаткової седації

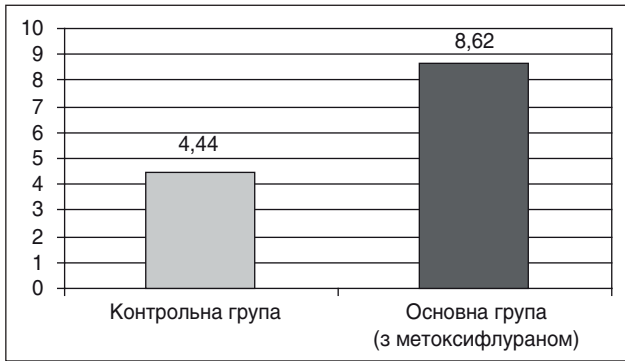
Фактор	Категорії	Контрольна група		Основна група		p-значення*
		n	%	n	%	
Необхідність зупиняти процедуру через біль	Так	4	20	0	0	0,005
	Ні	16	80	50	100	
	Всього	20	100	50	100	
Необхідність проведення седації	Так	3	15	0	0	0,021
	Ні	17	85	50	100	
	Всього	20	100	50	100	

Примітка: \* — обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

**Таблиця 5.** Результати аналізу вираженості протитривожного ефекту (0 — ефект відсутній, 10 — ефект максимальний)

Фактор	Статистичні показники					
	n	M	Me	CB	Мін	Макс
Вираженість протитривожного ефекту метоксифлурану, бали	50	8,82	9	0,85	7	10

Примітки: M — середнє арифметичне; Me — медіана; CB — стандартне відхилення; Мін — мінімальне значення; Макс — максимальне значення.



**Рисунок 4. Порівняльна діаграма рівня загального комфорту у пацієнтів, яким проводили заміну систем негативного тиску. Оцінка в балах від 0 до 10 (0 — максимальний дискомфорт, 10 — повний комфорт)**

над 30 хвилин) свідчить про надійність методу для стаціонарної практики. Швидкий початок дії (протягом 5 хвилин) та швидке відновлення після припинення інгаляції роблять його ідеальним для короткочасних маніпуляцій.

Згідно з закордонними даними тривожність є одним із факторів, які асоціюються з високою інтенсивністю болю під час процедур заміни пов'язок [2]. Висока оцінка протитривожного ефекту метоксифлурану (8,82 бала з 10) свідчить про наявність ще одного механізму впливу на полегшення стану пацієнта під час процедур на ранах.

### Порівняння з міжнародними даними

Результати цього дослідження узгоджуються з міжнародним досвідом застосування метоксифлурану при проведенні амбулаторних процедур, таких як колоноскопія чи біопсія простати [18–20]. Наші дані розширюють це розуміння на сферу стаціонарної хірургії, демонструючи ефективність препарату при догляді за складними ранами. Подібно до австралійських досліджень [18–21], відзначено високий рівень задоволеності пацієнтів та відсутність серйозних побічних ефектів при використанні низьких доз метоксифлурану (до 6 мл/добу).

### Переваги для хірургічної служби

Впровадження інгаляційного метоксифлурану має кілька стратегічних переваг:

- потенційне зниження використання системних опіоїдів;

- зниження ризиків сенситизації нервової системи та її наслідків — зниження порогу больової чутливості під час наступних процедур;

- зменшення навантаження на операційні зали за рахунок виконання процедур у перев'язувальних кабінетах;

- підвищення пропускної здатності хірургічних підрозділів;

- оптимізація витрат за рахунок використання стаціонарного пристрою для інгаляційного застосування лікарського засобу: пацієнт-контрольоване застосування (за потребою) з можливістю використання одного флакона для кількох процедур.

В умовах необхідності швидкого контролю болю та реалізації опіоїд-зберігаючої стратегії під час болісних

процедур метоксифлуран може розглядатися як важливий інструмент у практиці хірургів та травматологів.

### Висновки

Інгаляційний метоксифлуран є ефективним, безпечним і практичним варіантом для процедурного знеболювання в умовах хірургічних стаціонарів. Його поєднання зі стандартними засобами для знеболювання призводить до значного зниження інтенсивності болю протягом усієї маніпуляції, поліпшує комфорт пацієнтів і забезпечує виражений протитривожний ефект. Препарат добре переноситься і не викликає серйозних побічних ефектів при дотриманні рекомендованих доз (до 6 мл/добу, до 15 мл/тиждень).

Результати дослідження підтверджують можливість широкого впровадження метоксифлурану в протоколи мультимодального знеболювання у хірургічній практиці в Україні, особливо при лікуванні пацієнтів із травмами та складними рановими дефектами.

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

### Список літератури

1. *Acute Pain Management: Scientific Evidence. 5th ed. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists; 2020. Available from: <https://europeanpainfederation.eu/news/acute-pain-management-scientific-evidence-fifth-edition-2020/>.*
2. Gardner SE, Abbott LI, Fiala CA, Rakel BA. Factors associated with high pain intensity during wound care procedures: A model. *Wound Repair Regen.* 2017 Aug;25(4):558–563. doi: 10.1111/wrr.12553. PMID: 28805960. PMCID: PMC5831166.
3. Prystupkiuk M. The use of inhaled analgesic Umerox (methoxyflurane) in a surgical inpatient setting. *Perioperative medicine.* 2025;8(1). Available from: <https://www.uf.ua/en/surgeon/the-use-of-inhaled-analgesic-umerox-methoxyflurane-in-a-surgical-inpatient-setting/>.
4. Willy C, Agarwal A, Andersen CA, et al. Closed incision negative pressure therapy: international multidisciplinary consensus recommendations. *Int Wound J.* 2017;14(2):385–398. doi: 10.1111/iwj.12612.
5. Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl AM, et al. Negative Pressure Wound Therapy — overview, challenges and perspectives. *J Wound Care.* 2017;26(Suppl 3):S1–S154. doi: 10.12968/jowc.2017.26.Sup3.S1.
6. Leach R, Sauter T, Sforzi I, Allen S, Jenkins J, Turner J. Guidelines for the management of acute pain in emergency situations 2025 Update. Available from: [https://eusem.org/images/251104\\_EUSEM\\_European\\_Pain\\_Initiative\\_Guidelines\\_Updated\\_Oct\\_2025.pdf](https://eusem.org/images/251104_EUSEM_European_Pain_Initiative_Guidelines_Updated_Oct_2025.pdf).
7. Державний реєстр лікарських засобів України. Метоксифлуран. Інструкція для медичного застосування. <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=AB22595187E4AE81C2258CD5002C5BA1>.
8. Lam L, Brouwer HJ, Gupta M, et al. Effectiveness of inhaled methoxyflurane in acute pain in an emergency department — A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Emerg Med.* 2025;94:37–45. doi: 10.1016/j.ajem.2025.04.021.
9. Ніженковська І.В., Глущенко В.Ю., Зупанець К.О., Немченко А.С., Хайтович М.В. та ін. Д 362 Державний формуляр лікарських засобів. Випуск сімнадцятий. Київ, 2025. <https://moz>.

gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn\_971\_13062025\_dod.pdf.

10. Brichko L, Gaddam R, Roman C, et al. Rapid Administration of Methoxyflurane to Patients in the Emergency Department (RAMPED) Study: A Randomized Controlled Trial of Methoxyflurane Versus Standard Care. *Acad Emerg Med.* 2021;28(2):164-171. (In Eng). doi: 10.1111/acem.14144.

11. Ricard-Hibon A, Lecoules N, Savary D, et al. Inhaled methoxyflurane for the management of trauma related pain in patients admitted to hospital emergency departments: a randomised, double-blind placebo-controlled trial (PenASAP study). *Eur J Emerg Med.* 2020;27(6):414-421. (In Eng). doi: 10.1097/mej.0000000000000686.

12. Serra S, Voza A, Ruggiano G, et al. Efficacy, Practicality, and Safety of Inhaled Methoxyflurane in Elderly Patients with Acute Trauma Pain: Subgroup Analysis of a Randomized, Controlled, Multi-center, Open-Label Trial (MEDITA). *J Pain Res.* 2020;13:1777-1784. (In Eng). doi: 10.2147/jpr.S255532.

13. Young L, Bailey GP, McKinlay JAC. Service Evaluation of Methoxyflurane Versus Standard Care for Overall Management of Patients with Pain Due to Injury. *Adv Ther.* 2020;37(5):2520-2527. (In Eng). doi: 10.1007/s12325-020-01294-1.

14. Johansson A, Svensson A, Wihlborg J. Pain management with methoxyflurane (Penthrox®) in Swedish ambulance care — An observational pilot study. *Int Emerg Nurs.* 2021;59:101076. (In Eng). doi: 10.1016/j.ienj.2021.101076.

15. Lim KJ, Koh ZX, Ng YY, et al. Comparison of inhalational methoxyflurane (Penthrox®) and intramuscular tramadol for prehospital analgesia. *Singapore Med J.* 2021;62(6):281-286. (In Eng). doi: 10.11622/smedj.2020035.

16. Trimmel H, Egger A, Doppler R, Pimiskern M, Voelckel WG. Usability and effectiveness of inhaled methoxyflurane for prehospital analgesia — a prospective, observational study. *BMC Emerg Med.* 2022;22(1):8. (In Eng). doi: 10.1186/s12873-021-00565-6.

17. Fabbri A, Borobia AM, Ricard-Hibon A, et al. Low-Dose Methoxyflurane versus Standard of Care Analgesics for Emergency Trauma Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pooled Data. *J Pain Res.* 2021;14:93-105. (In Eng). doi: 10.2147/jpr.S292521.

18. Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Phan VA, Singh R, Bampton P, et al. Portable inhaled methoxyflurane is feasible and safe for colonoscopy in subjects with morbid obesity and/or obstructive sleep apnea. *Endosc Int Open.* 2015 Oct;3(5). doi: 10.1055/s-0034-1392366. Epub 2015 Jun 24.

19. Grummet J, Huang S, Konstantatos A, Frydenberg M. The 'green whistle': A novel method of analgesia for transrectal prostate biopsy. *BJU International [Internet].* 2012 Nov 29;110(S4):85-8. Available from: dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.11613.x.

20. Lee C, Woo HH. Penthrox inhaler analgesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *ANZ Journal of Surgery [Internet].* 2014 May 30;85(6):433-7. Available from: dx.doi.org/10.1111/ans.12694.

21. Porter KM, Dayan AD, Dickerson S, Middleton PM. The role of inhaled methoxyflurane in acute pain management. *Open Access Emerg Med.* 2018;10:149-164. Published 2018 Oct 18. doi: 10.2147/OAEM.S181222.

Отримано/Received 02.02.2026

Рецензовано/Revised 10.03.2026

Прийнято до друку/Accepted 16.03.2026

#### Information about authors

Maksym Pristupiuk, Department of Surgery 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: maksym.pristupiuk@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7725-1498

Ihor Kolosovych, Doctor of medical sciences, Professor, Head of the Department of Surgery with a course in abdominal surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kolosovych\_igor@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-2031-4897

Borys Bezrodnyi, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgery with a course in abdominal surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Andrii Trushchelor, PhD student, Department of Surgery with a course in abdominal surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: rpg3gorpg3go@gmail.com; andriidoc@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4079-0222

Yuliana Trembovetska, 6th year student, Department of Surgery with a course in abdominal surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: trembovetska02@gmail.com; https://orcid.org/0009-0008-6530-1935

**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.

M.O. Pristupiuk, I.V. Kolosovych, B.H. Bezrodnyi, A.M. Trushchelor, Yu.B. Trembovetska  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### The role of methoxyflurane in procedural analgesia for surgical patients with open wounds

**Abstract. Background.** Procedural pain in a surgical inpatient setting remains a clinically significant problem, particularly during repeated painful wound care interventions such as negative pressure wound therapy dressing changes, wound debridement, and burn wound management. Achieving adequate analgesia is complicated by substantial interindividual variability in pain perception. This is due to genetic factors, anxiety, fear, and previous negative experiences. An individualized approach with assessment of patient-specific needs and selection of the optimal analgesic method is essential and may improve both clinical outcomes and patient experience during procedures. One practical solution is the use of inhalational analgesia based on methoxyflurane. The purpose was to evaluate the efficacy and safety of inhaled methoxyflurane as an adjunct to standard analgesia during painful procedures in a surgical inpatient setting. **Materials and methods.** A clinical evaluation was conducted involving 70 patients with open wounds. Outcomes were compared between two groups: participants receiving standard analgesia and those receiving additional methoxyflurane. In both groups, the

following parameters were assessed: pain intensity, patient comfort, need to interrupt the procedure due to pain, requirement for sedation, and adverse events. **Results.** The maximum pain intensity assessed by the visual analogue scale was significantly lower in the methoxyflurane group ( $M = 3.36$  points) compared to the control one ( $M = 5.75$  points),  $p < 0.001$ . Methoxyflurane as a component of multimodal analgesia provided stable pain relief throughout the procedure without an increase in the frequency of adverse events. In the methoxyflurane group, no patients (0.0 %) required interruption of the procedure due to pain or additional sedation. In the control group, due to pronounced discomfort, the procedure was interrupted in 4 patients (20.0 %), and 3 participants (15.0 %) required additional sedation. **Conclusions.** The study results support the potential for broad implementation of methoxyflurane in multimodal analgesia protocols in surgical practice in Ukraine.

**Keywords:** methoxyflurane; procedural pain; negative pressure wound therapy; multimodal analgesia; surgery; wounds; clinical assessment

Целуйко В.Й.<sup>1</sup>, Куряча Д.Ю.<sup>2</sup>, Міщук Н.Є.<sup>1</sup><sup>1</sup> Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна<sup>2</sup> КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скляфосовського ПОР», м. Полтава, Україна

## Гендерні відмінності клінічного перебігу, діагностичних показників і віддалених результатів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом

**Резюме. Актуальність.** Гострий коронарний синдром (ГКС) залишається однією з провідних причин смертності у світі. Відомо, що клінічний перебіг, діагностика та результати лікування ГКС можуть відрізнятися залежно від статі, однак значення цих відмінностей в умовах сучасних інвазивних стратегій лікування потребує подальшого вивчення. **Мета:** оцінити гендерні відмінності клінічного перебігу, діагностичних показників і віддалених результатів у пацієнтів із ГКС. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 143 пацієнтів із ГКС (96 чоловіків і 47 жінок), які проходили лікування у спеціалізованому стаціонарі у 2023–2025 рр. Усім пацієнтам виконано клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження, включаючи електрокардіографію, ехокардіографію та коронарографію. Оцінювали госпітальний перебіг захворювання та віддалені клінічні наслідки протягом 1 року. Композитна кінцева точка тяжкого перебігу включала кардіогенний шок, набряк легень, потребу у вазопресорній підтримці або розрив міокарда. Віддалені результати оцінювали за показником МАСЕ. **Результати.** Жінки були статистично значуще старшими за чоловіків ( $p < 0,001$ ) та частіше мали артеріальну гіпертензію ( $p = 0,021$ ) і хронічну хворобу нирок ( $p = 0,010$ ). NSTEMI вірогідно частіше реєструвався у жінок (21,3 проти 7,3 %;  $p = 0,025$ ). У жінок частіше спостерігалися госпітальні ускладнення, зокрема набряк легень (23,4 проти 6,2 %;  $p = 0,007$ ), розрив міокарда (14,9 проти 4,2 %;  $p = 0,040$ ) і тяжкий перебіг захворювання за композитною кінцевою точкою (46,8 проти 25,0 %;  $p = 0,013$ ). Відзначалася тенденція до більш частого застосування вазопресорної підтримки ( $p = 0,050$ ). За даними електрокардіографії у жінок вірогідно частіше реєструвалися депресія сегмента ST та інверсія зубця T ( $p < 0,001$ ), тоді як у чоловіків — патологічний зубець Q ( $p = 0,007$ ). За результатами ехокардіографії у жінок частіше виявлялися ознаки дилатації та вищі індексовані показники розмірів лівого шлуночка ( $p < 0,001$ ). Незважаючи на це, відмінностей у медикаментозному лікуванні та частоті інвазивних втручань між групами не встановлено ( $p > 0,05$ ). Протягом 1 року спостереження не виявлено статистично значущих відмінностей у смертності, повторній госпіталізації та комбінованій кінцевій точці МАСЕ ( $p > 0,05$ ). **Висновки.** У жінок із ГКС відзначається більш несприятливий клінічний профіль і тяжчий госпітальний перебіг захворювання. Водночас за умови сучасного лікування віддалені клінічні результати є зіставними з результатами чоловіків, що підкреслює важливість своєчасної діагностики й оптимізації догоспітального етапу надання допомоги жінкам.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром; гендерні відмінності; госпітальні ускладнення; віддалений прогноз

### Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною захворюваності та смертності в усьому світі як для чоловіків, так і для жінок. За оцінкою дослідження Global Burden of Disease Study, у 2021 році ІХС спричинила приблизно 9 млн смертей [25, 26]. При го-

строму коронарному синдромі (ГКС) щорічно помирає 1,8 млн пацієнтів, незважаючи на суттєві досягнення в його діагностиці та лікуванні [26].

У клінічній картині, лікуванні та наслідках ГКС встановлені значні відмінності залежно від статі пацієнта [24, 27]. У жінок ГКС визначається гіршим коротко-

довгостроковим прогнозом порівняно з чоловіками — вищою смертністю, ускладненим перебігом і потребою в повторній госпіталізації. Ці відмінності відображають біологічні, психологічні, соціальні й організаційні фактори, включно із затримкою у встановленні діагнозу у жінок і нижчою частотою відповідності лікування сучасним рекомендаціям [13, 24, 27].

У нещодавно проведеному в Нідерландах дослідженні було показано, що жінки на 25 % частіше відповідали критеріям високого ризику, проте ймовірність отримання оптимальної допомоги порівняно з чоловіками була на 29 % нижчою [28].

Сучасні національні та міжнародні рекомендації чітко визначають діагностичні та терапевтичні алгоритми лікування ГКС, проте не беруть до уваги стать пацієнта [1, 2]. Крім того, доказова база чинних рекомендацій з ГКС побудована на результатах клінічних досліджень за участі переважно чоловіків.

Нині залишається невирішеним питання, чи зберігаються відмінності перебігу ГКС і прогнозу у чоловіків і жінок за сучасних умов пріоритету інвазивної стратегії лікування ГКС. Оцінка гендерних особливостей перебігу ГКС і віддалених результатів може сприяти оптимізації лікування та виявленню групи підвищеного ризику.

**Мета роботи:** визначити відмінності перебігу, клінічної картини, лабораторних та інструментальних показників, а також даних коронарної ангіографії у чоловіків і жінок з діагнозом ГКС у гострий період захворювання й оцінити однорічний прогноз.

## Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби пацієнтів із діагнозом ГКС, які лікувалися у КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР» у відділенні інтервенційної радіології та блоці інтенсивної терапії з травня 2023 року по березень 2025 року. Оцінювали перебіг захворювання в гострому періоді під час стаціонарного лікування й аналізували клінічні наслідки протягом 1 року після виписки зі стаціонару.

Всього проаналізовано дані 143 пацієнтів, серед них 96 чоловіків (67,1 %) та 47 жінок (32,9 %). Пацієнти були розділені на дві групи залежно від статі. Під час первинної госпіталізації, у гострий період, померло 14 пацієнтів, із них 6 чоловіків і 8 жінок. Подальше однорічне клінічне спостереження проводилося серед 129 пацієнтів, які виписалися зі стаціонару. Критеріями включення в дослідження були: госпіталізація з діагнозом ГКС, проведення КВГ, наявність повного клінічного й інструментального обстеження у гострий період. Критерієм виключення була відсутність повної медичної документації.

Усім пацієнтам було проведено клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження відповідно до стандартів ведення пацієнтів із ГКС.

Клінічне обстеження включало в себе оцінку характеру больового синдрому, часу від початку симптомів, визначення типу ГКС (STEMI, NSTEMI, нестабільна стенокардія). Аналізували фактори серцево-судинного ризику та наявність супутньої патології.

ЕКГ у 12 стандартних відведеннях реєстрували при госпіталізації з оцінкою наявності підйому або депресії сегмента ST, інверсії зубця T, формування патологічного зубця Q, довжини інтервалу QT та порушень серцевого ритму.

ЕхоКГ виконували у гострий період захворювання з визначенням кінцево-діастолічного та кінцево-сistolічного розміру лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-діастолічного та кінцево-сistolічного об'єму ЛШ з подальшим розрахунком їх величин, індексованих за площею поверхні тіла. Визначали фракцію викиду ЛШ, наявність локальних порушень скоротливості, дилатацію камер серця, товщину стінок серця, порушення роботи клапанів серця, вимірювали систолічний тиск у легеневій артерії.

КВГ проводили всім пацієнтам, після чого рішення щодо виконання черезшкірного коронарного втручання приймалося відповідно до клінічних та ангіографічних показань. Оцінювали локалізацію та ступінь стенозу коронарних артерій, наявність багатосудинного ураження й ураження стовбура лівої коронарної артерії, визначали SYNTAX Score I.

Для оцінки тяжкості госпітального перебігу використовували композитну кінцеву точку, що включала наявність принаймні одного з ускладнень: кардіогенного шоку, набряку легень, потреби у вазопресорній підтримці або розриву міокарда.

Під час віддаленого спостереження протягом 1 року оцінювали комбіновану кінцеву точку MACE (major adverse cardiovascular events), яка включала смерть від будь-якої причини, повторний інфаркт міокарда (ІМ) й інсульт.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Кількісні змінні перевіряли на нормальність розподілу та представляли у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ) або медіани та міжквартильного інтервалу ( $Me [Q1-Q3]$ ) залежно від характеру розподілу. Порівняння між двома незалежними групами здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента або критерію Манна — Уїтні. Категоріальні змінні представляли у вигляді абсолютних значень і відсотків (%); для їх порівняння застосовували критерій  $\chi^2$  Пірсона або точний критерій Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження був схвалений локальним етичним комітетом КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР». Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

## Результати

У дослідження включено 143 пацієнти з ГКС, із яких 96 (67,1 %) становили чоловіки та 47 (32,9 %) — жінки.

При аналізі клініко-анамнестичних характеристик встановлено, що жінки були статистично значуще старшими за чоловіків (73,00 [67,50–76,00] проти 61,00 [51,75–69,00];  $p < 0,001$ ). Крім того, чоловіки мали більші показники зросту, маси тіла та відповідно площі

поверхні тіла ( $p < 0,001$  для всіх показників), тоді як статистично значущих відмінностей за індексом маси тіла не виявлено ( $p > 0,05$ ).

При аналізі факторів ризику і супутніх захворювань встановлено, що у жінок частіше реєструвалася артеріальна гіпертензія (АГ) (97,9 проти 85,4 %;  $p = 0,021$ ) і була вірогідно вищою частота хронічної хвороби нирок (ХХН)  $\geq$  III стадії (36,2 проти 15,6 %;  $p = 0,010$ ), а також частота аортокоронарного шунтування (АКШ) в анамнезі ( $p = 0,034$ ). Дещо вища частота куріння у чоловіків (65,6 % порівняно з 48,9 % у жінок) не досягла критерію вірогідності ( $p = 0,083$ ). Анемія статистично значущо частіше спостерігалася у жінок порівняно з чоловіками (14,9 проти 1,0 %;  $p = 0,002$ ). Частота епізодів загрудинного болю у період, що передував розвитку ГКС, була статистично значущо вищою у чоловіків ( $p = 0,026$ ). Інші фактори ризику та коморбідні стани статистично значущо не відрізнялися між групами ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

При аналізі клінічних форм ГКС встановлено, що частота STEMI не відрізнялася між чоловіками та жінками ( $p = 0,855$ ), тоді як NSTEMI статистично значущо частіше зустрічався у жінок (21,3 проти 7,3 %;  $p = 0,025$ ). Частота нестабільної стенокардії також не мала статистично значущих відмінностей ( $p = 0,152$ ) (табл. 2, рис. 1).

При оцінці госпітальних ускладнень встановлено, що у жінок статистично значущо частіше розвивався набряк легень (23,4 проти 6,2 %;  $p = 0,007$ ) і розрив міокарда (14,9 проти 4,2 %;  $p = 0,040$ ), а також частіше спостерігався тяжкий перебіг захворювання за композитною кінцевою точкою (46,8 проти 25,0 %;  $p = 0,013$ ). Відзначалася тенденція до більш частого застосування вазопресорної підтримки у жінок (25,5 проти 11,5 %;  $p = 0,050$ ).

Інші ускладнення, включаючи кардіогенний шок і тривалість госпіталізації, статистично значущо не відрізнялися між групами ( $p > 0,05$ ). Госпітальна леталь-

**Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика хворих із діагнозом ГКС залежно від статі**

Показник	Чоловіки (n = 96)	Жінки (n = 47)	p
<b>Демографічні показники</b>			
Вік	61,00 (51,75–69,00)	73,00 (67,50–76,00)	< 0,001
Зріст, см	174,21 $\pm$ 6,45	161,91 $\pm$ 6,02	< 0,001
Вага, кг	84,00 (75,75–95,00)	73,00 (63,50–79,00)	< 0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,00 (25,60–30,12)	27,50 (25,60–29,20)	0,352
BSA, м <sup>2</sup>	2,04 $\pm$ 0,20	1,80 $\pm$ 0,15	< 0,001
<b>Кардіоваскулярні фактори ризику і коморбідні стани</b>			
АГ, n (%)	82 (85,4)	46 (97,9)	0,021
Куріння, n (%)	63 (65,6)	23 (48,9)	0,083
ЦД, n (%)	5 (5,2)	6 (12,8)	0,178
ХХН $\geq$ III ст., n (%)	15 (15,6)	17 (36,2)	0,010
ФП, n (%)	24 (25,0)	10 (21,3)	0,78
Анемія, n (%)	1 (1,0)	7 (14,9)	0,002
ІМ в анамнезі, n (%)	37 (38,5)	19 (40,4)	0,857
АКШ в анамнезі, n (%)	0 (0,0)	3 (6,4)	0,034
ГПМК в анамнезі, n (%)	9 (9,4)	3 (6,4)	0,751
Онкологія, n (%)	2 (2,1)	0 (0,0)	1,000
Епізоди загрудинного болю	4,00 (2,00–5,00)	3,00 (1,00–5,00)	0,026

**Примітки:** ІМТ — індекс маси тіла, розрахований як кг/м<sup>2</sup>, BSA — площа поверхні тіла, ЦД — цукровий діабет, ФП — фібриляція передсердь, анемія — визначали як зниження рівня гемоглобіну < 110 г/л на момент госпіталізації, ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу. Для кількісних змінних наведено Mean  $\pm$  SD або Median (Q1–Q3), для категоріальних — n (%).

**Таблиця 2. Розподіл клінічних форм ГКС залежно від статі, n (%)**

Показник	Чоловіки (n = 96)	Жінки (n = 47)	p
STEMI	61 (63,5)	29 (61,7)	0,855
NSTEMI	7 (7,3)	10 (21,3)	0,025
Нестабільна стенокардія	28 (29,2)	8 (17,0)	0,152

**Примітки:** STEMI — ІМ з підйомом сегмента ST, NSTEMI — ІМ без підйому сегмента ST. Для кількісних змінних наведено Mean  $\pm$  SD або Median (Q1–Q3), для категоріальних — n (%).

ність була вищою у жінок (17,0 проти 6,2 %), однак ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p = 0,068$ ) (табл. 3).

Аналіз відносних ризиків (рис. 2) підтвердив підвищення ризику розвитку набряку легень, розриву міокарда та важкого перебігу захворювання у жінок, при цьому найбільша величина ефекту спостерігалася для набряку легень. Для кардіогенного шоку, госпітальної летальності та потреби у вазопресорній підтримці статистично значущих відмінностей не виявлено, що підтверджується перетином довірчих інтервалів із лінією відсутності ефекту ( $RR = 1$ ). Загалом отримані результати свідчать про тенденцію до більш несприятливого перебігу гострого періоду захворювання у жінок.

При аналізі лабораторних показників встановлено, що у чоловіків спостерігалися вищі рівні гемоглобіну й еритроцитів ( $p < 0,001$ ), тоді як у жінок — вищі значення швидкості осідання еритроцитів ( $p = 0,0015$ ). Рівень за-

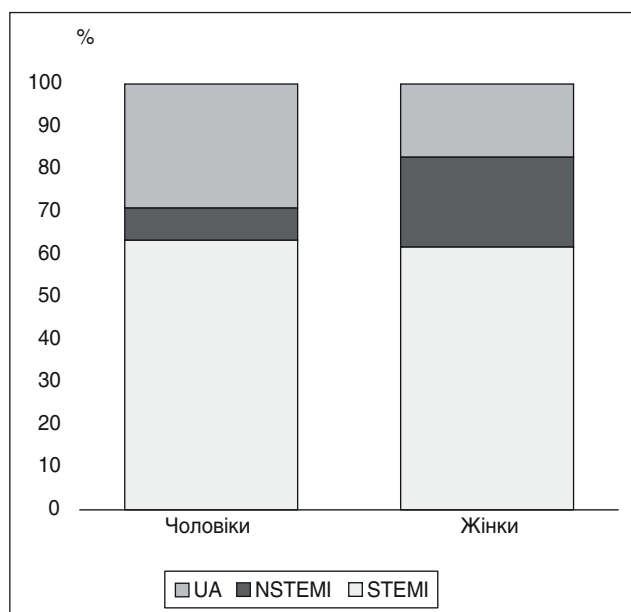


Рисунок 1. Відносний розподіл клінічних форм ГКС (STEMI, NSTEMI, UA — нестабільна стенокардія) серед чоловіків і жінок

гального білка, креатиніну, білірубину й активність АлАТ також статистично значуще відрізнялися між групами ( $p < 0,05$ ). Вищий рівень загального холестерину у жінок знаходився на межі вірогідної відмінності ( $p < 0,051$ ). Крім того, у жінок відзначалися нижчі значення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ( $p = 0,002$ ). Інші лабораторні показники, включаючи рівні глюкози, холестерину ЛПНШ та Lp(a), статистично значуще не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

За даними електрокардіографії у чоловіків і жінок частота підйому сегмента ST статистично значуще не відрізнялася (63,5 проти 61,7 %;  $p = 0,855$ ), тоді як у чоловіків вірогідно частіше реєструвався патологічний зубець Q (43,8 проти 19,1 %;  $p = 0,007$ ). Водночас у жінок статистично значуще переважали депресія сегмента ST (95,7 проти 20,8 %;  $p < 0,001$ ) та інверсія зубця T (74,5 проти 14,6 %;  $p < 0,001$ ) (табл. 5).

За результатами ехокардіографічного дослідження статистично значущих відмінностей у фракції викиду ЛШ й основних розмірах камер серця не виявлено ( $p > 0,05$ ). Водночас у жінок статистично значуще частіше спостерігалися ознаки розширення ЛШ ( $p < 0,01$ ), а також вищі індексовані показники розмірів ЛШ ( $p < 0,001$ ) (табл. 6).

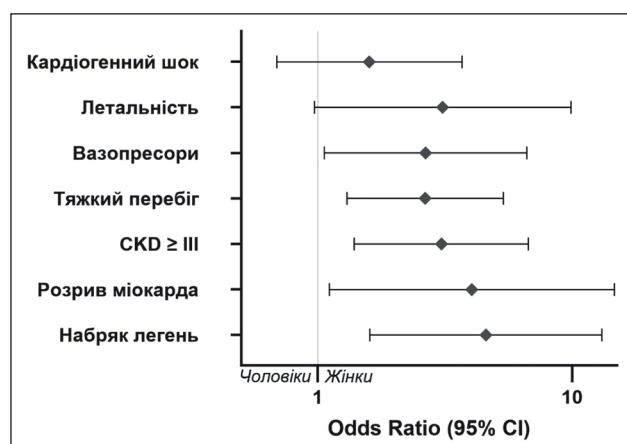


Рисунок 2. Гендерні відмінності у госпітальних ускладненнях у пацієнтів з гострим коронарним синдромом

Таблиця 3. Госпітальні ускладнення у пацієнтів із ГКС залежно від статі

Показник	Чоловіки (n = 96)	Жінки (n = 47)	p
Госпітальна летальність, n (%)	6 (6,2)	8 (17,0)	0,068
Кардіогенний шок, n (%)	17 (17,7)	12 (25,5)	0,383
Набряк легень, n (%)	6 (6,2)	11 (23,4)	<b>0,007</b>
Розрив міокарда, n (%)	4 (4,2)	7 (14,9)	<b>0,040</b>
Вазопресорна підтримка, n (%)	11 (11,5)	12 (25,5)	<b>0,050</b>
Тривалість вазопресорної підтримки, дні	2,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–1,00)	0,179
Тяжкий перебіг (комполит), n (%)	24 (25,0)	22 (46,8)	<b>0,013</b>
Тривалість госпіталізації, дні	7,00 (5,00–10,00)	8,00 (2,25–9,00)	0,612

Примітки: тяжкий перебіг (комполит) — наявність принаймні одного з ускладнень: кардіогенного шоку, набряку легень, потреби у вазопресорній підтримці або розриву міокарда. Для кількісних змінних наведено Mean  $\pm$  SD або Median (Q1–Q3), для категоріальних — n (%).

За даними коронарографії розподіл кількості уражених коронарних артерій між групами загалом відрізнявся ( $\chi^2 = 6,02$ ;  $p = 0,049$ ). Зокрема, багатосудинне ураження (3 і більше коронарних артерій або стовбур ЛКА) частіше реєструвалося у чоловіків (70,8 проти 51,1 %;  $p = 0,03$ ), тоді як ураження двох коронарних артерій — частіше у жінок (29,8 проти 16,7 %), однак ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p = 0,08$ ). Частота односудинного ураження також не відрізнялася між групами ( $p = 0,62$ ).

Частота проведення стентування між групами статистично не відрізнялася ( $p = 0,843$ ), як і частка пацієнтів без ураження коронарних артерій ( $p = 0,060$ ). Дані щодо проведення стентування наведені на рис. 3 і у табл. 8.

При аналізі медикаментозного лікування ГКС під час госпіталізації статистично значущих відмінностей між чоловіками та жінками не виявлено (табл. 9).

При оцінці віддалених клінічних наслідків протягом 1 року статистично значущих відмінностей у смертності, повторній госпіталізації та комбінованій кінцевій точці MACE між групами не виявлено (табл. 10).

Також не встановлено статистично значущих відмінностей у прихильності до терапії та застосуванні основних груп лікарських засобів протягом періоду спостереження (табл. 11).

## Обговорення

У проведеному дослідженні встановлено, що жінки з ГКС були статистично значуще старшими за чоловіків,

**Таблиця 4. Порівняльна характеристика лабораторних показників пацієнтів із ГКС при надходженні залежно від статі**

Показник	Чоловіки (n = 96)	Жінки (n = 47)	p
HGB, г/л	149,5 (142,0–157,0)	132,0 (124,0–140,0)	< 0,0001
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,84 (4,45–5,21)	4,40 (4,17–4,81)	0,0002
WBC, $\times 10^9/л$	9,21 (7,38–11,15)	9,90 (7,25–11,49)	0,592
ШОЕ, мм/год	15,5 (8,0–23,0)	23,0 (11,0–32,0)	0,0015
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	229 (191–257)	238 (201–283,5)	0,107
Білок загальний, г/л	74,0 (69,45–79,3)	70,2 (65,5–79,0)	< 0,0001
Креатинін, мкмоль/л	88,5 (73,95–103,7)	78,0 (61,4–103,0)	0,0387
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	83,5 (68–104)	72,0 (50–91)	0,002
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,65 (8,0–16,15)	9,50 (6,85–13,8)	0,0443
АлАТ, Од/л	33,3 (22,0–49,5)	21,4 (16,9–48,6)	0,0164
Глюкоза, ммоль/л	6,35 (5,30–8,60)	7,40 (5,30–10,0)	0,121
Холестерин загальний, ммоль/л	5,90 (4,79–6,85)	6,71 (5,27–7,53)	0,051
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,90 (2,89–4,78)	4,28 (2,74–5,31)	0,279
Lp(a), мг/дл	27,6 (20,4–61,7)	27,9 (18,5–66,5)	0,917

**Примітки:** HGB — гемоглобін; RBC — еритроцити; WBC — лейкоцити; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів; АлАТ — аланінамінотрансфераза; Lp(a) — ліпопротеїн (а). Дані наведені як медіана (Q1–Q3); p — статистична значущість відмінностей між групами чоловіків і жінок (тест Манна — Уїтні або t-тест залежно від характеру розподілу даних).

**Таблиця 5. Результати порівняння даних електрокардіографії у пацієнтів із діагнозом ГКС залежно від статі, n (%)**

Показник	Чоловіки (n = 96)	Жінки (n = 47)	p
Зубець Q	42 (43,8)	9 (19,1)	0,007
↑ST	61 (63,5)	29 (61,7)	0,855
↓ST	20 (20,8)	45 (95,7)	< 0,001
(–) T	14 (14,6)	35 (74,5)	< 0,001
QT↑	1 (1,0)	2 (4,3)	0,251
↑ST в aVR + ↓ST ≥ 6 відведень	10 (10,4)	1 (2,1)	0,102

**Примітки:** патологічний зубець Q, ↑ST — підйом сегмента ST, ↓ST — депресія сегмента ST, (–) T — негативний зубець T, QT↑ — подовження інтервалу QT. Для кількісних змінних наведено Mean ± SD або Median (Q1–Q3), для категоріальних — n (%).

що узгоджується з даними численних досліджень, які демонструють більш пізню маніфестацію ІХС у жінок, що пов'язано з кардіопротекторною дією естрогенів [5, 19]. Водночас старший вік розглядається як один із ключових факторів, що може впливати на тяжкість перебігу захворювання та частоту розвитку ускладнень, що необхідно враховувати при інтерпретації отриманих результатів [14].

Попри відсутність суттєвих відмінностей у більшості традиційних факторів ризику, у жінок частіше реєструвалася АГ та ХХН, а також відзначалися нижчі значення ШКФ. Подібні дані описані в літературі та можуть свідчити про більш несприятливий вихідний клінічний профіль у жінок, що потенційно впливає на перебіг ГКС [4, 14, 23].

Таблиця 6. Результати порівняння даних ехокардіографії у пацієнтів із діагнозом ГКС

Показник	Чоловіки (n = 96)	Жінки (n = 47)	p
КДР ЛШ, мм	54,00 (51,00–57,00)	51,00 (49,00–56,00)	0,128
КСР ЛШ, мм	35,00 (33,00–38,00)	35,00 (32,00–39,00)	0,912
КДО ЛШ, мл	132,88 ± 21,27	125,32 ± 24,97	0,079
КСО ЛШ, мл	53,6 ± 15,1	54,6 ± 17,0	0,73
Розширення КДР, n (%)	20 (20,8)	22 (46,8)	<b>0,003</b>
Розширення КСР, n (%)	11 (11,5)	22 (46,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Збільшення КДО, n (%)	12 (12,5)	36 (76,6)	<b>&lt; 0,001</b>
Збільшення КСО, n (%)	6 (6,3)	17 (36,2)	<b>&lt; 0,001</b>
КДОІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	65,80 ± 12,66	70,47 ± 16,21	0,087
КДРІ ЛШ, мм/м <sup>2</sup>	26,82 ± 3,23	29,83 ± 4,13	<b>&lt; 0,001</b>
КСРІ ЛШ, мм/м <sup>2</sup>	17,56 ± 2,43	20,00 ± 2,91	<b>&lt; 0,001</b>
КСОІ ЛШ, мм/м <sup>2</sup>	26,5 ± 7,6	30,6 ± 9,4	<b>0,012</b>
ТЗС ЛШ, мм	8,50 (8,00–9,00)	8,00 (8,00–9,00)	0,715
ТМШП, мм	9,00 (8,00–10,00)	10,00 (8,00–10,50)	0,587
ПШ, мм	37,48 ± 5,13	37,83 ± 5,79	0,725
ЛП, мм	37,52 ± 3,50	36,85 ± 3,52	0,287
ПП, мм	40,00 (38,00–42,00)	40,00 (37,00–42,00)	0,883
ФВ	44,10 ± 9,31	44,70 ± 8,64	0,706

Примітки: КДР ЛШ — кінцево-діастолічний розмір ЛШ, КСР ЛШ — кінцево-сistolічний розмір ЛШ, КДО ЛШ — кінцево-діастолічний об'єм ЛШ, КДОІ ЛШ — індексований кінцево-діастолічний об'єм ЛШ, КДРІ ЛШ — індексований кінцево-діастолічний розмір ЛШ, КСРІ ЛШ — індексований кінцево-сistolічний розмір ЛШ, ТЗС ЛШ — товщина задньої стінки ЛШ, ТМШП — товщина міжшлуночкової перегородки, ПШ — правий шлуночок, ЛП — ліве передсердя, ПП — праве передсердя, СТЛА — систолічний тиск у легеневій артерії, ФВ — фракція викиду ЛШ. Для кількісних змінних наведено Mean ± SD або Median (Q1–Q3), для категоріальних — n (%).

Таблиця 8. Результати порівняння даних коронарографії та проведення стентування у пацієнтів із діагнозом ГКС залежно від статі, n (%)

Показник	Чоловіки (n = 96)	Жінки (n = 47)	p
Стеноз стовбура ЛКА	21 (21,9)	12 (25,5)	0,782
SYNTAX Score I	10,25 (6,50–16,88)	11,00 (6,50–18,25)	0,821
Рекомендовано АКШ	11 (11,5)	3 (6,4)	0,550
Уражена 1 КА	10 (10,4)	7 (14,9)	0,62
Уражено 2 КА	16 (16,7)	14 (29,8)	0,08
Уражено 3+ КА чи стовбур ЛКА	68 (70,8)	24 (51,1)	<b>0,03</b>
Пацієнти без уражень	2 (2,1)	2 (4,3)	0,060
Пацієнти без стентування	25 (26,0)	13 (27,7)	0,843

Примітки: ЛКА — ліва коронарна артерія, ГТК — гілка тупого краю, SYNTAX Score — шкала ангіографічної оцінки складності та поширеності ураження коронарних артерій. Для кількісних змінних наведено Mean ± SD або Median (Q1–Q3), для категоріальних — n (%).

При аналізі клінічних форм встановлено, що NSTEMI статистично значуще частіше зустрічався у жінок, тоді як частота STEMI між групами не відрізнялася. Подібні результати описані у низці досліджень і

пояснюються відмінностями патофізіологічних механізмів ішемії, зокрема більшою роллю мікросудинної дисфункції, ерозії атеросклеротичних бляшок і менш вираженої оклюзії коронарних артерій у жінок [6, 7, 16, 22].

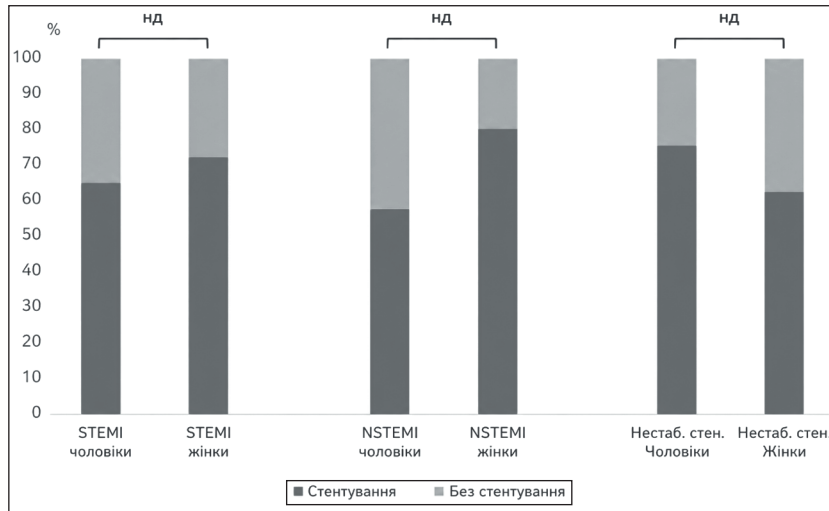


Рисунок 3. Проведення стентування у пацієнтів із діагнозом ГКС залежно від статі

Важливим є те, що незалежно від клінічної форми захворювання у жінок частіше спостерігалися окремі госпітальні ускладнення, зокрема набряк легень і розрив міокарда, а також тяжкий перебіг за композитною кінцевою точкою. Схожі результати отримані і в інших дослідженнях, де показано, що жінки мають більш несприятливий перебіг ГКС, незважаючи на подібні показники систолічної функції ЛШ [4, 14, 17, 21]. Ймовірно, це пов'язано з поєднанням таких факторів, як старший вік, більша частота супутньої патології, а також особливості ремоделювання міокарда.

Електрокардіографічні відмінності між групами були вираженими: у жінок

Таблиця 9. Результати порівняння призначеного лікування у пацієнтів із діагнозом ГКС, n (%)

Показник	Чоловіки (n = 96)	Жінки (n = 47)	p
Аторвастатин	4 (4,2)	1 (2,1)	1,000
Розувастатин	90 (95,7)	46 (97,9)	0,665
БРА	21 (22,3)	7 (14,9)	0,412
іАПФ	50 (53,2)	32 (68,1)	0,131
β-блокатори	84 (89,4)	39 (83,0)	0,422
АСК	75 (79,8)	42 (89,4)	0,235
Клопідогрель	29 (30,9)	16 (34,0)	0,848
Тикагрелор	46 (48,9)	28 (59,6)	0,311
Прасугрель	12 (12,8)	1 (2,1)	0,060
НОАК	24 (25,0)	10 (21,3)	0,78
АРМ	42 (44,7)	21 (45,7)	1,000
іНЗКТГ2	42 (44,7)	16 (34,0)	0,304

Примітки: БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II, іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β-блокатори — бета-адреноблокатори, АСК — ацетилсаліцилова кислота, АРМ — антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, іНЗКТГ2 — інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2. Для кількісних змінних наведено Mean ± SD або Median (Q1–Q3), для категоріальних — n (%).

Таблиця 10. Гендерні відмінності віддалених клінічних наслідків у пацієнтів із ГКС (1-річне спостереження), n (%)

Показник	Чоловіки (n = 96)	Жінки (n = 47)	p
Смертність протягом року	1 (1,0)	2 (4,3)	0,251
Повторна госпіталізація протягом року	16 (16,7)	9 (19,1)	0,815
МАСЕ протягом року	15 (15,6)	8 (17,0)	0,813

Примітки: МАСЕ (major adverse cardiovascular events) — комбінована кінцева точка, що включала смерть, повторний ІМ та інсульт. Дані наведено у вигляді n (%). Статистичний аналіз проводився з використанням точного критерію Фішера.

Таблиця 11. Порівняння прихильності до терапії та застосування основних груп лікарських засобів протягом року у пацієнтів із ГКС залежно від статі

Показник	Чоловіки (n = 96)	Жінки (n = 47)	p
Прийом терапії в повному обсязі, n (%)	32 (33,3)	13 (27,7)	1,000
Тривалість прийому терапії до відміни, міс.	3,00 (3,00–5,00)	5,00 (3,00–6,00)	0,183
ПАТТ, n (%)	73 (76,0)	33 (70,2)	0,550
Статини, n (%)	45 (46,9)	17 (36,2)	0,555
Статини у цільових дозах, n (%)	33 (34,4)	9 (19,1)	0,149
Антигіпертензивна терапія, n (%)	52 (54,2)	23 (48,9)	1,000

**Примітки:** ДАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія (комбінація ацетилсаліцилової кислоти й інгібітора P2Y<sub>12</sub>-рецепторів), статини у цільових дозах — застосування високої інтенсивності статинової терапії відповідно до сучасних клінічних рекомендацій (аторвастатин  $\geq$  40 мг/добу або розувастатин  $\geq$  20 мг/добу). Аналіз тривалості прийому терапії проводився серед пацієнтів, які припинили лікування. Для кількісних змінних наведено n (%) або Median (Q1–Q3). Для порівняння категоріальних змінних використано точний критерій Фішера, для кількісних — критерій Манна — Уїтні.

частіше спостерігалися депресія сегмента ST та інверсія зубця T. Подібні дані підтверджують результати попередніх досліджень, які демонструють більш атипичну клінічну й електрокардіографічну презентацію ГКС у жінок, що може ускладнювати своєчасну діагностику та призводити до затримки лікування [3, 9, 15].

За даними ехокардіографії не виявлено статистично значущих відмінностей у фракції викиду ЛШ, однак у жінок частіше відзначалися ознаки дилатації та вищі індексовані показники розмірів ЛШ. Це може свідчити про особливості ремоделювання міокарда та відмінності у геометрії серця, що потенційно впливають на розвиток серцевої недостатності [6, 12].

Коронарографічні дані продемонстрували загалом зіставний ступінь ураження коронарного русла між чоловіками та жінками, що підтверджується подібними значеннями SYNTAX Score та частотою проведення ревааскуляризації. Водночас у літературі зазначається, що навіть при подібному анатомічному ураженні клінічний перебіг у жінок може бути більш тяжким за рахунок функціональних порушень мікроциркуляції [6, 13].

Незважаючи на те, що у сучасних рекомендаціях відсутні принципи відмінності у підходах до лікування ГКС залежно від статі [1, 2], у літературі описані певні гендерні особливості ведення пацієнтів у реальній клінічній практиці. Зокрема, жінки можуть отримувати менш інвазивне лікування або з певною затримкою, що пов'язано з атипичною клінічною презентацією, старшим віком і більшою частотою коморбідних станів [8, 11, 20].

У нашому дослідженні не виявлено статистично значущих відмінностей у медикаментозному лікуванні та частоті проведення інвазивних втручань між чоловіками та жінками, що дозволяє припустити, що виявлені відмінності у перебігу захворювання не пов'язані з різницею у лікувальній тактиці.

Незважаючи на більш тяжкий перебіг у гострому періоді, у віддаленому періоді не виявлено статистично значущих відмінностей у смертності, повторній госпіталізації та комбінованій кінцевій точці MACE. Подібні результати можуть свідчити про вирівнювання прогно-

зу між чоловіками та жінками за умови своєчасного й адекватного лікування. Отримані дані узгоджуються з результатами реєстру FORCE-ACS [10], у якому також не виявлено суттєвих відмінностей у віддалених клінічних наслідках між чоловіками та жінками за умови сучасного ведення пацієнтів.

Водночас отримані результати свідчать, що більш несприятливий клінічний профіль у жінок формується вже на етапі госпіталізації. Незважаючи на це, подальше ведення пацієнтів у стаціонарі було зіставним між групами, що підтверджується відсутністю відмінностей у медикаментозному лікуванні та частоті інвазивних втручань. Крім того, після виписки не виявлено гендерних відмінностей у прихильності до терапії, яка в обох групах залишалася відносно низькою. Ймовірно, саме однакові підходи до лікування у стаціонарі та після виписки можуть пояснювати відсутність відмінностей у віддалених клінічних наслідках, незважаючи на більш тяжкий стан жінок при надходженні. Це підкреслює потенційну важливість поліпшення догоспітального етапу, зокрема ранньої діагностики та своєчасного направлення жінок на спеціалізовану допомогу.

## Висновки

1. Серед пацієнтів із ГКС, які проходили інвазивне обстеження і лікування відповідно до сучасних рекомендацій, існують суттєві відмінності вихідного клінічного профілю залежно від статі: жінки вірогідно старші за чоловіків і відрізняються більшою частотою АГ, тяжкого ураження нирок і АКШ в анамнезі, а також вірогідно частіше переносять ГКС у формі NSTEMI.

2. Госпітальний перебіг ГКС у жінок відрізняється більшою частотою розвитку ускладнень (набряк легень, розрив міокарда, комбінація ускладнень) і потребою в інтенсивній терапії (застосування вазопресорів).

3. ЕКГ-діагностика ГКС у жінок ускладнена за рахунок менш специфічних ознак порівняно з чоловіками (депресія ST, інверсія T); дані ЕхоКГ відображають особливості ремоделювання серця, асоційовані з розвитком серцевої недостатності.

4. Не виявлено суттєвих відмінностей між чоловіками та жінками у віддалених клінічних наслідках за умови сучасного ведення пацієнтів.

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

**Фінансування.** Дослідження виконано в рамках наукової роботи установи без додаткового зовнішнього фінансування.

**Внесок авторів.** Целуйко В.Й. — концепція та дизайн дослідження, наукове керівництво, редагування тексту; Міщук Н.Є. — участь у підготовці рукопису, аналізі даних та редагуванні тексту; Куряча Д.Ю. — збір матеріалу, аналіз даних, статистична обробка, написання тексту.

## Список літератури

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beekie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization. *Circulation*. 2022;145(3):e18–e114. doi: 10.1161/CIR.0000000000001038.
- van Oosterhout REM, de Boer AR, Maas AHEM, Rutten FH, Bots ML, Peters SAE. Sex differences in symptom presentation in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014733. doi: 10.1161/JAHA.119.014733.
- Hao Y, Liu J, Liu J, Yang N, Smith SC Jr, Huo Y, et al. Sex differences in in-hospital management and outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2019;139(15):1776–1785. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037655.
- Pagidipati NJ, Peterson ED. Acute coronary syndromes in women and men. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(8):471–480. doi: 10.1038/nrcardio.2016.89.
- Manfrini O, Tousoulis D, Antoniadis C, Badimon L, Bugiardini R, Chieffo A, et al. Sex and gender differences in coronary pathophysiology and ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2026;ehaf1059. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1059.
- Pratesi A. Sex and gender differences in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2024;21:200276. doi: 10.1016/j.ijcrp.2024.200276.
- Ten Haaf ME, Vax M, Ten Berg JM, Brouwer J, Van't Hof AW, van der Schaaf RJ, et al. Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2019;27(5):263–271. doi: 10.1007/s12471-019-1271-0.
- Araújo C, Laszczyńska O, Viana M, Melão F, Henriques A, Borges A, et al. Sex differences in presenting symptoms of acute coronary syndrome: the EPIHeart cohort study. *BMJ Open*. 2018;8:e018798. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018798.
- Sivanesan S, Gąsecka A, van der Sangen NMR, et al. Sex differences in clinical presentation, management and outcomes in patients with acute coronary syndrome: insights from the FORCE-ACS registry. *IJC Heart Vasc*. 2026;62:101849. doi: 10.1016/j.ijcha.2025.101849.
- Mousavi RA, Lamm G, Will M, Schwarz K, Mascherbauer J. Sex differences in the management and outcome of acute coronary syndrome — still an issue of equal treatment? *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(23–24):663–666. doi: 10.1007/s00508-023-02302-4.
- Sambola A, Garcia del Blanco B, Kunadian V, Vogel B, Chieffo A, Vidal M, et al. Sex-based differences in percutaneous coronary intervention outcomes in patients with ischaemic heart disease. *Eur Cardiol Rev*. 2023;18:e06. doi: 10.15420/ocr.2022.24.
- Sari C, Heesch CM, Kovacs AJ, Andreka P. Sex-related differences in care and prognosis in acute coronary syndrome. *Prev Med Rep*. 2025;55:103131. doi: 10.1016/j.pmedr.2025.103131.
- Neumann JT, Goßling A, Sörensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Sex-specific outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Clin Med*. 2020;9(7):2124. doi: 10.3390/jcm9072124.
- Marzà-Florensa A, Kiss P, Youssef DM, Jalali-Farahani S, Lanas F, di Cesare M, et al. Sex differences in acute coronary syndromes: a scoping review across the care continuum. *Global Heart*. 2025;20(1):26. doi: 10.5334/gh.1410.
- Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Avgil Tsadok M, et al. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med*. 2013;173(20):1863–1871. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10149.
- Al-Assadi MY, Aljaber NN, Al-Habeet A, Al Nono O, Al-Motarrab A. Sex-related differences in acute coronary syndrome: insights from an observational study in a Yemeni cohort. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1481917. doi: 10.3389/fcvm.2025.1481917.
- Cader FA, Banerjee S, Gulati M. Sex differences in acute coronary syndromes: a global perspective. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(8):239. doi: 10.3390/jcdd9080239.
- Guo C, Lin N, Cao A, Han C, Jin Q, Liu Y, et al. Gender differences in the predictive value of serum uric acid for major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025;25:784. doi: 10.1186/s12872-025-05262-x.
- van Egeraat JWA, van Oortmerssen JAE, Roeters van Lennep JE, Kavousi M, Willemsen RTA, Bonten TN, et al. Sex differences in care for acute coronary syndrome in patients under 60 years. *Public Health*. 2026;251:106094. doi: 10.1016/j.puhe.2025.106094.
- Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Іркін О.І., Білий Д.О., Стенура А.О., Кушнір С.П. та ін. Гострий інфаркт міокарда в осіб молодого віку: особливості перебігу та профілактики ускладнень. *Український кардіологічний журнал*. 2019;26(4):32–43. doi: 10.31928/1608-635X-2019.4.3243.
- Швед М.І., Ганич Т.М. Клінічний перебіг гострого коронарного синдрому без елевації ST у чоловіків та жінок. *Український кардіологічний журнал*. 2018;6:59–64. doi: 10.31928/1608-635X-2018.6.5964.
- Пархоменко О.М., Тихонова С.А., Коваль О.А., Колесник М.Ю. Характеристика пацієнтів з ІХС в Україні: дослідження GO-OD. *Український кардіологічний журнал*. 2024;31(2):7–20. doi: 10.31928/2664-4479-2024.2.720.
- Kunutsor SK, Kaur K, Shah AH. Sex differences in acute coronary syndrome outcomes and prognosis: a decade of progress and persistent disparities (2014–2025). *Curr Opin Physiol*. 2025;46:100868. doi: 10.1016/j.cophys.2025.100868.
- Shi H, Xia Y, Cheng Y, Liang P, Cheng M, Zhang B, et al. Global burden of ischemic heart disease from 2022 to 2050: projections of incidence, prevalence, deaths, and disability-adjusted life years. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2025;11:355–366.
- Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart disease and stroke statistics — 2022

update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639.

27. Siddiqui A, Gill R, Ringor M, Dugal JK, Malhi A, et al. Gender disparities in coronary artery disease: a review of factors influencing clinical outcomes. *Neth Heart J*. 2025;33:377-384. doi: 10.1007/s12471-025-01996-7.

28. van der Sangen NMR, Azzahhafi J, Chan Pin Yin D, et al. External validation of the GRACE risk score and the risk-treatment paradox in patients with acute coronary syndrome. *Open Heart*. 2022;9(1).

Отримано/Received 03.03.2026

Рецензовано/Revised 12.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2026

#### Information about authors

Vira Tseluyko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: viratseluyko@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0003-4105-1915>

Daria Kuriacha, postgraduate student, Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky", Poltava Regional Council, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0001-4187-1983>; e-mail: kuriacha.daria@gmail.com; phone: +38 (067) 177 01 64.

Natalia Mishchuk, MD, Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9564-1403>; e-mail: n.mishchuk@karazin.ua; phone: +38 (057) 725-11-12.

**Conflicts of interests.** The authors declare no conflict of interest and no financial interest that could be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The study was conducted as part of institutional research without external funding.

**Authors' contribution.** V.Y. Tseluyko — concept and design of the study, supervision, manuscript editing; D.Yu. Kuriacha — data collection, data analysis, statistical analysis, manuscript writing; N.Ye. Mishchuk — participation in data analysis and manuscript preparation, manuscript editing.

V.Y. Tseluyko<sup>1</sup>, D.Yu. Kuriacha<sup>2</sup>, N.Ye. Mishchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky of the Poltava Regional Council", Poltava, Ukraine

### Gender differences in clinical course, diagnostic parameters, and long-term outcomes in patients with acute coronary syndrome

**Abstract. Background.** Acute coronary syndrome (ACS) remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Sex-related differences in clinical presentation, diagnosis, and outcomes have been widely reported; however, their relevance in the era of contemporary invasive strategies requires further investigation. Objective: to assess gender differences in clinical course, diagnostic parameters, and long-term outcomes in patients with ACS. **Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records was performed including 143 patients with ACS (96 men and 47 women) treated at a tertiary care center between 2023 and 2025. All patients underwent clinical, laboratory, and instrumental evaluation, including electrocardiography, echocardiography, and coronary angiography. In-hospital course and 1-year outcomes were assessed. A composite endpoint of severe in-hospital course included cardiogenic shock, pulmonary edema, need for vasopressor support, or myocardial rupture. Long-term outcomes were evaluated by major adverse cardiovascular events (MACE). **Results.** Women were significantly older than men ( $p < 0.001$ ) and more frequently had hypertension ( $p = 0.021$ ) and chronic kidney disease ( $p = 0.010$ ). NSTEMI was more common in women (21.3 vs 7.3 %;  $p = 0.025$ ). Women experienced a higher rate of

in-hospital complications, including pulmonary edema (23.4 vs 6.2 %;  $p = 0.007$ ), myocardial rupture (14.9 vs 4.2 %;  $p = 0.040$ ), and composite severe course (46.8 vs 25.0 %;  $p = 0.013$ ). A trend toward more frequent vasopressor use was observed ( $p = 0.050$ ). Electrocardiographic findings differed significantly, with ST-segment depression and T-wave inversion more prevalent in women ( $p < 0.001$ ), whereas pathological Q-waves were more common in men ( $p = 0.007$ ). Echocardiography revealed more frequent left ventricular dilation and higher indexed parameters in women ( $p < 0.001$ ). Despite this, no differences were found in treatment strategies or invasive procedures between groups ( $p > 0.05$ ). At 1-year follow-up, there were no significant differences in mortality, rehospitalization, and the composite MACE endpoint ( $p > 0.05$ ). **Conclusions.** Women with ACS present with a more adverse clinical profile and experience a more severe in-hospital course. However, when managed according to contemporary standards, long-term outcomes are comparable between men and women, highlighting the importance of early diagnosis and optimization of prehospital care in female patients.

**Keywords:** acute coronary syndrome; gender differences; in-hospital complications; long-term outcomes

УДК 616-001.186.-02-092

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.4.2026.2027>Олійник Г.А.<sup>1,2</sup>, Кравцов О.В.<sup>1,3</sup>, Грязін О.Є.<sup>1,3</sup>, Олійник І.А.<sup>4</sup>, Кочин О.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна<sup>3</sup>КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» ХМР, м. Харків, Україна<sup>4</sup>ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків, Україна

## Холодова хвороба — сучасна концепція формування та перебігу

**Резюме. Актуальність.** Механізми формування метаболічного синдрому при дії низьких температур, патогенез некрозоутворення, клітинні й молекулярні механізми запалення при поширеній локальній та тяжкій загальній холодовій травмі потребують подальшого дослідження. **Мета:** визначити клініко-експериментальні паралелі загальної та локальної холодової травми та з'ясувати патогенез і механізми формування холодової хвороби з урахуванням синдромів системної протизапальної відповіді. **Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження проведені на білих щурах лінії Wistar шестимісячного віку вагою 250–270 г, а також на кролях породи шиншила віком 4 місяці, вагою 2000–2100 г, з урахуванням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей». Усього використано 80 щурів і 20 кролів. Експерименти проведені з використанням внутрішньом'язового наркозу кетаміном. До клінічних спостережень входили спостереження за 712 хворими із загальною та локальною холодовою травмою віком від 21 до 77 років. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб віком від 20 до 65 років. **Результати.** Патогістологічне й гістохімічне дослідження у тварин та результати танатологічних досліджень (56 померлих) виявили ознаки вражаючої дії холоду на стан внутрішніх органів при загальній холодовій травмі й поширених локальних ураженнях, що призвели до формування поліорганної недостатності (ПОН) і смерті. Виявлені значні порушення мікроциркуляції і киснево-транспортної функції еритроцитів із порушенням утилізації кисню, що в подальшому призвело до порушення функції внутрішніх органів і розвитку ПОН. Причини летальності у померлих із холодовою травмою свідчать про недостатню оцінку вражаючої дії холоду на ранніх етапах перебігу ушкодження при використанні традиційної технології лікування холодового ушкодження. **Висновки.** Отримані результати свідчать про те, що процес розвитку метаболічного синдрому системної запальної відповіді при тяжкому загальному переохолодженні організму, поєднаний з травмою та поширеним місцевим ушкодженням низькими температурами з патологічними змінами органів та систем, потрібно розглядати як прояви холодової хвороби, в динаміці патогенезу і клінічного перебігу якої існують стадії шоку, токсемії, септикотоксемії, септичних ускладнень у вигляді синдрому поліорганної дисфункції, синдрому поліорганної недостатності, сепсису.

**Ключові слова:** загальна холодова травма; поширене місцеве холодове ушкодження; холодова хвороба

### Вступ

У клінічній термпатології проблема руйнівної дії низьких температур на окремі сегменти тіла або організм людини в цілому привертає особливу увагу фахівців останніми роками [1–3]. Більше того, проблема набула міждисциплінарного поширення, особливо на тлі лікування невідкладних станів у постраждалих від

загальної та локальної дії холоду, яке здійснюється за участю фахівців різного профілю [4].

Інтерес до проблеми холодових ушкоджень обумовлений декількома чинниками: зростанням кількості постраждалих останнім часом, що може бути пов'язано з глобальними змінами клімату на планеті, великою кількістю незадовільних результатів лікування, високою

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Олійник Григорій Анатолійович, доктор медичних наук, професор, кафедра хірургії № 5, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: griol54@meta.ua

For correspondence: Grigory A. Oleynik, MD, Professor, department of surgery 5, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: griol54@meta.ua

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

летальністю та інвалідизацією хворих, значним розбігом методологічних підходів в організації допомоги постраждалим у різних закладах країни та світу як на догоспітальному, так і на госпітальному етапах [3, 7, 8].

Соціальна значимість холодкових ушкоджень як у мирний час, так і при екстремальних умовах (стихійні лиха, воєнні дії тощо) зумовлена тим, що найбільшу кількість постраждалих становлять люди працездатного віку [2, 8].

Більшість дослідників та лікарів розглядають холодкові ушкодження як окремі нозологічні форми як при загальному ураженні низькими температурами (замерзання, переохолодження), так і при локальних холодкових ушкодженнях (відмороженнях) [3, 6].

Водночас накопичений досвід свідчить про те, що дія низьких температур на організм людини, будь то загальне переохолодження чи поширені локальні відмороження тих чи інших сегментів кінцівок, формує своєрідний метаболічний процес, який призводить до ураження всіх органів і систем.

Процес, при якому тяжке загальне переохолодження організму та поширені місцеві ураження низькими температурами призводять до розвитку метаболічного синдрому з патологічними змінами органів та систем, вважаємо доцільним розглядати як прояв холодової хвороби — від моменту отримання ушкодження до його кінцевого наслідку [9].

Доцільність розвитку цієї концепції підтверджується тим, що порушення життєдіяльності організму, які виникають миттєво після травми, мають затяжний характер, а процеси, що виникають у пізні періоди, тісно пов'язані з початковими годинами та днями хвороби.

Нормальна терморегуляція у людини визначається динамічним балансом між продукцією тепла та контролем тепловтрат і забезпечує постійну внутрішню температуру тіла.

Кріоураження викликає в людини стрес-реакцію, яка є закономірною при дії на організм екстремальних чинників зовнішнього середовища [10]. Важливим чинником одержання холодкового ушкодження в умовах бойових дій у весняно-зимовий та осінній періоди є кліматичні умови (низька температура, підвищена вологість повітря, вітер), вимушена нерухомість в окопах, бліндажах і при виконанні розвідувальних операцій [11].

Спочатку, незважаючи на низьку температуру довкілля, температура тіла не знижується, а підтримується на нормальному рівні завдяки включенню компенсаторних реакцій, які зумовлюють перебудову терморегуляції. Цей період охолодження називають стадією компенсації. Із великої різноманітності терморегуляторних пристосовань насамперед включаються механізми фізичної терморегуляції, які направлені на обмеження тепловіддачі. Тепло віддається в довкілля шляхом випромінювання, конвекції, проведення і випаровування. В умовах холоду тепловіддача обмежується за рахунок спазму судин шкіри і зменшення потовиділення [12–14].

При подальшій дії більш інтенсивного холоду включається клінічна й біохімічна відповідь на стрес, яка обумовлена змінами з боку гіпоталамуса, ретикулярної

формації лімбічної системи, неокортекса, гіпофіза, наднирників тощо і спрямована на підвищення теплопродукції. З'являється м'язове тремтіння, підсилюється обмін речовин, збільшується розпад глікогену в печінці та м'язах, підвищується вміст глюкози в крові. Потреба в кисні підвищується, інтенсивно функціонують системи, які забезпечують доставку кисню до тканин. Обмін речовин не тільки підвищується, але й перебудовується. Додатковий вихід енергії у вигляді тепла забезпечується за рахунок як підсилення окиснювальних процесів, так і відокремлення окиснення і пов'язаного з ним фосфорилування. Цей механізм сприяє екстремому зігріванню, однак він пов'язаний зі зменшенням кількості макроергів, необхідних для здійснення функцій. Відокремлення окиснювання і фосфорилування може забезпечити тривалу адаптацію до холоду, тим більш, активну діяльність в умовах холоду [8, 9, 12].

Складна перебудова в організмі, яка забезпечує постійну температуру тіла в умовах холоду, проходить за участю нейрогуморальних регуляторних механізмів [10]. Терморцептори шкіри сприймають холодове подразнення і чутливими шляхами посилюють імпульси в гіпоталамус, де розташований центр терморегуляції, й у вищі відділи центральної нервової системи. Звідти у зворотному напрямку надходять сигнали до різних органів і систем, які беруть участь у підтримці температури тіла. Рухливими нервами імпульси надходять до м'язів, у яких розвивається терморегуляторний тонус і тремтіння. Симпатичними нервами збудження досягає мозкової речовини наднирників, де посилюється секреція адреналіну. Адреналін сприяє звуженню периферичних судин і стимулює розпад глікогену в печінці та м'язах [19].

Важливим чинником є включення в терморегуляцію гіпофіза, а через його тропні гормони — щитовидної залози і кори наднирників. Гормон щитовидної залози підвищує обмін речовин, збільшує теплопродукцію, активує біогенез мітохондрій. Глюкокортикоїди стимулюють утворення вуглеводів з білка [8, 17, 18].

Таким чином, кріоушкодження як гостра патологія зачіпає у своєму патогенезі практично весь організм, усі ланки регуляції від клітини до загальних керівних систем [5, 6]. Безумовно, ступінь відповіді організму на стресорну ситуацію або агресію залежить від тяжкості агресії і стану адаптивних здатностей організму. При досконалості адаптивних процесів («запас стійкості») зберігається адекватна авторегуляція, і організм сам справляється з незначними поломами [10].

В умовах тривалого або інтенсивного холодкового ушкодження можливе перенапруження і виснаження механізмів терморегуляції, після чого температура тіла знижується і настає друга стадія охолодження — стадія декомпенсації, або, власне, гіпотермія. У цих випадках зрив авторегуляції на фоні виснаження адаптивних можливостей організму практично неминучий. Настає так звана катаболічна фаза, або фаза полому за Г. Сельє [10].

Стан, коли пристосувальний період холодкового стресу (фаза компенсації) при тяжкій загальній холодковій травмі (замерзанні) і поширеному локальному ушкодженні (відмороженні) переходить у руйнівний

(фазу декомпенсації), можна характеризувати як період формування холодової хвороби, тобто її перший період — холодовий шок, що відповідає положенням С.В. Cairns [10, 12].

Механізми формування метаболічного синдрому при дії низьких температур, патогенез некрозоутворення, клітинні й молекулярні механізми запалення при поширеній локальній та тяжкій загальній холододійній травмі, принципи консервативної терапії та хірургічні аспекти лікування холододійних ушкоджень потребують подальшого дослідження, тому обґрунтування та впровадження концепції «холодова хвороба» дає змогу розглядати її клінічні прояви у кожного постраждалого як систему взаємно пов'язаних процесів, що виникають послідовно, складаючи суть клінічних загальних локальних синдромів. Це також дає змогу поєднати взаємовідношення загальних та місцевих змін, що виникають в організмі після гострого періоду впливу низьких температур, та уникнути ізольованого розглядання патологічних процесів при холододійних ушкодженнях, обґрунтувати та втілити патогенетичні алгоритми їх лікування [4, 7, 14].

## Матеріали та методи

Матеріали щодо дослідження впливу руйнівної дії холоду на організм включають дані власних експериментальних і клінічних досліджень, що виконані на базі віварію ХНМУ, клініки опікового відділення КНП «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» ХМР, обласного відділу судово-медичної експертизи № 2, відділу морфології ДУ «Інститут патології хребта і суглобів НАМН України», лабораторії імунології ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», лабораторії голографії Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.

Експериментальні дослідження проведені на білих щурах лінії Wistar шестимісячного віку вагою 250–270 г, а також на кролях породи шиншила віком 4 місяці, вагою 2000–2100 г, з урахуванням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» [20].

Усього використано 80 щурів і 20 кролів. Експерименти проведені з використанням внутрішньом'язового наркозу кетаміном.

Для отримання локальної холодової травми (відморожень) у тварин за тривалі терміни використовували морозильну камеру з температурою від  $-15$  до  $-20$  °С, над якою фіксували щурів через окремі отвори з експозицією 1,5–2 години. Для отримання швидкого відмороження здійснювали обробку кінцівок парами рідкого азоту з температурою від  $-120$  до  $-140$  °С. Для моделювання загальної холодової травми тварин розміщували в морозильній камері при температурі  $-15$ – $20$  °С на період від 30 хвилин до 2 годин з фіксацією в камері Когана. Оцінювали загальний стан тварин, фіксуючи увагу на стані волосяного покриву, поведінці, апетиті, кольорі шкіри кінцівок, рухливості в суглобах, частоті дихання та серцевих скорочень, діурезі. Комплексні методи обстеження включали: вимірювання температури в прямій

кишці на глибині до 3 см, у зовнішньому слуховому проході, на верхніх і нижніх кінцівках у різні терміни холодового ушкодження; вивчення морфофункціонального стану еритроцитів у мазках крові; вимірювання підшкірного тиску з використанням спеціально розробленого пристрою; проведення модифікованого прийому Більрота.

Рентгенографію здійснювали пересувним рентген-апаратом «Арман». Оцінку стану кісткової тканини уражених фрагментів кінцівок проводили з використанням комп'ютерної програми XR-4, розробленої Харківським державним університетом радіоелектроніки і Харківською медичною академією післядипломної освіти.

Здійснювали патогістологічне і патогістохімічне дослідження стану внутрішніх органів тварин, загинувших у різні терміни холодового ушкодження.

Клінічні спостереження включали в себе спостереження за 712 хворими із загальною та локальною холодовою травмою віком від 21 до 77 років. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб віком від 20 до 65 років. Із загальною холодовою травмою (замерзанням) було 466 (65,4 %) осіб, серед яких 393 чоловіки (84,3 %) та 73 жінки (15,7 %). З локальною холодовою травмою (відмороженнями) було всього 246 (35,0 %) осіб, серед них 216 чоловіків (87,7 %) і 30 жінок (12,2 %).

Для з'ясування характеру та визначення морфологічних ознак смерті при загальній та поширеній локальній холодовій травмі проведено вивчення даних стану внутрішніх органів у померлих. Усього досліджено результати розтину 56 загинувших із загальною та локальною холодовою травмою. З метою визначення чинників формування метаболічного синдрому при загальній та поширеній локальній холодовій травмі (холодовій хворобі) досліджено морфофункціональний стан еритроцитів, біохімічні та імунологічні показники крові, проведено рентгенологічне та УЗ-дослідження малих трубчастих кісток.

Для знаходження зв'язку між різними показниками проводили статистичну обробку отриманих результатів з використанням пакета аналізу даних Microsoft Excel і програми Biostat [21].

Порівняння показників хворих між терапевтичними групами проводили за параметричним критерієм Стьюдента — Фішера.

## Результати

Аналіз даних літератури й накопичений досвід свідчать про те, що порушення життєдіяльності організму, які виникають після холодового ураження, як загального, так і поширеного локального, мають подібний, затяжний характер, а процеси, що виникають у пізні періоди перебігу захворювання, тісно пов'язані з початковими годинами і днями хвороби. Ця концепція дає змогу запобігти ізольованому розгляданню патологічних процесів, які були спричинені одним етіологічним чинником, дією холоду як при загальному, так і при поширеному локальному ураженні.

Слід зазначити, що холодова травма має свої характерні особливості. На відміну від опікової, травматичної, при яких момент одержання ушкодження триває декілька секунд (опік полум'ям, окропом, паром під

тиском, переломи, суміжна травма), дія холоду у кожного потерпілого триває більш тривалий час. Виявлено, що зрошення парами рідкого азоту з температурою  $-120$ – $-140$  °С кінцівок експериментальних тварин до зниження підшкірної температури до  $-10$  °С призводить до формування відморожень IV ступеня. Залучення до патологічного процесу чотирьох кінцівок призводить до порушень кровообігу і мікроциркуляції в ділянках ушкодження і сприяє формуванню патологічних форм еритроцитів як у гострому періоді захворювання (дореактивний і ранній реактивний періоди), так і у віддалені терміни (реактивний період) (рис. 1А, Б, рис. 2).

Наявність патологічних форм еритроцитів спостерігалася навіть у віддалені терміни після холодової травми (рис. 2).

Трансформація еритроцитів у патологічні форми свідчить про цілий комплекс залежних змін як у структурі самої мембрани клітини, так і на її поверхні, наслідком чого є порушення рухливості еритроцитів у судинному руслі, на фоні порушеної мікроциркуляції. На цьому етапі перебігу холодового ушкодження еритроцит є «первинним» тромбом і сприяє утворенню ділянки гіпоксії м'яких тканин. Дослідження морфофункціонального стану еритроцитів у різні періоди перебігу загальної та локальної холодової травми може бути використано при оцінці ступеня тяжкості, межі й глибини холодового ушкодження.

При загальному переохолодженні в морозильній камері і при локальній холодовій травмі при розміщенні тварин над морозильною камерою тварини реагували тимчасовим збудженням — наміром звільнитися з камери або від фіксації. Спостерігали прискорення частоти серцевих скорочень, дихання, мимовільне сечовиділення, виражене слиновиділення. Названі симптоми можна характеризувати як прояви стресової реакції з мобілізацією енергетичних і структурних ресурсів організму та їх спрямований перерозподіл у бік включення систем, які відповідають за адаптацію до холодового чинника. При подальшій дії холодового впливу включаються пристосувальні механізми адаптації і перерозподіл кровообігу на користь збереження нормальної внутрішньої температури — «ядра» [8].

Патологічні процеси, в основі яких проявляються порушення реологічних властивостей крові, мікроцир-

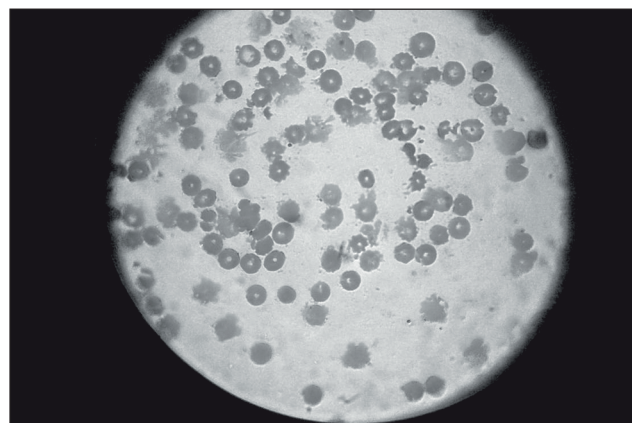
куляції, гіпоксія, набряк, можуть призводити до порушення морфологічних і функціональних властивостей еритроцитів, які, у свою чергу, можуть бути чинниками некрозоутворення [22, 23].

З метою визначення чинників формування метаболічного синдрому при загальній та локальній холодовій травмі в умовах експерименту нами проведено порівняльну оцінку патогістологічних змін та патології внутрішніх органів.

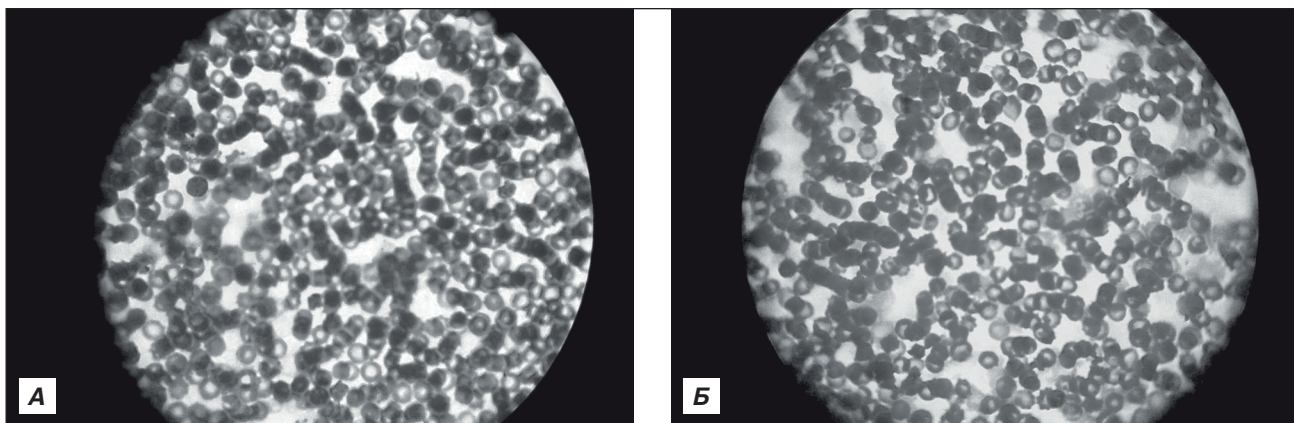
Патогістологічне і гістохімічне дослідження виявило певні ознаки вражаючої дії холоду на стан внутрішніх органів експериментальних тварин із загальною холодовою травмою і поширеними локальними ураженнями, що призвели до формування поліорганної недостатності і смерті, — відсутність глікогену в печінці, дисоціацію крові в системі легеневих судин, вогнища деліпідизації в наднирнику, гіперпродукцію слизу в бронхах [24, 25].

Для з'ясування характеру та визначення морфологічних ознак смерті при загальній та поширеній локальній холодовій травмі вивчено анатомічні дані стану внутрішніх органів 56 померлих від холодової травми.

Морфологічні та гістологічні параметри в більшості випадків відображають функціональний стан клітин та органа. Посилення функціонального навантаження (дія



**Рисунок 2. Патологічні форми еритроцитів після кріоушкодження — сфероцити, шизоцити, стоматоцити (реактивний період). Забарвлення гематоксилином та еозином. 36.  $\times 100$**



**Рисунок 1. Мазки крові щурів із загальною (А) та локальною холодовою травмою (Б) (патологічні форми еритроцитів), дореактивний період. Забарвлення гематоксилином та еозином. 36.  $\times 100$**

холоду) супроводжується збільшенням об'єму тканин (органа) або складових її клітин [27].

При вивченні морфологічного стану внутрішніх органів померлих від загальної та глибокої локальної холодової травми (мозок, серце, легені, печінка, нирки, наднирники, шлунок) звертали увагу на розміри, колір, набряк, консистенцію досліджуваних об'єктів, а також на стан слизових оболонок.

Причинами смерті постраждалих стало загальне переохолодження з відмороженням фрагментів кінцівок, з гострим розладом серцево-легеневої діяльності на тлі гострої поліорганної недостатності. Гістологічні ознаки характеризувалися гострим розладом кровообігу у вигляді повнокров'я досліджуваних органів, часто з периваскулярним діapedезом еритроцитів, елементами дисоціації крові; набряком межинної строми; периваскулярним набряком головного мозку з елементами дисциркуляторної енцефалопатії і його фібринозних оболонок; помірним набряком легень. Виявлено гостру альвеолярну емфізему, спазм артерій із переорієнтацією клітин ендотелію і гемосидероз в легенях (рис. 3).

Спостерігалися некробіотичні зміни в клітинах епітелію деяких прямих каналців нирок (ознака Касьяно-

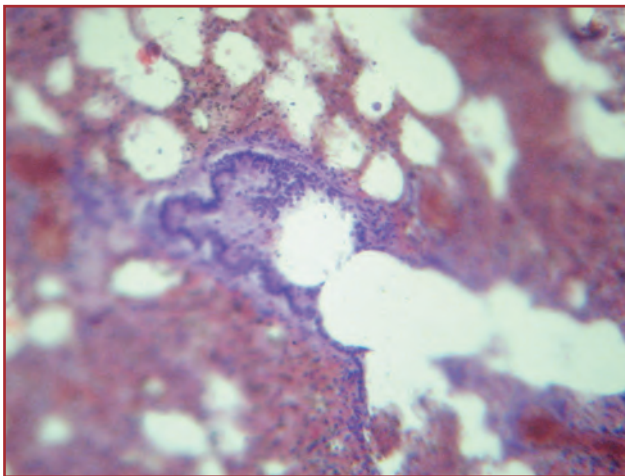
ва), вогнищевий нефросклероз. Визначався гіпертрофічний гастрит із поверхневими некрозами трикутної форми за типом плям Вишневського в слизовій оболонці шлунка. Спостерігалася нерівномірна гіпертрофія і виражена білкова дистрофія міокарда аж до появи фрагментарних некрозів у кардіоміоцитах.

Гістохімічні дослідження виявили позитивну печінкову пробу — у зрізах, забарвлених карміном за Бестом, глікоген у клітинах печінки не знайдено (рис. 4).

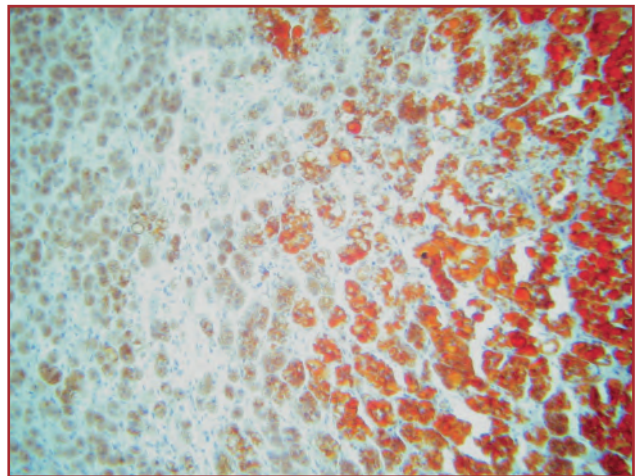
У наднирниках виявлені вогнища деліпідизації (рис. 5).

Отримані результати патоморфологічних і гістохімічних досліджень померлих від холодової травми свідчили про тотожність виявленої патології внутрішніх органів як при загальному, так і при поширеному глибокому локальному кріоураженні. Знайдені порушення свідчать про вражаючу дію холоду на організм людини, яка призводить до формування ПОН.

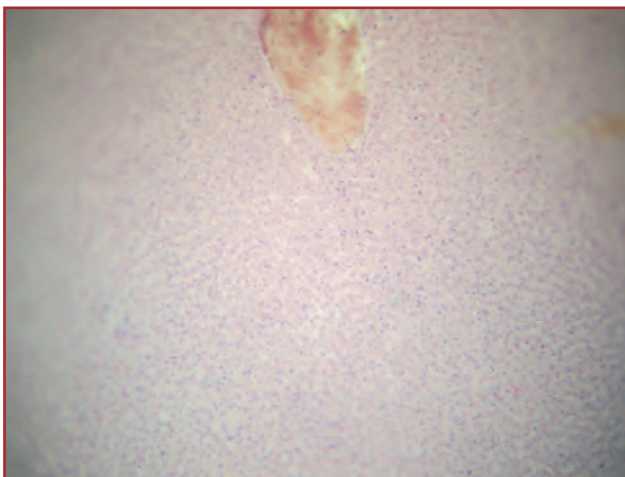
Як свідчать результати лабораторних показників, у постраждалих від холодової травми виявлена пряма залежність показників загальної запальної реакції організму на дію холоду: лейкоцитоз, зростання показників ЛПІ, підвищення вмісту ПСММ. На фоні запальної ре-



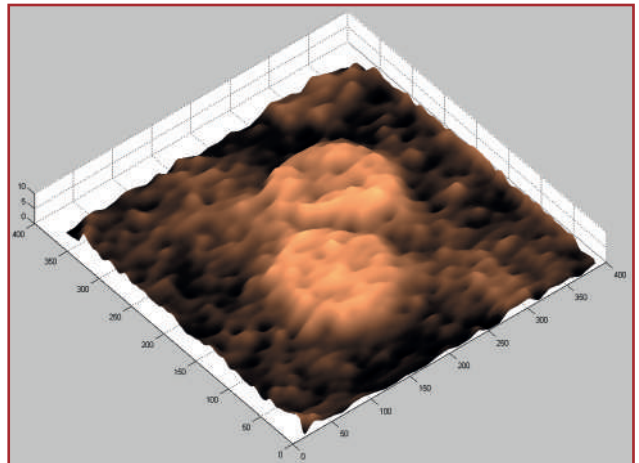
**Рисунок 3. Бронхоспазм і артеріоспазм у легенях. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. ×100**



**Рисунок 5. Деліпідизація в наднирнику. Забарвлення суданом III і шарлахом. Зб. ×100**



**Рисунок 4. Відсутність глікогену в клітинах печінки. Забарвлення за Бестом. Зб. ×100**



**Рисунок 6. Голограма еритроцитів у нормі. Цифрова голографічна інтерференційна мікроскопія. Зб. ×400**

акції на холододовий подразник вірогідно зменшуються показники енергозабезпечення організму постраждалих, що проявляється зменшенням вмісту Mg, тригліцеридів, і це призводить до порушення транспорту ліпідів, мобілізації холестерину з жирового депо. Підвищення показників активності комплементу та фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження показників IgA, ЦК, ЦКк свідчать про значні порушення імунореактивності у постраждалих у відповідь на вражаючу дію холоду, тобто тяжкість холододового впливу призводить до зменшення захисних можливостей організму хворих.

Актуальним напрямком у вивченні функціонального стану і форми еритроцитів при холододовій травмі в клінічній практиці є методика дослідження еритроцитів за допомогою цифрового голографічного інтерференційного мікроскопа [26].

Цифровий голографічний інтерференційний мікроскоп є унікальним приладом, що не має аналогів у світі. Проведені за його допомогою дослідження біологічних мікрооб'єктів нечисленні, а при холододовій травмі зовсім відсутні. Отримані результати виявили низку цікавих і несподіваних закономірностей. Використання інтерференційного мікроскопа дало можливість отримувати тривимірне зображення фазових мікрооб'єктів і вимірювати їхні морфологічні параметри. При дослідженні вивчали морфологію еритроцитів, їхній функціональний стан, керуючись тим, що здатність еритроцита до перенесення кисню визначається не тільки вмістом в ньому гемоглобіну, а й площею взаємодії поверхні із збагаченим киснем середовищем (рис. 6).

Для характеристики функціональних можливостей еритроцитів був уведений коефіцієнт сферичності  $k$ , що характеризує відношення товщини еритроцита в центрі до товщини на відстані половини радіуса. Середній коефіцієнт сферичності визначається як середнє арифметичне значення окремих  $k$  у вибраних випадковим чином фрагментах мазка крові [26]. Коефіцієнти сферичності еритроцитів визначали комп'ютерною обробкою інтерферограм. Кількісні параметри формених елементів крові при голографічному дослідженні не вивчали.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента — Фішера [21].

Холододовий вплив призводить до значної трансформації червоних клітин крові, що беруть участь у газообміні в судинах у вигляді великої кількості плоских дискоцитів і сфероцитів, коефіцієнт сферичності ( $k$ ) яких більше одиниці. Поява в крові трансформованих червоних клітин — не випадкове явище, а відзеркалення порушень структури і метаболізму еритроцитів як наслідок дії зовнішніх агресивних чинників — у цьому дослідженні це холододовий вплив. Функціональний потенціал таких еритроцитів знижений порівняно із двовігнутими формами, що може бути однією з причин кисневого голодування органів і систем організму і сприяти формуванню поліорганної недостатності при загальній і поширеній локальній холододовій травмі як прояву синдрому системної запальної реакції організму, а також бути чинниками некрозоутворення і загибелі тканин.

Звертає на себе увагу тотожність регресивних зв'язків у постраждалих з тяжкою загальною та поєднаною холододовою травмами і поширеними локальними кріоураженнями між лабораторними показниками, які характеризують гостроту запалення, енергозабезпечення організму, що підтверджує наявність загальної запальної реакції організму з формуванням холододової хвороби з ураженням усіх органів і систем.

## Обговорення

Отже, результати експериментальних досліджень, клінічні спостереження, лабораторне обстеження постраждалих виявили спорідненість основних показників, які характеризують наявність у постраждалих із загальною холододовою травмою і поширеними локальними холододовими ушкодженнями своєрідного патологічного процесу, який призводить до формування патології внутрішніх органів і систем. Процеси, які супроводжують перебіг холододового ураження, є проявами синдрому системної запальної відповіді, що складається із сукупності загальних і місцевих, патологічних і пристосувальних реакцій, які виникають в організмі в період від моменту одержання холододового ураження до його закінчення.

Процес, при якому у тяжке загальне переохолодження організму та поширене місцеве ураження низькими температурами призводить до розвитку метаболічного синдрому з патологічними змінами органів і систем, вважаємо доцільним розглядати як прояви холододової хвороби — від моменту отримання ушкодження до його кінцевого наслідку.

Лікування холододової травми, як загальної, так і поширеної локальної, неможливо представити без заходів, спрямованих на усунення причин, які сприяють розвитку синдрому системної запальної відповіді, тобто холододової хвороби.

Алгоритми патогенетичної терапії холододової травми (загальної, поєднаної і тяжкої локальної) в гострому періоді (дореактивному) повинні передбачати:

- блокаду центральних стресреалізуючих систем, що досягається шляхом призначення фізіологічних обмежувачів стресреалізуючих систем;
- усунення гострих порушень метаболічних процесів, пов'язаних із загальною запальною реакцією організму на холододовий стрес;
- відновлення нормальних температурних показників у постраждалих, що досягається використанням зовнішнього зігрівання. За необхідності промивання шлунка підігрітими розчинами під контролем показників артеріального тиску;
- відновлення нормального функціонування систем гомеостазу за допомогою інфузійно-трансфузійної терапії підігрітими до 36–37 °C розчинами;
- боротьбу з порушеннями мікроциркуляції і гіпоксією тканин за допомогою призначення реологічних гемокоректорів, дезагрегантів. При тяжкій холододовій травмі об'єм інфузійно-трансфузійної терапії повинен становити 40–50 мл/кг, при середньотяжкому стані — 20–30 мл/кг, при легкому — 10–20 мл/кг на першу добу;
- кисневе забезпечення, що здійснюється шляхом спрямованої дії на всі ланцюги кисневої недостатності;

- корекцію порушень обміну речовин, а саме метаболічного ацидозу;
- профілактику виразкових порушень шлунково-кишкового тракту;
- профілактику інфекційних ускладнень;
- підвищення імунореактивності.

При наданні допомоги постраждалим з поєднаною травмою з підозрою на можливість формування відморожень дистальних фрагментів кінцівок поряд з перерахованими лікарськими призначеннями необхідно проводити санацію і захист уражених ділянок від зовнішнього зігрівання. Для цього потрібно використовувати термоізолюючі пакети з одночасним опромінюванням за допомогою квантової камери Коробова — Козьявкіна «Барва-Флекс ФК/200».

Неадекватність консервативних і хірургічних втручань призводить до подальшого пригнічення мікроциркуляції і гемостазу, погіршення ішемії, зростання гіпоксії тканин і формування СПОН з ураженням усіх органів і систем. Формування останньої при холодовій травмі зумовлено універсальним ураженням всіх органів і систем організму внаслідок тяжкої неспецифічної реакції, коли порушення фізіологічних функцій окремих органів і систем не можуть спонтанно відновлюватися шляхом авторегуляції для підтримки гомеостазу в цілому і збереження власної структури і потребують часткової або повної корекції і протезування втрачених функцій.

## Висновки

1. Результат цього дослідження полягає в обґрунтуванні концепції «холодова хвороба», яка розглядає холодову травму як метаболічний процес, що призводить до ураження всіх органів і систем шляхом формування синдрому системної запальної відповіді організму на вражаючу дію холоду від моменту отримання травми до її кінцевого наслідку.

2. Отримані результати експерименту та клінічні дані свідчать про тотожність вражаючої дії холоду на організм постраждалих з тяжкою загальною холодовою травмою (замерзання) та поширеним локальним ушкодженням (відмороження) за клінічною картиною, об'єктивними даними, лабораторними показниками, патогістологічними дослідженнями.

3. Розроблено основні патогенетичні алгоритми консервативного лікування хворих на холодові ушкодження з урахуванням тяжкості холодової травми в різні періоди перебігу захворювання (дореактивний і реактивний періоди), які були спрямовані на дезінтоксикацію, профілактику формування гнійних ускладнень і патології внутрішніх органів, терапію метаболічних порушень.

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

**Інформація про фінансування.** Джерело фінансування як наукової роботи, так і процесу публікації статті — кошти авторів.

**Внесок авторів.** Олійник Г.А. — концепція і дизайн дослідження; Кравцов О.В. — редагування статті; Гря-

зін О.Є. — збір матеріалу; Олійник І.А., Кочин О.В. — огляд літератури.

## Список літератури

1. Kowtoniuk RA, Liu YE, Jeter JP. Cutaneous Cold Weather Injuries in the US Military. *Cutis*. 2021;108(4):181-184. doi: 10.12788/cutis.0363.
2. Regli IB, Oberhammer R, Zafren K, Brugger H, Strapazzon G. Frostbite treatment: a systematic review with meta-analyses. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2023 Dec 11;31(1):96. doi: 10.1186/s13049-023-01160-3.
3. Slesarenko SV, Kozinets GP. Cold injury. Acute and emergency conditions in medical practice. 2010;1:9-13. (In Ukrainian).
4. Handford C, Thomas O, Imray CHE. Frostbite. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 May;35(2):281-299. doi: 10.1016/j.emc.2016.12.006. PMID: 28411928.
5. Zaramo TZ, Green JK, Janis JE. Practical Review of the Current Management of Frostbite Injuries. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Oct 24;10(10):e4618. doi: 10.1097/GOX.0000000000004618. PMID: 36299821; PMCID: PMC9592504.
6. Sachs C, Lehnhardt M, Daigeler A, Goertz O. The Triaging and Treatment of Cold-Induced Injuries. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Oct 30;112(44):741-7. doi: 10.3238/arztebl.2015.0741. PMID: 26575137; PMCID: PMC4650908.
7. Lindford A, Valtonen J, Hult M, Kavola H, Lappalainen K, Lassila R, et al. The evolution of the Helsinki frostbite management protocol. *Burns*. 2017 Nov;43(7):1455-1463. doi: 10.1016/j.burns.2017.04.016. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778759.
8. Mishuk NE. Cold illness (hypothermia). *Emergency medicine*. 2006;4(5):42-47. (In Ukrainian).
9. Oliylyk GA. Clinical, laboratory and morphofunctional characteristics of cold disease. Kharkiv: Rating LLC. 2011. 36 p. (In Ukrainian).
10. Nikonov VV, Nudga ON. Systemic response of the organism to aggression. *Hospital practice*. 1999;1:61-66. (In Ukrainian).
11. Gauthier J, Morris-Janzen D, Poole A. Iloprost for the treatment of frostbite: a scoping review. *Int J Circumpolar Health*. 2023 Dec;82(1):2189552. doi: 10.1080/22423982.2023.2189552. PMID: 36966492; PMCID: PMC10044161.
12. Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJM*. 2002 Dec;95(12):775-85. doi: 10.1093/qjmed/95.12.775. PMID: 12454320.
13. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *N Engl J Med*. 1994 Dec 29;331(26):1756-60. doi: 10.1056/NEJM199412293312607. PMID: 7984198.
14. Cramer MN, Gagnon D, Laitano O, Crandall CG. Human temperature regulation under heat stress in health, disease, and injury. *Physiol Rev*. 2022 Oct 1;102(4):1907-1989. doi: 10.1152/physrev.00047.2021. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35679471; PMCID: PMC9394784.
15. Regli IB, Strapazzon G, Falla M, Oberhammer R, Brugger H. Long-Term Sequelae of Frostbite—A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 14;18(18):9655. doi: 10.3390/ijerph18189655. PMID: 34574580; PMCID: PMC8465633.
16. Hanania N, Zimmerman J. Environmental emergencies: accidental hypothermia. *Crit. Care Clin*. 1999.15(2):235-249. doi: org/10.1016/S0749-0704(05)70052-X.
17. Shano VP. Systemic inflammatory response syndrome and multiorgan disorders. *Pain, analgesia and intensive care*. 2003;2:64-65. (In Ukrainian).

18. Boyko VV, Khvyssuk OM, Klimova OM. Vascular endothelium and cold disease. *Problems of modern medical science and education*. 2008;2:17-20. (In Ukrainian).

19. Tan CL, Knight ZA. Regulation of Body Temperature by the Nervous System. *Neuron*. 2018 Apr 4;98(1):31-48. doi: 10.1016/j.neuron.2018.02.022. PMID: 29621489; PMCID: PMC6034117.

20. Hubrecht R. Working Party completes work on revision of Council of Europe Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Animal Welfare*. 2005;14(1):87-87. doi: 10.1017/S0962728600029006.

21. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv. Morion; 2000. 320 p. (In Ukrainian).

22. Kuleshova LG. Morphological changes in human erythrocytes under cooling conditions. *Physiological Journal*. 2005;51(3):73-77. (In Ukrainian).

23. Tozak Yıldız H, Özdamar S. Comparative Analysis of Erythrocyte Morphology in Hematological Malignancies and Anemia. *Hemato*. 2026;7:6. doi: <https://doi.org/10.3390/hemato7010006>.

24. Tomassini L, Lancia M, Gambelunghe C, Ricchezza G, Fedeli P, Cingolani M, et al. Immunohistochemical insights into hypo-

thermia-related deaths: a systematic review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2025 Sep;21(3):1358-1369. doi: 10.1007/s12024-024-00934-0. Epub 2025 Jan 9. PMID: 39786671; PMCID: PMC12491099.

25. Asim M, Amin F, El-Menyar A. Multiple organ dysfunction syndrome: Contemporary insights on the clinicopathological spectrum. *Qatar Med J*. 2020 Sep 22;2020(1):22. doi: 10.5339/qmj.2020.22. PMID: 33628712. PMCID: PMC7884906.

26. Sokol Ye, Kolisnyk K, Bernadska T. Improvement of the three-dimensional visualization methods for determination of morphological features of phase microobjects. *Bulletin of the National Technical University «KhPI» Series New solutions in modern technologies*. 2021:47-53. doi: 10.20998/2413-4295.2021.01.07.

27. Sklyarova A. Modern views on methodological approaches in forensic medical diagnostics of death due to accidental hypothermia. *Scientific Collection "InterConf"*. 2023:162;145-148. <https://archive.interconf.center/index.php/conference-proceeding/article/view/4049>.

Отримано/Received 27.03.2026

Рецензовано/Revised 04.05.2026

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2026

#### Information about authors

Grigory A. Oleynik, MD, Professor, Department of Surgery 5, Kharkiv National Medical University, V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [griol54@meta.ua](mailto:griol54@meta.ua); <https://orcid.org/0000-0002-7445-553X>

Oleksii V. Kravtsov, MD, Head of the Department of Burns, V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv National Medical University, Municipal non-commercial enterprise "City Clinical Hospital for Emergency Medical Services named after prof. O.I. Meschaninov", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7465-3413>

Oleksandr E. Hriazin, PhD in Medicine, Department of Surgery 5, Kharkiv National Medical University, Municipal non-commercial enterprise "City Clinical Hospital for Emergency Medical Services named after prof. O.I. Meschaninov", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-1484-1625>

Iryna O. Oleynik, MD, Professor, Leading Research Fellow, SI «Institute of dermatology and venereology of NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3903-8095>

Oleg V. Kochin, Associate Professor, Department of Emergency, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4113-1627>

**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 source of funding for both the research and the publication process of this article was the authors' personal funds.

**Authors' contribution.** G.A. Oleynik — research concept and design; O.V. Kravtsov — editing of the article; O.E. Hriazin — collection of material; I.A. Oleynik, O.V. Kochin — literature review.

G.A. Oleynik<sup>1,2</sup>, O.V. Kravtsov<sup>1,3</sup>, O.E. Hriazin<sup>1,3</sup>, I.A. Oleynik<sup>4</sup>, O.V. Kochin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital for Emergency Medical Services named after prof. O.I. Meschaninov" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup>SI "Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

## Cold illness — a modern concept of formation and course

**Abstract. Background.** Studies on the mechanisms of metabolic syndrome formation under the influence of low temperatures, the pathogenesis of necrosis, cellular and molecular mechanisms of inflammation in widespread local and severe general cold injury require further research. The purpose of the work was to identify clinical and experimental parallels between general and local cold injury and to clarify the pathogenesis and mechanisms of cold illness formation, taking into account systemic anti-inflammatory response syndromes. **Materials and methods.** Experimental studies were conducted on six-month-old white Wistar rats weighing 250–270 g, as well as on four-month-old Chinchilla rabbits weighing 2000–2100 g, in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. A total of 80 rats and 20 rabbits were involved. The experiments were conducted using intramuscular ketamine anesthesia. Clinical studies included observations of 712 patients with general and local cold injury aged 21 to 77 years. The control group consisted of 30 practically healthy individuals aged 20 to 65 years. **Results.** Pathohistological and histochemical studies in animals, and the results of thanatological studies (56 deceased people) revealed certain signs of the

damaging effect of cold on internal organs in case of general cold injury and widespread local lesions, which led to the formation of multiple organ failure and death. Significant disturbances in microcirculation and oxygen transport function of erythrocytes were detected with impaired oxygen utilization, which subsequently led to dysfunction of internal organs and the development of multiple organ failure syndrome. The causes of mortality in those who died from cold injury indicate an insufficient assessment of the damaging effects of cold in the early stages of the injury when using traditional cold injury treatment technology. **Conclusions.** The results obtained indicate that development of metabolic syndrome of systemic inflammatory response with severe general hypothermia of the body combined with trauma and widespread local damage by low temperatures, with pathological changes in organs and systems, should be considered as manifestations of cold illness. In the dynamics of its pathogenesis and clinical course, stages of shock, toxemia, septic toxemia, septic complications in the form of multiple organ dysfunction syndrome, multiple organ failure syndrome, and sepsis can be identified.

**Keywords:** general cold injury; widespread local cold injury; cold illness

УДК 616-001.45:617.58-06:616.9-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.4.2026.2028>Бур'янов О.А.<sup>1</sup>, Ярмолюк Ю.О.<sup>1,2</sup>, Лянскорунський В.М.<sup>1</sup>, Матвійчук Б.В.<sup>1,3</sup>, Вашкевич Б.Р.<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна<sup>3</sup>Військово-медичний клінічний лікувально-реабілітаційний центр, м. Ірпінь, Україна

## Прогностичні чинники розвитку інфекційних ускладнень у поранених із вогнепальними переломами стегнової кістки

**Резюме. Актуальність.** Вогнепальні переломи стегнової кістки супроводжуються високим ризиком інфекційних ускладнень, що суттєво погіршує результати лікування. Рання ідентифікація прогностичних чинників розвитку інфекційних ускладнень на етапі надходження пацієнта до стаціонару залишається актуальним клінічним завданням. **Мета:** розробити математичну модель прогнозування та визначити фактори ризику розвитку інфекційних ускладнень у поранених із вогнепальними переломами стегнової кістки. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне дослідження лікування 98 пацієнтів із вогнепальними переломами стегнової кістки. Проаналізовано 13 потенційних чинників ризику, що охоплювали, зокрема, характер ушкодження, шкідливі звички й антропометричні характеристики пацієнта. Для оцінки незалежних предикторів розвитку інфекційних ускладнень застосовано багатофакторну логістичну регресію. Прогностичну ефективність моделі оцінювали за допомогою ROC-аналізу. **Результати.** Через 6 місяців спостереження позитивний результат лікування було досягнуто у 66 (67,3 %) поранених, загальний ризик розвитку інфекційних ускладнень становив 32,7 % (95% ДІ 23,7–42,3 %). За результатами однофакторного аналізу вірогідно підвищений ризик виявлено у курців, пацієнтів із дефектами м'яких тканин типів  $\beta$  та  $\gamma$ , дефектами кісткової тканини II–IV типів, а також при поєднаній травмі. За даними багатофакторного аналізу, незалежними предикторами розвитку інфекційних ускладнень стали індекс маси тіла, куріння та тип дефекту кісткової тканини. Побудована трифакторна модель логістичної регресії продемонструвала добру прогностичну здатність ( $AUC = 0,866$ ; 95% ДІ 0,787–0,946) з оптимальним пороговим значенням 0,325, чутливістю 87,5 % та специфічністю 87,9 %. **Висновки.** Поєднання локальної тяжкості ушкодження кісткової тканини та модифікованих факторів ризику у пацієнта має визначальне значення у прогнозуванні розвитку інфекційних ускладнень при вогнепальних переломах стегнової кістки. Використання запропонованої моделі на етапі надходження пацієнтів до стаціонару дозволяє виділяти групи високого ризику й оптимізувати тактику лікування поранених.

**Ключові слова:** вогнепальний перелом; інфекційні ускладнення; фактори ризику; дефект кісткової тканини; прогностичні чинники

### Вступ

Вогнепальні переломи стегнової кістки (ВПСК) становлять до 12,5–25,9 % у структурі бойової травми кінцівок, належать до тяжких ушкоджень опорно-рухового апарату, супроводжуються дефектом кісткової (60,1–79,3 % випадків) і м'яких тканин (62,3–71,2 %),

масивною контамінацією рани та високим ризиком розвитку інфекційних ускладнень (РРІУ) [1, 2]. В умовах сучасних бойових дій питома вага таких поранень зростає, а їх лікування залишається складним клінічним завданням навіть за наявності сучасних хірургічних технологій.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Матвійчук Богдан Владиславович, ординатор травматологічного відділення Військово-медичного клінічного лікувально-реабілітаційного центру, вул. 11-та лінія, 1, м. Ірпінь, 08200, Україна; аспірант кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: godtaken.bm@gmail.com; тел.: +380 (63) 215-44-23

For correspondence: Bohdan Matviichuk, MD, Department of Traumatology, Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, 1, 11<sup>th</sup> Line Street, Irpin, 08200, Ukraine; PhD Student, Department of Traumatology and Orthopaedics, Bogomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: godtaken.bm@gmail.com; phone: +380 (63) 215-44-23

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

Розмір і характер кісткового дефекту є одним із ключових чинників розвитку інфекційних ускладнень, оскільки значна втрата кісткової тканини супроводжується порушенням локального кровопостачання, зниженням репаративного потенціалу та створенням сприятливих умов для персистенції інфекції [2, 3].

Незважаючи на впровадження протоколів хірургічної обробки ран, антибактеріальної терапії та стабілізації переломів, частота інфекційних ускладнень досягає 20,1–33,4 % [4, 5].

Особливу увагу в сучасних дослідженнях приділяють ідентифікації чинників РРІУ. Водночас більшість наявних публікацій зосереджені на аналізі інтраопераційних і післяопераційних факторів, тоді як прогностичне значення показників, доступних уже на етапі надходження пораненого до стаціонару, вивчено недостатньо [6, 7]. Саме цей період є критично важливим для оцінки ризику, вибору тактики лікування та прогнозування перебігу ранового процесу [8–10].

У зв'язку з цим актуальним є дослідження прогностичних чинників розвитку інфекційних ускладнень, що визначаються при надходженні до стаціонару у поранених з ВПСК, з використанням сучасних методів статистичного аналізу. Отримані результати можуть сприяти підвищенню ефективності лікування, зниженню частоти ускладнень і поліпшенню віддалених результатів лікування.

**Мета дослідження:** розробити математичну модель прогнозування та визначити фактори ризику розвитку інфекційних ускладнень у поранених із вогнепальними переломами стегнової кістки.

## Матеріали та методи

Дослідження виконано у форматі ретроспективного аналізу результатів лікування 98 пацієнтів із ВПСК, що проходили лікування у травматологічному відділенні Військово-медичного клінічного лікувально-реабілітаційного центру (м. Ірпінь) та у клініці ушкоджень Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (м. Київ, клінічні бази кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) у період з 1 березня 2022 року по 1 березня 2025 року.

Дослідження схвалене комітетом з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 202 від 26.01.2026 р.) згідно з Гельсінською декларацією прав людини та біомедицини, а також відповідно до чинного законодавства України. Усі пацієнти підписали інформовану згоду.

Критерії включення: пацієнти з вогнепальними діафізарними переломами стегнової кістки, військово-службовці Збройних сил України чоловічої статі, добровільна згода пацієнта або його законних представників на участь у дослідженні з підписанням інформованої згоди, наявна медична документація з усіх лікувальних закладів.

Критерії виключення: відмова пацієнта або його законних представників від участі у дослідженні; внутрішньосуглобові переломи стегнової кістки (кульшовий і колінний суглоби); вік пацієнта менше ніж 18

або більше ніж 60 років; відсутність зв'язку з пацієнтом протягом 6 місяців; поранення, що отримане до 24.02.2022 року.

Для статистичного аналізу результатів дослідження використовували програмний пакет EZR v.1.35 і програму Microsoft Excel 2019. Аналіз результатів лікування 98 поранених із ВПСК проводили з застосуванням методу логістичної регресії.

Як результуючу змінну (Res) розглядали розвиток інфекційних ускладнень протягом 6 місяців з моменту поранення: Res = 1 — результат лікування не досягнутий, інфекційні ускладнення (32 пацієнти); Res = 0 — результат лікування досягнутий, ознаки інфекції відсутні (66 пацієнтів).

Оцінку результатів лікування здійснювали на підставі даних променевих методів діагностики (рентгенографія, комп'ютерна томографія) та клінічних спостережень. У разі наявності клінічних ознак (наявність нориці з гнійними виділеннями) та/або рентгенологічних проявів (періостит, остеонекроз, остеосклероз, остеоліз, секвестрація) протягом 6 місяців з моменту поранення вважали, що позитивний ефект лікування не був досягнутий.

Аналіз проводили для 13 потенційних факторів ризику: вік пацієнта, індекс маси тіла, куріння, систематичне вживання алкоголю, наявність хронічних вірусних інфекцій (ВІЛ, гепатит В/С), тип дефекту м'яких і кісткової тканин, вид травми, вид уражального снаряда, локалізація поранення, тип ранового каналу, пошкодження судинно-нервового пучка, а також наявність супутнього вогнепального перелому кістки іншого сегмента тіла пораненого.

Для оцінки дефектів м'яких і кісткової тканин використовували класифікацію Ferreira — Tanwar (2020) [11]. Дефекти м'яких тканин поділяли: на  $\alpha$  — мінімальний або відсутній дефект з можливістю ушивання;  $\beta$  — обмежений дефект шкіри та/або м'язів, що потребує етапного закриття;  $\gamma$  — масивний дефект з оголенням кістки або сухожилків, необхідність реконструктивної хірургії.

Дефект кісткової тканини класифікували: I тип — дефект відсутній або  $\leq 2$  см, контакт уламків збережений, II тип — малий сегментарний дефект 2–6 см, III тип — значний дефект 6–12 см, IV тип — критичний дефект  $> 12$  см.

Для аналізу зв'язку ризику недосягнення ефекту лікування з факторними ознаками застосовували побудову однофакторних і багатфакторних моделей логістичної регресії. Для виділення мінімального набору значущих факторних ознак у багатфакторній логістичній моделі використовували інформаційний критерій Акаїке (Akaike Information Criterion, AIC). Критерій AIC дозволяє порівнювати альтернативні моделі зважаючи на якість опису експериментальних даних і кількість параметрів; перевага надається моделі з меншим значенням AIC, що забезпечує оптимальний баланс між точністю та складністю.

Якість побудованих моделей оцінювали за площею під ROC-кривою (area under the ROC curve, AUC) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для кількісної оцінки ступеня впливу кожної факторної ознаки ви-

значали відношення шансів (ВШ) і його 95% ДІ. Вибір змінних до багатофакторної моделі здійснювали методом прямого відбору при рівні статистичної значущості  $\alpha = 0,05$ .

Для перевірки гіпотези про відмінність коефіцієнтів регресійної моделі від нуля використовували критерій Вальда, який дозволяв оцінити статистичну значущість впливу кожної факторної ознаки на вихідну змінну з урахуванням стандартизації за всіма іншими предикторами.

Якість прогнозування математичної моделі оцінювали за показниками чутливості (Sensitivity), специфічності (Specificity), прогностичної цінності позитивного результату (Positive Predictive Value, PPV) та прогностичної цінності негативного результату (Negative Predictive Value, NPV).

## Результати

Аналіз результатів у терміні 6 місяців показав, що позитивний ефект було досягнуто у 66 осіб (67,3 %). Загальний РРІУ становив 32,7 % (95% ДІ 23,7–42,3 %).

На першому етапі аналіз проведено окремо для кожної факторної ознаки, використано метод побудови однофакторних моделей логістичної регресії (табл. 1).

При проведенні однофакторного аналізу встановлено вірогідне зростання РРІУ у пацієнтів-курців ( $p = 0,002$ ): ВШ становило 7,58 (95% ДІ 2,1–27,4).

Також виявлено значне підвищення РРІУ у пацієнтів із пошкодженням м'яких тканин типу  $\beta$  ( $p < 0,001$ ), ВШ = 6,26 (95% ДІ 2,37–16,5); у поранених із пошкодженням м'яких тканин типу  $\gamma$  відзначено підвищення ризику ускладнень ( $p = 0,03$ ), ВШ = 13,2 (95% ДІ 1,27–139,0) порівняно з типом пошкодження  $\alpha$ .

**Таблиця 1. Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії для прогнозування РРІУ при ВПСК**

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Вік		0,04 $\pm$ 0,02	0,07	–
Індекс маси тіла		0,11 $\pm$ 0,06	0,06	–
Куріння	Ні	Референтний		
	Так	2,03 $\pm$ 0,66	0,002	7,58 (2,1–27,4)
Алкоголь	Ні	Референтний		
	Так	0,74 $\pm$ 0,44	0,09	–
Інфекції (гепатити, ВІЛ)	Ні	Референтний		
	Так	0,62 $\pm$ 0,65	0,34	–
Тип дефекту м'яких тканин	Тип $\alpha$	Референтний		
	Тип $\beta$	1,83 $\pm$ 0,49	< 0,001	6,26 (2,37 – 16,5)
	Тип $\gamma$	2,58 $\pm$ 1,20	0,03	13,2 (1,27–139,0)
Тип дефекту кісткової тканини	I тип	Референтний		
	II тип	2,95 $\pm$ 0,67	< 0,001	19,2 (5,2–70,9)
	III і IV типи	3,04 $\pm$ 0,66	< 0,001	20,8 (5,7–76,1)
Вид травми	Ізольована	Референтний		
	Множинна	0,68 $\pm$ 0,50	0,17	–
	Поєднана	1,49 $\pm$ 0,60	0,01	4,44 (1,35–14,7)
Вид уражального снаряда	Кульовий	Референтний		
	Осколковий	0,37 $\pm$ 0,57	0,51	–
Локалізація перелому (третина кістки)	Верхня	Референтний		
	Середня	0,72 $\pm$ 0,59	0,23	–
	Нижня	0,68 $\pm$ 0,63	0,28	–
Вид ранового каналу	Наскрізнний	Референтний		
	Сліпий	0,37 $\pm$ 0,51	0,47	–
Пошкодження судинно-нервового пучка	Ні	Референтний		
	Так	0,04 $\pm$ 0,52	0,94	–
Перелом кісток на іншому сегменті	Ні	Референтний		
	Так	0,67 $\pm$ 0,51	0,19	–

Крім того, встановлено вірогідне підвищення РРІУ у пацієнтів із дефектами кісткової тканини II типу ( $p < 0,001$ ), ВШ = 19,2 (95% ДІ 5,2–70,9). У поранених із дефектом кісткової тканини III–IV типів відзначено підвищення РРІУ ( $p < 0,001$ ), ВШ = 20,8 (95% ДІ 5,7–76,1) порівняно з дефектами I типу.

Також встановлено вірогідне зростання РРІУ при поєднаній травмі ( $p = 0,01$ ), ВШ = 4,44 (95% ДІ 1,35–14,7) порівняно з ізольованою.

На другому етапі аналізу з використанням методу побудови багатофакторних моделей логістичної регресії було проведено відбір ознак, значимо пов'язаних з РРІУ у поранених з ВПСК. Для виділення мінімального набору значимих ознак використано критерій АІС. Було виділено 3 значимі ознаки: індекс маси тіла, куріння, тип дефекту кісткової тканини.

На виділеному наборі ознак була побудована 3-факторна модель прогнозування РРІУ у поранених з ВПСК, модель адекватна ( $\chi^2$ -квадрат = 47,47,  $p < 0,001$ ). У табл. 2 наведено результати розрахунків.

При побудові багатофакторної моделі виявлено зростання РРІУ зі збільшенням індексу маси тіла пацієнта ( $p = 0,49$ ), ВШ = 1,16 (95% ДІ 1,00–1,34) при стандартизації за фактором куріння і типом дефекту кісткової тканини.

Водночас виявлено вірогідне підвищення РРІУ у курців ( $p = 0,029$ ), ВШ = 5,47 (95% ДІ 1,19–25,0) після стандартизації за індексом маси тіла і типом дефекту кісткової тканини.

Також встановлено, що наявність дефектів кісткової тканини II–IV типів є предиктором розвитку інфекційних ускладнень: при II типі РРІУ вірогідно підвищується ( $p < 0,001$ ), ВШ = 14,5 (95% ДІ 3,62–57,8) порівняно з I типом; при III–IV типах ризик є ще вищим ( $p < 0,001$ ), ВШ = 22,0 (95% ДІ 5,34–90,6) порівняно з I типом (при стандартизації за індексом маси тіла та за наявності фактора куріння).

Ймовірність розвитку інфекційних ускладнень у поранених з ВПСК розраховували за логістичною регресійною моделлю:

$$Y = \frac{\exp(-6,98 + 0,15 \cdot x_1 + 1,7 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3)}{1 + \exp(-6,98 + 0,15 \cdot x_1 + 1,7 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3)}$$

де  $Y$  — ймовірність розвитку інфекційних ускладнень;

$x_1$  — індекс маси тіла (од.);

$x_2$  — куріння (1 — курить, 0 — не курить);

$x_3$  — тип дефекту кісткової тканини (0 — I тип, 1 — II або III тип);

$b_3$  — коефіцієнт регресії (2,67 — для II типу КД; 3,09 — для III типу КД).

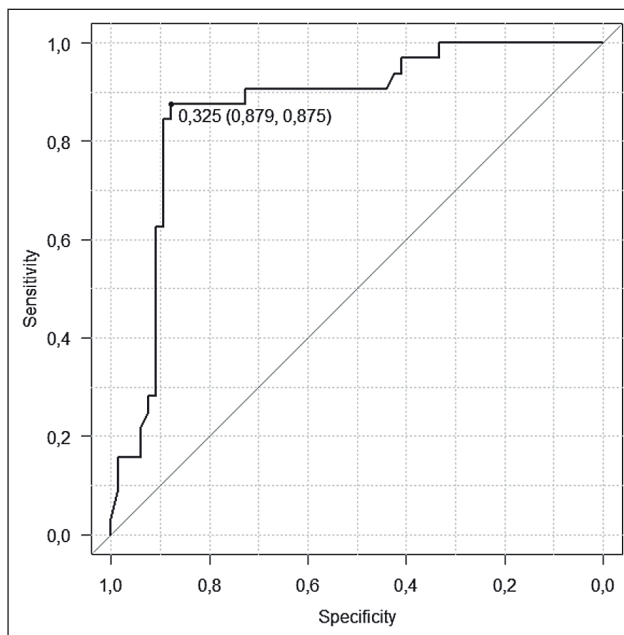
Для вибору оптимального порогу 3-факторної моделі прогнозування РРІУ у поранених з ВПСК використано метод побудови кривої операційних характеристик. Для вибору оптимального порога використано метод розрахунку Youden Index (рис. 1).

Площа під кривою операційних характеристик 3-факторної моделі (AUC = 0,866; 95% ДІ 0,787–0,946) є свідченням доброї узгодженості моделі.

Методом аналізу кривої операційних характеристик за Youden Index обрано оптимальне граничне значення  $P_{гр.} = 0,325$ .

Наступним етапом визначаємо кількість правильних і неправильних прогнозів при виборі цього порогового значення (табл. 3).

Проведено розрахунки статистичних показників для моделі при обраному оптимальному порозі  $P_{гр.} = 0,325$ . Чутливість моделі — 87,5 % (95% ДІ 71,0–96,5 %), спе-



**Рисунок 1.** ROC-крива 3-факторної моделі прогнозування РРІУ при ВПСК: граничне значення  $P_{гр.} = 0,325$ ; чутливість моделі — 87,5 %; специфічність моделі — 87,9 %

**Таблиця 2.** Коефіцієнти 3-факторної моделі логістичної регресії прогнозування РРІУ у поранених із ВПСК

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)	
Const	-6,98 ± 2,12	0,001	—	
ІМТ	0,15 ± 0,07	0,049	1,16 (1,00–1,34)	
Куріння	1,70 ± 0,78	0,029	5,47 (1,19–25,0)	
Тип дефекту кісткової тканини	I тип	Референтний		
	II тип	2,67 ± 0,71	< 0,001	14,5 (3,62–57,8)
	III і IV типи	3,09 ± 0,72	< 0,001	22,0 (5,34–90,6)

Таблиця 3. Оцінка прогностичних характеристик моделі

$P_{гр.} = 0,325$	Ускладнення виникло (од.)	Ускладнення не виникло (од.)
Тест позитивний	28	8
Тест негативний	4	58

цифічність моделі — 87,9 % (95% ДІ 77,5–94,6 %), прогностичність позитивного значення — 77,8 % (95% ДІ 60,8–89,9 %), прогностичність негативного значення — 93,5 % (95% ДІ 84,3–98,2 %).

## Обговорення

У ході дослідження були визначені прогностично значущі критерії РРІУ, доступні для оцінки на етапі надходження пацієнтів до стаціонару. Отримані результати узгоджуються з висновками попередніх досліджень щодо провідної ролі чинників, пов'язаних із тяжкістю травми й ушкодженням м'яких тканин, у формуванні інфекційних ускладнень при бойовій травмі.

У ретроспективному дослідженні Fram et al. (2024), що охопило 104 цивільні пацієнти з низькоенергетичними ВПСК, загальна частота ускладнень становила 39 %, при цьому частота остеомієліту не перевищувала 6,7 %. Автори не виявили статистично значущого зв'язку між розвитком ускладнень і типом перелому за класифікаціями АО або Gustilo — Anderson, а також такими чинниками, як обсяг ушкодження м'яких тканин, контамінація рани чи строки виконання первинної хірургічної обробки й антибіотикотерапії [3].

У багатоцентровому ретроспективному дослідженні Shelton et al. (2023), що охопило 244 пацієнти з вогнепальними переломами стопи та/або ділянки гомілко-востопного суглоба, частота інфекційних ускладнень становила 17,2 %. За результатами багатофакторного аналізу було встановлено, що високоенергетичні поранення та наявність фрагментів уражального снаряда вірогідно підвищували РРІУ у 3,1 і 3,5 рази відповідно. Водночас локалізація травми й ушкодження судин не мали статистично значущого впливу на РРІУ [4].

За результатами дослідження Zhang et al. (2022), що охопило 9900 пацієнтів із переломами довгих кісток, частота інфекційних ускладнень становила 5,4 %, при переважанні відкритих переломів і ушкодженнь нижніх кінцівок. Автори відзначили широкий спектр збудників зі значною часткою мультирезистентних штамів, що суттєво ускладнює антибактеріальний менеджмент. Багатофакторний аналіз показав, що тип перелому і стать пацієнта є незалежними факторами РРІУ, що підтверджує необхідність ранньої оцінки ризику ускладнень [5].

У роботі Lewandowski et al. (2019), присвяченій ВПСК в умовах бойових дій, показано, що РРІУ суттєво зростає при тяжкому ушкодженні м'яких тканин. Незалежними факторами ризику були: III ступінь перелому за класифікацією Gustilo — Anderson, наявність некрозу м'язів, а також поєднання сторонніх тіл з ортопедичними імплантатами. Автори також відзначили, що більший інтервал від моменту поранення до етапу реконструкції кістки асоціювався з підвищеним РРІУ, що підкреслює

критичну роль своєчасної хірургічної тактики при бойовій травмі [6].

У дослідженні Stewart et al. (2019) встановлено, що РРІУ тісно пов'язаний із загальною тяжкістю травми. Незалежними предикторами раннього розвитку інфекційних ускладнень були: вибуховий механізм поранення, множинні зони ушкодження, гемодинамічна нестабільність і потреба у масивній гемотрансфузійній терапії. Ці результати підкреслюють важливе значення загального стану пацієнта на момент надходження як ключового чинника РРІУ при бойовій травмі кінцівок [7].

Систематичний огляд Abuharba et al. (2017) продемонстрував, що лікування інфекційних ускладнень після вогнепальних переломів довгих кісток ґрунтується на радикальній хірургічній обробці, стабільній кістковій фіксації й антибактеріальній терапії. Водночас автори підкреслюють відсутність аналізу факторів ризику та порівняльних досліджень, що обмежує можливості прогнозування розвитку інфекційних ускладнень і підсилює актуальність досліджень, спрямованих на раннє виявлення предикторів інфекційних ускладнень [8].

Petfield et al. (2022) зазначають, що інфекційні ускладнення після вогнепальних переломів тісно пов'язані з тяжкістю та характером ушкодження. Найвищий РРІУ спостерігається при травматичних ампутаціях, переломах III ступеня за Gustilo — Anderson, вибухових пораненнях і значному ушкодженні м'яких тканин, що обґрунтовує необхідність ранньої оцінки ризику вже на етапі надходження пацієнтів [9].

У дослідженні типу випадок — контроль Slyamova et al. (2022) показано, що розвиток інфекційних ускладнень вірогідно асоціюється з відкритими переломами, значним ушкодженням м'яких тканин, наявністю ортопедичних імплантів та супутнім цукровим діабетом. Крім того, автори відзначили вплив соціальних факторів, що підкреслює мультифакторний характер розвитку інфекційних ускладнень і необхідність комплексної оцінки ризику [10].

Важливим інструментом у прийнятті клінічних рішень щодо заміни методу фіксації є шкала конверсії остеосинтезу, запропонована Бур'яновим О.А. та співавторами (2022), яка дозволяє об'єктивізувати вибір оптимального часу виконання конверсії [12]. Використання сукупності клінічних, локальних і лабораторних критеріїв дає змогу зменшити суб'єктивність оцінки та підвищити безпеку переходу від зовнішньої фіксації до внутрішнього остеосинтезу. Запропонований підхід особливо актуальний у пацієнтів із бойовою травмою, коли рішення щодо конверсії часто приймаються в умовах підвищеного РРІУ.

На сьогодні запропоновано декілька підходів до класифікації кісткових дефектів, зокрема АО Foundation-класифікацію, систему, описану Tetsworth et al. (2021)

[13], а також напрацювання фахівців кафедри травматології й ортопедії НМУ імені О.О. Богомольця (2023) [14]. Водночас у цьому дослідженні для оцінки дефектів кісткової тканини було використано класифікацію за Ferreira — Tanwar (2020) [11], що зумовлено її простотою та зручністю застосування у клінічній практиці, особливо у пацієнтів із бойовою травмою кінцівок.

Окрім класифікацій кісткових дефектів, для правильного вибору обсягу медичної допомоги велике значення має шкала Admission Trauma Score (AdTS), розроблена фахівцями кафедри військової хірургії Української військово-медичної академії (2017), яка дозволяє оцінити тяжкість бойової травми й обґрунтувати лікувальну тактику [15].

Авторами цього дослідження було проаналізовано 13 потенційних чинників РРІУ, з яких статистично значущими виявилися: індекс маси тіла, куріння та розмір кісткового дефекту. Значущість розміру кісткового дефекту узгоджується з даними літератури, що підкреслюють визначальну роль тяжкості кістково-м'якотканинного ушкодження у формуванні інфекційних ускладнень при вогнепальному переломі.

Виявлений вплив куріння та підвищеного індексу маси тіла відповідає результатам попередніх досліджень, які розглядають системні фактори пацієнта як важливі модифікатори РРІУ. Водночас відсутність вірогідного впливу низки інших досліджуваних характеристик може бути зумовлена особливостями вибірки та фокусом на показниках, доступних на етапі надходження пацієнтів.

При високому РРІУ, за даними цього дослідження, перевагу слід надавати апаратним методам лікування, тоді як при низькому ризику доцільною є підготовка пацієнта до виконання конверсії остеосинтезу.

До обмежень дослідження слід віднести його ретроспективний дизайн і відносно обмежений розмір вибірки, що могло вплинути на статистичну потужність аналізу окремих чинників ризику. Аналіз був зосереджений на показниках, доступних на етапі надходження пацієнтів до стаціонару, тобто до уваги не бралися інтраопераційні й післяопераційні фактори, а також динаміка клінічного стану. Крім того, різноманітність характеру і тяжкості бойових ушкоджень, можливі неточності медичної документації могли вплинути на результати. Незважаючи на це, отримані дані дозволяють виділити ключові предиктори розвитку інфекційних ускладнень, релевантні для ранньої клінічної оцінки.

## Висновки

Шляхом побудови багатофакторної моделі логістичної регресії встановлено, що наявність кісткового дефекту II–IV типів (за класифікацією Ferreira — Tanwar, 2020), куріння і підвищений індекс маси тіла є незалежними предикторами розвитку інфекційних ускладнень у поранених з вогнепальними переломами стегнової кістки. Ризик зростає зі збільшенням тяжкості кісткового дефекту, що підтверджує провідну роль локального ушкодження кісткової тканини у формуванні інфекційних ускладнень.

Окрім локальних чинників, суттєвий вплив мають модифіковані фактори пацієнта, зокрема куріння і над-

мірна маса тіла, які погіршують перебіг ранового процесу та регенерацію кісткової тканини. Запропонована прогностична модель продемонструвала здатність до розмежування пацієнтів із високим і низьким ризиком розвитку інфекційних ускладнень та може бути використана для раннього визначення групи ризику й оптимізації тактики лікування поранених.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідні подальші проспективні дослідження для оцінки ефективності лікування з урахуванням диференційованої хірургічної тактики, сформованої на основі даних запропонованої прогностичної моделі.

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

**Інформація про фінансування.** Зовнішньої фінансової підтримки немає.

**Внесок авторів.** Бур'янов О.А. — аналіз результатів, остаточне схвалення статті; Ярмолук Ю.О. — проектування, критичний огляд статті; Лянскорунський В.М. — критичний огляд статті; Матвійчук Б.В. — огляд і аналіз пов'язаних робіт, статистичний аналіз, написання статті; Вашкевич Б.Р. — огляд і аналіз пов'язаних робіт.

## Список літератури

1. Казмірчук А.П., Бур'янов О.А., Ярмолук Ю.О., Яловенко В.А., Матвійчук Б.В. Використання інтрамедулярних спейсерів для профілактики та лікування інфекційних ускладнень у постраждалих з вогнепальними діафізарними переломами стегнової кістки. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2025;32(2):10. doi: 10.32751/2310-4910-2025-32-2-01.
2. Lyons JG. Epidemiology of ballistic fractures in the United States: A 20-year analysis of the firearm injury surveillance study. *Injury*. 2022;53:3663-3672. doi: 10.1016/j.injury.2022.09.011.
3. Fram BR, Chintalapudi N, Davis J, Yu Z, Seymour RB, Karunakar MA; Evidence-Based Musculoskeletal Injury and Trauma Collective. Complications after low-velocity ballistic femur fractures: A series of 104 patients at a level 1 trauma center. *OTA Int*. 2024;8(1):e353. doi: 10.1097/OI9.0000000000000353.
4. Shelton WL, et al. Risk of infection following gunshot wound fractures to the foot and ankle: A multicenter retrospective study. *J Foot Ankle Surg*. 2023;62(1):50-54. doi: 10.1053/j.jfas.2022.03.011.
5. Zhang Z, Liu P, Wang W, Wang S, Li B, Li J, Yang B, Li M, Li Q, Yang H, Huang Z, Liu L. Epidemiology and drug resistance of fracture-related infection of the long bones of the extremities: A retrospective study at the largest trauma center in Southwest China. *Front Microbiol*. 2022;13:923735. doi: 10.3389/fmicb.2022.923735.
6. Lewandowski LR, Potter BK, Murray CK, Petfield J, Stinner DJ, Krauss M, Weintrob AC, Tribble DR; Trauma Infectious Disease Outcomes Study Group. Osteomyelitis risk factors related to combat trauma open femur fractures: A case-control analysis. *J Orthop Trauma*. 2019;33(4):e110-e119. doi: 10.1097/BOT.0000000000001397.
7. Stewart L, Shaikh F, Bradley W, Lu D, Blyth DM, Petfield JL, Whitman TJ, Krauss M, Greenberg L, Tribble DR. Combat-related extremity wounds: Injury factors predicting early onset infections. *Mil Med*. 2019;184(Suppl 1):83-91. doi: 10.1093/milmed/usy336.
8. Abuharba EE, Abdelhady AM, Mansour SG. Management of chronic osteomyelitis following gunshot injuries: A systematic re-

view of literature. *Egypt J Hosp Med.* 2017;68(1):1107-1116. doi: 10.12816/0039037.

9. Petfield JL, Lewandowski LR, Stewart L, Murray CK, Tribble DR. IDCRP combat-related extremity wound infection research. *Mil Med.* 2022;187(Suppl 2):25-33. doi: 10.1093/milmed/usab065.

10. Slyamova G, Gusmanov A, Batpenov A, Kaliev N, Viderman D. Risk factors for postoperative osteomyelitis among patients after bone fracture: A matched case-control study. *J Clin Med.* 2022;11(20):6072. doi: 10.3390/jcm11206072.

11. Ferreira N, Tanwar YS. Systematic approach to the management of post-traumatic segmental diaphyseal long bone defects: Treatment algorithm and comprehensive classification system. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2020;15(3):123-135. doi: 10.5005/jp-journals-10080-1466.

12. Бур'янов О.А., Ярмоліук Ю.О., Деркач С.О., Грицай М.П., Кларчук Ю.В., Лось Д.В., Омельченко Т.М., Колов Г.Б. Критерії прогнозування ризиків у разі заміни зовнішнього фіксатора на внутрішній під час лікування вогнепальних переломів кінцівок.

*Ортопедія, травматологія та протезування.* 2023;(1):5-9. doi: 10.15674/0030-5987202315-9.

13. Tetsworth KD, Burnand HG, Hohmann E, Glatt V. Classification of bone defects: An extension of the Orthopaedic Trauma Association open fracture classification. *J Orthop Trauma.* 2021 Feb 1;35(2):71-76. doi: 10.1097/BOT.0000000000001896.

14. Buryanov OA, Kvasha VP, Sobolevskiy YuL, Yarmoliuk YuO, Klapchuk YuV, Los DV, Kuprii VO, Kolov GB. Methodological principles of diagnosis verification and treatment tactics determination in combat limb injuries with bone defects. *Ortop Travmatol Protez.* 2023;(4):5-13. doi: 10.15674/0030-5987202345-13.

15. Заруцький Я.Л., Король С.О., Крешун Є.А. Диференційована тактика надання травматологічної допомоги пораненим з бойовими травмами кінцівок на етапах медичної евакуації. *Одеський медичний журнал.* 2017;(3):18-23.

Отримано/Received 20.03.2026

Рецензовано/Revised 25.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2026

#### Information about authors

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

Yurii Yarmoliuk, MD, DSc, PhD, Professor, Colonel of the Medical Service, Chief Traumatologist of the Ukraine Armed Forces, Head of the Injury Clinic, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: yuo1707@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1971-9683>

V.M. Lianskorunskiy, PhD in medicine, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lyanskorunskiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1288-0688>

B.V. Matviichuk, Physician, Department of Traumatology, Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Irpin, Ukraine; Captain of the Medical Service; PhD Student, Department of Traumatology and Orthopaedics, Bogomolets National Medical University; Kyiv, Ukraine; e-mail: godtaken.bm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3770-3984>

B.R. Vashkevych, PhD Student, Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: bvashkevich@gmail.com

**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.** No external financial support was received.

**Authors' contribution.** O.A. Burianov — analysis of results, final approval of the manuscript; Yu.O. Yarmoliuk — study design, critical revision of the manuscript; V.M. Lianskorunskiy — critical revision of the manuscript; B.V. Matviichuk — review and analysis of related literature, statistical analysis, manuscript writing; B.R. Vashkevych — review and analysis of related literature.

O.A. Burianov<sup>1</sup>, Yu.O. Yarmoliuk<sup>1,2</sup>, V.M. Lianskorunskiy<sup>1</sup>, B.V. Matviichuk<sup>1,3</sup>, B.R. Vashkevych<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Irpin, Ukraine

### Prognostic factors for the development of infectious complications in patients with gunshot femoral shaft fractures

**Abstract. Background.** Gunshot femoral fractures are associated with a high risk of infectious complications, which significantly worsens treatment outcomes. Early identification of prognostic factors for the development of infectious complications at the time of hospital admission remains a relevant clinical challenge. The purpose was to develop a predictive model and to determine the risk factors for infectious complications in patients with gunshot-related femoral fractures. **Materials and methods.** A retrospective study of 98 patients with gunshot femoral fractures was conducted. Thirteen potential risk factors were analyzed, including injury characteristics, harmful habits, and anthropometric parameters. Multivariable logistic regression was used to identify independent predictors of infectious complications. The predictive performance of the model was assessed using receiver operating characteristic analysis. **Results.** At 6 months of follow-up, a positive treatment outcome was achieved in 66 (67.3 %) patients, while the overall

risk of infectious complications was 32.7 % (95% CI 23.7–42.3 %). Univariate analysis revealed a significantly increased risk among smokers, patients with soft tissue defects of types  $\beta$  and  $\gamma$ , bone defects of types II–IV, and those with combined injuries. Multivariable analysis identified body mass index, smoking, and the type of bone defect as independent predictors of infectious complications. The three-factor logistic regression model demonstrated good predictive performance (AUC = 0.866; 95% CI 0.787–0.946) with an optimal cutoff value of 0.325, sensitivity of 87.5 %, and specificity of 87.9 %. **Conclusions.** The combination of local severity of bone tissue injury and modifiable risk factors plays a decisive role in predicting infectious complications in gunshot femoral fractures. Application of the proposed model at the time of hospital admission allows for identification of high-risk patients and treatment optimization.

**Keywords:** gunshot fracture; infectious complications; risk factors; bone defect; prognostic factors

A.K. Shkvarok-Lisovenko, Ya.V. Korost, R.S. Tymbaliuk, A.V. Frank  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Multidisciplinary long-term primary care surveillance of a retained abdominal metallic fragment with potential lead exposure: a case report

**Abstract. Background.** Armed conflicts have led to an increasing number of patients with retained metallic fragments, the surgical removal of which is often contraindicated due to high operative risks. These fragments may serve as a source of chronic lead exposure even in the absence of clinical symptoms, necessitating long-term medical surveillance. The role of primary care in coordinating such monitoring remains insufficiently explored. The purpose was to highlight the critical role of primary care in coordinating long-term monitoring in post-conflict patients who live with retained metallic fragments. **Materials and methods.** Due to the fragment's high-risk anatomical location and the substantial potential for hemorrhagic and visceral complications, surgical removal was deemed contraindicated, and a conservative management strategy coordinated by a family physician was implemented, including periodic imaging surveillance to assess fragment stability and scheduled blood lead level (BLL) monitoring. **Results.** A structured active surveillance strategy was implemented. This included periodic imaging to assess fragment stability and annual BLL testing. The BLL was 2.2 µg/dL, remaining within the reference range ( $\leq 8.5$  µg/dL) according to the private laboratory's reference values. **Conclusions.** Retained fragments should be recognized as a potential source of chronic lead exposure, warranting proactive monitoring even in asymptomatic individuals. In post-conflict settings, primary care physicians play a pivotal role in ensuring continuity of care for patients with retained metallic fragments after acute surgical decision-making has concluded. Structured surveillance led by primary care may therefore represent a critical component of sustainable health system responses to armed conflict, particularly in countries facing large populations of veterans and former prisoners of war.

**Keywords:** retained metallic fragment; lead exposure; combat injury; primary care; case report

### Introduction

War-related injuries have become an increasingly prominent clinical issue in Europe, particularly in Ukraine, where large-scale military operations have been ongoing since 2014 [1]. Ukrainian hospitals continue to receive patients evacuated directly from active combat zones, many of whom sustain blast-related injuries with retained metallic fragments. In a significant proportion of cases, these fragments are located in anatomically complex or high-risk regions where surgical removal is contraindicated because the potential operative harm outweighs anticipated benefit. While this reality is especially visible in Ukraine today, similar clinical scenarios are encountered globally in regions affected by armed conflict, peacekeeping missions, terrorism-related incidents, and ci-

vilian firearm injuries, making long-term management of retained fragments a worldwide concern. Modern warfare frequently involves combined attack mechanisms, making it difficult for patients to identify the exact source of shrapnel injuries [2]. Lead azide and lead styphnate have long been used as initiators in chain reactions within munitions such as mortar shells, small-caliber ammunition, and rockets, and lead-based bullets remain widely used [3, 4]. In contemporary ammunition systems, lead compounds continue to constitute essential elements of ignition assemblies, particularly as primary explosives incorporated into detonators and primer mechanisms across small-arms cartridges, artillery rounds, and mortar shells [5, 6]. During discharge and detonation, particulate and vaporized lead may be released

into the surrounding environment, creating potential inhalational and contact exposure risks for military personnel, range workers, and civilians in combat-affected areas [6, 7]. Recent materials science research demonstrates that lead azide continues to be actively engineered for use in modern micro-initiator devices, including the development of nano-structured lead azide composites with controlled porosity, high lead content, and optimized ignition sensitivity [8]. Advanced synthesis methods such as gas-solid azidation of structurally modified lead hydroxide precursors enable the production of nano-scale lead azide formulations with enhanced detonation performance and tailored electrostatic safety characteristics [8]. These innovations illustrate that lead-based primary explosives remain technologically relevant and are being further refined for reliability and efficiency in contemporary ignition systems, reinforcing the plausibility that retained fragments originating from modern munitions may contain bioavailable lead compounds [8]. Despite this, the management of patients living with retained metallic fragments or bullets remains insufficiently studied. Systematic literature reviews indicate a lack of consensus regarding indications for observation, chelation therapy, or surgical removal [9]. Ukraine is currently facing a substantial population of individuals returning from frontline service, captivity, and occupied territories with weapon-related injuries. The experience gained from managing such patients may be valuable for global clinical practice. This is one of the few reported cases describing long-term primary care-led surveillance of a retained abdominal metallic fragment with systematic monitoring for potential lead exposure.

**The purpose** of the work was to highlight the critical role of primary care in coordinating long-term monitoring in post-conflict patients who live with retained metallic fragments.

## Materials and methods

We describe the clinical case of a 30-year-old man with a retained metallic fragment in the abdominal cavity following a mine-blast injury. The fragment, measuring approximately  $7 \times 8 \times 12$  mm, was located between the upper pole of the spleen and the greater curvature of the stomach, demonstrating a tendency toward gradual migration over a three-year period. The study aimed to assess the clinical safety of a con-

servative management strategy and the risk of chronic lead exposure. The study was conducted as a single-center case report with elements of prospective long-term follow-up. The design included a retrospective analysis of medical records (2022–2024), prospective clinical monitoring (2024–2025), periodic instrumental assessment of fragment stability, dynamic laboratory determination of blood lead level (BLL), and multidisciplinary discussion of management. The surveillance strategy was based on the recommendations of the American Society of Hematology regarding BLL monitoring in cases of chronic exposure. Instrumental diagnostic methods included computed tomography (CT) of the abdominal cavity and tympanometry. Laboratory investigation was longitudinal monitoring of BLL. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal. The case report was reviewed and approved by the Commission on Bioethics and Research Ethics of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Protocol No. 204, 23.03.2026.

## Results

A 30-year-old Ukrainian man, born to non-consanguineous parents, presented to a family medicine outpatient clinic at the University Clinic of the Bogomolets National Medical University due to the need to sign a declaration with a family doctor. His medical history was notable for a mine-blast injury sustained in March 2022 during combat operations following a tank shelling, resulting in a blind shrapnel wound to the back, acoustic trauma, closed traumatic brain injury and soft tissue burns. The patient had no significant medical history prior to 2022. During evacuation, the patient was captured and held as a POW for approximately six months. After release in September 2022, he was severely underweight — body mass index  $16.5 \text{ kg/m}^2$  — and exhibited multiple post-traumatic sequelae. The patient underwent otologic surgery for traumatic tympanic membrane injury, which resulted in partial hearing improvement but persistent right-sided tinnitus. He remained under otolaryngological follow-up and completed a structured rehabilitation program. Tympanometry confirmed impaired middle ear function on the right (Fig. 1). In early 2023, he returned to active military service.

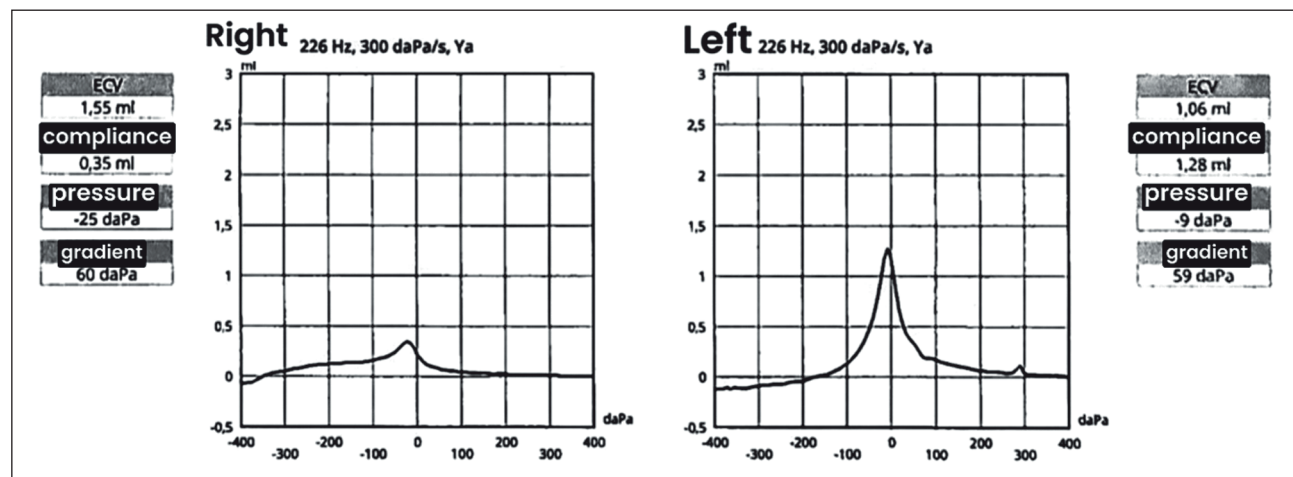


Figure 1. Tympanometry of the patient performed in 2024

At the time of examination by the family doctor, the patient's body mass index was 21.4 kg/m<sup>2</sup>. Physical assessment revealed stable general condition. Abdominal examination showed no tenderness, guarding, or palpable masses. There were no neurological, gastrointestinal, or dermatological signs suggestive of lead intoxication. Vital signs were within normal limits throughout follow-up. Given the known presence of a retained abdominal metallic fragment, follow-up CT was performed in September 2025 (Fig. 2). Initial CT performed in 2022 revealed several retained metallic fragments, including a fragment measuring approximately 7 × 8 × 12 mm located in the abdominal cavity near the greater curvature of the stomach and the spleen. In September 2025, it was demonstrated a metallic fragment measuring 7.2 × 7.6 × 11 mm located between the upper pole of the spleen and the greater curvature of the stomach, likely adherent to both structures.

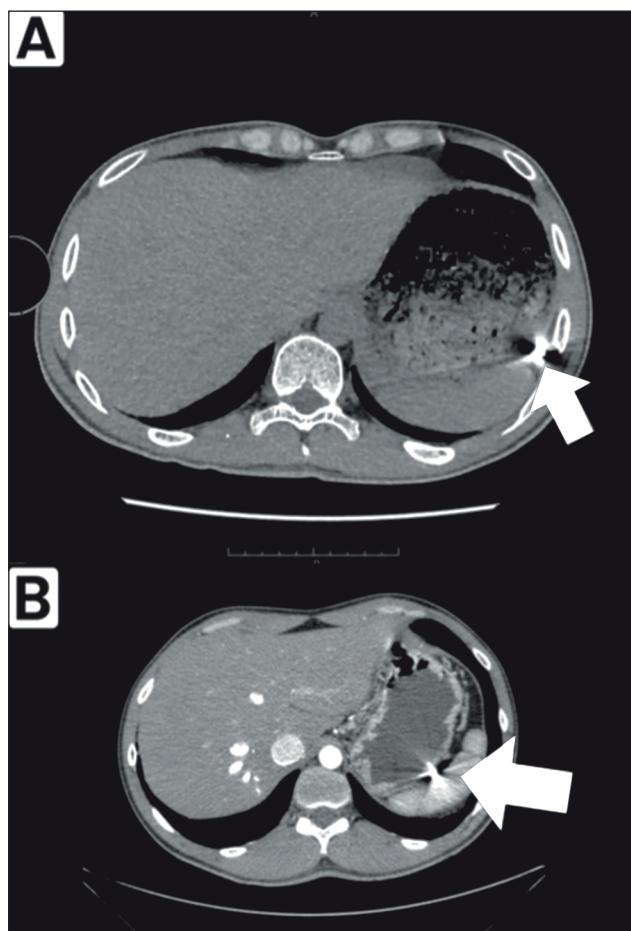
Diagnostic challenges involved assessing long-term risks associated with fragment retention in the absence of standardized monitoring guidelines and balancing surgical risks against potential toxic exposure. Differential diagnoses considered included fragment migration, abscess formation, gastrointestinal perforation and delayed lead intoxication. No signs of abscess formation, bleeding or hollow-organ injury were observed. Progressive inward migration of the metallic fragment was noted over a three-year period, suggesting the potential for further migration in the long-term perspec-

tive. After multidisciplinary discussion, surgical removal was deemed inappropriate because of the high risk of intraoperative hemorrhage. A preventive therapeutic strategy was chosen. Under the coordination of the family doctor, a structured active surveillance strategy was implemented. This included periodic imaging to assess fragment stability and annual BLL testing. The BLL was 2.2 µg/dL, remaining within the reference range (≤ 8.5 µg/dL) according to the private laboratory's reference values. In accordance with the recommendations of the American Society of Hematology, the family doctor adopted a strategy of dynamic follow-up with annual BLL monitoring, as continuous exposure with BLL < 10 µg/dL warrants yearly testing, whereas higher levels require more frequent reassessment — every three months for BLL 10–29 µg/dL and monthly for BLL > 30 µg/dL [8]. No pharmacologic or surgical interventions were initiated due to the high risk associated with operative removal. During follow-up, both the clinician and the patient assessed outcomes as favorable, with the patient remaining asymptomatic and reporting no deterioration in general health or functional status, while the clinician documented stable clinical findings and vital signs. Adherence to the recommended surveillance strategy was high and was assessed through regular scheduled visits and completion of planned laboratory and imaging studies, all of which were well tolerated without physical or psychological burden. No adverse effects related to conservative management were observed, and no unanticipated events such as fragment-related complications, signs of lead toxicity, or need for emergency intervention occurred during the observation period.

## Discussion

This case illustrates a conservative management approach to a retained abdominal metallic fragment in a patient with complex post-combat medical needs. The decision to avoid surgical removal was driven by the fragment's proximity to the spleen and stomach, where operative intervention carries a substantial risk of bleeding and visceral injury.

The literature has described that fragments of lodged projectiles in structures such as joints, soft tissues, or metabolically active bones can slowly release lead into the local environment, promoting its systemic absorption [5]. From a physiological perspective, metallic lead embedded in tissues is subject to corrosion and dissolution when exposed to physiological fluids like synovial fluid, which facilitates the gradual generation of soluble Pb<sup>2+</sup> ions. These ions can diffuse into the interstitial space and subsequently enter the bloodstream, effectively serving as a chronic internal source of lead exposure [10]. Once in the circulation, lead kinetics have been well documented: approximately 99 % of absorbed lead binds to erythrocytes and, over weeks, is redistributed to soft tissues (e.g., liver, kidneys, brain) as well as to bone matrices, where it may persist for decades due to long biological half-lives [11]. This partitioning underpins the potential for even low levels of continuous release to contribute to cumulative physiological burdens over extended periods. At the molecular level, Pb<sup>2+</sup> competes with essential divalent cations such as calcium, interacts with sulfhydryl, carboxyl, and amine groups of proteins, and disrupts critical enzymatic pathways including heme biosynthesis [12, 13]. These interactions impair cellular signaling mediated



**Figure 2. Abdominal CT scan in the axial projection: A) from 2022; B) from 2025**

by calcium ions, disrupt neuronal transmission, compromise bone remodeling, and contribute to oxidative stress. Such disturbances manifest across multiple organ systems, influencing neurodevelopment, renal function, hematopoiesis, and cardiovascular regulation [12]. Moreover, the position of retained fragments within fluid-filled compartments (e.g., synovial spaces, pleural or cerebrospinal fluid) increases the likelihood of corrosion and solubilization of lead, enhancing its bioavailability for systemic uptake [5]. Collectively, these mechanisms elucidate how embedded lead fragments, despite the absence of immediate clinical toxicity, can act as a persistent internal lead source that gradually mobilizes  $Pb^{2+}$  into systemic circulation, thereby contributing to delayed and chronic toxic effects. The management of patients living with retained metallic fragments by family doctors is limited by several factors. The most significant limitation is the absence of standardized algorithms for monitoring BLL, including optimal testing intervals. Clinical cases have been reported in which lead toxicity manifested decades after fragment retention [6–9]. The World Health Organization identifies retained metallic fragments as a risk factor for lead exposure [10]. However, national guidelines for adult patients with retained fragments in Ukraine remain underdeveloped. Under family doctor supervision, the patient agreed to annual blood lead testing based on recommendations from the American Society of Hematology [8]. Additional limitations include the financial burden of testing, which is borne by the patient. Comorbidities and extensive trauma-related sequelae further complicate management, as progressive fragment migration toward vascular and parenchymal structures increases surgical risk over time. A key strength of this case is the long-term follow-up coordinated in primary care and the multidisciplinary decision-making process. This study is limited by its single-case design. The occurrence of deeply embedded metallic fragments within organ tissues and vascular structures without clinically significant consequences for the patient's health or survival is uncommon. Furthermore, the decision to adopt a strategy of surveillance with annual BLL monitoring may be subject to debate. Currently, no Ukrainian national guidelines recognize retained metallic fragments as a risk factor for lead intoxication, and no unified clinical protocol provides recommendations regarding monitoring frequency in such cases. Therefore, clinical management was guided by international evidence and the recommendations of the American Society of Hematology, given the absence of equivalent national guidance in Ukraine. This case suggests that active surveillance coordinated in primary care may represent a safe and pragmatic management strategy for selected patients with retained metallic fragments when surgical intervention has a high risk and there is no evidence of lead intoxication. Regular BLL monitoring, periodic imaging, and multidisciplinary collaboration are essential components of this approach. Further research is needed to inform standardized guidelines for the long-term management of retained metallic fragments in post-conflict populations.

## Conclusions

1. Retained metallic fragments should be considered a potential long-term source of chronic lead exposure, even in the absence of clinical symptoms, and therefore require

systematic risk assessment and proactive biochemical monitoring.

2. Clinical vigilance should extend beyond the acute surgical phase, as delayed toxic effects may develop over time without structured follow-up.

3. In post-conflict settings, primary care physicians play a central role in ensuring continuity of care for individuals with retained fragments, integrating surveillance strategies into routine outpatient management.

4. The implementation of structured, primary care-led monitoring pathways may represent an essential component of sustainable health system responses in countries with a high burden of veterans and former prisoners of war, contributing to early detection, prevention of complications, and long-term health protection.

## References

1. United States Army. *Picatinny aims for green with new type of primary explosive*. 2014. Available from: [https://www.army.mil/article/122127/picatinny\\_aims\\_for\\_green\\_with\\_new\\_type\\_of\\_primary\\_explosive](https://www.army.mil/article/122127/picatinny_aims_for_green_with_new_type_of_primary_explosive).
2. National Research Council. *Toxicokinetics of lead*. In: *Potential Health Risks to DOD Firing-Range Personnel from Recurrent Lead Exposure*. Washington (DC): National Academies Press; 2013. Available from: <https://www.nationalacademies.org/read/18249/chapter/5>.
3. Kershner EK, Tobarran N, Chambers A, Wills BK, Cumpston KL. *Retained bullets and lead toxicity: a systematic review*. *Clinical Toxicology*. 2022;60(10):1176-1186.
4. Bustamante ND, Macias-Konstantopoulos WL. *Retained lumbar bullet: a case report of chronic lead toxicity and review of the literature*. *The Journal of Emergency Medicine*. 2016;51(1):45-49.
5. Galindo C, Ortiz J, Angel MF, Ospina Lopera S, Franco J. *When heavy metals weigh on the mind: a case report of neuropsychiatric manifestations of lead toxicity from a retained bullet*. *Cureus*. 2025.
6. Kumsi Sreedhar P, Master S. *Lead toxicity from retained bullet fragments in soft tissue*. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):5325.
7. Yen JS, Yen TH. *Lead poisoning induced by gunshot injury with retained bullet fragments*. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021;114(12):873-874.
8. WHO guideline for clinical management of exposure to lead. Geneva: World Health Organization; 2021. 08, Integration and implementation of the recommendations in the management of lead poisoning. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575290/>.
9. Apte A, Bradford K, Dente C, Smith RN. *Lead toxicity from retained bullet fragments: a systematic review and meta-analysis*. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019;87(3):707-716.
10. Aktepe N, Baran MF, Baran A. *Effects of chronic exposure to lead on some organs*. *Assistant*. 2022;18:45.
11. Collin MS, Venkatraman SK, Vijayakumar N, Kanimozhi V, Arbaaz SM, Stacey RS, Swamiappan S. *Bioaccumulation of lead (Pb) and its effects on human: a review*. *Journal of Hazardous Materials Advances*. 2022;7:100094.
12. Tyagi A, Chauhan RS, Tyagi AK. *Metal Ions in Biology*. CRC Press; 2025.
13. Gorkhali R, Huang K, Kirberger M, Yang JJ. *Defining potential roles of  $Pb^{2+}$  in neurotoxicity from a calciomics approach*. *Metalomics*. 2016;8(6):563-578.

Received 25.02.2026

Revised 26.03.2026

Accepted 07.04.2026 ■

**Information about authors**

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko, Assistant, Department of General Practice (Family Medicine), Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: shkvarok@nmu.ua; phone: +380 (99) 066-14-87; <https://orcid.org/0000-0002-8308-7206>

Yaroslava Korost, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General Practice (Family Medicine), Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ykorost@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-0992-6515>

Ruslan Tsybaliuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General and Emergency Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ruslan.tsim@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2024-6425>

Alina Frank, Surgeon, Department of Surgery, University Clinic, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alinafrank523@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-3408-8669>

**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.** None.

**Acknowledgments and AI use statement.** The authors acknowledge the use of artificial intelligence-based language models, including ChatGPT and Grok, for assistance in translating the clinical case into English.

Шкварок-Лісовенко А.К., Корост Я.В., Цимбалюк Р.С., Франк А.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Мультидисциплінарне довготривале спостереження в первинній медичній допомозі за пацієнтом із ретенуваним металевим фрагментом черевної порожнини із потенційним впливом свинцю: клінічний випадок

**Резюме.** *Актуальність.* Внаслідок збройних конфліктів зростає кількість пацієнтів, що живуть із металевими уламками всередині тіла, оскільки видалення часто є неможливим через високі хірургічні ризики. Ці уламки можуть бути джерелом хронічного впливу свинцю, навіть за відсутності клінічних симптомів, що створює потребу у тривалому медичному спостереженні. Водночас роль первинної медичної допомоги в координації такого моніторингу залишається недостатньо висвітленою. **Мета:** підкреслити ключову роль первинної медичної допомоги в координації довготривалого спостереження за пацієнтами, які живуть із металевими уламками в тілі. **Матеріали та методи.** З огляду на ризиковану анатомічну локалізацію фрагмента та значний потенціал геморагічних і вісцеральних ускладнень хірургічне видалення було визнано протипоказаним. Обрано консервативну тактику ведення, координовану сімейним лікарем: періодичний контроль за допомогою методів візуалізації для оцінки стабільності фрагмента й планове визначення рівня свинцю в крові. **Результати.** Було впроваджено структуровану стратегію активного спо-

стереження, яка включала періодичну візуалізацію для оцінки стабільності фрагмента та щорічне визначення вмісту свинцю в крові. Рівень свинцю становив 2,2 мкг/дл і залишався в межах допустимого діапазону ( $\leq 8,5$  мкг/дл) відповідно до референтних значень приватної лабораторії. **Висновки.** Металеві уламки, що застрягли всередині тіла, слід розглядати як потенційне джерело хронічного впливу свинцю, що потребує проактивного моніторингу навіть у безсимптомних осіб. Лікарі первинної ланки відіграють ключову роль у забезпеченні безперервності медичної допомоги пацієнтам із металевими уламками після завершення гострого етапу прийняття рішень щодо хірургічного втручання. Таким чином, структуроване спостереження під керівництвом спеціалістів первинної медичної допомоги може бути важливим компонентом сталого реагування системи охорони здоров'я на наслідки збройного конфлікту, особливо в країнах із великою кількістю ветеранів та колишніх військовополонених.

**Ключові слова:** металеві уламки; вплив свинцю; бойова травма; первинна медична допомога; клінічний випадок

УДК 616-089.5-031.81:616-089.168.1:616-036.882

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.4.2026.2030>Назарчук О.А.<sup>1</sup>, Мельниченко М.В.<sup>1</sup>, Чернопищук Р.М.<sup>2</sup>, Дмитрієв Д.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна<sup>2</sup>Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

## Пацієнт-орієнтована інфузійна терапія (ПОІНТ) в інтенсивній терапії та періопераційній медицині: огляд літератури

**Резюме. Актуальність.** Емпіричні загальновідомі «ліберальні» стратегії інфузійної терапії пов'язані з переважанням рідиною, гіперхлоремічним ацидозом і гострим ураженням нирок (ГУН). Натомість персоналізація інфузії за фенотипом кровообігу малими болюсами з частотою переоцінкою й чіткими межами безпеки потенційно поліпшує результати. **Мета:** провести аналіз сучасної доказової бази щодо оптимізації інфузійної терапії в інтенсивній терапії та періопераційній медицині з акцентом на раціональний вибір розчинів з застосуванням «осмотичного драйвера», а також структурувати рішення за поетапною стратегією інфузійної терапії ПОІНТ (профіль — орієнтир — інфузія — навантаження — таргетинг) із розробкою алгоритмів та ключових індикаторів ефективності для клінічної імплементації й аудиту. **Матеріали та методи.** Матеріали статті містять результати огляду джерел наукової літератури з використанням бібліосемантичного аналізу поточного стану проблеми, аналізу основних відомих концепцій інфузійної терапії, оцінки сучасних тенденцій щодо раціонального вибору розчинів з арсеналу відомих. На підставі встановлених закономірностей основних наукових поглядів сформульоване власне бачення потенційних шляхів удосконалення інфузійної терапії за допомогою розробки принципів стратегії пацієнт-орієнтованого підходу ПОІНТ. Теоретико-методологічна основа дослідження базувалась також на логіко-структурному підході і контент-аналізі даних. Вивчали джерела наукової літератури за період 2018–2025 рр. Огляд охопив наукові джерела за основними ключовими словами за темою статті. Мета-аналіз не планувався через гетерогенність кінцевих точок. **Результати.** Описано три етапи стратифікації (за проблемою, спеціальністю, нозологією); принципи вибору рідин (збалансовані — за замовчуванням, 0,9% NaCl — вузько, колоїди/альбумін — селективно, глюкозовмісні — не для ресусцитації, гіперосмолярні розчини «осмотичні драйвери» — для підсилення наявної схеми інфузійної терапії); показання/دوزи/моніторинг «осмотичного драйвера»; візуальні інструменти (дерево рішень, матриця сценаріїв), а також пакети імплементації (4D/ROSE). **Висновки.** ПОІНТ формалізує індивідуалізацію інфузійної терапії, підтримує чіткі межі безпеки пацієнта.

**Ключові слова:** інфузійна терапія; збалансовані кристалоїди; гіпертонічний розчин натрію; гіперосмолярні розчини; сепсис; опіки; передопераційна допомога; цілеспрямована інфузійна терапія

### Вступ

Інфузійна терапія за даними наукових досліджень є ключовим інструментом лікаря, що визначає ранню перфузію органів, доставку кисню та кислотне-лужну рівновагу у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) і в періопераційних пацієнтів. Накопичені дані свідчать, що емпіричні «ліберальні» стратегії інфузійної терапії на старті

лікування у ВІТ асоціюються з переважанням пацієнта рідиною, що сприяє розвитку гіперхлоремічного ацидозу, зростанню частоти виникнення гострого ураження нирок (ГУН), тривалішим перебуванням пацієнтів на штучній вентиляції легень (ШВЛ) і періодом госпіталізації в цілому. Водночас протоколізована індивідуалізація зменшує йонне навантаження (зокрема, хлоридне), по-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

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, dmytrodmytriiev@gmail.com; тел.: +380 (67) 430-94-49

For correspondence: Dmytro Dmytriiev, MD, DSc, PhD, MBA, Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: mddmytriiev@gmail.com, dmytrodmytriiev@gmail.com; phone: +380 (67) 430-94-49

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

ліпшує мікроциркуляцію та знижує потребу в ургентних втручаннях.

**Патолофізіологічні засади переорієнтації підходу.** Класична модель Старлінга переглянута з урахуванням ролі ендотеліального глікокаліксу: при системному запаленні (сепсис), опіковій хворобі, політравмі відбувається його деградація, підвищується проникність капілярів і формується інтерстиційний набряк. Надмірна інфузія кристалоїдів підсилює втрату рідини за рахунок синдрому капілярного витоку і гемодилуційних порушень (гіперхлоремічний ацидоз, гемодилуційна коагулопатія), не поліпшуючи ефективного внутрішньосудинного об'єму. Рівняння Старлінга та концепція посилення капілярного кровотоку передбачає, що частина мікросудинного русла залишається нефункціональною, але може бути відновлена при адекватній гемодинамічно контрольованій інфузійній терапії. У критичних станах ушкодження глікокаліксу та капілярний витік знижують здатність мікроциркуляції до відновлення функціонування, тому надмірна інфузійна терапія не поліпшує тканинну перфузію й погіршує набряк. Це обґрунтовує застосування малих контрольованих болюсів з переоцінкою ефекту як у стратегії ПОІНТ (профіль — орієнтир — інфузія — навантаження — таргетинг).

#### Клінічні когорти підвищеного ризику:

— *сепсис/COVID-19*. Системна вазоплегія, ушкодження ендотеліального глікокаліксу та мікросудинні тромбози формують стан вираженої мікроциркуляторної дисфункції, у якому здатність до відповіді на інфузію є нестабільною та швидко змінюється. У таких умовах надмірна інфузійна терапія погіршує оксигенацію, посилює інтерстиціальний набряк та може погіршувати ниркову перфузію, не поповнюючи дефіцит об'єму циркулюючої крові. Перевага надається збалансованим кристалоїдам, ранній вазопресорній підтримці з метою підтримання кінцевої перфузії [40–42];

— *опікова хвороба*. Початкова інфузійна терапія є життєво необхідною, однак феномен прихованого перевантаження рідиною, що виникає через 6–24 год після старту лікування, асоціюється з розвитком компартмент-синдрому, погіршенням газообміну та подовженням ШВЛ. У цій когорті пацієнтів інфузійну тактику необхідно часто переоцінювати і коригувати на основі динамічних показників перфузії та ознак перевантаження рідиною [43, 44]. В окремих випадках можливе контрольоване застосування осмотичної терапії («осмотичного драйвера») — гіпертонічного розчину натрію хлориду або гіперосмолярних розчинів на основі багатоатомних спиртів за умови регулярного моніторингу показників рівнів натрію, хлориду, осмолярності, діурезу, а також можливе виконання ультразвукового дослідження (УЗД) на предмет наявності ознак інтерстиціального набряку [43, 44];

— *тяжка черепно-мозкова травма (ЧМТ)*. Основним пріоритетом у пацієнтів із тяжкою ЧМТ є контроль внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) із одночасним забезпеченням адекватного церебрального перфузійного тиску (ЦПТ). Оптимальний внутрішньосудинний об'єм підтримують переважно збалансованими кристалоїдними розчинами, що мінімізують хлоридне навантаження та ризик гіперхлоремічного ацидозу [4, 9, 14, 15, 45]. Такі

осмотичні засоби, як гіпертонічний розчин натрію хлориду або гіперосмолярні розчини на основі багатоатомних спиртів, застосовують прицільно для зменшення набряку мозкової тканини за умов ретельного лабораторного та клінічного моніторингу (натрій, осмолярність, кислотно-лужний стан, діурез, динаміка ВЧТ/ЦПТ) [45, 46]. Застосування осмотичної терапії повинно супроводжуватися обов'язковим контролем темпу корекції натрію та оцінкою можливих ознак перевантаження рідиною [45, 46];

— *великі абдомінальні та торакальні операції*. Надмірна інфузійна терапія у періопераційний період асоціюється з підвищеним ризиком легневих ускладнень, інтерстиціального набряку легень та порушень загоєння кишкового анастомозу. Тому обґрунтованим підходом є застосування стратегій цілеспрямованої інфузійної терапії (ЦІТ), що базуються на малих контрольованих болюсах (мікроболюсах) із частою переоцінкою ефекту. Оптимізацію ударного об'єму здійснюють за допомогою ультразвукових методів та динамічних показників оцінки переднавантаження, зокрема варіабельності ударного об'єму, варіабельності пульсового тиску та зміни інтеграла швидкості потоку у виносному тракті лівого шлуночка. Така тактика дозволяє мінімізувати перевантаження рідиною, поліпшити мікроциркуляторну перфузію та потенційно знизити частоту післяопераційних ускладнень [7, 10, 12, 16, 18, 30, 33].

**Концепції управління ROSE та 4D.** Рекомендується документувати фазність рідинної стратегії за ROSE (ресусцитація — оптимізація — стабілізація — евакуація), з обов'язковим переходом після стабілізації до нульового/негативного балансу (дересусцитація). Кожна інфузія має відповідати принципу 4D: Drug (конкретний тип розчину), Dose (об'єм/швидкість), Duration (тривалість), De-escalation (умови зменшення/припинення). Окремою метою є контроль прихованого надходження рідини (наприклад, інфузійних розчинів, які використовуються як розчинник для лікарських засобів) [2, 19].

**Гіпотеза ефективності стратегії ПОІНТ.** Узагальнення цих принципів в алгоритм ПОІНТ забезпечує чітку структуру прийняття рішень біля ліжка хворого: 1) визначення фенотипу гемодинаміки й оцінка ризику набряків; 2) встановлення коротких вимірних цілей (середній артеріальний тиск, лактат, діурез, відповідь на введення рідини; за наявності — ВЧТ/ЦПТ); 3) вибір розчину з урахуванням іонного навантаження; 4) мікроболюси 250 мл (~ 4 мл/кг) або короткі інфузії з переоцінкою через 10–20 хв; 5) чіткі межі безпеки (добовий Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, перехід до нульового балансу) та протоколізована деескалація. Очікується, що така стратегія зменшує частоту перевантаження рідиною і ризик розвитку гіперхлоремічного ацидозу, знижує ризик розвитку ГУН, скорочує тривалість ШВЛ і госпіталізації, водночас поліпшуючи контроль ВЧТ у нейрокритичних пацієнтів.

**Мета:** на основі огляду сучасних даних наукової літератури провести аналіз доказової бази щодо можливих шляхів оптимізації інфузійної терапії в інтенсивній терапії та періопераційній медицині з фокусом на раціональний вибір розчинів та застосування «осмотичного драйвера» при використанні стратегії пацієнт-орієнтованого підходу ПОІНТ. В даному дослідженні було структуровано доказові положення за доменами прийняття рішень «про-

філь — орієнтир — інфузія — навантаження — таргетинг», окреслено показання та безпеку застосування «осмотичного драйвера», запропоновано візуалізацію алгоритмів (дерево рішень, матриця сценаріїв) та ключових індикаторів ефективності для подальшої імплементації й аудиту у клінічній практиці.

## Матеріали та методи

**Дизайн.** Огляд літератури із нарративним синтезом відповідно до підходу PRISMA-ScR. Дорослі пацієнти відділень інтенсивної терапії та періопераційної допомоги ( $\geq 18$  років), включно з підгрупами: сепсис/вазоплегія, опікова хвороба, тяжка ЧМТ/підвищення ВЧТ, великі абдомінальні/торакальні втручання.

Елементи персоналізованої інфузійної тактики за ПОІНТ:

- 1) визначення фенотипу гемодинаміки та ризику розвитку набряків;
  - 2) вимірні цілі:
    - середній артеріальний тиск;
    - оцінка переднавантаження — пасивне підняття ніг;
    - варіабельність пульсового тиску;
    - варіабельність ударного об'єму;
    - зміна інтеграла швидкості потоку;
    - лактат, діурез;
    - за наявності — ВЧТ/ЦПТ;
    - визначення осмолярності плазми;
  - 3) вибір складу розчинів:
    - збалансовані кристалоїди як основа;
    - 0,9% NaCl — рідко;
    - колоїди/альбумін — селективно;
    - глюкозовмісні — не для ресусцитації;
    - гіперосмолярні розчини на основі багатоатомних спиртів — для підсилення наявної схеми інфузійної терапії;
  - 4) «навантаження» малими об'ємами (мікроболуси 250 мл або короткотривалі інфузії з переоцінкою через 10–20 хв);
  - 5) межі безпеки:
    - добовий  $\text{Na}^+$ , мінімізація  $\text{Cl}^-$ -навантаження;
    - нульовий/негативний баланс після стабілізації;
  - 6) імплементація та аудит (4D-концепція):
    - а) первинний:
      - гемодинамічні показники (середній артеріальний тиск, оцінка переднавантаження);
      - метаболічні (лактат, кислотно-лужний стан,  $\text{Cl}^-$ );
      - ниркові (гостре ураження нирок/креатинін, діурез);
      - нейромоніторингові (ВЧТ/ЦПТ/осмолярність);
    - б) вторинний:
      - добовий об'єм/баланс;
      - хлоридне навантаження;
      - частота використання тесту пасивного підняття ніг/моніторинг варіабельності пульсової хвилі/моніторинг варіабельності ударного об'єму/УЗД-оцінки перед ескалацією інфузійної терапії.
- Примітки:** усі атрибути (профіль — інфузія — орієнтир) попередньо специфіковані в протоколі; корекції діапазонів таргетів (наприклад, середній артеріальний тиск,  $\text{Na}^+$ ) допускаються лише у межах субаналізів за фенотипом.

Профіль — інфузія — орієнтир — це структура опису та планування клінічних рішень в інфузійній терапії, яка використовується як логічний каркас у підході ПОІНТ:

— **П** — профіль пацієнта — гемодинамічний фенотип, нозологія, контекст (сепсис, травма, періопераційний період), ризики перевантаження/гострого ураження нирок/підвищення ВЧТ;

— **О** — орієнтир (цілі) — клінічні та фізіологічні таргети (середній артеріальний тиск, лактат, діурез,  $\text{Na}^+$ , динамічні тести чутливості до рідини);

— **І** — інфузія (вхідні впливи) — тип і об'єм рідини, інфузійна швидкість, «осмотичний драйвер», супутні інтервенції;

— **Н** — навантаження (введення мікроболусів) — мікроболусне введення інфузійних розчинів, зокрема збалансованих кристалоїдів, з подальшою оцінкою відповіді на рідинне навантаження;

— **Т** — таргетинг (межі безпеки інфузійної терапії) — переоцінка іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$ , осмолярності, нейромоніторинг, досягнення нульового/негативного балансу після стабілізації.

## Критерії включення/виключення

**Включення:** міжнародні настанови/консенсуси (NICE CG174, ESPEN, Surviving Sepsis Campaign (SSC), ESICM, ERAS), систематичні та нарративні огляди, клінічно орієнтовані дослідження.

**Виключення:** експериментальні (лабораторні або тваринні) дослідження без клінічного застосування, дослідження за участю дітей, фармакотехнічні публікації без практичних клінічних висновків, дубльовані роботи, коментарі та листи без власних первинних даних.

**Джерела та пошук.** Пошук здійснювали у бібліографічних базах PubMed/MedLine, Embase, Scopus, Web of Science, із додатковим скринінгом Cochrane Library та «сірого» літературного поля (Google Scholar — цільові запити). Репозитарії настанов і вебсайти професійних товариств: ESICM, SCCM, SSC, ERAS, Brain Trauma Foundation, Neurocritical Care Society, International Fluid Academy. Діапазон років: 2020–2025; останній пошук — 06.10.2025 року. Пошукова стратегія включала комбінації ключових термінів, релевантних сучасним підходам до інфузійної терапії та медицини невідкладних станів: «збалансовані кристалоїди порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду», «гіпертонічний натрій хлорид та манітол», «цілеспрямована інфузійна терапія», «оцінка переднавантаження із використанням динамічних індикаторів — тесту пасивного підняття ніг/моніторингу варіабельності пульсової хвилі/моніторингу варіабельності ударного об'єму». У пошук також включено терміни, що характеризують клінічні когорти підвищеного ризику та сценарії інтенсивної терапії: «опікова хвороба», «сепсис», «травматична черепно-мозкова травма», «періопераційна допомога».

Проводили подвійний незалежний скринінг назв і рефератів; усі розбіжності між рецензентами усували шляхом консенсусу. Для статей, відібраних у повному тексті, використовували стандартизовану уніфіковану таблицю для систематичного збору даних. До цієї форми включали такі елементи: тип джерела; опис популяції та клінічного

контексту; характеристика інфузійної стратегії; параметри осмотичної терапії (показання, дози, спосіб моніторингу, профілактика надмірної корекції натрію); інструменти прийняття рішень (тест пасивного підняття ніг/моніторинг варіабельності пульсової хвилі/моніторинг варіабельності ударного об'єму, УЗД-індикатори); визначені межі безпеки; елементи впровадження й аудиту — принципи раціонального менеджменту інфузійної терапії 4D, фазність ROSE та ключові показники ефективності.

## Результати

Результати аналізу наукової літератури дозволяють виділити концептуальні аспекти принципів стратегії пацієнт-орієнтованого підходу. Так, стратегія ПОИТ включає:

**П — профіль** (патофізіологія та мінімальний набір даних)

1. Гемодинамічний фенотип:

— гіповолемічний — зменшення кінцево-діастолічного об'єму, висока оцінка переднавантаження, часто підвищений лактат, холодні кінцівки;

— вазоплегічний/сепсис — нормальний/високий серцевий викид, низький системний судинний опір, синдром каплярного витоку, дисфункція глікокаліксу;

— кардіогенний — низька скоротливість/підвищене наповнення, венозний застій, низька оцінка переднавантаження;

— обструктивний — тахікардія, підвищення градієнтів тиску (тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), тампонада), парадоксальна респіраторна варіабельність ударного об'єму/варіабельність пульсового тиску.

2. Респіраторний статус. Співвідношення  $SpO_2/FiO_2$ , газообмін; УЗД легень: кількість і характер В-ліній для оцінки інтерстиціального набряку легень; плевральні випоти.

3. Водно-електролітний статус і кислотно-лужний стан.  $Na^+/K^+/Cl^-/HCO_3^-/BE$ , лактат (динаміка важливіша за абсолютні значення), креатинін. Хлоридне навантаження визначають за загальною кількістю хлориду, введеного з інфузійними розчинами протягом доби. Підвищення рівня хлориду в крові понад 110–112 ммоль/л і пов'язані з цим зміни кислотно-лужного балансу асоціюються з гіперхлоремічним ацидозом і вищим ризиком ГУН.

4. Осмолярність. Розрахунок:

— осмолярність =  $2 \times [Na^+] + \text{глюкоза} + \text{сечовина}$  (ммоль/л);

— осмолярний gap = вимірна осмолярність – розрахункова осмолярність; використовується для моніторингу багатоатомних спиртів.

5. Ризик набряків/підвищення ВЧТ. Клініко-радіологічні ознаки; при наявності — моніторинг ВЧТ/ЦПТ.

**О — орієнтири**

1. Середній артеріальний тиск  $\geq 65$  мм рт.ст. Персоналізація: 70–75 мм рт.ст. при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ)/підвищенні ВЧТ/хронічній гіпертензії; нижні межі (60–65 мм рт.ст.) допустимі у молодих осіб без коморбідностей за відсутності ознак гіпоперфузії.

2. Оцінка переднавантаження:

— тест із пасивним підняттям ніг можна використовувати як у пацієнтів зі спонтанним диханням, так і на

ШВЛ. Якщо протягом 30–90 с ударний об'єм або інтеграл швидкості кровотоку зростає на 10–15 % і більше, це свідчить про ймовірну відповідь на інфузію. Тест не застосовують при підвищеному внутрішньочерепному тиску, компресії нижніх кінцівок або вираженій внутрішньочеревній гіпертензії;

— варіабельність пульсового тиску (PPV)/варіабельність пульсового об'єму (SVV) можна надійно використовувати лише у пацієнтів на керованій ШВЛ, без аритмії та спонтанних вдихів, за достатнього дихального об'єму і без виражених порушень механіки легень; значення  $PPV > 13\%$  або  $SVV > 12\%$  свідчать про ймовірну відповідь на інфузію;

— середній інтеграл швидкості кровотоку оцінюють за ехокардіографією, щоб зрозуміти, чи збільшується серцевий викид після мікроболуся рідини або пасивного підняття ніг; приріст на 10–15 % і більше свідчить про ймовірну відповідь на інфузію;

— метаболічні/ниркові цілі. Ефективність терапії можна оцінювати за зниженням лактату на 10–20 % протягом 2–4 годин, підтриманням діурезу не менше 0,5 мл/кг/год (у першу добу при опіках — 0,5–1,0 мл/кг/год) та відсутністю ознак прогресування гострого ураження нирок за критеріями KDIGO.

3. Нейромоніторинг передбачає контроль внутрішньочерепного тиску, який бажано підтримувати нижче 22 мм рт.ст., а також церебрального перфузійного тиску на рівні 60–70 мм рт.ст., якщо це технічно можливо. При застосуванні осмотичної терапії необхідно регулярно контролювати рівень натрію та осмолярність крові.

**I — інфузія** (логіка вибору інфузійного розчину)

— Збалансовані кристалоїди мінімізують зрушення SID (різниці сильних іонів) і  $Cl^-$ -навантаження — менше гіперхлоремічного ацидозу, краща ниркова гемодинаміка;

— 0,9% NaCl забезпечує хлоридне навантаження, тому може бути корисним лише короткотривало при гіпохлоремічному метаболічному алкалозі/деяких варіантах гіпонатріємії; у великих об'ємах — ризик ниркової вазоконстрикції та ацидозу;

— гіперосмолярні розчини доцільно розглядати як інструмент підсилення стартової інфузійної терапії у випадках, коли необхідно швидко збільшити ефективний внутрішньосудинний об'єм без надмірного нарощування інтерстиціального переважання. За рахунок осмотичного градієнта вони сприяють переміщенню рідини з інтерстицію в судинне русло, поліпшують мікроциркуляцію, тканинну перфузію та можуть забезпечувати вираженіший ранній гемодинамічний ефект, ніж стандартні кристалоїди [47];

— колоїди/альбумін. Альбумін 5% застосовують, коли потрібне швидше збільшення внутрішньосудинного об'єму. Альбумін 20% використовують переважно для зменшення інтерстиціального набряку, оскільки він сприяє переміщенню рідини з тканин у судинне русло; за потреби його поєднують з діуретиком. Таку тактику розглядають насамперед при вираженому інтерстиціальному набряку та/або гіпоальбумінемії. ГЕК слід уникати через підвищений ризик ГУН і коагулопатії;

— глюкозовмісні розчини застосовують переважно для забезпечення енергетичних потреб і в межах протоко-

лів контролю глікемії, а не для ресусцитації. Зокрема, 5% розчин глюкози не забезпечує достатнього внутрішньосудинного об'ємного ефекту і при надмірному введенні може підвищувати ризик гіпонатріємії.

#### ***H* — навантаження**

— Мікроболус становить 250 мл (приблизно 4 мл/кг) збалансованого кристалоїдного розчину, введеного протягом 5–10 хвилин. Ефект потрібно оцінювати через 10–20 хвилин за показниками реакції на інфузію (пасивне підняття ніг, інтеграл швидкості кровотоку, середній артеріальний тиск), ультразвуковими ознаками перевантаження рідиною та динамікою рівня лактату;

— за відсутності відповіді — припинити інфузію, розглянути додавання гіперосмолярних розчинів на основі багатоатомних спиртів, вазопресорів або інотропних препаратів, а також розглянути іншу можливу етіологію шоку.

***T* — таргетинг (межі безпеки інфузійної терапії та контрольоване зменшення об'єму рідини)**

—  $\text{Na}^+ \leq 8\text{--}10$  ммоль/л/добу (високий ризик —  $\leq 6$ );

—  $\text{Cl}^- < 110\text{--}112$  ммоль/л, уникати тривалої інфузії 0,9% NaCl;

— після досягнення стабільності — нульовий/негативний баланс (ROSE: стадія евакуації);

— за наявності нейромоніторингу — контроль ВЧТ/ЦПТ та осмолярності.

## **Основні інфузійні розчини: характеристики та застосування**

### **1. Збалансовані кристалоїди (перший крок)**

***Патобіохімія/механізм.*** Мають нижчий вміст хлориду та містять буферні аніони (ацетат/глюконат/лактат), що підтримують рівень іонів натрію, калію та знижують ризик гіперхлоремічного метаболічного ацидозу.

**Клінічні показання:**

— більшість пацієнтів у періопераційному періоді та ВІТ;

— сепсис, травма, шок;

— профілактика ГУН;

— підтримання еуволемії.

**Ризики:**

— помірне зменшення рівня лактату на тлі інфузії лактатвмісних розчинів може приховувати істинну динаміку показника;

— у дуже великих об'ємах можливе перевантаження рідиною;

— частина збалансованих кристалоїдів має надлишок іонів хлору та містить іони кальцію, які можуть давати зсув кислотно-основного стану в кислий бік та несумісні з певними лікарськими засобами, наприклад еритроцитарною масою.

**Тактика:**

— мікроболуси по 250 мл з наступною переоцінкою;

— підтримуючі інфузії 1–2 мл/кг/год індивідуально;

— збалансовані кристалоїди — перший крок в інфузійній терапії у більшості випадків.

### **2. 0,9% NaCl (селективно, вузьке застосування)**

***Патобіохімія/механізм.*** Високий вміст іонів  $\text{Cl}^-$  знижує різницю сильних іонів, викликає гіперхлоремічний ацидоз, зменшує нирковий кровотік через вазоконстрикцію аферентної артеріоли.

**Клінічні показання:**

— гіпохлоремічний метаболічний алкалоз;

— окремі випадки гіпонатріємії.

**Ризики:**

— гіперхлоремічний ацидоз;

— гостре ураження нирок;

— погіршення мікроциркуляції при значних об'ємах інфузії.

**Тактика:**

— короткий, цільовий курс;

— швидке повернення до використання збалансованих розчинів.

**3. Гіперосмолярні розчини на основі багатоатомних спиртів (ксилітолу 5%, сорбітолу 6% з гіпертонічним натрію хлоридом 1,5%)**

***Патобіохімія/механізм.*** Висока осмолярність створює градієнт для переміщення рідини з інтерстицію в судинне русло, що збільшує об'єм плазми, поліпшує мікроциркуляцію і тканинну перфузію. Гіпертонічний розчин натрію хлориду може слугувати додатковим джерелом іонів натрію.

**Ризики:**

— потреба в контролі осмотичного навантаження, електролітів, діурезу та балансу рідини. У дослідженнях не виявлено значущого погіршення функції нирок або підвищення рівня хлоридів при застосуванні цієї групи розчинів [47].

**Тактика:**

— використовувати від 500 мл (10–15 мл/кг/добу) розчину протягом 15–18 хвилин із подальшою оцінкою гемодинамічної відповіді; позитивним вважати приріст серцевого викиду  $\geq 12\%$  [47].

**Показання:**

— стартова інфузійна терапія при септичному шоку, ЧМТ, ризику підвищення внутрішньочерепного тиску, а також стани з інтерстиціальним набряком і потребою швидкого внутрішньосудинного ефекту без надмірного хлоридного навантаження [47];

— для поліпшення капілярного кровотоку з метою профілактики та лікування опікового шоку, при гострій крововтраті, опіковій хворобі;

— при інфекційних захворюваннях, що супроводжуються інтоксикацією, зокрема у складі комплексного лікування пацієнтів з негоспітальною пневмонією, гнійним перитонітом, сепсисом;

— для передопераційної підготовки пацієнтів та в післяопераційний період.

### **4. Колоїди/альбумін (вибірково, у визначених когортах)**

***Патобіохімія/механізм.*** Альбумін забезпечує підвищення онкотичного тиску та перерозподіл рідини з інтерстицію у судинне русло. Колоїди довше за збалансовані кристалоїди утримуються у внутрішньосудинному просторі.

**Клінічні показання:**

— рефрактерна гіповолемія при вираженому синдромі капілярного витоку;

— інтерстиціальний набряк на фоні гіпоальбумінемії (альбумін 20% разом з діуретиками).

**Ризики:**

— коагулопатія при активній кровотечі;

— погіршення венозного застою при серцевій недостатності;

— ГЕКи протипоказані при сепсисі та критичних станах (ризик розвитку ГУН і коагулопатії).

Тактика:

— тільки за чітких показань;

— найчастіше у комбінації з діуретиками;

— уникати при високому ризику перевантаження рідиною.

### 5. Глюкозовмісні розчини

*Патобіохімія/механізм.* Метаболізм 5% глюкози діє як «вільна вода», знижуючи осмолярність та рівень натрію.

Клінічні показання:

— гіпоглікемія;

— антикетогенна підтримка під час голодування;

— ГІК-протоколи (протоколи глюкозо-інсулін-калієвої терапії);

— парентеральне харчування.

Ризики:

— гіпонатріємія;

— небажане зниження осмолярності;

— гіперглікемія без контролю;

— протипоказані при підвищеному ВЧТ.

Тактика:

— не використовувати для рідинної ресусцитації;

— обов'язковий контроль рівня глікемії та натрію;

— уникати при нейрокротичних станах.

### 6. Гіпертонічний натрію хлорид

*Механізм/патофізіологія.* Підвищує тонічність плазми, створює осмотичний градієнт для переміщення води з клітин та інтерстицію у внутрішньосудинний простір, зменшуючи церебральний і тканинний набряк. Додатково сприяє розширенню внутрішньосудинного об'єму та може підтримувати церебральну перфузію.

Клінічні показання:

— підвищений ВЧТ;

— тяжка ЧМТ;

— генералізований інтерстиціальний набряк після ресусцитації;

— симптомна гіпонатріємія.

Ризики:

— надмірна корекція  $\text{Na}^+$  (осмотичний демієлінізуючий синдром);

— гіперхлоремічний ацидоз (гіпертонічний розчин на основі  $\text{NaCl}$ ).

Тактика:

— 3%  $\text{NaCl}$  болюсно або у вигляді контрольованої інфузії;

— регулярний контроль  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , осмолярності та діурезу;

— припинення або корекція терапії при гіпернатріємії, ацидозі чи ознаках перевантаження.

## Обговорення

Результати огляду свідчать, що стратегія ПОІНТ дає змогу перейти від емпіричного призначення інфузійної терапії до структурованого прийняття рішень на основі чітко визначених клінічних параметрів: оцінка стану пацієнта (профіль), короткі вимірні цілі (орієнтири), вибір типу інфузійного розчину/комбінації розчинів

(інфузія), навантажувальні дози (навантаження) та задалегідь визначені межі безпеки (таргети). Така логіка природно інтегрується з фазністю ROSE та 4D, зменшуючи неконтрольоване інфузійне та хлоридне навантаження. Чому збалансовані розчини є першим вибором в інфузійній терапії? Аргументація базується на сучасній фізіології кислотно-лужної рівноваги (підхід Стюарта) та клінічних особливостях: низьке хлоридне навантаження і наявність буферів у збалансованих розчинах зменшують ризик гіперхлоремічного ацидозу й ниркової вазоконстрикції, тоді як 0,9%  $\text{NaCl}$  доцільно залишати для вузьких, «хлорид-керованих» ситуацій (гіпохлоремічний алкалоз, окремі варіанти гіпонатріємії). У практиці це означає: старт проводимо збалансованими кристалоїдами; фіксовані об'єми замінюємо мікроболусами 250 мл з оцінкою відповіді.

### Осмотична терапія: місце

У межах стратегії ПОІНТ гіперосмолярні засоби займають чітко визначене місце як інструмент цільової осмотичної інтервенції, що застосовується після первинної стабілізації гемодинаміки, коли необхідно:

1) зменшити ВЧТ;

2) обмежити об'єм інфузій при ризику перевантаження;

3) досягти відтоку рідини з інтерстицію без додаткових об'ємів;

4) уникнути хлоридного та об'ємного навантаження, властивого значним об'ємам кристалоїдів;

5) утримати показники гемодинаміки довше порівняно з моновикористанням збалансованих кристалоїдів.

**ПОІНТ передбачає алгоритм першочергової безпеки, який включає:**

— контроль добової динаміки рівня натрію ( $\text{Na}^+$ );

— частий моніторинг електролітів (кожні 4–6 год; при агресивній осмотичній терапії — кожні 2–4 год);

— можливість застосування десмопресину або 5% декстрози для запобігання надмірно швидкій корекції натрію;

— обмеження застосування розчинів із високим вмістом хлориду при появі метаболічного ацидозу.

Динамічні показники реакції на інфузію, зокрема тест із пасивним підняттям ніг, зміна інтегралу швидкості кровотоку ( $\Delta\text{VPI}$ ), варіабельність пульсового тиску та варіабельність ударного об'єму залишаються ключовими для визначення потреби саме у волемічній корекції. Їх коректність залежить від умов дихання та гемодинаміки, тому стратегія ПОІНТ потребує повторної переоцінки через 10–20 хв після кожного мікроболусу та одночасної оцінки потенційної шкоди (УЗД легень, ультразвукова шкала венозного застою). Це зменшує ймовірність появи псевдопозитивних реакцій та ризик розвитку венозного застою.

Таким чином:

1. Мікроболуси з 250 мл збалансованого кристалоїду застосовуються як діагностичний інструмент для оцінки потреби в об'ємі та відповіді на інфузію, дозволяючи уникнути надмірного введення рідини та асоційованих з цим ускладнень, зокрема хлоремічного ураження нирок.

2. Водночас гіперосмолярні розчини можуть стати елементом підсилення стандартної схеми інфузійної

терапії. Їх використання має чітке показання — контрольоване зниження внутрішньочерепного тиску за умов збереження обмеженого інфузійного навантаження для поліпшення капілярного кровотоку з метою профілактики та лікування опікового шоку при опіковій хворобі, а також при інфекційних захворюваннях, що супроводжуються інтоксикацією, зокрема у складі комплексного лікування пацієнтів з негоспітальною пневмонією, гнійним перитонітом, сепсисом.

3. Така стратифікація підходів забезпечує чітке відмежування об'ємної ресусцитації від нейрокритичної інфузійної терапії, позиціонуючи використання гіперосмолярних розчинів в алгоритмі прийняття рішень ПОІНТ як цільовий терапевтичний інструмент, а не застосування монорозчину для відновлення об'єму циркулюючої крові.

4. Сепсис/вазоплегія: вищий ризик розвитку синдрому капілярного витоку, раннє призначення вазопресорів, цільова інфузія з мікробіологами, використання гіперосмолярних розчинів при набряках.

5. Опіки: після початкової інфузії, розрахованої за формулою (часто дересусцитація), обирають осмотичний драйвер протягом 12–48 год за обов'язкового контролю діурезу/електролітів.

6. ЧМТ/підвищення ВЧТ: гіпертонічні розчини — перша лінія; багатоатомні спирти — альтернатива гіпертонічним розчинам. Заборонено використовувати гіпотонічні рідини; мета — підтримка церебрального перфузійного тиску 60–70 мм рт.ст.

7. Кардіогенна дисфункція/венозний застій: пріоритет — обмеження об'єму, іно/вазопідтримка, ультразвукова верифікація (УЗД легень, ультразвукова шкала венозного застою) перед кожним болюсом.

## Висновки

ПОІНТ — це не новий тип інфузійного розчину, а структурований алгоритм інфузійної терапії, що ґрунтується на визначенні клінічного фенотипу, поетапному застосуванні втручань, оцінці відповіді на них і дотриманні меж безпеки. Такий підхід забезпечує більш раціональний вибір розчинів, зменшує ризик хлоридного навантаження і перевантаження рідиною та асоціюється з кращим контролем перфузії, набряку і клінічних результатів.

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

**Інформація про фінансування.** Автори заявляють, що підготовка статті здійснювалася без будь-якої комерційної або фінансової підтримки.

**Внесок авторів.** Дмитрів Д.В. — концепція та дизайн дослідження, написання тексту, аналіз отриманих даних; Назарчук О.А., Мельниченко М.В. — збір та обробка матеріалів, написання тексту; Чернопищук Р.М. — написання тексту, аналіз отриманих даних.

## Список літератури

1. Introna, M., Carozzi, C., Gentile, A. et al. (2026). Target controlled infusion in the intensive care unit: a scoping review. *J Clin Monit Comput*, 40, 501-515. <https://doi.org/10.1007/s10877-025-01356-1>.

2. Malbrain, M.L.N.G., Langer, T., Annane, D., Gattinoni, L., Elbers, P., Hahn, R.G. et al. (2020). Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Annals of intensive care*, 10(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00679-3>.

3. Long, X., Du, X., Wang, Y., Qiu, Q., Wu, J., Huang, Y. et al. (2025). Evidence-based practice and future development of enhanced recovery after surgery (ERAS) in urology: a multidimensional assessment based on the GRADE system. *Journal of robotic surgery*, 19(1), 358. <https://doi.org/10.1007/s11701-025-02506-y>.

4. Finfer, S., Myburgh, J. & Bellomo, R. (2018). Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol*, 14, 541-557. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0044-0>.

5. Zhou, D., Lv, Y., Wang, C., & Li, D. (2025). The modified effect of mechanical ventilation setting on relationship between fluid balance and hospital mortality for sepsis patients: a retrospective study. *BMC anesthesiology*, 25(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s12871-025-02954-x>.

6. Ziaka, M., & Exadaktylos, A. (2025). Fluid management strategies in critically ill patients with ARDS: a narrative review. *European journal of medical research*, 30(1), 401. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02661-w>.

7. Adhikari, S.D., Gupta, N., Gupta, M., Nagesh, S.K., Chaudhuri, S., & Garg, R. (2025). Effect of intraoperative fluid volume on postoperative pulmonary complications in thoracic surgeries: A systematic review and meta-analysis. *Indian journal of anaesthesia*, 69(1), 78-85. [https://doi.org/10.4103/ija.ija\\_913\\_24](https://doi.org/10.4103/ija.ija_913_24).

8. Lindestam, U., Norberg, Å., Frykholm, P., Rooyackers, O., Andersson, A., & Fläring, U. (2025). Balanced electrolyte solution with 1% glucose as intraoperative maintenance fluid in infants: a prospective study of glucose, electrolyte, and acid-base homeostasis. *British journal of anaesthesia*, 134(5), 1432-1439. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.08.041>.

9. Mayerhöfer, T., Lehner, G.F., & Joannidis, M. (2024). [Volume therapy: which preparation for which situation?]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 119(8), 640-649. <https://doi.org/10.1007/s00063-024-01194-0>.

10. Koo, B.W., Oh, A.Y., Na, H.S., Han, J., & Kim, H.G. (2024). Goal-directed fluid therapy on the postoperative complications of laparoscopic hepatobiliary or pancreatic surgery: An interventional comparative study. *PloS One*, 19(12), e0315205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315205>.

11. Cai, X.E., Ling, W.T., Cai, X.T., Yan, M.K., Zhang, Y.J., & Xu, J.Y. (2025). Effect of restrictive fluid resuscitation on severe acute kidney injury in septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 15(2), e086367. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-086367>.

12. Lipowski, P., Ostrowski, A., Adamowicz, J., Kowalski, F., Drewa, T., & Juszczyk, K. (2025). Impact of Perioperative Fluid Strategies on Outcomes in Radical Cystectomy: A Systematic Review. *Cancers*, 17(11), 1746. <https://doi.org/10.3390/cancers17111746>.

13. Kızılcık N. (2025). The Effect of Perioperative Fluid Therapy on Postoperative Renal Functions in Patients Receiving Liver Transplantation from Living Donors: A Retrospective Observational Study. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 29(3), 251-261. <https://doi.org/10.5005/jip-journals-10071-24907>.

14. Silva, C., & Marcos, P. (2025). Intravenous fluid therapy: essential components and key considerations. *Porto biomedical journal*, 10(4), e296. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000296>.

15. Lorente, J.V., Hervias Sanz, M., Ripollés-Melchor, J., & Hahn, R.G. (2025). Perioperative fluid therapy in adults and children: a narrative review. *Frontiers in medicine*, 12, 1607670. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1607670>.
16. OPTIMISE II Trial Group (2024). Cardiac output-guided haemodynamic therapy for patients undergoing major gastrointestinal surgery: OPTIMISE II randomised clinical trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 387, e080439. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080439>.
17. de Oliveira, P.S., Ramos, F.J.D.S., Tomotani, D.Y.V., Machado, F.R., & de Freitas, F.G.R. (2024). Changes in central venous pressure during a fluid challenge have limited value for guiding fluid therapy. *Critical care science*, 36, e20240073en. <https://doi.org/10.62675/2965-2774.20240073-en>.
18. Zhu, X., Zhu, Y., Wang, L., Shen, L., Xiong, X., Lu, X. et al. (2025). Effect of Two-Stage Goal-Directed Crystalloid versus Colloid Fluid Therapy on Postoperative Quality of Recovery in Patients Undergoing Laparoscopic Hepatectomy: A Randomized Controlled Trial. *Drug design, development and therapy*, 19, 7269-7283. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S533525>.
19. Bentzer, P., Lindén, A., Olsen, M.H., Lilja, G., Fisher, J., Sjövall, F. et al. (2025). Protocolized REDUction of Non-Resuscitation Fluids in Sepsis Shock Patients. A Protocol for the REDUSE Randomized Clinical Trial. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 69(7), e70095. <https://doi.org/10.1111/aas.70095>.
20. Stoker, A.D., Binder, W.J., Frasco, P.E., Morozowich, S.T., Bettini, L.M., Murray, A.W. et al. (2024). Estimating surgical blood loss: A review of current strategies in various clinical settings. *SAGE open medicine*, 12, 20503121241308302. <https://doi.org/10.1177/20503121241308302>.
21. Pfaff, A., Butty, E.M., Rozanski, E.A., deLaforcade, A.M., Hicks, J.N., & Berlin, N. (2025). Retrospective Evaluation of Risk Factors and Outcome in Dogs With and Without Fluid Overload During Hospitalization. *Journal of veterinary internal medicine*, 39(4), e70132. <https://doi.org/10.1111/jvim.70132>.
22. Phothikun, N., Pantatong, O., Kulpanun, M., Wongpunkamol, S., Lapisatepun, W. et al. (2025). The impact of perioperative positive fluid balance on postoperative acute kidney injury in patients undergoing open hepatectomy: A retrospective single center cohort study. *PLoS One*, 20(4), e0319856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319856>.
23. Melnychenko, M. et al. (2024). Hemodynamic Protective Assessment of BurnNavi-Guided Fluid Management in Burned Patients: Pilot Study. In: Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds.) 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2023. IFMBE Proceedings, vol. 92. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4\\_45](https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_45).
24. Jammer, I., Martin, P., Wunsch, H., Debouche, S., Harlet, P., Moonesinghe, R., et al.; Writing committee for the Squeeze investigators (2025). Vasopressor use after noncardiac surgery: an international observational study. *British journal of anaesthesia*, 135(6), 1609-1617. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2025.07.034>.
25. Dmytriiev, D., Melnychenko, M., Dobrovanov, O., Nazarchuk, O., & Vidiscak, M. (2022). Perioperative hemodynamic protective assessment of adaptive support ventilation usage in pediatric surgical patients. *Acute and critical care*, 37(4), 636-643. <https://doi.org/10.4266/acc.2022.00297>.
26. Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Kralinsky, K., Dmytriiev, K., Melnychenko, M. (2021). A case report of successful experience of using adaptive support ventilation in the pediatric patient with viral interstitial pneumonia COVID-19 positive. *Lekarsky Obzor*, 70 (3), 119-123.
27. Nazarchuk, O.A., Dmytriiev, D.V., Dmytriiev, K.D., Nazarchuk, H.H., Zaletskiy, B.V. (2018). Characteristics of infectious complications in critically ill patients. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(9), 1784-1792.
28. Chang, S.W., Choi, J., Oh, J.Y., Lee, Y.S., Min, K.H., Hur, G.Y. et al. (2025). Fluid Resuscitation and Initial Management in Patients Presenting with Sepsis in the General Ward. *Life (Basel, Switzerland)*, 15(1), 124. <https://doi.org/10.3390/life15010124>.
29. Kalakoutas, A., Thomas, A., Fisher, T., & Lane, B. (2025). The association of fluid balance with traumatic brain injury outcomes: A systematic review. *Journal of intensive medicine*, 5(3), 276-287. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2025.01.002>.
30. Solanki, S.L., Agarwal, V., Ambulkar, R.P., Joshi, M.P., Chawathey, S., Rudrappa, S.P. et al. (2024). The Hemodynamic Management and Postoperative Outcomes After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Prospective Observational Study. *Critical care research and practice*, 2024, 8815211. <https://doi.org/10.1155/ccrp/8815211>.
31. Kim, D.Y., Lee, S.J., Woo, S.Y., & Ryu, J.A. (2025). Early Positive Fluid Balance Associates with Increased Mortality in Neurological Critically Ill Patients: A 10-Year Cohort Study. *Journal of clinical medicine*, 14(15), 5518. <https://doi.org/10.3390/jcm14155518>.
32. Zhang, H., Jiang, J., Dai, M., Liang, Y., Li, N., & Gao, Y. (2025). Predictive accuracy of changes in the inferior vena cava diameter for predicting fluid responsiveness in patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 20(5), e0310462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310462>.
33. Dietrich, M., Hölle, T., Piredda, M., Feißt, M., Rehn, P., von der Forst, M. et al. (2025). Intraoperative hemodynamic management during pancreatoduodenectomy — an analysis of 525 patients. *Langenbeck's archives of surgery*, 410(1), 123. <https://doi.org/10.1007/s00423-025-03669-w>.
34. Allen, M.L., Kluger, M., Schneider, F., Jordan, K., Xie, J., & Leslie, K. (2025). Fluid responsiveness and hypotension in patients undergoing propofol-based sedation for colonoscopy following bowel preparation: a prospective cohort study. Réponse au remplissage et hypotension chez les personnes bénéficiant d'une sédation à base de propofol pour une coloscopie après une préparation intestinale: une étude de cohorte prospective. *Can J Anaesth*, 72(4), 529-539. <https://doi.org/10.1007/s12630-025-02939-x>.
35. Rauch, S., Seraglio, P.M., Dal Cappello, T., Roveri, G., Falk, M., & Bock, M. (2025). Detection of fluid responsiveness by changes of perfusion index and pleth-variability index during passive leg raising in spontaneously breathing post-surgical patients: a prospective interventional study. *Journal of clinical monitoring and computing*, 39(5), 929-936. <https://doi.org/10.1007/s10877-025-01292-0>.
36. Hussen Mostafa Adam, M., Bakhit, S., Ahmed, M.E., Almahal, M.A., Ali, H.A., Ahmed, M.O. et al. (2024). Postoperative Intravenous Fluids and Electrolytes Management After Gastrointestinal Surgery in a Sudanese Teaching Hospital: A Prospective Audit. *Cureus*, 16(10), e71709. <https://doi.org/10.7759/cureus.71709>.
37. Pin On, P., Kacha, S., Saringkarinkul, A., & Thanakititham, N. (2025). Study protocol for a randomized controlled trial comparing pulse pressure variation (PPV) and central venous pressure (CVP) guidance for fluid responsiveness assessment in neurosurgical patients undergoing posterior fossa tumor resection in park bench position. *PLoS One*, 20(6), e0324590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324590>.
38. Orman, S., Hancı, P., Efe, S., & İnal, V. (2025). The Role of Ultrasonic Cardiac Output Monitor in Evaluating Stroke Volume

Variation to Determine Fluid Responsiveness in Patients with Shock. *Shock (Augusta, Ga.)*, 63(6), 893-899. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002584>.

39. Yao, Y.G., Dou, Z.L., Zheng, F., Zhu, K.L., Zhou, J.W., Zhou, J. et al. (2025). Ultrasonic volume assessment-guided successful rescue of cardiac arrest caused by intraoperative severe anaphylactic shock: a case report. *BMC anesthesiology*, 25(1), 308. <https://doi.org/10.1186/s12871-025-03189-6>.

40. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W. et al. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 47(11), 1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.

41. Alhazzani, W., Evans, L., Alshamsi, F. et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*, 46(5), 854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.

42. Iba, T., Connors, J.M., Levy, J.H. (2020). The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*, 69(12), 1181-1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.

43. Cartotto, R., Greenhalgh, D.G., Cancio, L.C. et al. (2024). *American Burn Association Clinical Practice Guidelines on Burn Shock*

*Resuscitation. J Burn Care Res*, 45(3), 565-589. doi: 10.1093/jbcr/irad125.

44. Saffle, J.R. (2016). Fluid Creep and Over-resuscitation. *Crit Care Clin*, 32(4), 587-598. doi: 10.1016/j.ccc.2016.06.013.

45. Cook, A.M., Morgan Jones, G., Hawryluk, G.W.J. et al. (2020). Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care*, 32(3), 647-666. doi: 10.1007/s12028-020-00959-7.

46. Hawryluk, G.W.J., Aguilera, S., Buki, A. et al. (2019). A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*, 45(12), 1783-1794. doi: 10.1007/s00134-019-05805-9.

47. Цзо Тінлянь. Вибір стартової інфузійної терапії для пацієнтів з септичним шоком: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія». Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2021. 170 с.

Отримано/Received 05.03.2026

Рецензовано/Revised 03.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 14.04.2026

#### Information about authors

Oleksandr Nazarchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Microbiology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: nazarchukoa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>

Mykola Melnychenko, PhD in Medicine, Department of Microbiology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: melnmyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7853-8407>

Roman Chornopyschuk, MD, DSc, PhD, Head of the Center for Thermal Injury and Plastic Surgery, Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M.I. Pirogov, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: r.chornopyschuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5422-7495>

Dmytro Dmytriiiev, MD, DSc, PhD, MBA, Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: mddmytriiiev@gmail.com, dmytrodmytriiiev@gmail.com; phone: +380 (67) 430-94-49; <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 preparation of the article was carried out without any commercial or financial support.

**Authors' contribution.** D.V. Dmytriiiev — research concept and design, text writing, analysis of the obtained data; O.A. Nazarchuk, M.V. Melnychenko — collection and processing of materials, writing text; R.M. Chornopyschuk — writing text, analyzing the data obtained.

O.A. Nazarchuk<sup>1</sup>, M.V. Melnychenko<sup>1</sup>, R.M. Chornopyschuk<sup>2</sup>, D.V. Dmytriiiev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

<sup>2</sup>Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M.I. Pirogov, Vinnytsia, Ukraine

### Patient-oriented fluid therapy POIHT in intensive care and perioperative medicine: a literature review

**Abstract. Background.** Empirically adopted and widely used “liberal” fluid therapy strategies are associated with fluid overload, hyperchloremic acidosis, and acute kidney injury. In contrast, individualized fluid therapy based on the patient’s hemodynamic phenotype, using small boluses, frequent reassessment, and clearly defined safety limits, may improve clinical outcomes. Objective: to analyze the current evidence base on optimizing fluid therapy in intensive care and perioperative medicine, with a focus on the rational selection of solutions using an “osmotic driver”, and to structure clinical decision-making according to the stepwise POIHT (profile-orientation-infusion-load-targeting) fluid therapy strategy, including the development of algorithms and key performance indicators for clinical implementation and audit. **Materials and methods.** This article is based on a review of scientific literature, including a bibliosemantic analysis of the current state of the problem, an evaluation of the major established concepts of fluid therapy, and an assessment of contemporary trends in the rational selection of solutions from the available therapeutic armamentarium. Based on the identified patterns in the principal scientific views, the authors formulated their own perspective on potential ways to improve fluid therapy through the development of the

patient-oriented POIHT strategy. The theoretical and methodological framework of the study also incorporated a logical-structural approach and content analysis. Scientific publications from 2018 to 2025 were studied. The review covered the literature identified through the main keywords relevant to the topic of the article. No meta-analysis was planned because of the heterogeneity of endpoints. **Results.** Three stratification layers were described: by clinical problem, specialty, and nosology. The principles of fluid selection were defined as follows: balanced solutions as the default option; 0.9% NaCl for limited indications only; colloids/albumin selectively; glucose-containing solutions not for resuscitation; hyperosmolar solutions as “osmotic drivers” to enhance an existing fluid therapy regimen. Indications, dosing, and monitoring parameters for the “osmotic driver” were also outlined. In addition, visual tools (a decision tree and a scenario matrix) and an implementation package (4D/ROSE) were developed. **Conclusions.** The POIHT strategy formalizes the individualization of fluid therapy and supports clearly defined patient safety boundaries.

**Keywords:** fluid therapy; balanced crystalloids; hypertonic sodium solution; hyperosmolar solutions; sepsis; burns; preoperative care; goal-directed fluid therapy

УДК 616.37-002-036.11:612.336

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.4.2026.2031>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

## Кишкова мікробіота як модифікатор перебігу гострого панкреатиту: терапевтичні перспективи

**Резюме. Актуальність.** Гострий панкреатит (ГП) є клінічно гетерогенним захворюванням; його тяжкі форми пов'язані з органною недостатністю, некрозом та інфекційними ускладненнями. Вісь «кишка — підшлункова залоза» є важливою в сучасному розумінні патогенезу ГП, оскільки дисбіоз, uszkodження кишкового бар'єра й бактеріальна транслокація можуть посилювати системне запалення та погіршувати перебіг хвороби. **Мета:** узагальнити сучасні дані щодо кишкової мікробіоти як терапевтичної мішені при гострому панкреатиті та оцінити клінічну цінність мікробіотних підходів. **Матеріали та методи.** Проведено нарративний огляд з елементами критичного синтезу доказів. Пошук виконували в PubMed/MedLine, Scopus і Google Scholar; аналізували списки літератури ключових публікацій та актуальні настанови. До огляду включали клінічні дослідження, систематичні огляди й релевантні експериментальні роботи, присвячені дисбіозу, кишковому бар'єру, мікробним метаболітам і мікробіота-орієнтованим втручанням при ГП. **Результати.** Дані свідчать, що дисбіоз при ГП є не лише вторинним явищем, а й потенційним модифікатором тяжкості через вплив на бар'єрну функцію кишки, імунозапальні каскади та ризик інфекційних ускладнень. Оміксні та клінічні дослідження виявили зниження мікробного різноманіття, втрату бутиратпродукуючих бактерій, зростання частки умовно-патогенних таксонів і мікробіотні сигнатури тяжкого перебігу. Найбільш обґрунтованим і безпечним мікробіота-орієнтованим підходом на сьогодні є раннє ентеральне або пероральне харчування. Дані щодо пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків і постбіотиків залишаються неоднорідними, а їх застосування при прогнозовано тяжкому або тяжкому панкреатиті потребує обережності. Фекальна та «мита» трансплантація мікробіоти є перспективними, але доказова база поки обмежена ранніми клінічними програмами та серіями випадків. **Висновки.** Кишкова мікробіота є перспективною терапевтичною мішенню при ГП, однак клінічне впровадження мікробіотних втручань потребує стандартизації, точнішої стратифікації пацієнтів та добре спроектованих досліджень.

**Ключові слова:** гострий панкреатит; кишкова мікробіота; дисбіоз; кишковий бар'єр; терапевтична мішень; огляд

### Вступ

Гострий панкреатит (ГП) є однією з провідних причин ургентної госпіталізації з приводу гострої абдомінальної патології та відзначається широким клінічним спектром — від самообмежуваного запалення до форм із системною запальною відповіддю, поліорганною недостатністю та інфекційними ускладненнями [1, 2]. Популяційний тягар ГП залишається значним: за даними Global Burden of Disease за 2021 рік, у світі зареєстровано близько 2,75 млн випадків і понад 122 тис. смертей

[3]. Основну частку летальності, потреби в інтенсивній терапії та тривалого стаціонарного лікування формують пацієнти з помірно тяжким і тяжким перебігом, у яких органна недостатність, перипанкреатичні скупчення та некроз визначають несприятливий прогноз [4]. Найнебезпечнішим клінічним варіантом є некротичний ГП; інфікування панкреатичного або перипанкреатичного некрозу пов'язане з піком пізньої смертності, септичними ускладненнями та потребою в поетапних інвазивних втручаннях [5]. Впровадження step-up-тактики

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоànij»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

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](mailto:chooklin_serge@hotmail.com); тел.: +380 (50) 989-25-59

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

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

з пріоритетом мінімально інвазивного дренивання і відтермінованої некрсеквестректомії зменшило частоту ускладнень порівняно з первинною відкритою операцією, однак летальність і далі визначається вираженістю системної відповіді, супутньою патологією та часом розвитку інфекції [6].

Попри стандартизацію ведення ГП, лікування в більшості випадків залишається підтримувальним, а засобів, які б на ранніх етапах надійно запобігали прогресуванню запалення, органної недостатності чи формуванню некрозу, досі немає [4]. Базу терапії становлять рання оцінка тяжкості, адекватне знеболювання, корекція гемодинаміки, своєчасна органна підтримка та раціональна нутритивна стратегія з пріоритетом ентерального шляху [1]. Рекомендації ESPEN 2024 радять якомога раніше відновлювати пероральне харчування за наявності переносимості, а за потреби — починати ентеральне, оскільки це пов'язано з кращими клінічними результатами та підтриманням бар'єрної функції кишечника [7]. Метааналізи також показують, що раннє пероральне й ентеральне харчування скорочує тривалість госпіталізації без збільшення ризику непереносимості чи летальності [8].

Одним із головних викликів сучасної терапії залишається лікування інфекційних ускладнень, інфікованого некрозу. За наявності обґрунтованої підозри на інфекцію антибактеріальна терапія є необхідною, проте рутинна профілактика при стерильному некрозі не рекомендована через відсутність переконливої користі та наявність ризиків [9]. Цю позицію зафіксовано в ACG 2024 та наголошено на виваженому застосуванні антибіотиків та контролі джерела інфекції [1]. Надмірна антибіотикотерапія поглиблює дисбіоз і сприяє селекції резистентних мікроорганізмів, підтримуючи порочне коло бар'єрної дисфункції, бактеріальної транслокації та системного запалення [9]. Тому пошук підходів, здатних зменшити ризик інфікування некрозу без посилення антибіотикорезистентності, є одним із ключових напрямів досліджень [4].

Вісь «кишка — підшлункова залоза» набула центрального значення для розуміння патогенезу ГП і розроблення нових терапевтичних підходів. Порушення перфузії, моторики, секреторної функції та локальної запальної відповіді в гострій фазі ушкоджують кишковий бар'єр, а втрата його цілісності полегшує бактеріальну транслокацію та підвищує ризик ентемогенних інфекційних ускладнень [10]. Клінічні, експериментальні та оміксні дані свідчать, що дисбіоз при ГП є не лише вторинним супровідним явищем, а й чинником, здатним модифікувати перебіг хвороби через метаболічні зміни та активацію імунних каскадів [11]. Інтегративні дослідження із застосуванням шотган-метагеноміки та метаболоміки показали зниження різноманіття мікробіоти, збагачення потенційними патобіонтами та узгоджені зміни метаболізму й ліпідому залежно від етіології та тяжкості ГП [11]. Проспективні спостереження також показують, що мікробіомні сигнали, визначені вже під час госпіталізації, пов'язані з подальшим тяжким перебігом, а коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) розглядаються як потенцій-

ні діагностичні й терапевтичні орієнтири [12]. Причинний внесок мікробіоти підтримують дослідження менделівської рандомізації, які виявили статистично значущі зв'язки між окремими таксонами та ризиком ГП, а також імовірними медіаторними запальними білками [13, 14].

Кишкова мікробіота є перспективною терапевтичною мішенню при ГП, оскільки модифікація мікробних спільнот і їхніх метаболітів дає змогу одночасно впливати на бар'єрну функцію кишки, системне запалення та ризик інфекційних ускладнень [15]. Однак перенесення цієї концепції в клінічну практику є складним через неоднорідність результатів, залежність ефекту від клінічного фенотипу, часу початку лікування та способу доставки, а також через потребу в суворій оцінці безпеки [15]. Фекальна трансплантація мікробіоти, зокрема її «митий» варіант, при тяжкому гострому панкреатиті (ТГП) перебуває лише на етапі накопичення доказів і потребує підтвердження в якісних рандомізованих дослідженнях [16]. Подібно до цього пробіотики й синбіотики мають переконливе біологічне обґрунтування, але клінічні результати залишаються суперечливими, а при прогнозованому ТГП потребують особливо обережного підходу [15]. Нутритивна підтримка на сьогодні є найбільш безпечним базовим компонентом мікробіота-орієнтованої стратегії [7].

**Метою** цього огляду є узагальнення сучасних даних про кишкову мікробіоту як терапевтичну мішень при ГП та оцінка клінічної придатності підходів, спрямованих на корекцію дисбіозу, бар'єрної дисфункції й мікробних метаболітів. Основну увагу зосереджено: на ефективності таких втручань щодо інфекційних ускладнень, потреби в інвазивних процедурах, тривалості госпіталізації та летальності; їх безпеці в різних клінічних сценаріях; визначенні фенотипів пацієнтів, які можуть отримати найбільшу користь; оптимальному часі втручання; а також узгодженні цих підходів із доказовими стандартами ведення ГП, включно з раціональним застосуванням антибіотиків і step-up-тактикою при інфікованому некрозі.

## Матеріали та методи

Проведено нарративний огляд із елементами критичного синтезу доказів, спрямований на узагальнення даних про кишкову мікробіоту як терапевтичну мішень при ГП та оцінку клінічної придатності мікробіотних підходів з урахуванням фаз перебігу та клінічних фенотипів захворювання. Пошук виконували в PubMed/MedLine, Scopus і Google Scholar; аналізували списки літератури ключових статей і чинні клінічні настанови. Використовували терміни MeSH/Emtree та ключові слова, що описували ГП, дисбіоз, кишковий бар'єр, пробіотики, пребіотики, синбіотики, фекальну або «миту» трансплантацію мікробіоти, постбіотики, КЖК, жовчні кислоти (ЖК), метаболіти триптофану та ентеральне харчування. Враховували джерела 2019–2025 років, а раніші роботи включали лише за їх концептуальної важливості. До аналізу залучали клінічні дослідження дорослих пацієнтів із ГП будь-якої етіології, у яких оцінювали мікробіотні втручання; публікації без

чіткого опису дизайну, популяції або без безпосереднього зв'язку з ГП не включали.

## Результати Терапевтичні вікна

З погляду кишково-спрямованого впливу саме ранню фазу ГП вважають критичним біологічним вікном, у якому дисбіоз і порушення бар'єрної функції кишечника можуть прискорювати системне наростання запалення ще до формування інфікованого некрозу. Як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях дедалі переконливіше показано, що зміни мікробіоти в гострій фазі здатні перебудовувати системний імунний профіль, зокрема впливати на фенотипи нейтрофілів і процеси утворення позаклітинних нейтрофільних пасток (NET), посилюючи тяжкість ураження [17]. Вважається, що базові клінічні стратегії раннього етапу, які безпосередньо впливають на вісь «кишка — підшлункова залоза», та раннє ентеральне або пероральне відновлення харчування підтримують цілісність слизового бар'єра та знижують ризик бактеріальної транслокації й інфекційних ускладнень. У рандомізованому контрольованому дослідженні раннє відновлення харчування за появи відчуття голоду (hunger-based) у пацієнтів із помірно тяжким і ТГП асоціювалося зі скороченням тривалості голодування та госпіталізації без збільшення частоти ускладнень [18].

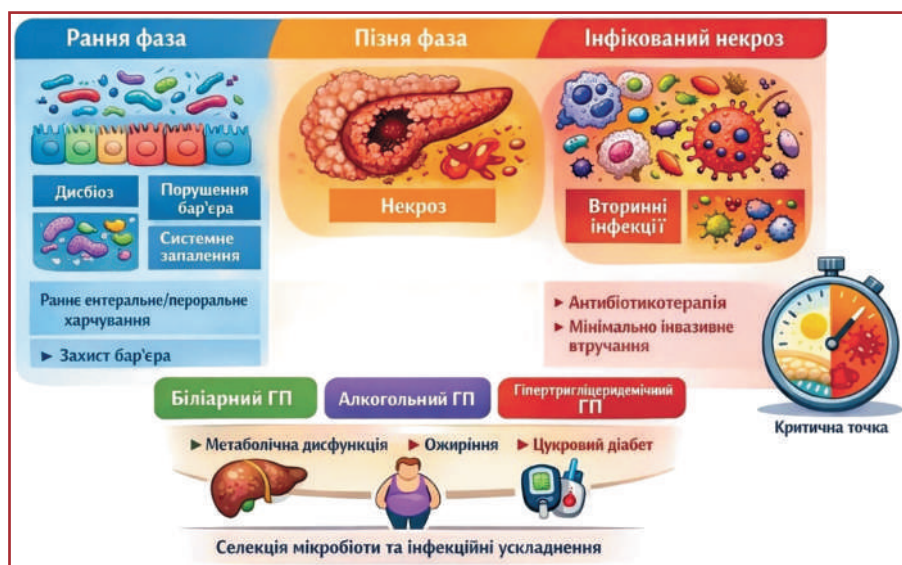
Практична конкретизація цього раннього терапевтичного вікна є важливою для мікробіота-орієнтованої стратегії. Пероральне харчування слід відновлювати протягом 24–48 годин за умови клінічної переносимості, а якщо воно неможливе через кишковий парез, стійке блювання або тяжкий перебіг захворювання, ентеральне зондове харчування слід розпочинати в межах 48–72 годин [1, 7, 19]. Назогастральний доступ є технічно простішим і практично не поступається назоєюнальному, тоді як рутинне застосування парентерального харчування не слід вважати засобом первинної підтримки кишкового бар'єра.

У ретроспективному когортному дослідженні пацієнтів із ГП, госпіталізованих протягом 72 годин від дебюту захворювання, показано, що профілактичне або раннє емпіричне призначення антибіотиків досі залишається поширеною практикою, попри обмеженість доказів їх прямої користі щодо ключових панкреатичних інфекційних кінцевих точок; водночас автори окремо підкреслюють ризики дисбіозу та селекції резистентної мікрофлори [20]. Паралельно в дослідженні, присвяченому інфікованому панкреатичному некрозу (ІПН), продемонстровано, що ескалація антибіотикотерапії та часта зміна антибактеріальних схем пов'язані з появою мультирезистентних збудників, сам антибіотик стає потужним чинником модифікації мікробіоти та мікробіологічного профілю ризику в конкретного пацієнта [21]. У контексті терапевтичних вікон це означає, що в ранній фазі антибіотики не повинні застосовуватися превентивно лише через сам факт некротичного перебігу, тоді як у пізній фазі, за наявності підозри на інфікований некроз або його підтвердження, вони залишаються засобом тимчасового контролю до виконання мінімально інвазивного втручання, спрямованого на усунення джерела інфекції, але водночас здатні змінювати ризик вторинних інфекцій і характер імуні-метаболических взаємодій. Концепцію відтермінованого інвазивного втручання як безпечної стратегії при інфікованому некротизуючому панкреатиті, що дозволяє зменшити кількість процедур без погіршення основних клінічних наслідків, підтримує багатоцентрове рандомізоване дослідження POINTER [22]. Саме тому стратифікація пацієнтів за фазою захворювання та фенотипом перебігу — ранній SIRS і органна недостатність проти сформованого некрозу та інфекції — є необхідною передумовою для раціонального планування мікробіотних втручань і коректної інтерпретації їх ефективності та безпеки в клінічних дослідженнях [22] (рис. 1).

Етіологічний фенотип ГП є не лише причиною епізоду, а й біологічним контекстом, який визначає вихідну конфігурацію кишкової мікробіоти, ступінь метаболічного і запального тла, а також

імовірну траєкторію ускладнень, включно з некрозом, органною недостатністю та інфекційними подіями. Підтвердженням цього є дані епідеміологічних когортних і реєстрових досліджень, у яких етіологія пов'язана з відмінностями у тяжкості перебігу, тривалості госпіталізації та частоті ускладнень [23]. Відповідно, стратифікація за етіологією є базовою передумовою для обґрунтованого вибору терапевтичного вікна при застосуванні мікробіота-спрямованих стратегій.

Білярний ГП є найпоширенішим фенотипом і становить значну частку випадків у клінічних когортах і реєстрах,



**Рисунок 1. Терапевтичні вікна мікробіота-орієнтованих втручань при гострому панкреатиті**

що робить його референтною групою для порівняння фенотип-специфічних змін мікробіоти та метаболізму [23]. У його патогенезі провідну роль відіграє короткочасна або персистуюча обструкція фатерового сосочка чи жовчних шляхів із швидким запуском внутрішньо-панкреатичних ферментативних і запальних каскадів, що звужує раннє вікно для модифікації мікробіоти до моменту формування некрозу або інфекції. Метаболічне тло, зокрема вісцеральне ожиріння або стеатоз, може посилювати тяжкість перебігу через імунометаболічні механізми та підвищену вразливість кишкового бар'єра; зокрема, наявність жирової хвороби печінки асоціювалася з тяжчим перебігом ГП у клінічних вибірках [24, 25]. З погляду персоналізації мікробіотних втручань при біліарному ГП принципово важливо розмежовувати «чисто механічний» епізод у пацієнта без вираженої метаболічної коморбідності та епізод, що розвивається за метаболічної дисфункції, коли дисбіоз і метаболічні порушення підтримують системне запалення та бар'єрну дисфункцію навіть після усунення первинного тригера [26].

Алкогольний ГП також становить істотну частку випадків і є фенотипом, для якого характерна тривала дія етанолу як системного метаболічного та імунного модифікатора [23]. Алкогольну етіологію слід вважати обґрунтованою лише за наявності значного вживання алкоголю, яке в практичних критеріях зазвичай визначають як не менше 50 г алкоголю на добу протягом щонайменше п'яти років, оскільки помилкова атрибуція етіології спотворює як прогноз, так і логіку стратифікації для мікробіота-спрямованих підходів [1]. Біологічна особливість алкогольного фенотипу полягає в тому, що дисбіоз і бар'єрні порушення нерідко передують самому гострому епізоду, а не формуються виключно як його наслідок. Тому потенційне вікно для модифікації кишкового середовища є ширшим — від ранньої фази захворювання до етапу профілактики рецидивів, але за умов ретельнішого врахування нутритивного статусу, супутнього ураження печінки та впливу медикаментозних чинників [27]. Дані багатокомпонентних оміксних підходів підтверджують, що етіологія, зокрема алкогольна, пов'язана з відмінними мікробіотичними та метаболічними профілями, що обґрунтовує доцільність фенотип-специфічних стратегій стратифікації [11, 28].

Гіпертригліцеридемічний ГП (ГТГ-ГП) трапляється рідше, проте відзначається непропорційно високим ризиком тяжкого перебігу, зумовленого ліпотоксичністю та вираженими імунометаболічними порушеннями. У проспективному багатоцентровому міжнародному когортному дослідженні продемонстровано дозозалежний зв'язок між гіпертригліцеридемією та розвитком ускладнень: зі зростанням рівня тригліцеридів підвищувалася частота органної недостатності й інших несприятливих подій, а також було визначено порогові значення, пов'язані з тяжчим перебігом [29]. Практично важливо, що високі рівні тригліцеридів, класично  $\geq 1000$  мг/дл, часто поєднуються з метаболічною коморбідністю, і саме швидкість метаболічної декомпенсації поряд із часовим фактором від дебюту симптомів визначає терапевтичне вікно для втручань [29, 30].

Ожиріння, особливо вісцеральне, є модифікованим чинником, який підвищує тяжкість перебігу ГП через ліпотоксичність і системне запалення; при цьому візуалізаційні маркери вісцеральної жирової тканини мають прогностичне значення щодо розвитку некрозу та органної недостатності [31]. Метаболічно асоційована стеатозна хвороба печінки (MASLD) у популяційній когорті була пов'язана з підвищеним ризиком панкреатичних захворювань і менш сприятливим метаболічним тлом для перебігу ГП, що логічно обґрунтовує включення метаболічного статусу до моделей стратифікації [26]. Цукровий діабет, з одного боку, часто поєднується з ГТГ-ГП, а з іншого — сам по собі асоціюється з вищою тяжкістю та летальністю при ГП, що робить оцінку глікемічного статусу критично важливим елементом раннього розподілу пацієнтів за ризиком [32].

Доцільність будь-яких мікробіотних втручань при ГП визначається не лише біологічною правдоподібністю осі «кишка — метаболічний фенотип — підшлункова залоза», а й співвідношенням потенційної користі та ризику в конкретного пацієнта. Саме прогнозовані тяжкі та некротичні форми створюють найбільший простір для впливу на бар'єрну дисфункцію, бактеріальну транслокацію та інфекційні ускладнення, але водночас характеризуються найвищою вразливістю до небажаних ефектів втручань і до селекції резистентної мікрофлори в разі нераціонального застосування антибіотиків [21, 22].

### Пробіотики, пребіотики та синбіотики при гострому панкреатиті

Пробіотики, пребіотики та синбіотики розглядають як засоби цілеспрямованої корекції кишкового мікробного середовища та його функціонального стану в межах осі «кишка — підшлункова залоза», що має особливе значення при ГП. У ранній фазі захворювання порушення бар'єрної функції кишки та розвиток дисбіозу можуть прискорювати генералізацію запальної відповіді й підвищувати ризик інфекційних ускладнень. У прикладному розумінні пробіотики — це живі мікроорганізми, які за належного застосування приносять користь організму хазяїна; пребіотики — це субстрати, що вибірково використовуються мікроорганізмами хазяїна та сприяють оздоровленню мікробіоти; синбіотики — це поєднання мікроорганізму із субстратом, у якому така комбінація має бути функціонально обґрунтованою, тобто передбачати зв'язок «субстрат → конкретний мікробний компонент → конкретний біологічний ефект», а не бути простим механічним поєднанням складників [33].

При ГП біологічна доцільність застосування цих засобів пов'язана не стільки зі зміною таксономічного складу мікробіоти, скільки з впливом на ключові ланки патогенезу: відновлення епітеліального бар'єра і міжклітинних щільних контактів, обмеження бактеріальної транслокації та ендотоксинемії, модулювання механізмів вродженого й адаптивного імунітету, а також зміна метаболічної активності мікробіоти, зокрема утворення КЖК, індольних похідних і вторинних ЖК, здатних регулювати як бар'єрні білки, так і інтенсивність запальної відповіді (рис. 2). У межах цього підходу ви-

значальними є штамова та субстратна специфічність ефектів, а також їхня залежність від фази захворювання і клінічного фенотипу пацієнта, включно зі стабільністю гемодинаміки, наявністю панкреатичного некрозу та ризиком кишкової гіпоперфузії.

Бар'ерна недостатність при ГП формується внаслідок ушкодження слизового шару, порушення функції клітин Paneth та зниження продукції антимікробних пептидів, роз'єднання щільних контактів, представлених білками ZO-1, оклюдином і клаудинами, а також зростання проникності кишкової стінки, що посилює системне запалення. Для клінічної практики принципово важливо, що очікуваний бар'єрозахисний ефект не завжди супроводжується вимірюваним зменшенням проникності кишки. Так, у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із ГП, у якому втручання проводили в ранні строки, застосування пробіотика не виявило переконливого впливу ні на кишкову проникність, ні на ендотоксинемію, що підкреслює залежність результатів від характеристик досліджуваної популяції, складу препарату, часу початку терапії та фонових лікувальних заходів [34].

У доклінічних моделях бар'єрозахисні ефекти простежуються вираженіше на рівні проміжних фенотипових ознак. У мишей із ГП мультиштамова пробіотична композиція зменшувала вираженість панкреатичного запалення та відновлювала експресію маркерів щільних контактів у кишці, зокрема оклюдину і клаудину-1, причому комбінація штамів мала певні переваги над

моноштамовим підходом щодо окремих бар'єрних показників [35].

Важливим є субстратний підхід, заснований на застосуванні пребіотиків і розчинних харчових волокон, які можуть посилювати бар'єрну функцію через ферментацію з підвищеним утворенням КЖК, бутирату. Бутират є не лише енергетичним субстратом для колоноцитів, а й сигнальною молекулою з вираженим протизапальним потенціалом. У моделі ожиріння-асоційованого ГП дієтичний інулін одночасно зменшував ушкодження підшлункової залози та системне запалення, посилював бар'єрну функцію, що відображалось у змінах білків щільних контактів та епітеліальної адгезії, відновлював функціональний стан клітин Paneth і збільшував вміст КЖК. Важливо, що частину цього фенотипу відтворювали введенням бутирату та пригніченням HDAC3, а також було показано причинний внесок мікробіоти у формування спостережуваних ефектів [36].

Імуномодулювальні властивості пробіотиків і пребіотиків при ГП розглядають як контекст-залежну багаторівневу систему впливів, що охоплює рецептори розпізнавання патернів, локальну цитокінову відповідь, співвідношення ефекторних і регуляторних Т-клітин, поляризацію макрофагів та функціональний стан клітин, залучених до підтримання бар'єра. Показовим прикладом механістично чітко окресленого ефектора є дослідження *Akkermansia muciniphila* та її білка Amuc\_1409. У двох моделях ГП, індукованого церулеїном і L-аргініном, введення *A. muciniphila* або Amuc\_1409 послаблювало тяжкість перебігу, збільшувало частку Treg-клітин і продукцію IL-10. На молекулярному рівні Amuc\_1409 взаємодіє з Ube2k і зменшує убіквітинзалежну деградацію Foxp3, підтримуючи регуляторну Т-клітинну відповідь як важливий механізм протизапального контролю [37]. Подібну логіку молекулярної конкретизації демонструє і дослідження з білком Amuc\_1100, у якому попереднє введення цього компонента *A. muciniphila* поліпшувало перебіг експериментального ГП, що супроводжувалося корекцією дисбіозу, зменшенням запальної інфільтрації та посиленням бар'єрної функції [38].

Механізми колонізаційної резистентності, важливі для ГП, включають витіснення патобіонтів із доступних екологічних ніш шляхом конкуренції за поживні субстрати та місця адгезії, зміну локального рН, секрецію антимікробних сполук і потенційне стримування надмірного росту *Enterobacteriaceae* та *Enterococcus* за бар'єрної недостатності. У моделях ГП це зазвичай проявляється зменшенням маркерів бактеріальної транслокації та зміщенням мікробного профілю в бік менш прозапального стану. На клінічному рівні найбільш переконливими є результати тих досліджень, у яких одночасно оцінювали мікробіомні або мікобіомні характеристики й інфекційні кінцеві точки. Особливо показовим є нове одноцентрове відкрите рандомізоване

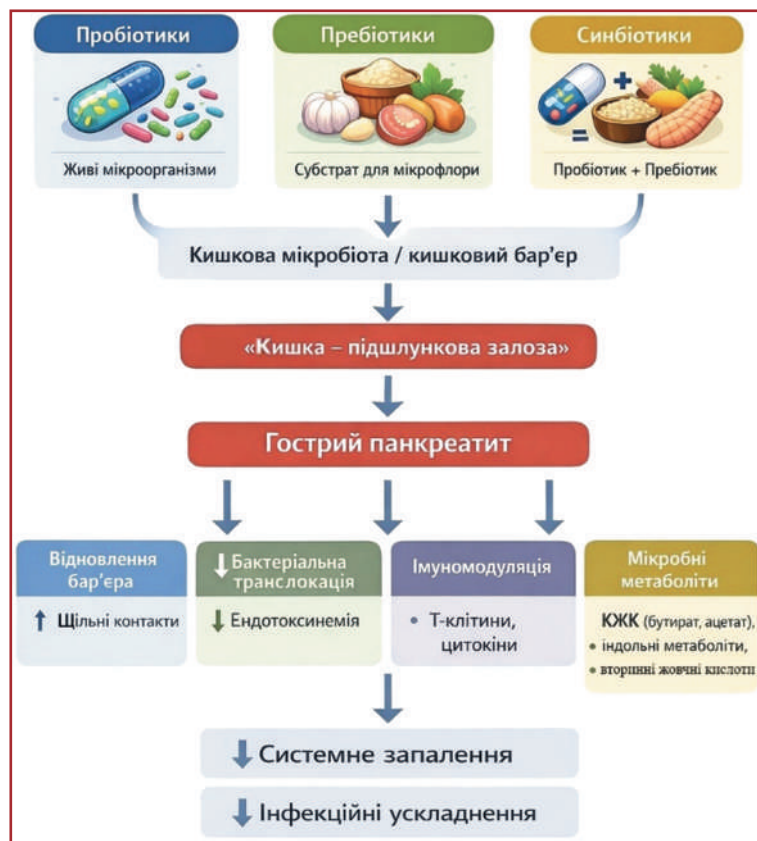


Рисунок 2. Потенційні механізми дії пробіотиків, пребіотиків і синбіотиків при гострому панкреатиті

контрольоване дослідження за участю пацієнтів із ТГП у гастроентерологічному відділенні інтенсивної терапії: додавання *Saccharomyces boulardii* до ентерального харчування асоціювалося зі зниженням частоти нозокоміальних інфекцій (0/27 проти 5/23 у контрольній групі), а також супроводжувалося стабілізацією респіраторного й кишкового мікробіому та пригніченням *Enterococcus* у кишці і *Candida* у дихальних шляхах та кишці [39].

Метаболічний компонент пояснює, чому пребіотики та синбіотики іноді виглядають функціонально більш передбачуваними, ніж пробіотики без субстратної підтримки. Вони посилюють ендогенну ферментацію та збільшують пул КЖК і похідних триптофану, які регулюють муциноутворення, білки щільних контактів і функціональний стан імунних клітин. В експериментальній моделі ТГП бутират поліпшував показники бар'єрної функції, асоціювався з посиленням активності Foxp3<sup>+</sup> Treg-клітин та зменшенням ушкодження епітелію [40].

Сполучним механізмом між метаболізом і клінічно значущими інфекційними подіями при ГП є зміни триптофанового обміну. У клініко-експериментальному дослідженні було показано, що зрушення в метаболізмі триптофану пов'язані з подальшим розвитком інфекційних ускладнень, включно з ІПН, що відповідає концепції метаболічних підписів як керованих вузлів ризику [41].

#### Дані експериментальних моделей

Експериментальні моделі ГП є платформою для вивчення причинно-наслідкових зв'язків у ланцюзі «дисбіоз → бар'єрна недостатність → бактеріальна транслокація та запалення → ушкодження підшлункової залози», а також для первинної оцінки ефективності втручань, спрямованих на мікробіоту, перед їх обґрунтованим перенесенням у клінічну практику. У сучасних дослідженнях застосовують кілька взаємодоповнювальних моделей ГП: церулеїніндуковані моделі, які частіше відображають ранні або легші форми ушкодження; L-аргінініндуковані моделі, що зазвичай супроводжуються тяжчим перебігом; а також протокові або біліарні моделі, зокрема із застосуванням таурохолату, які використовуються як наближення до біліарного фенотипу захворювання. Важливо, що в доклінічних протоколах оцінюють не лише активність амілази та гістологічні зміни, а й функціональний зв'язок в осі «кишка — підшлункова залоза», зокрема кишкову проникність за допомогою FITC-декстрану, рівні ліпополісахариду та D-лактату, стан міжклітинних щільних контактів за експресією ZO-1, оклюдину і клаудину-1, функцію клітин Paneth та продукцію дефензинів, ступінь запальної бактеріальної транслокації, а також профіль запальної відповіді, включно з ІЛ-6, ФНП-α, ІЛ-1β, МПО та іншими показниками. Аналіз таких проміжних фенотипових ознак найчастіше дає змогу зрозуміти, який саме механізм виявляється чутливим до певного втручання — пробіотичного штаму, пребіотичного субстрату, мікробного метаболіту або постбіотика [36, 42].

Показово, що постбіотичні підходи, зокрема застосування культуральних супернатантів, компонентів клі-

тинної стінки або окремих бактеріальних білків, у моделях ГП здатні частково відтворювати корисні біологічні сигнали без введення життєздатних мікроорганізмів. У моделі, в якій ГП індукували поєднанням ліпополісахариду з церулеїном, попереднє введення *Clostridium butyricum* або її культурального супернатанту зменшувало апоптоз і вираженість прозапальної сигналізації *in vitro*, а *in vivo* супроводжувалося зниженням рівня запальних маркерів, послабленням гістопатологічних змін та, ймовірно, реалізовувало свій ефект через регуляцію осі АМРК/NF-κB і перебудову складу мікробіоти [43].

Експериментальні дані також суттєво розширюють уявлення про пребіотики, які слід вважати не лише ферментованими харчовими субстратами, а й засобами цілеспрямованого впливу на вісь «кишка — підшлункова залоза». У мишачих моделях ТГП хітозанові олігосахариди зменшували запальну інфільтрацію та оксидативний стрес, послаблювали бар'єрну недостатність і супроводжувалися збільшенням частки корисних таксонів. Галактоолігосахариди та інші ферментовані субстрати виявляли здатність підтримувати відновлення епітеліального бар'єра та зменшувати бактеріальну транслокацію. Сукупно ці результати показують, що пребіотичний ефект при ГП визначається не лише посиленням утворення КЖК, а й глибиною впливу на кишковий гомеостаз [44–46].

#### Клінічні дослідження

Клінічна доказова база щодо застосування пробіотиків, пребіотиків і синбіотиків при ГП формувалася поетапно. Спочатку з'явилися невеликі рандомізовані клінічні дослідження, у яких окремі штами, їх комбінації або харчові волокна додавали до схем ентерального харчування. Згодом ключовим рубежем стало дослідження PROPATRIA, після якого інтерпретація таких втручань стала значно обережнішою. Сучасний етап відзначається акцентом на неоднорідності досліджуваних популяцій, відмінностях між втручаннями та безумовному пріоритеті безпеки, особливо при тяжкому перебігу захворювання.

У ранніх рандомізованих дослідженнях синбіотики додавали до раннього ентерального харчування, і в окремих роботах повідомлялося про можливе зниження частоти інфекційних ускладнень та інтенсивності запальної відповіді. Такі висновки були обмежені малими вибірками та відмінностями у критеріях оцінки тяжкості ГП [47, 48]. Для пребіотичних волокон як складової частини ентерального харчування також описували сприятливі ефекти, однак отримані результати залежали від дизайну дослідження та клінічного контексту, в якому застосовувалося лікування [49].

Найвагомішим джерелом занепокоєння залишається багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження PROPATRIA, у якому профілактичне призначення мультиштамової пробіотичної композиції пацієнтам із прогнозованим ТГП не зменшило частоту інфекційних ускладнень і водночас асоціювалося зі зростанням летальності. Саме це дослідження закріпило принцип, відповідно до якого у найтяжчих клінічних фенотипах безпека повинна мати перевагу над теоретичною

патогенетичною доцільністю втручання [50]. Після PROPATRIA з'явилися нові рандомізовані дослідження, у яких увагу змістили з профілактики ІПН на менш жорсткі клінічні кінцеві точки. Так, у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні з паралельними групами у пацієнтів із помірно тяжким і ТГП синбіотик не зменшив частоту септичних ускладнень і не вплинув на смертність або потребу в інвазивних втручаннях, проте асоціювався зі скороченням тривалості госпіталізації. Це є показовим прикладом ситуації, коли потенційний ефект втручання проявляється у ресурсних показниках, а не у твердих прогностичних кінцевих точках [51].

Що стосується пребіотичного підсилення ентерального харчування, то певний інтерес становлять новіші клінічні спостереження. У ретроспективному когортному дослідженні за участю пацієнтів із ТГП додавання фруктоолігосахаридів до раннього ентерального харчування асоціювалося зі зниженням летальності та частоти внутрішньочеревних інфекцій. Автори обговорювали можливі механізми цього ефекту через вплив на мікробіоту, бар'єрну функцію кишки та запальну відповідь, однак ретроспективний характер дослідження не дозволяє робити однозначні висновки про причинно-наслідковий зв'язок [52].

Окрему увагу привертають дані щодо лактулози як клінічно доступного пребіотичного засобу. У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів із ГП, ускладненим кишковою дисфункцією, її застосування асоціювалося зі швидшим відновленням функції кишечника, зниженням рівнів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та D-лактату, збільшенням кількості *Bifidobacterium* і підвищенням продукції КЖК. Автори показали, що супутня антибактеріальна терапія послаблювала частину мікробіота-опосередкованих ефектів, що ще раз підкреслює необхідність розглядати пребіотичні втручання при ГП не ізольовано, а в контексті всієї системи інтенсивної терапії [53].

### **Практичний висновок**

З механістичного погляду пробіотики, пребіотики та синбіотики при ГП розглядають як систему взаємопов'язаних впливів на кишковий бар'єр, запальну відповідь, колонізаційну резистентність і мікробні метаболічні сигнали. Проте клінічне застосування цих засобів не спирається виключно на патогенетичну логіку. Для пацієнтів із тяжким або прогнозованим ТГП визначальним критерієм залишається безпека, а історичний сигнал ризику, пов'язаний із дослідженням PROPATRIA, потребує максимально стриманого підходу. Саме тому сучасні нутритивні настанови не рекомендують застосування пробіотиків при ТГП поза межами контрольованих клінічних досліджень [7].

Якщо розглядати потенційних кандидатів для обережного практичного застосування, то найбільш прийнятною групою є гемодинамічно стабільні пацієнти з легким або помірно тяжким ГП у ранній фазі захворювання, без ознак органної недостатності, панкреатичного некрозу чи ішемії, вираженого ілеусу та внутрішньочеревної гіпертензії. Навіть у цієї категорії хворих очікуваний позитивний ефект, якщо він наявний, імовірніше стосуватиметься швидкості функціонального

відновлення та тривалості госпіталізації, а не зниження смертності. У пацієнтів із ТГП, гемодинамічною нестабільністю, ризиком спланхнічної гіперперфузії або високою ймовірністю пробіотикасоційованих інфекцій, зокрема за наявності центрального венозного катетера чи імуносупресії, пріоритетом має залишатися безпека та стандартизована нутритивна підтримка. У таких клінічних ситуаціях застосування живих пробіотиків доцільно обмежувати рамками чітко протоколізованих досліджень із належним моніторингом [54].

### **Постбіотики і мікробні метаболіти як терапевтичний підхід при гострому панкреатиті**

Поняття «постбіотики» сформувалося як відповідь на практичні й концептуальні обмеження застосування живих пробіотиків у низці клінічних ситуацій. Ефекти пробіотиків залежать від конкретного штаму та дози, їхня біологічна активність може змінюватися залежно від життєздатності мікроорганізмів, умов зберігання і способу введення, а у вразливих категорій пацієнтів, зокрема у хворих у критичному стані, використання живих мікроорганізмів потребує особливої обережності з огляду на безпеку [55]. Найбільш авторитетне і загально визнане визначення було запропоноване експертною групою Міжнародної наукової асоціації пробіотиків і пребіотиків (ISAPP): постбіотик — це препарат, що містить неживі (інактивовані) мікроорганізми або їхні компоненти і забезпечує користь для здоров'я хазяїна. Принципово важливими у цьому визначенні є, по-перше, саме поняття стандартизованого препарату, відтворюваного продукту з належною характеристикою складу; по-друге, наявність доведеного сприятливого ефекту у відповідній експериментальній моделі або клінічній популяції [56]. Важливе уточнення консенсусу ISAPP полягає в тому, що постбіотики не слід отожднювати з метаболітами, утвореними після дії пробіотиків. Передусім ідеться про інактивовану мікробну біомасу, цілі клітини або їхні структурні компоненти, які містять або не містять супутні метаболіти і здатні брати участь у реалізації біологічного ефекту. Очищені мікробні метаболіти, навіть за наявності вираженої фізіологічної активності, самі по собі не належать до постбіотиків [56, 57]. У практичному й механістичному розумінні до постбіотиків віднесені термічно інактивовані бактерії або дріжджі, фрагменти клітинної стінки, зокрема пептидогліканові структури, поверхневі білки, екзополісахариди, ліпотейхоєві кислоти, а також комплексні клітинні препарати, у яких біологічний ефект є наслідком сукупної дії різних молекулярних структур мікроорганізму та супутніх продуктів метаболізму — за умови належної стандартизації і доведеної користі [57]. Для подальшого викладу доцільно чітко розмежувати два близькі, але не тотожні поняття: по-перше, постбіотики у вузькому значенні ISAPP — інактивовані мікроорганізми або їхні компоненти у складі стандартизованого препарату з доведеним ефектом; по-друге, мікробні метаболіти як самостійні терапевтичні агенти, наприклад КЖК, індолні похідні триптофану або вторинні ЖК, що застосовуються як окремі молекули чи

суміші і формально не належать до постбіотиків, хоча функціонально виступають ефекторною ланкою мікробіотних стратегій [56]. При ГП така термінологічна точність має не лише теоретичне, а й практичне значення. Неживі мікробні препарати здатні забезпечити більш передбачуване надходження біоактивних структур і сприятливіший профіль безпеки порівняно з живими пробіотиками у пацієнтів групи високого ризику. Вони потребують не менш ретельної перевірки ефективності та безпеки, оскільки неживий препарат не є синонімом біологічної інертності [55].

**Коротколанцюгові жирні кислоти (бутират, пропіонат, ацетат): вплив на бар'єрну функцію і запалення**

Коротколанцюгові жирні кислоти (ацетат, пропіонат і бутират) є основними продуктами мікробної ферментації харчових вуглеводів і водночас сигнальними молекулами, здатними суттєво змінювати бар'єрні та імунні реакції слизової оболонки кишки. Для ГП це важливо, оскільки підвищення проникності кишкового бар'єра та пов'язане з ним системне запалення належать до ключових чинників переходу від локального ураження підшлункової залози до системної запальної відповіді й поліорганної дисфункції [58, 59]. Відповідно, терапевтичний потенціал КЖК полягає не стільки у прямому антимікробному ефекті, скільки у відновленні функціональної взаємодії між епітелієм, слизовим шаром і механізмами вродженого імунітету через метаболітзалежні сигнальні шляхи, включно з регуляцією щільних міжклітинних контактів, епітеліального метаболізму та запальних програм [36]. Експериментальні дослідження показують, що екзогенне введення КЖК або стимуляція їх ендогенного утворення зменшують тяжкість ГП завдяки кишково-спрямованим механізмам, причому окремі КЖК відрізняються за спектром дії. Так, у моделі ТПП у мишей пропіонат і бутират, на відміну від ацетату, асоціювалися зі зниженням системних рівнів прозапальних медіаторів, зокрема ІЛ-6, послабленням запальної інфільтрації підшлункової залози та морфологічними ознаками відновлення бар'єрної функції тонкої кишки, зокрема підвищенням експресії оклюдину [59]. Бар'єрозахисна дія бутирату в експериментальних моделях ГП включає зменшення кишкової проникності та часткову корекцію дисбіотичних змін, які підтримують ендотоксिनопосередковане запалення. У таурохолатіндукованій моделі натрію бутират зменшував вираженість панкреатичного ушкодження одночасно з поліпшенням показників колоректального бар'єра і зміною складу мікробіоти [42]. У моделі ГП за кетогенної дієти додавання бутирату також асоціювалося з послабленням бар'єрної дисфункції та зменшенням тяжкості запального процесу, що узгоджується з уявленням про дефіцит метаболітів як один із компонентів дисбіозасоційованого запалення [60]. На механістичному рівні ці ефекти можуть реалізовуватися кількома шляхами: по-перше, бутират є енергетичним субстратом для епітеліоцитів товстої кишки і підтримує їхню метаболічну стійкість; по-друге, він пригнічує активність гістондеацетилаз — ферментів, що знижують ацетилювання гістонів і таким чином обмежують транскрипцію певних

генів; по-третє, він активує рецепторні шляхи вільних жирних кислот на епітеліальних та імунних клітинах, які інтегрують бар'єрозахисні і протизапальні сигнали [36, 58]. Імуномодулювальний компонент дії КЖК при ГП проявляється у пригніченні надмірної вродженої запальної відповіді та зміні клітинного складу запального інфільтрату. У мишачих моделях бутират знижував маркери нейтрофільного і макрофагального запалення одночасно зі зменшенням локального ушкодження підшлункової залози [42]. В експериментальній системі, пов'язаній з ожирінням, причинний ланцюг «мікробіота → КЖК → інгібування HDAC3 (гістондеацетилаза-3) → зміна ацетилювання гістону H3K27 → зсув функціонального профілю макрофагів» супроводжувався послабленням ІЛ-1β-залежної сигналізації [36]. Перенесення цих результатів у клінічну практику потребує обережності, оскільки співвідношення дози та ефекту залежить від локалізації процесу, фази захворювання, вихідного стану кишкового бар'єра і не є однаковим для різних КЖК [61].

**Модуляція жовчних кислот і сигнальних шляхів FXR/TGR5**

Кишкові бактерії, здійснюючи декон'югацію та біотрансформацію первинних ЖК у вторинні, змінюють склад пулу лігандів для ключових рецепторних осей FXR (фарнезоїдний X-рецептор, ядерний рецептор) і TGR5/GPBAR1 (мембранний G-білок-зв'язаний рецептор ЖК). Це, своєю чергою, впливає на проникність кишкового бар'єра та вираженість системної запальної відповіді. Кон'юговані ЖК здатні захищати епітелій від ушкодження, спричиненого некон'югованими формами, через механізми, пов'язані з міцелярною організацією та зниженням цитотоксичності, що свідчить про прямий бар'єрозахисний потенціал модифікації пулу ЖК [62]. Патолофізіологічна значущість цієї осі при ГП підтверджується клініко-метаболомними даними, підкріпленими причинною експериментальною валідацією. У великій когорті пацієнтів зниження рівня хенодезоксихолевої кислоти (CDCA) у гострій фазі корелювало з наявністю панкреатичного некрозу, а в експерименті CDCA та її похідне — обетихолева кислота (OCA), агоніст FXR, зменшували ушкодження ацинарних клітин *in vitro* і вираженість панкреатичного некрозу у мишей. Підвищення експресії FXR пригнічувало некротичні зміни, тоді як інтерференція з експресією FXR спричиняла протилежний ефект. Це переводить обговорення ролі ЖК від рівня біомаркерів до рівня потенційних вузлових механізмів терапевтичного впливу [63]. Проте дані щодо обов'язкової ролі FXR у патогенезі ГП тривалий час залишалися неоднозначними. У більш ранньому дослідженні глобальний дефіцит FXR не супроводжувався різким погіршенням перебігу експериментального панкреатиту, що вказує на залежність ролі FXR-сигналіну від конкретної моделі та патофізіологічного контексту [64]. Узгодити ці, на перший погляд, суперечливі результати можна за допомогою тканино-специфічного підходу. Системна відсутність рецептора не обов'язково відтворює ситуацію локального дефіциту захисного сигналіну у критично важливих

компартаментах, таких як ацинарні клітини або кишковий епітелій, тоді як цілеспрямована активація FXR у визначений часовий проміжок забезпечує виражений цитопротективний ефект: незалежно від моделей ГП, причинні дані, отримані на тваринах, показують, що кишково-специфічний дефіцит FXR супроводжується порушенням бар'єрної функції та розвитком дисбіозу, тоді як активація кишкового FXR, зокрема за допомогою ОСА, здатна захищати бар'єр в умовах обструкції жовчних шляхів, що підсилює концепцію кишки як важливої терапевтичної мішені при системно-запальних станах [65]. Паралельно вісь TGR5 має особливе значення для імунозапальної складової ГП, оскільки кон'юговані ЖК здатні модулювати інфламасому відповідь. У роботі 2024 року було показано, що нокаут ВААТ — ферменту, необхідного для кон'югації ЖК, посилював тяжкість ГП і системного запалення, тоді як введення TCDSA пом'якшувало перебіг ГП через механізми, залежні від TGR5 і NLRP3. У пацієнтів із ГП також виявлено зниження рівня кон'югованих ЖК, особливо GCDSA, а їхній вміст перебував у зворотному зв'язку з вираженістю системної запальної відповіді. Це дозволяє розглядати кон'юговані ЖК як приклад метаболітопосередкованого терапевтичного впливу, який має одночасно клінічне й експериментальне підґрунтя [66].

#### **Похідні триптофану (індольні сполуки) та сигнальні шляхи, опосередковані AhR**

При ГП порушення триптофанового обміну набувають особливого значення, оскільки тяжкі форми захворювання супроводжуються кишковою дисфункцією, бактеріальною транслокацією та інфекційними ускладненнями. Метаболомні зміни при цьому включають порушення рівноваги між мікробіота-залежними індольними метаболітами та кінуреніновим шляхом. У пацієнтів із ГП та інфекційними ускладненнями описано характерні зсуви триптофанового метаболізму, які корелюють із бактеріальною транслокацією та ризиком інфекції [41], а також показано прогностичне значення так званого кінуренінового зсуву щодо розвитку ППН [67]. Кишкова мікробіота здатна перетворювати триптофан на широкий спектр індольних сполук, серед яких є індол, індол-3-оцтова кислота, індол-3-лактат, індол-3-альдегід, індол-3-пропіонова кислота та інші похідні. Ці молекули функціонують як сигнали на межі взаємодії «мікробіота — епітелій — імунна система». Ключовим молекулярним сенсором багатьох із них є AhR (арилуглеводневий рецептор — лігандактивованій транскрипційний фактор), який експресується в кишковому епітелії та імунних клітинах. Показано, що мікробні метаболіти триптофану здатні посилювати цілісність кишкового бар'єра через AhR-залежні сигнальні програми [68]. Різні індольні похідні істотно відрізняються за силою та характером активації AhR у людини, що створює передумови для неоднакових ефектів у різних клінічних ситуаціях [69]. Для ГП особливий механістичний інтерес становить вісь AhR → ІЛ-22, оскільки ІЛ-22 підтримує регенерацію епітелію та антимікробний захист, а порушення бар'єрної функції та системне запалення визначають прогресування до некро-

зу й інфекційних ускладнень. У експериментальних моделях показано, що AhR-залежні механізми зменшують тяжкість ГП за участю ІЛ-22 [70, 71]. Новіші дані також свідчать про прямий протизапальний і антиоксидантний потенціал активації AhR при ГП із залученням ключових регуляторів клітинного стресу [72]. Окремий трансляційний інтерес становлять контрольовані індольні метаболіти як ефекторні молекули мікробіоти. Так, у дослідженні 2025 року індол-3-лактат, ідентифікований як метаболіт *Akkermansia muciniphila*, зменшував апоптоз кишкового епітелію, підвищував експресію білків щільних міжклітинних контактів та послаблював маркери бактеріальної транслокації і системного запалення в моделях ГП через інгібування активності каспази-3 (CASP3) [73]. Водночас AhR-сигналінг при ГП є контекст-залежним і не розглядається як апіорі захисний. При гіперліпідемічному, зокрема гіпертригліцеридемічному, панкреатиті показано, що білірубін чинить захисну дію шляхом пригнічення AhR-опосередкованої піроптозної загибелі ацинарних клітин, патологічне значення має не лише недостатня, а й надмірна або хибно спрямована активація AhR у тканині підшлункової залози [74]. Крім того, системні ефекти окремих індольних метаболітів є неоднозначними в умовах інфекційного процесу, що підкреслює потребу у визначенні оптимального «вікна втручання» та застосуванні біомаркерної стратифікації [75].

#### **Переваги підходу**

На відміну від живих пробіотиків, постбіотики концептуально відокремлюють біологічний ефект від життєздатності мікроорганізмів: цільовою субстанцією є неживі клітини, їхні фрагменти та пов'язані з ними компоненти з метаболітами або без них, матеріал, дія якого не залежить від виживання, колонізації чи метаболічної активності *in situ* [56]. Відповідно, дозу постбіотики можна відтворювати визначати за параметрами, які краще піддаються стандартизації у виробничих умовах, зокрема за еквівалентом кількості клітин до інактивації, масою біомаси або клітинної фракції, вмістом певного структурного компонента чи валідованою потентністю, біологічною активністю, підтвердженою у контрольованому тесті. Така доза не змінюється внаслідок втрати життєздатності під час транспортування і зберігання [76]. Додатковою перевагою є те, що неживі мікробні клітини не здатні до колонізації, до тривалого заселення та розмноження у відповідній екологічній ніші. Унаслідок цього їхня внутрішня фармакокінетика у широкому розумінні — доставка, контакт із тканинами та виведення — меншою мірою залежить від конкурентних взаємодій у кишковому середовищі, впливу антибіотиків або різких змін рН і складу ЖК у гострій фазі захворювання [76]. Другу базову перевагу становить контроль якості, який фактично закладений у саму дефініцію ISAPP. Ідеться про обов'язкову молекулярну ідентифікацію прогеніторного мікроорганізму, наприклад за допомогою повногеномного секвенування для точного визначення виду та скринінгу генів потенційної небезпеки, детальний опис процедури інактивації та матриці препарату, а також підтвердження відсутності життєздатних клітин у кінцевому продукті

за допомогою валідованих методів. Такий підхід створює технічну основу для міжсерійної відтворюваності та порівнюваності досліджень [56]. Третій блок переваг пов'язаний із сприятливішим профілем безпеки, що має особливе прикладне значення при ТПП. Саме тут особливо важливо уникати автоматичних висновків: відсутність живих мікроорганізмів знижує ризик ускладнень, пов'язаних із реплікацією та дисемінацією пробіотичних штамів у вразливих групах пацієнтів, проте неживий препарат не слід вважати безпечним за замовчуванням. Безпечність має бути підтверджена для конкретного препарату в конкретній клінічній популяції [56]. Покажемо щодо ризиків, пов'язаних із застосуванням живих пробіотиків у клінічній практиці, є велике ретроспективне реєстрове дослідження, проведене у п'яти університетських лікарнях Фінляндії у 2009–2018 роках. У ньому у значній частині пацієнтів із *Saccharomyces*-фунгемією була задокументована експозиція *Saccharomyces boulardii*, а також виявлено суттєву асоціацію між застосуванням *S. boulardii* та розвитком *Saccharomyces*-фунгемії порівняно з контрольною групою, що підкреслює необхідність стратифікації ризику саме у хворих із порушенням бар'єрної функції, інвазивними втручаннями та інтенсивною антибактеріальною терапією — клінічним профілем, характерним для ТПП [77]. Отже, у мікробіота-орієнтованій терапії при ГП постбіотики та споріднені підходи мають три взаємопов'язані технологічно-клінічні переваги: більш передбачуване дозування, яке не залежить від життєздатності мікроорганізмів, формалізований і відтворюваний контроль якості, а також сприятливіший профіль безпеки у вразливих групах пацієнтів. Однак кожна з цих переваг реалізується лише за умов належної стандартизації препарату та наявності переконливих доказів його ефективності й безпеки для конкретного продукту в конкретному клінічному контексті [56, 76].

### Фекальна трансплантація мікробіоти та підходи на основі відмитої мікробіоти

Фекальна трансплантація мікробіоти (ФТМ) розглядається як потенційний підхід до модифікації перебігу ГП, оскільки, на відміну від більш вузькоспрямованих втручань — антибіотиків, окремих пробіотичних штамів чи ізольованих метаболітів, вона здатна швидко перенести до кишки реципієнта цілісну і функціонально узгоджену мікробну екосистему з відновленням таксономічного різноманіття, метаболічної взаємодії між окремими мікроорганізмами та колонізаційної резистентності [78]. У контексті ГП ця концепція добре узгоджується з уявленням про вісь «кишка — підшлункова залоза»,

у межах якої рання дисбіотична перебудова поєднується з ушкодженням кишкового бар'єра та системною запальною відповіддю і, таким чином, сприяє розвитку інфекційних ускладнень, зокрема інфікування панкреатичного некрозу, а також поліорганної дисфункції (рис. 3). Причинний характер ролі мікробіоти підтверджується оригінальними експериментально-клінічними даними: у когортних спостереженнях та мишачих моделях показано зв'язок між дисбіозом, тяжкістю ГП і бар'єрною дисфункцією, а також зміну вираженості панкреатичного ушкодження в умовах антибіотичної деконтамінації або germ-free-моделей із повторною появою патологічного фенотипу після трансплантації мікробіоти, що підтримує уявлення про мікробіоту як активний медіатор патологічного процесу, а не лише його супровідний маркер [79]. Метагеномні дослідження та 16S-профілювання у людини демонструють асоціації між композиційно-функціональними змінами мікробіому та ступенем тяжкості ГП, а також зв'язок раннього мікробіотного профілю з ризиком розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, що посилює патогенетичне обґрунтування мікробіотних втручань саме при тяжких клінічних фенотипах [80, 81]. Однак перенесення результатів, отриманих в експерименті, у клінічну практику при ГП є принципово складним. Це зумовлено контекстом інтенсивної терапії, зокрема гемодинамічною нестабільністю, кишковим парезом або гастростазом, необхідністю ентерального харчування, частим застосуванням антибіотиків, а також гетерогенністю етіологічних варіантів захворювання. За таких умов очікуваний ефект ФТМ залежить від того, кому, на якому етапі хвороби і яким шляхом вводиться препарат.

Сучасні модифіковані варіанти охоплюють капсульні форми, стандартизовані виробничі препарати, спороорієнтовані продукти, а також підходи зі зменшеним вмістом супутнього матеріалу, зокрема технології на основі відмитої мікробіоти [78]. Шлях введення визначає не лише характер доставки, а й спектр потенційних ризиків. Нижньокішкові методи, зокрема утримувальна клізма або колоноскопічне введення, забезпечують

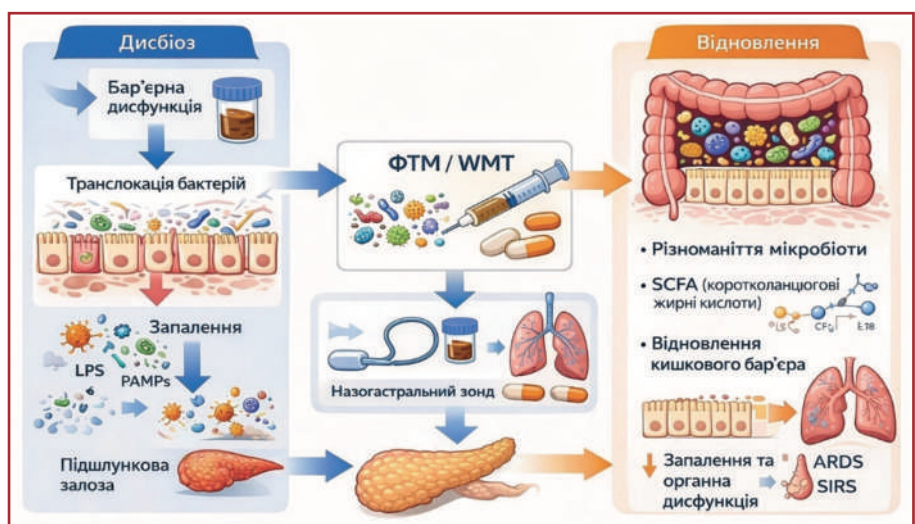


Рисунок 3. Фекальна трансплантація мікробіоти та трансплантація відмитої мікробіоти при гострому панкреатиті

більш прицільне надходження мікробіотного матеріалу до товстої кишки і дають змогу вводити більші об'єми. Верхньокішкове введення через назогастральний, назодуоденальний або назоеюнальний зонд чи під час ендоскопії є менш передбачуваним за наявності гастростазу і супроводжується вищим ризиком аспірації. Капсульні форми є менш інвазивними, однак залежать від контрольованого виробництва і не завжди придатні у пацієнтів із ТПП, коли пероральне введення неможливе [78]. Для клінічних ситуацій, у яких потрібні повторні інстиляції без проведення багаторазових колоноскопій, запропоновано метод колоно-трансендоскопічного ентєрального тубінгу (ТЕТ) із фіксацією трубки в ділянці сліпої кишки, що дає змогу здійснювати серійні введення мікробіотного матеріалу. Опубліковані клінічні серії засвідчили високу технічну успішність цього підходу та прийнятний профіль безпеки у відповідних популяціях, що зробило ТЕТ сприятливою платформою для повторних мікробіотних процедур [82, 83]. Додатковим аргументом на користь нижньокішкової стратегії саме при ГП є те, що у моделях некротизуючого панкреатиту показано глибокі топографічні відмінності мікробіоти та її функцій уздовж різних відділів кишечника, а це зумовлює залежність клінічного ефекту від місця доставки мікробіотного матеріалу [84].

Клінічна доказова база щодо ФТМ при ГП на сьогодні залишається суперечливою і залежить від дизайну дослідження та часу проведення втручання. У рандомізованому одноосліпленому контрольованому дослідженні, яке включало 60 пацієнтів із ГП, ускладненим гастроінтестинальною дисфункцією, дворазове введення ФТМ через назодуоденальний зонд не продемонструвало переваг над фізіологічним розчином ані за первинною кінцевою точкою, ані за частотою інфекційних ускладнень. Більше того, це втручання супроводжувалося підвищенням рівня D-лактату та менш сприятливою динамікою ІЛ-6, що було інтерпретовано як несприятливий сигнал щодо стану кишкового бар'єра у вибраній популяції за використаного маршруту введення [85]. В окремих клінічних серіях і дослідженнях за участю пацієнтів із ТПП повідомлялося про більш обнадійливі результати, включно з поліпшенням запальних показників і зниженням частоти органної недостатності. Однак такі сигнали потребують дуже обережної інтерпретації через імовірність систематичних похибок, невеликі вибірки та неоднорідність супутньої терапії. Показово, що в роботі 2025 року позитивний ефект асоціювали зі зростанням відносної чисельності таксонів *Bifidobacterium*, однак причинний характер і відтворюваність такого мікробіотного маркера ще мають бути підтверджені у більш строгих клінічних протоколах [86]. Логічним кроком до підвищення якості доказів є поточні рандомізовані плацебо-контрольовані програми у пацієнтів із помірно тяжким і ТПП, які мають уточнити ефективність і безпеку ФТМ у стандартизованих умовах, із чітко визначеними критеріями включення та клінічними кінцевими точками [87].

На тлі суперечливих результатів щодо класичної ФТМ перспективними є підходи на основі відмитої мікробіоти, спрямовані на підвищення відтворюваності

процедури та потенційне зменшення вмісту небажаних компонентів у трансплантаті. Методологічні засади washed microbiota transplantation (WMT) викладено у формі консенсусних рекомендацій як комплекс стандартизованих процедур підготовки матеріалу, контролю якості, простежуваності та клінічного ведення [88]. Доцільно говорити не просто про відмитий матеріал, а про стандартизований мікробіотний препарат, отриманий після технологічної обробки, спрямованої на зменшення кількості домішок, які не є безпосередніми носіями бажаного біологічного ефекту. Для ГП опубліковано серію клінічних випадків застосування відмитої мікробіоти через колоно-ТЕТ у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, у яких було описано клінічне поліпшення. Однак рівень доказовості таких спостережень залишається низьким і не усуває ключових питань щодо відбору пацієнтів, оптимальної фази втручання та впливу супутньої антибактеріальної терапії [16]. Отже, попри привабливість технологічної стандартизації, підходи на основі відмитої мікробіоти поки що розглядаються не як доведена альтернатива класичній ФТМ, а радше як її перспективна, але ще недостатньо верифікована модифікація.

Безпека ФТМ та підходів на основі відмитої мікробіоти при ГП є визначальною, оскільки йдеться про введення біологічного матеріалу, склад якого неможливо повністю охарактеризувати як активну речовину у класичному фармакологічному розумінні. Крім того, чутливість скринінгових тестів на патогени має свої межі, особливо за низької концентрації збудників або за наявності невідомих інфекційних агентів [78]. Регуляторні застереження FDA документують реальність ризику інфекційних ускладнень, пов'язаних із передачею мультирезистентних або інших патогенних мікроорганізмів, що зумовило посилення вимог до донорського скринінгу та тестування зразків [89, 90]. Для популяції пацієнтів із ТПП ці ризики мають подвійну вагу через високу початкову ймовірність інфікування некрозу, бактеріємії та мікробної транслокації у критично хворих. Саме тому майбутні дослідження повинні спиратися не на екстемпоральне приготування матеріалу без належного контролю, а на централізовані банки мікробіоти, простежуваність, карантинізацію зразків, стандартизований скринінг, ведення реєстрів побічних реакцій і довготривале спостереження [78]. Показовим свідченням переходу цієї галузі від процедури до регульованих біомедичних продуктів є поява у США схвалених FDA мікробіотних препаратів для іншого показання — рецидивуючої інфекції *Clostridioides difficile*. У 2022 році було схвалено fecal microbiota, live-jslm (Rebyota), а у 2023 році — перший пероральний препарат на основі спор fecal microbiota spores, live-brpk (Vowst). Це демонструє принципову можливість регуляторно керованої стандартизації мікробіотних втручань, що має безпосередню методологічну цінність для майбутніх програм у критичних станах за умови патогенетично обґрунтованого вибору мішеней та належного клінічного випробування при ГП [91, 92].

ФТМ і підходи на основі відмитої мікробіоти при ГП вважають експериментально-клінічним напрямом,

біологічна обґрунтованість якого підтверджується оригінальними роботами, присвяченими ролі дисбіозу та бар'єрної дисфункції. Клінічна ефективність і безпека цих підходів залишаються контекстозалежними та потребують оцінки у рандомізованих багатоцентрових протоколах із попередньо визначеною стратифікацією за фазою захворювання, тяжкістю, етіологією, фоновою антибіотикотерапією та ризиком інфікування некрозу, а також зі стандартизованим препаратом, чітко визначеним шляхом і кратністю введення та суворим контролем безпеки.

**Антимікробна стратегія та деколонізація: межі застосування і суперечності**

Антимікробна тактика при ГП історично формувалася навколо клінічного парадоксу: інфекційні ускладнення визначають значну частку пізньої летальності при некротизуючому перебігу, тоді як рання фаза ГП є стерильним, цитокінопосередкованим системним запаленням, на первинні ланки якого антибіотики не впливають. У зв'язку з цим сучасний підхід до антимікробної терапії при ГП має бути не профілактичним, а заснованим на підтвердженні або обґрунтованій підозрі інфекції: антибіотики слід вважати засобом лікування ІПН або позапанкреатичних інфекцій, із раннім призначенням лише за наявності підстав підозрювати септичний процес і з таким самим принциповим звуженням спектра чи припиненням терапії після виключення інфекції або отримання результатів мікробіологічного дослідження [93] (рис. 4).

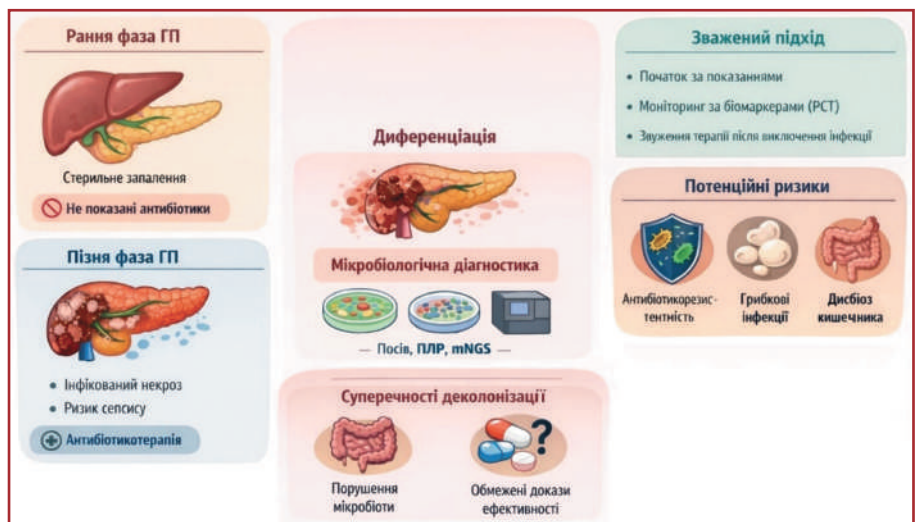
Головною причиною відмови від рутинної антибіотикопрофілактики при прогнозовано тяжкому або некротизуючому ГП є відсутність переконливого й відтворюваного позитивного впливу на клінічно значущі кінцеві точки, зокрема смертність і частоту ІПН, у контрольованих дослідженнях, що проводилися за значної неоднорідності дизайну, критеріїв тяжкості та режимів лікування. Показово, що в різних рандомізованих клінічних дослідженнях профілактичне застосування антибіотиків або давало суперечливі сигнали щодо зниження частоти інфекційних ускладнень, або взагалі не впливало на наслідки, що визначають прогноз. Так, у класичному багатоцентровому дослідженні імпенему зменшувало частоту панкреатичного сепсису, однак концепція профілактики як універсальної стратегії не була підтверджена в подальших дослідженнях із жорсткішим дизайном [94]. У плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні комбінація ципрофлоксацину з метронідазолом не знижувала ризик ІПН [95].

Профілактичні схеми можуть спричиняти антибіотик-індуковану шкоду, чинити екологічний тиск на мікробіоту

та сприяти відбору резистентних мікроорганізмів, а в окремих дослідженнях вони асоціювалися з несприятливими мікологічними наслідками. Так, у рандомізованому контрольованому дослідженні при некротичному ГП профілактичне застосування імпенему/циластатину не поліпшувало показників смертності та не зменшувало частоти ІПН, проте супроводжувалося вищою частотою грибкових інфекцій [96]. При некротичному ГП ці ризики набувають особливої практичної ваги в умовах повсякденної клінічної практики. У багатоцентровому спостережному дослідженні Dutch Pancreatitis Study Group встановлено, що тривалість антибіотикотерапії корелювала зі зростанням ризику ентерококової інфекції, причому шанси її розвитку збільшувалися приблизно на 8 % з кожною додатковою добою лікування. Крім того, повторні посіви частіше виявляли мультирезистентні мікроорганізми та дріжджові гриби [97].

Позиція «антибіотики ніколи» є не менш хибною, ніж підхід «антибіотики всім», оскільки при ІПН антибактеріальна терапія залишається складовою частиною стандартного лікування разом із поетапним інвазивним контролем джерела інфекції — дренаванням і, за показаннями, некректомією. Найскладнішим клінічним завданням є розмежування інфекції та стерильного системного запалення, коли гарячка, лейкоцитоз і органна дисфункція є проявами як стерильного некрозу, так і сепсису. Саме в цій ситуації найбільшу антибіотикозбережну цінність мають алгоритми, що ґрунтуються на біомаркерах бактеріальної інфекції, прокальцитоніні, а також на оцінці клінічної динаміки та змін за даними візуалізаційних методів. У рандомізованому дослідженні PROCAP алгоритм, керований рівнем прокальцитоніну, зменшував частоту призначення антибіотиків порівняно зі стандартним підходом без погіршення клінічних результатів, що підтверджує реалістичність раціонального управління антибіотикотерапією навіть у групах підвищеного ризику [93].

Додатковим напрямом звуження емпіричної терапії є прискорення етіологічної верифікації при підозрі на ІПН. Перспективність швидких молекулярних методів



**Рисунок 4. Антимікробна стратегія при гострому панкреатиті**

підтверджується клінічними даними: у проспективному дослідженні Feasibility при підозрюваному ІПН одночасно виконували КТ-керовану тонкоголкуву аспірацію та метагеномне секвенування нового покоління (mNGS, метагеномне секвенування, що дає змогу виявити широкий спектр мікроорганізмів без попереднього культивування) разом із традиційним культуральним дослідженням для оцінки діагностичної ефективності та впливу результатів на антимікробні рішення [98].

Окрему прикордонну зону становлять стратегії деколонізації або селективної деконтамінації травного тракту (СДТТ), які мають зменшувати кишкову колонізацію патогенними грамнегативними бактеріями та їхню транслокацію в зону некрозу без застосування високих системних доз антибіотиків. Проте доказова база щодо СДТТ саме при тяжкому ГП залишається обмеженою і має історичний характер. У контрольованому клінічному дослідженні СДТТ розглядали як можливий підхід при тяжкому ГП, однак перенесення цих результатів на сучасну клінічну практику обмежується давністю проведення дослідження, зміною стандартів інтенсивної терапії, а також невизначеністю щодо довгострокових наслідків для антибіотикорезистентності та мікробіоти [99].

Суперечливість концепції деколонізації стає ще очевиднішою, якщо розглядати ГП на рівні кишкової екосистеми. Дисбіоз — порушення складу та функціональної активності мікробного співтовариства — при ГП відзначається зменшенням мікробного різноманіття та зміщенням складу мікробіоти в бік умовно-патогенних таксонів із одночасним дефіцитом продуцентів КЖК, що послаблює бар'єрну функцію кишечника. У великому метагеномному дослідженні з інтегрованим аналізом метаболоміки та ліпідоміки за участю 82 пацієнтів із ГП і 115 осіб контрольної групи було показано зниження різноманіття, зміни функціональних профілів мікробіоти, збагачення потенційних патобіонтів і дефіцит продуцентів КЖК. В ізолятах від пацієнтів виявлено клінічно значущі детермінанти антибіотикорезистентності, що підкреслює високу біологічну вартість необгрунтованого застосування препаратів широкого спектра дії в цій когорті [11].

Динамічна нестабільність мікробіоти з персистенцією *Enterococcus* простежується навіть після клінічного поліпшення. У метагеномному дослідженні зі зразками, отриманими в гостру та відновну фази ГП, *Enterococcus* залишався домінантним родом у різних категоріях тяжкості, а в групах помірно тяжкого і тяжкого ГП його частка у фазі відновлення могла навіть зростати. Водночас зберігався дефіцит корисних таксонів, зокрема *Faecalibacterium prausnitzii* та *Bifidobacterium longum* [100].

На цьому тлі найбільш обгрунтованою антимікробною стратегією при ГП є не пошук універсальної деконтамінації, а досягнення рівноваги між своєчасним лікуванням інфекції та максимальним збереженням кишкової екосистеми. Такий підхід передбачає: виявлення ІПН на основі сукупної оцінки клінічних даних, КТ-ознак, лабораторних маркерів і мікробіологічних

результатів; алгоритмізоване обмеження необгрунтованих антибактеріальних експозицій, зокрема за допомогою прокальцитонін-керованих рішень; використання мінімально достатньої тривалості антибіотикотерапії, пов'язаної з ефективністю контролю джерела інфекції та клінічною відповіддю; застосування швидких молекулярних методів, зокрема mNGS, у складних діагностичних випадках для раннього уточнення етіології [93, 98].

Антибіотикотерапія при ГП не розглядається як самодостатня альтернатива контролю інфекції, оскільки при інфікованому панкреонекрозі вона має поєднуватися з поетапною тактикою усунення джерела інфекції, включаючи перкутанне або ендоскопічне дренивання, а за потреби — некрсеквестректомію [4, 19, 101]. Її спектр і тривалість повинні бути максимально індивідуалізованими з урахуванням клінічної відповіді, результатів мікробіологічного дослідження та факту досягнення належного контролю джерела інфекції після дренивання чи некрсеквестректомії [9, 19]. Саме такий підхід дає змогу не лише підвищити ефективність лікування інфекційних ускладнень ГП, а й мінімізувати додатковий екологічний тиск на кишкову мікробіоту, зменшуючи ризик антибіотикасоційованого дисбіозу, відбору резистентних штамів і поглиблення бар'єрної дисфункції кишечника [102].

## Нові та експериментальні мікробіотні підходи

Нові мікробіота-орієнтовані підходи при ГП формуються як відповідь на два взаємопов'язані виклики: по-перше, патогенетичну роль кишкового дисбіозу та недостатності кишкового бар'єра у підтриманні системного запалення і підвищенні схильності до інфекційних ускладнень; по-друге, обмеження традиційних антимікробних стратегій, які зменшують бактеріальне навантаження за рахунок побічного руйнування мікробної екосистеми та посилення відбору резистентних штамів [59]. Спрямоване втручання означає не елімінацію мікробіоти як такої, а контрольовану корекцію окремих патобіонтів, їхніх факторів вірулентності або метаболічної активності в той часовий проміжок, коли кишково-панкреатична вісь ще здатна вплинути на подальший перебіг запалення та бар'єрного ушкодження [59]. Саме тому найпереконливіші експериментальні рішення дедалі частіше описують як прецизійні антимікробні або мікробіомно-орієнтовані модулі, у межах яких мішенню стає конкретний штам, вид, окрема генетична детермінанта чи сигнальна система за мінімального впливу на решту мікробіому (рис. 5).

Одним із найдинамічніших напрямів є фаготерапія та інженерні фагові платформи. В експериментальних моделях показано, що модифіковані бактеріофаги, оснащені системою CRISPR-Cas, здатні вибірково зменшувати кишкове навантаження *Escherichia coli*, знижувати ризик появи фаготолерантних варіантів, а комбінований фаговий коктейль SNIPR001 продемонстрував добру переносимість у тварин і ефективніший контроль цільового мікроорганізму порівняно з окремими компонентами [103]. Для ГП це важливо,

оскільки клінічно вагомі інфекційні ускладнення часто зумовлені не загальним надлишком бактерій, а домінуванням окремих умовно-патогенних таксонів, їхньою транслокацією та участю в інфікуванні некротичних тканин. Отже, вибіркова деколонізація патобіонтів знижує інфекційні ризики без додаткового поглиблення дисбіозу. Для критичних станів, зокрема тяжкого ГП, визначальними умовами клінічного впровадження залишаються біобезпека та стандартизація. Регуляторні вимоги акцентують увагу на відтворюваності складу й активності, контролі контамінації, ризиках горизонтального перенесення генів і чітких стандартах виробництва та контролю якості, включно з вимогами до персоналізованих фагових продуктів [104].

Паралельно розвиваються прецизійні антимікробні засоби пептидної та білкової природи — бактеріоцини та інші вузькоспектрові молекули. Їхня привабливість полягає у природній селективності. Системний аналіз людського кишкового мікробіому з подальшою функціональною валідацією виявив значний прихований репертуар неklasичних бактеріоцинів, а дослідження *ex vivo* показали, що низка вузькоспектрових бактеріоцинів мінімально впливає на загальну фекальну мікробну спільноту. Такий підхід концептуально добре узгоджується з потребами лікування ГП, де метою є не стерилізація кишкового середовища, а відновлення колонізаційної резистентності та бар'єрних функцій із одночасним стримуванням окремих проблемних бактеріальних груп [105].

Окремий підклас мікробіомзбережних втручань становлять антибактеріальні молекули, спеціально створені для мінімізації дисбіозу та селекційного тиску на кишкову екосистему. Показовим прикладом є лоламцини — грамнегатив-селективний антибіотик, спрямований на систему транспорту ліпопротеїнів LoICDE. У доклінічних моделях він демонстрував активність щодо широкого спектра мультирезистентних ізолятів і водночас зберігав відносну цілісність кишкового мікробіому, зменшуючи ймовірність вторинних дисбіотичних сценаріїв [106].

Важливим напрямом мікробіота-орієнтованої терапії є також модуляція, спрямована на метаболіти мікробного походження, де об'єктом впливу є не лише таксономічний склад мікробіоти, а й її функціональна активність, зокрема продукція КЖК. У добре охарактеризованій за допомогою омних технологій моделі ТГП застосування GV-971 асоціювалося зі зростанням рівнів пропіонату і бутирату та з імуномодуючими ефектами, включно з впливом на поляризацію макрофагів і цитокіновий профіль. Експериментальна схема з попереднім антибіотикіндукованим виснаженням мікробіоти та подальшим введенням солей КЖК

підкреслила причинний внесок цих метаболітів у формування захисного фенотипу [59].

Крім того, накопичуються доклінічні дані щодо потенціалу коменсалів нового покоління як живих біотерапевтичних агентів при ГП. Показано, що зниження вмісту *Akkermansia muciniphila* асоційоване з розвитком ГП, тоді як її відновлення в експериментальних умовах послаблює тяжкість перебігу захворювання через механізми, пов'язані зі зміцненням бар'єра та імунною модуляцією [37]. Ідентифікуються й конкретні проблемні таксони, здатні погіршувати стан кишкового бар'єра та посилювати тяжкість панкреатиту. Так, у моделі гіпертригліцеридемічного ГП описано *Allobaculum mucilyticum*-опосередковане ушкодження бар'єра як один із механізмів поглиблення патологічного процесу [107].

Нові мікробіотні технології при ГП доцільно розглядати не як ізольовану альтернативу стандартним підходам, а як прецизійні модулі комбінованої стратегії, спрямованої на вісь «бар'єр — запалення — екосистема». У межах такої моделі точкова елімінація патобіонтів за допомогою фагів, бактеріоцинів або мікробіомзбережних антибактеріальних агентів має бути синхронізована з періодом репарації бар'єра та метаболічної підтримки, зокрема через КЖК, а також повинна супроводжуватися регуляторно зрілими стандартами щодо складу, дози, кратності введення, біомаркерів відповіді та алгоритмів моніторингу безпеки. Саме така інтегрована модель є найбільш перспективною для критично хворих пацієнтів, у яких будь-яке втручання в мікробну екосистему має бути не лише ефективним, а й максимально контрольованим і біологічно обґрунтованим [104].

### Біомаркери та персоналізація мікробіота-орієнтованої терапії

Біомаркери та персоналізований підхід до мікробіота-орієнтованої терапії при ГП розглядають як доповнення до стандартної клінічної стратифікації ризику, а не як її заміну, оскільки мікробіомні та метаболічні сигнали мають найбільшу цінність у поєднанні з ран-

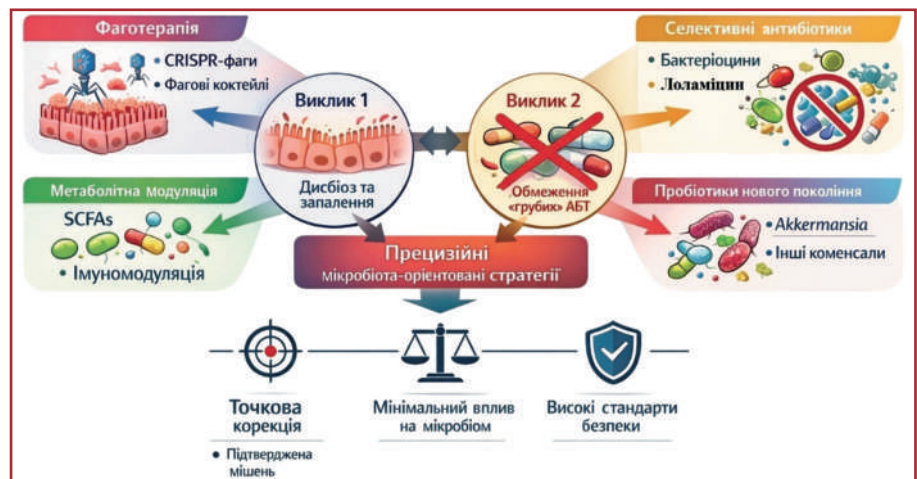


Рисунок 5. Нові та експериментальні прецизійні мікробіота-орієнтовані стратегії при гострому панкреатиті

німи маркерами тяжкості, гіперперфузії та дисфункції кишкового бар'єра (рис. 6). Основна перевага метагеноміки (аналізу сукупного генетичного матеріалу мікроорганізмів у зразку) та метаболоміки (визначення низькомолекулярних метаболітів у біологічних рідинах або кишковому вмісті) полягає в можливості перейти від узагальненого поняття «дисбіоз» до кількісно оцінених показників, які характеризують: структуру мікробного співтовариства — різноманіття, домінування окремих таксонів, наявність потенційних патобіонтів; функціональний потенціал — шляхи синтезу ліпополісахариду, КЖК, метаболізм ЖК і триптофану, а також резистом, сукупність генів антибіотикорезистентності; біохімічний профіль взаємодії мікробіоти з організмом — вміст КЖК, вторинних ЖК, індольних метаболітів триптофану, особливості ліпідому та ліпопротеїнового спектра; ознаки ушкодження кишкового бар'єра, що створюють умови для бактеріальної транслокації та інфікування некрозу.

Клінічні дані свідчать про наявність відмінних мікробіотних профілів при різних ступенях тяжкості ГП із характерним зміщенням домінуючих таксонів: *Bacteroides* частіше переважають при легкому перебігу, *Escherichia* та *Shigella* — при середньотяжкому, а *Enterococcus* — при тяжкому, що підтримує ідею використання відносної чисельності ключових таксонів як раннього сигнального маркера ризику [108]. Цільногеномне метагеномне секвенування (секвенування всього мікробного генетичного матеріалу з оцінкою не лише складу, а й функціонального потенціалу мікробіоти) підтверджує зв'язок композиційних і функціональних змін із прогресуванням тяжкості [80], а також демонструє

типів для ГП закономірності — зменшення мікробного різноманіття та втрату бутиратпродукуючих бактерій за зростання частки умовно-патогенних таксонів [79]. Для практичної персоналізації важливо оцінювати не лише те, які мікроорганізми присутні, а й те, які функції вони реалізують. У клінічних когортах показано, що таксономічні профілі та функціональні характеристики мікробіоти змінюються залежно від стадії хвороби, етапу лікування, тяжкості та етіології панкреатиту та містять видоспецифічні сигнали, придатні для раннього виявлення тяжкого перебігу [109].

Метаболоміка додає до цього другий функціональний вимір. Навіть за значної міжпопуляційної варіабельності таксономічного складу саме функціональні продукти мікробіоти — КЖК, вторинні ЖК, індольні метаболіти триптофану — часто відображають спільні патофізіологічні траєкторії, зокрема дефіцит протизапальних метаболітів, порушення підтримки бар'єрної функції та зміщення в бік прозапальних ліпідних профілів. У моделях, де поєднували метагеноміку та нецільову метаболоміку, показано, що зв'язки між мікробними генами та метаболічними шляхами та метаболітами дають змогу формувати панелі, які точніше відображають ризик, ніж окремі таксони [110]. Узгоджені результати отримано і в дослідженнях за участю людей, де інтегрований підхід, що поєднував цільногеномне метагеномне секвенування калу з нецільовою метаболомікою та ліпідомікою сироватки, виявив односпрямовані зміни різноманіття, функціональної організації мікробіоти та метаболуму/ліпідому; при цьому види, збагачені при захворюванні і часто представлені потенційними патобіонтами, корелювали з біохімічними показниками ураження, тоді як таксони, чисельність яких зменшувалася, нерідко належали до продуцентів КЖК [11].

З прикладного погляду перспективними індикаторами є індекси різноманіття, зокрема Шеннона і Сімпсона, як сурогатні показники екологічної стійкості мікробного співтовариства; частка домінуючих патобіонтів, наприклад *Enterococcus* або *Escherichia* та *Shigella*, як індикатор прозапального зсуву; частка бутиратпродуцентів, зокрема *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Coprococcus* та споріднених таксонів, як індикатор бар'єрної підтримки; а також активність функціональних шляхів, пов'язаних із біосинтезом ліпополісахариду, обміном ЖК і метаболізмом триптофану. На рівні метаболоміки особливу увагу привертають концентрації КЖК, співвідношення первинних і вторинних ЖК, а також маркери зміщення метаболізму



**Рисунок 6. Біомаркери та персоналізація мікробіота-орієнтованої терапії при гострому панкреатиті**

триптофану в кінуреніновий шлях як непрямий показник імунної активації та стресового метаболізму. Діагностичне значення має не лише абсолютне значення окремого показника, а й його зміни в перші 72 години захворювання.

Окрему практичну групу біомаркерів становлять показники кишкової проникності та системного запалення, які переводять мікробіомні спостереження у площину клінічно значущих ризиків. Тест із лактулозою та манітолом, що оцінює проникність за співвідношенням екскреції цих цукрів, хоча й не став рутинним, показував підвищення проникності при ГП та вищі значення при тяжчому перебігу [111]. У повсякденній клінічній практиці частіше використовують сироваткові сурогатні маркери ушкодження слизової оболонки та порушення бар'єра — діаміноксидазу (ДАО), D-лактат, кишковий жирнокислотозв'язувальний білок (I-FABP), ендотоксин або ліпополісахарид та білок, що зв'язує ліпополісахарид, а також показники активації вродженого імунітету за мікробної транслокації. Показовим прикладом поєднання бар'єрного ушкодження із системною дисфункцією є ангіопетин-2: у клінічному дослідженні його розглядали як ранній предиктор тяжкого перебігу, він корелював із показниками проникності, зокрема D-лактатом, ДАО та I-FABP, підкреслюючи взаємозв'язок ендотеліальної, мікроциркуляторної та бар'єрної дисфункції [112].

Для формування алгоритму персоналізації доцільно спиратись на порогові та динамічні лабораторні маркери, рекомендовані в клінічних настановах, і вже на цю основу накладати оміксні панелі. Рекомендації WSES 2019 року вказують на прогностичну цінність C-реактивного білка  $\geq 150$  мг/л на третю добу для тяжкого ГП, гематокриту  $> 44\%$  як маркера ризику некрозу та підвищення сечовини (BUN/urea) як показника, пов'язаного з летальністю [19]. Для прогнозування інфікування некрозу особливо важливо оцінювати стійке підвищення маркерів у динаміці, а не спиратися лише на одноразовий ранній тест. Так, у проспективному аналізі пацієнтів з ППН динаміка прокальцитоніну, включно з відсутністю належного зниження після втручання, була пов'язана з несприятливими наслідками і використовувалася для виділення групи високого ризику [113]. Додатковий рівень раннього уточнення ризику формують цитокіни: у клінічному дослідженні IL-6 мав вищу точність, ніж C-реактивний білок, у прогнозуванні інфікованого некрозу та летальності, тому за наявності швидкого тестування його вважають маркером високого ризику, але лише у поєднанні з СРБ і клінічною картиною [114].

Наступний рівень персоналізації пов'язаний з інтегрованими прогностичними моделями, які поєднують клінічні, лабораторні, візуалізаційні та оміксні показники. Принципово важливими умовами їх практичного впровадження є зовнішня валідація та калібрування порогів під конкретне клінічне рішення — посилення моніторингу, розширення діагностики інфекції чи відбір пацієнтів до протоколів мікробіотних втручання. Як приклади таких інструментів можна навести ансамблеву модель машинного навчання для прогнозування інфі-

кованого панкреатичного некрозу при некротизуючому панкреатиті, яка продемонструвала високу дискримінаційну здатність за умов внутрішньої перевірки та зовнішньої валідації [115], а також незалежно розроблені й зовнішньо верифіковані інтерпретовані моделі індивідуалізованого прогнозування ризику інфікованого некрозу на основі клінічних і лабораторних показників [116]. Мікробіомні профілі є як самостійними предикторами, так і підсилювачами класичних шкал, оскільки ранні зсуви мікробіоти пов'язані з розвитком системних ускладнень, зокрема гострого респіраторного дистрес-синдрому, що підтримує концепцію прогностичних моделей, орієнтованих на вісь «кишечник — легені» [81].

Оскільки мікробіотна терапія при ГП (корекція мікробних порушень для впливу на перебіг хвороби, включно з нутритивними, біотичними та трансплантаційними підходами) усе ще перебуває на етапі накопичення доказів, персоналізація в цьому контексті має означати обґрунтований відбір пацієнтів за рівнем ризику та фенотипом бар'єрної дисфункції, а не автоматичне призначення втручання лише на підставі факту дисбіозу. Показово, що в рандомізованому контрольованому дослідженні трансплантації фекальної мікробіоти акцент було зроблено саме на підгрупі пацієнтів із ГП і шлунково-кишковою дисфункцією [85].

Практичний алгоритм тестування доцільно формалізувати як поетапне сито. На етапі 0, при надходженні або в перші 6–12 годин, слід проводити стандартну стратифікацію ризику з виділенням пацієнтів, у яких омічні дослідження мають найбільшу додаткову цінність: це хворі з прогнозовано середньотяжким або тяжким перебігом, підозрою на некроз, потребою в інтенсивній терапії, наростанням азотемії чи гематокриту, а також стійкою кишковою дисфункцією. На етапі 1, у перші 24 години і бажано до значущої антибактеріальної експозиції, доцільно отримати кал або ректальний мазок для 16S-секвенування чи метагеномного аналізу, а паралельно — зразки крові для панелі маркерів бар'єрної дисфункції та запалення, зокрема СРБ, прокальцитоніну, за можливості IL-6, а також ДАО, D-лактату, I-FABP і LBP залежно від доступності. Ректальний мазок є практичним біоматеріалом при парезі кишечника та відсутності дефекації [108]. На етапі 2, через 48–72 години, необхідна повторна оцінка з акцентом на динаміку та порогові значення класичних маркерів, причому, наприклад, СРБ  $\geq 150$  мг/л на третю добу слід вважати аргументом на користь високого ризику тяжкого перебігу незалежно від мікробіомних даних [19]. На етапі 3, після отримання омічних результатів, слід оцінювати не стільки те, яке саме втручання призначати, скільки те, яке кероване клінічне рішення змінюється під їхнім впливом. Виражене зниження різноманіття з домінуванням потенційних патобіотів у поєднанні з підвищеними маркерами проникності окреслює фенотип високого ризику бактеріальної транслокації та системних ускладнень і потребує щільнішого моніторингу, раннього планування контрольної візуалізації за показаннями та розгляду включення пацієнта до протоколів мікробіотних втручання або клінічних досліджень [79]. Виражені метаболічні зміни, такі як

дефіцит КЖК, перебудова пулу ЖК або зсув метаболізму триптофану, за відносно помірної клінічної картини є підставою для повторного тестування в динаміці, оскільки метаболізм нерідко реагує раніше, ніж грубі клінічні кінцеві точки [11].

У питанні порогів значущості слід чітко розрізняти два рівні. Для стандартних клініко-лабораторних показників існують опубліковані порогові значення, зокрема СРБ  $\geq 150$  мг/л на третю добу або гематокрит  $> 44\%$  [19]. Для мікробіоміки та метаболоміки універсальних клінічних порогів поки не встановлено через відмінності методик, популяцій, вплив антибіотиків і харчування. У зв'язку з цим найбільш коректним підходом є використання локально верифікованих референтних діапазонів, перцентильних підходів, композитних індексів дисбіозу, наприклад зважених співвідношень між патобіонтами та бар'єрними продуцентами КЖК, а також ризику, розрахованого за моделлю, з порогом, підібраним під конкретну клінічну дію після належного калібрування та зовнішньої валідації [115].

Перспективною є ширша прецизійна модель, у якій клінічні змінні, візуалізаційні дані, маркери бар'єрної дисфункції, метаболомічні профілі та характеристики мікробіому аналізуються не ізольовано, а як єдина система підтримки клінічного рішення. Така інтеграція підвищить точність відбору пацієнтів для мікробіотних втручань і зменшить ризик емпіричних, недостатньо індивідуалізованих стратегій.

## Обмеження

Цей огляд має обмеження. По-перше, він є нарадивним, а не систематичним, тому повністю виключити вибірковість у доборі джерел неможливо. По-друге, доказова база щодо мікробіотних втручань при ГП є вкрай неоднорідною за дизайном, клінічними фенотипами, строками початку втручань, тяжкістю, етіологією, супутньою терапією та кінцевими точками. Значна частина механістичних висновків ґрунтується на експериментальних моделях, які не можна прямо переносити в клінічну практику. Клінічні дані щодо пробіотиків, синбіотиків, постбіотиків і трансплантації мікробіоти залишаються обмеженими й нерідко суперечливими. На склад і функціональний стан мікробіоти істотно впливають антибіотики, нутритивна підтримка, органна недостатність, інтенсивна терапія та супутні метаболічні порушення, які складно стандартизувати в клінічних дослідженнях. Для більшості мікробіомних і метаболомічних маркерів досі не визначено валідованих клінічних порогів. Подальший розвиток напрямку потребує попередньої оцінки базового складу мікробіоти, стандартизації штамів, доз, тривалості та частоти введення, а також інтеграції метаболоміки, метаболоміки й інших багаторівневих молекулярних підходів.

## Висновки

Кишкова мікробіота є важливим учасником патогенезу ГП і впливає на бар'єрну функцію кишечника, системне запалення, бактеріальну транслокацію та ризик інфекційних ускладнень. Сукупність сучасних даних

підтримує концепцію мікробіота-орієнтованої терапії як перспективного напрямку персоналізованого лікування, але клінічна цінність окремих підходів залишається неоднаковою. На сьогодні найбільш обґрунтованим і практично прийнятним компонентом такої стратегії є рання ентеральна або пероральна нутритивна підтримка. Пробіотики, пребіотики, синбіотики, постбіотики, метаболіторієнтовані засоби та трансплантація мікробіоти потребують уточнення показань, часу призначення, способу введення і профілю безпеки. Ключовим принципом залишається стратифікація пацієнтів за фазою захворювання, етіологією, тяжкістю, наявністю некрозу, метаболічним фоном і ризиком інфекційних ускладнень.

Найбільшу практичну цінність при ГП уже сьогодні мають ті мікробіотні рішення, що інтегруються в базове ведення хворих: ранне ентеральне або пероральне харчування, виважене застосування антибіотиків, своєчасний контроль джерела інфекції та коректна стратифікація за фазою і клінічним фенотипом. Саме на такому підґрунті складніші біотичні, постбіотичні й трансплантаційні підходи зможуть у майбутньому увійти до персоналізованих алгоритмів лікування.

**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. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, et al. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2024 Mar 1;119(3):419-437. doi: 10.14309/ajg.0000000000002645.
2. IAP/APA/EPC/IPC/JPS Working Group. International Association of Pancreatology Revised Guidelines on Acute Pancreatitis 2025: Supported and Endorsed by the American Pancreatic Association, European Pancreatic Club, Indian Pancreas Club, and Japan Pancreas Society. *Pancreatology.* 2025 Sep 22;25(6):770-814. doi: 10.1016/j.pan.2025.04.020.
3. Danpanichkul P, Pang Y, Diaz LA, et al. Global, Regional, and National Disparities in the Burden of Acute Pancreatitis and Alcohol-Related Pancreatitis From 2000 to 2021. *Mayo Clin Proc.* 2025 Oct 22:S0025-6196(25)00387-8. doi: 10.1016/j.mayocp.2025.06.026. Online ahead of print. PMID: 41123526.
4. Beij A, Verdonk RC, van Santvoort HC, de-Madaria E, Voermans RP. Acute Pancreatitis: An Update of Evidence-Based Management and Recent Trends in Treatment Strategies. *United European Gastroenterol J.* 2025 Feb;13(1):97-106. doi: 10.1002/ueg2.12743.
5. Sahu SK, Giri S, Das S, et al. Approach to the Diagnosis and Management of Infected Pancreatic Necrosis: A Narrative Review. *Cureus.* 2025 Apr 25;17(4):e83020. doi: 10.7759/cureus.83020.
6. Tan HL, Zhao Y, Chua DW, et al. Comparison of treatment approaches for infected necrotizing pancreatitis: a systematic review and network meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2025 Sep;29(9):102152. doi: 10.1016/j.gassur.2025.102152.
7. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2024 Feb;43(2):395-412. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.019.

8. Liang XY, Wu XA, Tian Y, Gao H, Chen JJ, Feng QX. Effects of Early Versus Delayed Feeding in Patients With Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2024 May-Jun 01;58(5):522-530. doi: 10.1097/MCG.0000000000001886.
9. Badia JM, Amador S, González-Sánchez C, et al. Appropriate Use of Antibiotics in Acute Pancreatitis: A Scoping Review. *Antibiotics (Basel).* 2024 Sep 18;13(9):894. doi: 10.3390/antibiotics13090894.
10. Zhang C, Chen S, Wang Z, et al. Exploring the mechanism of intestinal bacterial translocation after severe acute pancreatitis: the role of Toll-like receptor 5. *Gut Microbes.* 2025 Dec;17(1):2489768. doi: 10.1080/19490976.2025.2489768.
11. Liu J, Yan Q, Li S, et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal the potential of gut microbiota to exacerbate acute pancreatitis. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2024 Mar 21;10(1):29. doi: 10.1038/s41522-024-00499-4.
12. Ammer-Herrmenau C, Antweiler KL, Asendorf T, et al. Gut microbiota predicts severity and reveals novel metabolic signatures in acute pancreatitis. *Gut.* 2024 Feb 23;73(3):485-495. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330987.
13. Huang P, Liu Q, Zhang T, Yang J. Gut microbiota influence acute pancreatitis through inflammatory proteins: a Mendelian randomization analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 May 31;14:1380998. doi: 10.3389/fcimb.2024.1380998.
14. Zhou F, Liu Y, Shi Y, Wu N, Xie Y, Zhou X. Association between gut microbiota and acute pancreatitis: a bidirectional Mendelian randomization study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024 Sep;39(9):1895-1902. doi: 10.1111/jgh.16658.
15. Nista EC, Parello S, Brigida M, et al. Exploring the Role of Gut Microbiota and Probiotics in Acute Pancreatitis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2025 Apr 6;26(7):3433. doi: 10.3390/ijms26073433.
16. Huang C, Huang C, Tian R, Pu Y, Chen P. Washed microbiota transplantation via colonic transendoscopic enteral tube rescues severe acute pancreatitis: A case series. *Heliyon.* 2024 Jun 26;10(13):e33678. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33678.
17. Zou Y, Li N, Li X, et al. Gut microbiota dysbiosis exacerbates acute pancreatitis via *Escherichia coli*-driven neutrophil heterogeneity and NETosis. *Gut Microbes.* 2026 Dec 31;18(1):2606480. doi: 10.1080/19490976.2025.2606480.
18. Rai A, Anandhi A, Sureshkumar S, Kate V. Hunger-based versus conventional oral feeding in moderate and severe acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Dig Dis Sci.* 2022 Jun;67(6):2535-2542. doi: 10.1007/s10620-021-06992-6.
19. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019 Jun 13;14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0.
20. Wen Y, Xu L, Zhang D, et al. Effect of early antibiotic treatment strategy on prognosis of acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2023 Dec 9;23(1):431. doi: 10.1186/s12876-023-03070-1.
21. Fernandez Y Viesca M, Hadeji A, et al. Risk Factors Associated with the Emergence of Multidrug-Resistant Bacteria and Fungal Infections in Walled-Off Pancreatic Necrosis. *Antibiotics (Basel).* 2026 Feb 17;15(2):220. doi: 10.3390/antibiotics15020220.
22. Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J, et al. Immediate versus Postponed Intervention for Infected Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2021 Oct 7;385(15):1372-1381. doi: 10.1056/NEJMoa2100826.
23. Pu W, Luo G, Chen T, et al. A 5-Year Retrospective Cohort Study: Epidemiology, Etiology, Severity, and Outcomes of Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2020 Oct;49(9):1161-1167. doi: 10.1097/MPA.0000000000001637.
24. Zhu L, Yuan L, Wang T, et al. Relation between triglycerides and the severity of acute pancreatitis combined with nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2023 Sep 14;23(1):313. doi: 10.1186/s12876-023-02951-9.
25. Váncsa S, Németh D, Hegyi P, et al. Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Worsen the Outcome in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Aug 20;9(9):2698. doi: 10.3390/jcm9092698.
26. Vujasinovic M, Ebrahimi F, Roelstraete B, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Pancreatic Disease — A Population-Based Nationwide Cohort and Sibling-Controlled Study. *United European Gastroenterol J.* 2025 Mar;13(2):247-256. doi: 10.1002/ueg2.12761.
27. Chancharoenthana W, Kamolratanakul S, Udornpornpitak K, Wannigama DL, Schultz MJ, Leelahavanichkul A. Alcohol-induced gut permeability defect through dysbiosis and enterocytic mitochondrial interference causing pro-inflammatory macrophages in a dose dependent manner. *Sci Rep.* 2025 Apr 27;15(1):14710. doi: 10.1038/s41598-025-97593-0.
28. Dong H, Ying W, Zhu S. In-depth investigation of the mechanism in rats with alcoholic acute pancreatitis via DNA methylation, intestinal flora, and fecal metabolomics. *J Inflamm (Lond).* 2025 Sep 25;22(1):37. doi: 10.1186/s12950-025-00463-9.
29. Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatol.* 2020 Jun;20(4):608-616. doi: 10.1016/j.pan.2020.03.018.
30. Grigore M, Balaban DV, Jinga M, et al. Hypertriglyceridemia-Induced and Alcohol-Induced Acute Pancreatitis — A Severity Comparative Study. *Diagnostics (Basel).* 2025 Apr 1;15(7):882. doi: 10.3390/diagnostics15070882.
31. Xie J, Xu L, Pan Y, et al. Impact of visceral adiposity on severity of acute pancreatitis: a propensity score-matched analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019 Jun 13;19(1):87. doi: 10.1186/s12876-019-1015-z.
32. İnan B, Akbay A, Turan Erdoğan B, Erdoğan Ç, Ateş İ, Ersoy O. Impact of Diabetes Mellitus on Disease Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *J Clin Med.* 2026 Jan 8;15(2):505. doi: 10.3390/jcm15020505.
33. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;17(11):687-701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2.
34. Sharma B, Srivastava S, Singh N, Sachdev V, Kapur S, Saraya A. Role of Probiotics on Gut Permeability and Endotoxemia in Patients With Acute Pancreatitis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2011 May;45(5):442-448. doi: 10.1097/MCG.0b013e318201f9e2.
35. Werawatganon D, Vivatvakin S, Somanawat K, et al. Effects of probiotics on pancreatic inflammation and intestinal integrity in mice with acute pancreatitis. *BMC Complement Med Ther.* 2023 May 22;23(1):166. doi: 10.1186/s12906-023-03998-7.
36. Li X, Zheng P, Zou Y, et al. Dietary inulin ameliorates obesity-induced severe acute pancreatitis via gut-pancreas axis. *Gut Microbes.* 2024 Jan-Dec;16(1):2436949. doi: 10.1080/19490976.2024.2436949.
37. Xie J, Du L, Lu Y, et al. Akkermansia Muciniphila Alleviates Severe Acute Pancreatitis via Amuc1409-Ube2k-Foxp3 Axis in

- Regulatory T Cells. Adv Sci (Weinh).* 2025 Aug;12(30):e04214. doi: 10.1002/adv.202504214.
38. Wang LJ, Jin YL, Pei WL, et al. Amuc<sub>1100</sub> pretreatment alleviates acute pancreatitis in a mouse model through regulating gut microbiota and inhibiting inflammatory infiltration. *Acta Pharmacol Sin.* 2024 Mar;45(3):570-580. doi: 10.1038/s41401-023-01186-4.
39. He JL, Ran L, Xiao X, et al. *Saccharomyces boulardii* in patients with severe acute pancreatitis: a single center, open-label randomized controlled trial. *Burns & Trauma.* 2026;14:tkag006. doi: 10.1093/burnst/tkag006.
40. Xiao S, Jing S, Jiakui S, et al. Butyrate Ameliorates Intestinal Epithelial Barrier Injury Via Enhancing Foxp3<sup>+</sup> Regulatory T-Cell Function in Severe Acute Pancreatitis Model. *Turk J Gastroenterol.* 2022 Aug;33(8):710-719. doi: 10.5152/tjg.2022.21307.
41. Wang D, Sun S, Zhao Q, et al. Metabolic shifts in tryptophan pathways during acute pancreatitis infections. *JCI Insight.* 2025 Mar 10;10(5):e186745. doi: 10.1172/jci.insight.186745.
42. Xiong Y, Ji L, Zhao Y, Liu A, Wu D, Qian J. Sodium Butyrate Attenuates Taurocholate-Induced Acute Pancreatitis by Maintaining Colonic Barrier and Regulating Gut Microorganisms in Mice. *Front Physiol.* 2022 Mar 17;13:813735. doi: 10.3389/fphys.2022.813735.
43. Wen B, Huang Y, Deng G, Yan Q, Jia L. Gut microbiota analysis and LC-MS-based metabolomics to investigate AMPK/NF- $\kappa$ 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.
44. Mei QX, Hu JH, Huang ZH, et al. Oligosaccharides from dragon fruit juice alleviate the intestinal microbiota disorder in mice with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2020 Mar;123:109682. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109682.
45. Mei Q, Hu J, Huang Z, et al. Dietary supplementation with chitosan oligosaccharides alleviates severe acute pancreatitis in mice via regulating the gut microbiota and intestinal barrier function. *Food Funct.* 2021 Aug 18;12(16):7262-7275. doi: 10.1039/d1fo00863f.
46. Akshintala VS, Talukdar R, Singh VK, Goggins M. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb;17(2):290-295. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.065.
47. Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002 Sep;89(9):1103-1107. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02189.x.
48. Oláh A, Belágyi T, Pótó L, Romics L Jr, Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatology.* 2007 Mar;44(3):590-594.
49. Karakan T, Ergun M, Dogan I, Cindoruk M, Unal S. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol.* 2007 May 21;13(19):2733-2737. doi: 10.3748/wjg.v13.i19.2733.
50. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Feb 23;371(9613):651-659. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X.
51. Rohith G, Sureshkumar S, Anandhi A, et al. Effect of Synbiotics in Reducing the Systemic Inflammatory Response and Septic Complications in Moderately Severe and Severe Acute Pancreatitis: A Prospective Parallel-Arm Double-Blind Randomized Trial. *Dig Dis Sci.* 2023 Mar;68(3):969-977. doi: 10.1007/s10620-022-07618-1.
52. Liu F, Xiao Z, Zeng H, Li J, Ai F, Qi J. Early enteral nutrition with fructooligosaccharides improves prognosis in severe acute pancreatitis. *Sci Rep.* 2025 Feb 12;15(1):5267. doi: 10.1038/s41598-025-89739-x.
53. Wang J, Jiang M, Hu Y, et al. Lactulose regulates gut microbiota dysbiosis and promotes short-chain fatty acids production in acute pancreatitis with intestinal dysfunction. *Cell Death Discov.* 2023 Oct 18;9(1):396. doi: 10.1038/s41420-023-01699-5.
54. Radcliffe CV, Anahtar MN, Hohmann EL, Turbett SE, Dugdale CM, Paras ML. Lactobacillus Bacteremia and Endovascular Infections: A Retrospective Study of 100 Patients. *Open Forum Infect Dis.* 2025 Aug 4;12(8):ofaf466. doi: 10.1093/ofid/ofaf466.
55. Calvanese CM, Villani F, Ercolini D, De Filippis F. Postbiotics versus probiotics: Possible new allies for human health. *Food Res Int.* 2025 Oct;217:116869. doi: 10.1016/j.foodres.2025.116869.
56. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;18(9):649-667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
57. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods.* 2022 Apr 8;11(8):1077. doi: 10.3390/foods11081077.
58. Li T, Deng F, Xiong J, et al. The mechanism of short-chain fatty acid in hypertriglyceridemic pancreatitis. *Front Microbiol.* 2026 Feb 3;16:1714013. doi: 10.3389/fmicb.2025.1714013.
59. Chen X, Chen X, Yan D, et al. GV-971 prevents severe acute pancreatitis by remodeling the microbiota-metabolic-immune axis. *Nat Commun.* 2024 Sep 27;15(1):8278. doi: 10.1038/s41467-024-52398-z.
60. Xia H, Guo J, Shen J, Jiang S, Han S, Li L. Butyrate ameliorated the intestinal barrier dysfunction and attenuated acute pancreatitis in mice fed with ketogenic diet. *Life Sci.* 2023 Dec 1;334:122188. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122188.
61. van den Berg FF, Besselink MG, van Santvoort H. Short-chain fatty acids in patients with severe acute pancreatitis: friend or foe? *Gut.* 2024 Nov 11;73(12):e34. doi: 10.1136/gutjnl-2024-332129.
62. Li DK, Chaudhari SN, Lee Y, et al. Inhibition of microbial deconjugation of micellar bile acids protects against intestinal permeability and liver injury. *Sci Adv.* 2022 Aug 26;8(34):eabo2794. doi: 10.1126/sciadv.abo2794.
63. Zhu Q, Yuan C, Dong X, et al. Bile acid metabolomics identifies chenodeoxycholic acid as a therapeutic agent for pancreatic necrosis. *Cell Rep Med.* 2023 Dec 19;4(12):101304. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101304.
64. Nijmeijer RM, Schaap FG, Smits AJ, et al. Impact of global Fxr deficiency on experimental acute pancreatitis and genetic variation in the FXR locus in human acute pancreatitis. *PLoS One.* 2014 Dec 3;9(12):e114393. doi: 10.1371/journal.pone.0114393.
65. Cai Y, Chen X, Wang H, et al. Investigating intestinal farnesoid X receptor functions at the intestinal mucosal barrier and in the intestinal microbiota in a biliary obstruction mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2025 Aug 1;329(2):G313-G327. doi: 10.1152/ajpgi.00223.2024.
66. Zhang ZY, Guo XL, Liu JT, et al. Conjugated bile acids alleviate acute pancreatitis through inhibition of TGR5 and NLRP3 mediated inflammation. *J Transl Med.* 2024 Dec 20;22(1):1124. doi: 10.1186/s12967-024-05922-0.

67. Jakkampudi A, Sarkar P, Unnisa M, et al. Kynurenine pathway alteration in acute pancreatitis and its role as a biomarker of infected necrosis. *Pancreatolgy*. 2023 Sep;23(6):589-600. doi: 10.1016/j.pan.2023.07.003.
68. Scott SA, Fu J, Chang PV. Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Aug 11;117(32):19376-19387. doi: 10.1073/pnas.2000047117.
69. Vyhliadalová B, Krasulová K, Pečinková P, et al. Gut Microbial Catabolites of Tryptophan Are Ligands and Agonists of the Aryl Hydrocarbon Receptor: A Detailed Characterization. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 9;21(7):2614. doi: 10.3390/ijms21072614.
70. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013 Aug 22;39(2):372-385. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
71. Xue J, Nguyen DT, Habtezion A. Aryl hydrocarbon receptor regulates pancreatic IL-22 production and protects mice from acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012 Dec;143(6):1670-1680. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.051.
72. Fang Y, Zhang C, Yu J, Shen X. Activation of the aryl hydrocarbon receptor relieves acute pancreatitis via the RBX1/HSF1 pathway. *J Inflamm (Lond)*. 2025 Nov 22;22(1):54. doi: 10.1186/s12950-025-00481-7.
73. Li P, Yu J, Li T, et al. The metabolite ILA of Akkermansia muciniphila improves AP-related intestinal injury by targeting and inhibiting CASP3 activity. *Front Microbiol*. 2025 Dec 5;16:1669383. doi: 10.3389/fmicb.2025.1669383.
74. Liang W, Lu H, Wu B, et al. Bilirubin prevents hyperlipidaemic acute pancreatitis by inhibiting aryl hydrocarbon receptor-mediated acinar cell pyroptosis. *Br J Pharmacol*. 2025 Dec;182(23):5899-5912. doi: 10.1111/bph.70168.
75. Kullberg RFJ, van Linge CCA, Haak BW, et al. Effect of the gut microbiota-derived tryptophan metabolite indole-3-acetic acid in pneumonia. *Nat Commun*. 2025 Sep 29;16(1):8565. doi: 10.1038/s41467-025-63611-y.
76. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S, Szajewska H. Probiotics: The concept and their use in healthy populations. *Front Nutr*. 2022 Dec 9;9:1002213. doi: 10.3389/fnut.2022.1002213.
77. Rannikko J, Holmberg V, Karpelin M, et al. Fungemia and Other Fungal Infections Associated with Use of Saccharomyces boulardii Probiotic Supplements. *Emerg Infect Dis*. 2021 Aug;27(8):2043-2051. doi: 10.3201/eid2708.210018.
78. European Medicines Agency. Faecal microbiota transplantation: EU-IN Horizon Scanning Report [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 Jun. Report No.: EMA/204935/2022/Rev. 1 [cited 2026 Mar 4]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/faecal-microbiota-transplantation-eu-horizon-scanning-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/faecal-microbiota-transplantation-eu-horizon-scanning-report_en.pdf).
79. Zhu Y, He C, Li X, et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J Gastroenterol*. 2019 Apr;54(4):347-358. doi: 10.1007/s00535-018-1529-0.
80. Yu S, Xiong Y, Fu Y, et al. Shotgun metagenomics reveals significant gut microbiome features in different grades of acute pancreatitis. *Microb Pathog*. 2021 May;154:104849. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104849.
81. Hu X, Han Z, Zhou R, et al. Altered gut microbiota in the early stage of acute pancreatitis were related to the occurrence of acute respiratory distress syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Mar 6;13:1127369. doi: 10.3389/fcimb.2023.1127369.
82. Peng Z, Xiang J, He Z, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: A novel way of transplanting fecal microbiota. *Endosc Int Open*. 2016 Jun;4(6):E610-613. doi: 10.1055/s-0042-105205.
83. Zhong M, Buch H, Wen Q, Long C, Cui B, Zhang F. Colonic Transendoscopic Enteral Tubing: Route for a Novel, Safe, and Convenient Delivery of Washed Microbiota Transplantation in Children. *Gastroenterol Res Pract*. 2021 Jan 15;2021:6676962. doi: 10.1155/2021/6676962.
84. van den Berg FF, Hugenholtz F, Boermeester M, et al. Spatioregional assessment of the gut microbiota in experimental necrotizing pancreatitis. *BJS Open*. 2021 Sep 6;5(5):zrab061. doi: 10.1093/bjsopen/zrab061.
85. Ding L, He C, Li X, et al. Efficacy and Safety of Faecal Microbiota Transplantation for Acute Pancreatitis: A Randomised, Controlled Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8:772454. doi: 10.3389/fmed.2021.772454.
86. Mao Y, Huang Y, Zhang W, et al. FMT reduces systemic inflammatory response in severe acute pancreatitis by increasing the abundance of intestinal Bifidobacteria and fecal bacteria. *Biomol Biomed*. 2025 May 8;25(7):1591-1600. doi: 10.17305/bb.2024.11445.
87. CenterWatch. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in Patients With Moderate to Severe Acute Pancreatitis [Internet]. CenterWatch; 2025 Aug 30 [cited 2026 Mar 5]. Available from: <https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/NCT07153809/fecal-microbiota-transplantation-fmt-in-patients-with-moderate-to-severe-acute-pancreatitis>.
88. Fecal Microbiota Transplantation-Standardization Study Group. Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jul 21;133(19):2330-2332. doi: 10.1097/CM9.0000000000000954.
89. U.S. Food and Drug Administration. Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Communication — Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2019 Jun 19 [cited 2026 Mar 4]. Available from: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-communication-risk-serious-adverse-reactions-due>.
90. U.S. Food and Drug Administration. Fecal Microbiota Transplantation: Safety Alert — Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2020 Mar 12 [cited 2026 Mar 4]. Available from: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission>.
91. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Fecal Microbiota Product [Rebyota] for Recurrent C. difficile Infection [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2022 Nov 30 [cited 2026 Mar 4]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-fecal-microbiota-product>.
92. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Orally Administered Fecal Microbiota Product [Vowst] for the Prevention of Recurrence of Clostridioides difficile Infection [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2023 Apr 26 [cited 2026 Mar 4]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-orally-administered-fecal-microbiota-product-prevention-recurrence-clostridioides>.

93. Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic use in patients with acute pancreatitis (PROCAP): a single-centre, patient-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;7(10):913-921. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00212-6.
94. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 May;176(5):480-483.
95. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):997-1004. doi: 10.1053/j.gastro.2003.12.050.
96. Xue P, Deng LH, Zhang ZD, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;24(5):736-742. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05758.x.
97. Timmerhuis HC, van den Berg FF, Noorda PC, et al. Overuse and Misuse of Antibiotics and the Clinical Consequence in Necrotizing Pancreatitis: An Observational Multicenter Study. *Ann Surg*. 2023 Oct 1;278(4):e812-e819. doi: 10.1097/SLA.0000000000005790.
98. Hong D, Wang P, Xu Y, et al. Metagenomic Next-Generation Sequencing-Based Fine-Needle Aspiration in Patients With Suspected Infected Pancreatic Necrosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024 Jul 1;15(7):e00726. doi: 10.14309/ctg.0000000000000726.
99. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1995 Jul;222(1):57-65. doi: 10.1097/0000658-199507000-00010.
100. Song X, Li JN, Wang D, et al. Metagenomics reveals functional profiles of gut microbiota during the recovery phase of acute pancreatitis. *Sci Rep*. 2025 Jul 1;15(1):20549. doi: 10.1038/s41598-025-05127-5.
101. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):67-75.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.
102. Cusumano G, Angeles Flores G, Venanzoni R, Angelini P. The Impact of Antibiotic Therapy on Intestinal Microbiota: Dysbiosis, Antibiotic Resistance, and Restoration Strategies. *Antibiotics (Basel)*. 2025 Apr 3;14(4):371. doi: 10.3390/antibiotics14040371.
103. Gencay YE, Jasinskytė D, Robert C, et al. Engineered phage with antibacterial CRISPR-Cas selectively reduce *E. coli* burden in mice. *Nat Biotechnol*. 2024 Feb;42(2):265-274. doi: 10.1038/s41587-023-01759-y.
104. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Regulatory considerations for therapeutic use of bacteriophages in the UK [Internet]. GOV.UK. 2025 [cited 2026 Mar 4]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-considerations-for-therapeutic-use-of-bacteriophages-in-the-uk>.
105. Zhang D, Zou Y, Shi Y, et al. Systematically investigating and identifying bacteriocins in the human gut microbiome. *Cell Genom*. 2025 Nov 12;5(11):100983. doi: 10.1016/j.xgen.2025.100983.
106. Muñoz KA, Ulrich RJ, Vasan AK, et al. A Gram-negative-selective antibiotic that spares the gut microbiome. *Nature*. 2024 Jun;630(8016):429-436. doi: 10.1038/s41586-024-07502-0.
107. Yang P, Wu M, Liang W, Sun Y, Pan LL, Sun J. Allo-baculum mucilyticum-Mediated Gut Barrier Dysfunction Exacerbates the Severity of Hypertriglyceridemic Acute Pancreatitis in Mice. *Antioxidants (Basel)*. 2025 Oct 27;14(11):1284. doi: 10.3390/antiox14111284.
108. Yu S, Xiong Y, Xu J, et al. Identification of Dysfunctional Gut Microbiota Through Rectal Swab in Patients with Different Severity of Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2020 Nov;65(11):3223-3237. doi: 10.1007/s10620-020-06061-4.
109. Wang Z, Guo M, Li J, et al. Composition and functional profiles of gut microbiota reflect the treatment stage, severity, and etiology of acute pancreatitis. *Microbiol Spectr*. 2023 Sep 12;11(5):e0082923. doi: 10.1128/spectrum.00829-23.
110. Zhou Q, Tao X, Guo F, et al. The crosstalk between microbiota and metabolites in AP mice: an analysis based on metagenomics and untargeted metabolomics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Aug 9;13:1134321. doi: 10.3389/fcimb.2023.1134321.
111. Nagpal K, Minocha VR, Agrawal V, Kapur S. Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis. *Am J Surg*. 2006 Jul;192(1):24-28. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.02.001.
112. Huang Q, Wu Z, Chi C, et al. Angiopoietin-2 Is an Early Predictor for Acute Gastrointestinal Injury and Intestinal Barrier Dysfunction in Patients with Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2021 Jan;66(1):114-120. doi: 10.1007/s10620-020-06138-0.
113. Samanta J, Dhar J, Birda CL, et al. Dynamics of Serum Procalcitonin Can Predict Outcome in Patients of Infected Pancreatic Necrosis: A Prospective Analysis. *Dig Dis Sci*. 2023 May;68(5):2080-2089. doi: 10.1007/s10620-022-07758-4.
114. Li J, Chen Z, Li L, et al. Interleukin-6 is better than C-reactive protein for the prediction of infected pancreatic necrosis and mortality in patients with acute pancreatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Nov 18;12:933221. doi: 10.3389/fcimb.2022.933221.
115. Sun Z, Fu Y, Li J, et al. Prediction of infected pancreatic necrosis in patients with acute necrotizing pancreatitis based on ensemble machine learning model. *World J Emerg Surg*. 2025 Aug 7;20(1):69. doi: 10.1186/s13017-025-00642-2.
116. Xin L, Yixuan D, Bohan H, et al. Predicting infected pancreatic necrosis in acute pancreatitis using machine learning models and feature selection. *Sci Rep*. 2026 Feb 28. doi: 10.1038/s41598-026-38410-0. Online ahead of print. PMID: 41764195.

Отримано/Received 20.02.2026  
 Рецензовано/Revised 05.03.2026  
 Прийнято до друку/Accepted 16.03.2026

#### Information about authors

Serge M. Chooklin, MD, DSc, PhD, Professor, Surgical Center, 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, Surgical Center, Mammology Center, 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

### Gut microbiota as a modifier of acute pancreatitis course: therapeutic perspectives

**Abstract. Background.** Acute pancreatitis is characterized by marked clinical heterogeneity, while severe forms are associated with organ failure, necrosis, and infectious complications. The gut-pancreas axis has become increasingly important for understanding disease progression, because dysbiosis, intestinal barrier dysfunction, and bacterial translocation may amplify systemic inflammation and worsen clinical outcomes. Objective: to summarize current evidence on the gut microbiota as a therapeutic target in acute pancreatitis and to assess the clinical value of microbiota approaches. **Materials and methods.** A narrative review with critical evidence synthesis was performed. The literature search was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Google Scholar, with additional manual screening of reference lists from key publications and current guidelines. Clinical studies, systematic reviews, and relevant experimental reports addressing dysbiosis, intestinal barrier dysfunction, microbial metabolites, and microbiota-oriented interventions in acute pancreatitis were analyzed. **Results.** Available evidence indicates that dysbiosis in acute pancreatitis is not a secondary phenomenon but can act as a modifier of disease

severity through effects on intestinal barrier integrity, inflammatory signaling, and the risk of infectious complications. Clinical and multi-omics studies have demonstrated reduced microbial diversity, depletion of butyrate-producing bacteria, enrichment of opportunistic taxa, and microbiome signatures associated with more severe disease. Early oral or enteral feeding currently appears to be the most evidence-based and safest microbiota-oriented strategy because it helps preserve mucosal barrier function. In contrast, data on probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotic approaches remain heterogeneous, and their use in predicted severe or severe acute pancreatitis requires caution. Fecal and washed microbiota transplantation are promising, but current evidence is still limited to early clinical experience and low-level studies. **Conclusions.** Gut microbiota is a promising therapeutic target in acute pancreatitis; however, clinical implementation of microbiota-oriented interventions requires standardization, more precise patient stratification, and further well-designed studies.

**Keywords:** acute pancreatitis; gut microbiota; dysbiosis; intestinal barrier; therapeutic target; review





**AKSİMED**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

# РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA

(044) 390-00-55

20 РОКІВ  
ДОСВІДУ

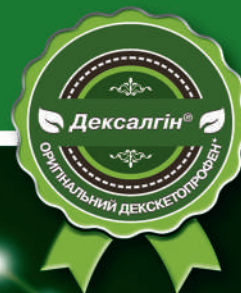


САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Симптоматичне лікування різних видів болю<sup>1-3</sup>

# Дексалгін®

декскетпрофену трометамол



## ШВИДКА та ЕФЕКТИВНА знеболювальна дія<sup>1-10</sup>



Інформація про рецептурні лікарські засоби для медичних 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 декскетпрофену 25 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні 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 рецидивуючий перебіг виразкової хвороби; хронічна диспепсія; підвищена кровоточивість; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; помірна або тяжке порушення функції нирок; тяжке порушення функції печінки; порушення згортання крові; тяжка дегідратація; III тримістр 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 приймають, запиваючи достатньою кількістю рідини, не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Часто: нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія. Безпечна та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Скорочена інструкція для медичного застосування ДЕКСАЛГІН® САШЕ (DEXALGIN® SACHET)\***

**Склад:** 1 однодозовий пакет містить декскетпрофену 25 мг. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня, 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, пов'язані із застосуванням НПЗЗ або виразкової хвороби; хронічна диспепсія; підвищена кровоточивість; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; помірна або тяжке порушення функції нирок; тяжке порушення функції печінки; порушення згортання крові; тяжка дегідратація; III тримістр 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 склянки води, добре перемішати та приймати відразу. **Побічні реакції.** Часто: нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія. Безпечна та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Скорочена інструкція для медичного застосування ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ (DEXALGIN® INJECT)\***

**Склад:** 1 мл розчину для ін'єкції/інфузії містить декскетпрофену 25 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недостатнє, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах 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; печінкова 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 тримістр вагітності та період годування груддю; нейроаксальне (інтратекальне або епідуральне) введення. **Спосіб застосування та дози.** Вміст однієї ампули (1 мл) повільно вводять глибоко у м'яз. Для внутрішньовенної інфузії вміст ампули 2 мл розвести у 30–100 мл 0,9% розчину натрію хлориду, глюкози або Рінгера лактату. Інфузію проводять повільно протягом 10–30 хвилин. При необхідності вміст однієї ампули можна проводити внутрішньовенно повільно протягом не менше 15 секунд. **Побічні реакції.** Часто: нудота, блювання, біль у місці ін'єкції, реакції у місці ін'єкції, у т.ч. запалення, гематома, кровотеча. Безпечна та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН®, РП No UA/9258/01/01, дата останнього перегляду 25.12.2025. <sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН® САШЕ, РП No UA/9258/02/01, дата останнього перегляду 25.12.2025. <sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ, РП No UA/3764/01/01, дата останнього перегляду 12.01.2026. <sup>4</sup> Sanchez-Gargena J, et al. Comparison of dextketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139–152. <sup>5</sup> Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dextketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245–262. <sup>6</sup> Martens JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dextketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247–256. <sup>7</sup> Metscher B, et al. Dextketoprofen trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortsch Med Orig 2001, 118:147–151. <sup>8</sup> Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dextketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511–513. <sup>9</sup> Ay MO, et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dextketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1–8. <sup>10</sup> Karaman Y, et al. Efficacy of Dextketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47–52.

\*Внутрішні дані компанії

**M BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ТіЛД". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29.  
Тел.: +38 (044) 494 33 88. E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua  
UA-DEX-01-2026-V1-Press. Останній перегляд 03.06.2026.