

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 22, № 6, 2026

ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ДІТЕЙ
З ГОСТРОЮ ЛІМФОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ:
МОЖЛИВОСТІ РАННЬОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ
ТА РИЗИК ХРОНІЗАЦІЇ

EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION METHODS
IN THE COMPREHENSIVE THERAPY
OF SEVERE CHOLANGIOGENIC SEPSIS:
A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

ВПЛИВ РАННЬОГО КУРСУ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ
НА РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ, ЕРИТРОН
ТА РЕЗУЛЬТАТИ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАЦІЙ
НА ВЕРХНІЙ КІНЦІВЦІ В ПОЛОЖЕННІ «ПЛЯЖНОГО КРИСЛА»:
ОГЛЯД СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ

ТЕПЛА СВІЖА ЦІЛЬНА КРОВ
В АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ:
ГЕМОДИНАМІКА ТА ГЕМОСТАЗ


ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

**ТЕМА НОМЕРА:
ВИБРАНІ ПИТАННЯ
НЕВІДКЛАДНОЇ
МЕДИЦИНИ
ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ**

6

**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, № 6, 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



МЕДИЦИНА

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Emergency Medicine (Ukraine)

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

Том 22, № 6, 2026

ISSN 2224-0586 (print),

ISSN 2307-1230 (online),

DOI: 10.22141/2224-0586 УДК 616-083.98



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

**Завідуюча редакцією
Купрінено 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. 21,27
Тираж 12 000 прим. Зам. 2026-mns-157

Адреса редакції:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
nikonov.vad@gmail.com
alexeskov1963@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
Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

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)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іванова Ю.В. (Харків, Україна)
Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)
Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)
Курсов С.В. (Харків, Україна)
Лакно І.В. (Харків, Україна)
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



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 21.27

Circulation 12 000. Order 2026-mns-157

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)

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)

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

Звернення головного редактора 6

Лікарю, що практикує

Боженко Н.Л., Боженко М.І.
Сучасна терапія тяжких нападів мігрені та мігренозного статусу у відділенні невідкладної допомоги: аналіз нових рекомендацій 7

Дубенко А.Є., Кадук Є.Г., Селюков Г.І., Мар'єнко Л.Б., Літовченко Т.А.
Некурабельність і фармакорезистентність епілепсії 21

Оригінальні дослідження

Одинець П.І., Макєєва Н.І.
Гостре пошкодження нирок у дітей з гострою лімфобластною лейкемією: можливості ранньої верифікації та ризик хронізації 32

Назарчук О.А., Мельниченко М.В., Левченко Б.В., Дмитрієв Д.В.
Адаптивний підтримуючий режим вентиляції прискорює стабілізацію дихання при термобаричних опіках: когортне дослідження ... 40

Sadullayev M.M., Rakhmanov Q.E., Davlatov S.S.
Методи екстракорпоральної детоксикації в комплексній терапії тяжкого холангіогенного сепсису: проспективне обсерваційне дослідження ... 46

Козлов В.В., Бондарєв Р.В., Василюк С.М.
Післяопераційний больовий синдром після реконструкції черевної стінки при серединних інцизійних грижах: порівняльний аналіз різних методів герніопластики 54

Зозуля О.О., Клігуненко О.М.
Вплив раннього курсу гіпербаричної оксигенації на реологічні властивості крові, еритроцити та результати тяжкої черепно-мозкової травми ... 61

Ларін О.О., Негодуйко В.В., Рижченко А.П., Скрильников Є.С., Грінченко Є.М.
Математичне та скінченно-елементне моделювання ушкоджень печінки при високошвидкісних осколкових пораненнях 68

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 6

Practicing Physician

N.L. Bozhenko, M.I. Bozhenko
Current management of severe migraine attacks and status migrainosus in the emergency department: an analysis of new recommendations 7

A.Ye. Dubenko, Ye.H. Kaduk, H.I. Seliukov, L.B. Marienko, T.A. Litovchenko
Incurable and drug-resistant epilepsy 21

Original Researches

P.I. Odynets, N.I. Makieieva
Acute kidney injury in children with acute lymphoblastic leukemia: opportunities for early verification and risk of chronicization 32

O.A. Nazarchuk, M.V. Melnychenko, B.V. Levchenko, D.V. Dmytriiev
Adaptive support ventilation accelerates respiratory stabilization in thermobaric burn injury: a cohort study 40

M.M. Sadullayev, Q.E. Rakhmanov, S.S. Davlatov
Extracorporeal detoxification methods in the comprehensive therapy of severe cholangiogenic sepsis: a prospective observational study 46

V.V. Kozlov, R.V. Bondariev, S.M. Vasyliuk
Postoperative pain after abdominal wall reconstruction for midline incisional hernias: a comparative analysis of different hernia repair techniques 54

O.O. Zozulya, O.M. Klygunenko
The effect of an early course of hyperbaric oxygenation on blood rheology, the erythron and outcomes of severe traumatic brain injury 61

O.O. Larin, V.V. Nehoduiko, A.P. Ryzhenko, Ye.S. Skrylnikov, Ye.M. Grinchenko
Mathematical and finite element modeling of liver damage in high-velocity shrapnel injuries 68

Строкань А.М., Седлецький Р.Є.

Анестезіологічне забезпечення операцій
на верхній кінцівці в положенні «пляжного крісла»:
огляд сучасних підходів 79

Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А.,
Площенко Ю.О., Пилипенко О.В., Зіненко М.В.

Розлади гемокоагуляції при опіковій хворобі
(огляд). Частина 1 90

Shabani A., Selmani F.

Порівняльні результати застосування силіконової
олії та газової тампонади C₃F₈ під час
хірургічного втручання з приводу макулярної
діри 3–4-ї стадії 97

Eshonov O., Yarashev A., Kurbanov O., Ashurov T., Toshev I.

Клінічне і лабораторне обґрунтування
лімфотропної деконгестантної терапії
в комплексному лікуванні пацієнтів із черепно-
мозковою травмою та інсультом 104

Nikolaev E., Vylcheva M.

Інновації в методах зупинки кровотечі
при проникній травмі живота
у військових та цивільних умовах 113

Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Хомяков Д.В.,
Іркін О.І., Корнацький Ю.В.

Поліорганна недостатність у невідкладних
кардіологічних хворих із COVID-19:
від клініко-лабораторних маркерів
до госпітальних наслідків 124

Рабошчук О.В., Хитрий Г.П., Мошківський В.М.,
Космач Є.І., Вовк М.С.

Тепла свіжа цільна кров в анестезіологічному
забезпеченні: гемодинаміка та гемостаз 133

Ameer Isam Al Aasam, Shymaa Abbood Najim Al Wadèes,
Jasim Mohammed Hashim, Raid MR Umran,
Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Ультразвукове дослідження легень порівняно
з рутинно призначеною рентгенографією органів
грудної клітки при діагностиці пневмонії в дітей:
перехресне дослідження в Навчальній лікарні
Al-Zahraa (м. Наджаф, Ірак) 142

A.M. Strokan, R.Ye. Sedletskyi

Anesthetic management of upper extremity surgery
in the beach chair position:
a review of current approaches 79

O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin,
Yu.O. Ploshchenko, O.V. Pylypenko, M.V. Zinenko

Hemocoagulation disorders in burn injury (review).
Part 1 90

A. Shabani, F. Selmani

Comparative outcomes of silicone
oil vs. C₃F₈ gas tamponade
in stage 3–4 macular
hole surgery 97

O. Eshonov, A. Yarashev, O. Kurbanov, T. Ashurov, I. Toshev

Clinical and laboratory rationale
for lymphotropic decongestant therapy
in the comprehensive treatment of patients
with traumatic brain injury and stroke 104

E. Nikolaev, M. Vylcheva

Innovations in haemorrhage control techniques
for penetrating abdominal trauma in military
and civilian settings 113

O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutai, D.V. Khomiakov,
O.I. Irkin, Yu.V. Kornatskyi

Multiple organ dysfunction syndrome
in emergency cardiovascular patients
with COVID-19: from clinico-laboratory markers
to hospital outcomes 124

O.V. Raboshchuk, G.P. Khytryi, V.M. Moshkivskiy,
Y.I. Kosmach, M.S. Vovk

Warm fresh whole blood in anesthetic management:
hemodynamics and hemostasis 133

Ameer Isam Al Aasam, Shymaa Abbood Najim Al Wadèes,
Jasim Mohammed Hashim, Raid MR Umran,
Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Lung ultrasound versus routinely
ordered chest radiography in the diagnosis
of pneumonia in children:
a cross-sectional study at Al-Zahraa
Teaching Hospital, Najaf, Iraq 142

Науковий огляд

Кадук Є.Г., Кадук Д.Є., Селюков Г.І., Дубенко А.Є.

Виклики війни: пароксизмальні розлади
у військових. Досвід спостережень та оптимізація
диференціальної діагностики 152

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Від метаболічної ресусцитації до фенотип-
орієнтованої терапії: сучасне місце терапії ГАТ
при сепсисі та септичному шоку 160

Scientific Review

Ie.H. Kaduk, D.Ie. Kaduk, H.I. Seliukov, A.Ye. Dubenko

Challenges of war: paroxysmal disorders in military
personnel. Observational experience
and optimization of differential diagnosis 152

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin

From metabolic resuscitation to phenotype-oriented
therapy: the current role of HAT therapy
in sepsis and septic shock 160

DOI:



Шановні колеги!

Вийшов у світ 6-й номер журналу «Медицина невідкладних станів». У цьому номері подані різноманітні матеріали, присвячені деяким питанням невідкладної медицини. Практично всі статті цікаві і заслуговують на вашу увагу. Водночас становлять певний інтерес такі матеріали:

— Клінічне та лабораторне обґрунтування лімфотропної деконгестантної терапії у пацієнтів з ЧМТ;

— Інновації в методах зупинки кровотечі при проникній травмі живота у військових та цивільних умовах;

— Поліорганна недостатність у невідкладних кардіологічних хворих із COVID-19: від клініко-лабораторних маркерів до госпітальних наслідків;

— Вплив раннього курсу гіпербаричної оксигенації на реологічні властивості крові, еритроцити та результати тяжкої черепно-мозкової травми;

— Виклики війни: пароксизмальні розлади у військових;

— Математичне та скінченно-елементне моделювання ушкоджень печінки при високошвидкісних осколкових пораненнях;

— і огляд нашого постійного автора — «Від метаболічної ресусцитації до фенотипорієнтованої терапії: сучасне місце терапії ГАТ при сепсисі та септичному шоку».

Я не згадав деякі статті, подані в цьому номері, але вони теж заслуговують на уважне прочитання.

Загалом цей номер журналу, з погляду редакції, вийшов дуже цікавим.

Річард Бах:

*Твоя філософія –
це твої уявлення про Всесвіт,
якими ти керуєшся
у повсякденному житті.
Навряд чи їх можна знайти у підручниках.*

Головний редактор Вадим Ніконов ■

Сучасна терапія тяжких нападів мігрені та мігренозного статусу у відділенні невідкладної допомоги: аналіз нових рекомендацій

Резюме. Актуальність. Мігрень є одним з найпоширеніших захворювань у практиці лікаря-невролога. Тяжкий напад мігрені та мігренозний статус належать до складних клінічних ситуацій у невідкладній неврології. Тому наявність науково обґрунтованих практичних підходів до допомоги таким пацієнтам є дуже важливою для клініциста. **Мета:** проаналізувати можливості інтеграції в щоденну клінічну практику в Україні сучасних підходів до лікування тяжких нападів мігрені й мігренозного статусу відповідно до нових міжнародних настанов, окремо проаналізувавши місце декскетопрофену в мультимодальній терапії. **Матеріали та методи.** Проведено цільовий наративний пошук у PubMed/MedLine та на офіційних ресурсах International Headache Society і American Headache Society. Проаналізовано клінічні настанови, систематичні огляди, метааналізи та рандомізовані контрольовані дослідження, опубліковані переважно у 2016–2026 роках. Особливу увагу приділено оновленій настанові American Headache Society 2025 року, опублікованій у 2026 році. **Результати.** При зверненні пацієнта з підозрою на тяжкий мігренозний напад чи мігренозний статус первинна оцінка має розпочинатися з підтвердження діагнозу та виключення вторинної причини головного болю. Накопичення об'єму досліджень при тяжких нападах мігрені у відділенні невідкладної допомоги призвело до формування нових рівнів рекомендацій для лікувальних методик. Внутрішньовенний прохлорперазин і блокада великого потиличного нерва отримали найвищий рівень рекомендації у дорослих із нападом мігрені, який потребує парентеральної терапії, у відділенні невідкладної допомоги (рівень А — необхідно запропонувати). Внутрішньовенні метоклопрамід, декскетопрофен і кеторолак, підшкірний суматриптан та блокада надочного нерва також рекомендовані за відповідних клінічних умов (рівень В — слід запропонувати). Альтернативна або додаткова терапія (рівень С — можна запропонувати): ацетилсаліцилова кислота внутрішньовенно, хлорпромазин, дексаметазон, диклофенак внутрішньом'язово, метамізол, дроперидол, галоперидол, вальпроат. З огляду на рівень рекомендації і доступність зазначених вище лікувальних втручань в Україні, внутрішньовенні метоклопрамід, декскетопрофен і кеторолак становлять важливу частину доступного в Україні арсеналу. Блокади нервів є лікувальними втручаннями, доступність яких може зрости зі збільшення кількості лікарів, що володіють цією методикою. Проте при виборі лікувальних методик завжди в центрі повинен залишатися пацієнт і його характеристики та потреби, що робить наявність препаратів з рівнем рекомендації С цінною опцією при індивідуальному підході до лікування пацієнта. Цінним доповненням до вже існуючого арсеналу для українського лікаря міг би стати підшкірний суматриптан як препарат з відмінним від доступних на сьогодні ліків механізмом дії і способом введення. Доказова база лікування мігренозного статусу значно слабша, ніж доказова база гострого тяжкого нападу. Тому доказову базу гострого тяжкого нападу не можна повністю переносити на мігренозний статус. Внутрішньовенний декскетопрофен забезпечує швидке зниження інтенсивності болю, може бути компонентом мультимодальної аналгезії, наприклад раціонально поєднуватися з метоклопрамідом. Дексаметазон не є основним препаратом для швидкого припинення болю. Його головне призначення — зниження ризику повернення помірного або тяжкого головного

болю. Рутинне застосування парентеральних опіоїдів не рекомендується, а внутрішньовенний гідроморфон не слід застосовувати у типових пацієнтів із мігренню у відділенні невідкладної допомоги. **Висновки.** Лікування тяжкого нападу мігрені має бути раннім, етапним і мультимодальним. Декскетопрофен є доказово обґрунтованим швидкодіючим неопіоїдним засобом парентеральної терапії. При мігренозному статусі його слід розглядати як компонент комплексного протоколу, а не як універсальну монотерапію.

Ключові слова: мігрень; тяжкий напад мігрені; мігренозний статус; декскетопрофен; невідкладна допомога; нестероїдні протизапальні препарати

Вступ

Мігрень — це одне з найпоширеніших захворювань у неврологічній практиці. В основі патофізіології мігрені лежить дисфункція мозкових мереж, що залучені в процеси ноцицепції, сенсорної обробки, а також вегетативної регуляції та модуляції болю. Складовими етапами в патофізіології мігренозного нападу є активація тригеміноваскулярної системи з вивільненням нейротрансмітерів, як-от пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP), та інші, зміна таламокортикальної обробки сенсорної інформації, а також порушення низхідних антиноцицептивних систем контролю [9–12].

При адекватному підборі лікування більшість мігренозних нападів можуть припинятися пацієнтом самостійно в амбулаторних умовах. Проте у частини пацієнтів напад може ставати тяжким, тривалим, резистентним до звичної терапії або супроводжуватися повторним блюванням, дегідратацією, вираженою алодинією та повною втратою функціональної спроможності. Відповідно до міжнародної класифікації головного болю третього перегляду (ICHD 3rd edition), мігренозний статус — це виснажливий напад мігрені, який триває понад 72 години, є типовим для попередніх нападів пацієнта, за винятком тривалості або тяжкості [1]. Цей стан змушує пацієнтів звернутися за медичною допомогою, найчастіше до відділень невідкладної допомоги. Водночас сучасні клінічні спостереження демонструють, що часовий поріг в 72 години не завжди відповідає реальній практиці. У пацієнтів з тяжкими, інвалідизуючими і рефрактерними до звичної abortивної терапії нападами інтенсифікація лікування часто є раціональною ще до формального досягнення цього порогу [5–8]. Враховуючи те, що, відповідно до даних літератури, значна частина пацієнтів, які звертаються за допомогою, так і не можуть досягнути повноцінного знеболювання (наприклад, в одному з досліджень 62,7 % все ще мали головний біль при виписці [37]), а за останні роки з'явилися нові дані щодо можливостей і ефективності лікування, доцільно проаналізувати сучасні можливості допомоги таким пацієнтам.

Мета: проаналізувати можливості інтеграції в щоденну клінічну практику в Україні сучасних підходів до лікування тяжких нападів мігрені й мігренозного статусу відповідно до нових міжнародних настанов, окремо проаналізувавши місце декскетопрофену в мультимодальній терапії.

Матеріали та методи

Проведено цільовий пошук у базі PubMed/MedLine та на офіційних ресурсах International Headache Society й American Headache Society.

Використовували комбінації термінів: *migraine, severe migraine attack, status migrainosus, emergency department, parenteral treatment, dexketoprofen, metoclopramide, ketorolac, prochlorperazine, nerve block, dexamethasone, dihydroergotamine, CGRP*.

До огляду включали:

- міжнародні клінічні настанови;
- систематичні огляди й метааналізи;
- рандомізовані контрольовані дослідження;
- сучасні огляди;
- дослідження дорослих пацієнтів із гострим нападом мігрені або мігренозним статусом.

Пріоритет надавали джерелам 2016–2026 років. Для аналізу декскетопрофену також включали ключові рандомізовані дослідження, опубліковані раніше, які сформували доказову основу його застосування при гострому нападі мігрені.

Результати та обговорення

Первинна оцінка пацієнта

При зверненні пацієнта з підозрою на тяжкий мігренозний напад чи мігренозний статус первинна оцінка має розпочинатися не з вибору анальгетика, а з підтвердження діагнозу та виключення вторинної причини головного болю. Необхідно встановити, чи відповідає напад звичному патерну мігрені, та виключити небезпечні вторинні причини. «Червоні прапорці» є індикаторами потенційних небезпечних вторинних причин.

Основними завданнями лікаря є:

- виключення вторинного головного болю;
- швидке припинення болю й супутніх симптомів;
- відновлення здатності пацієнта до повсякденного функціонування;
- запобігання ранньому рецидиву;
- уникнення необґрунтованого застосування опіоїдів;
- формування ефективного плану лікування наступних нападів.

Основні «червоні прапорці»:

- раптовий, громоподібний початок;
- максимальна інтенсивність болю протягом перших хвилин;
- новий стійкий вогнищевий неврологічний дефіцит;
- гарячка або менінгеальні симптоми;
- порушення свідомості;
- набряк диска зорового нерва;
- дебют під час вагітності або в післяпологовому періоді;
- антикоагулянтна терапія;

- онкологічне або імунodefіцитне захворювання;
- новий головний біль після 50 років;
- прогресивна зміна характеру раніше відомого головного болю;
- головний біль після травми [13, 14].

За наявності «червоних прапорців» необхідно провести більш деталізований діагностичний пошук з використанням відповідних додаткових методів обстеження, як-от нейровізуалізація, КТ- або МР-ангіографія, венографія, люмбальна пункція чи лабораторне обстеження. У пацієнта з типовою мігренню, незмінним характером нападів, нормальним неврологічним статусом і відсутністю «червоних прапорців» рутинна нейровізуалізація переважно не потрібна.

Цілі невідкладної терапії

Сучасне лікування має бути спрямоване не лише на зменшення болю, а й на досягнення функціонально значущого результату.

Основними цілями є:

- 1) відсутність болю або суттєве стійке полегшення;
- 2) контроль нудоти та блювання;
- 3) відновлення можливості приймати рідину;
- 4) зменшення фотофобії, фонофобії та алодинії;
- 5) відновлення функціонування;
- 6) мінімізація седатії та інших побічних реакцій;
- 7) профілактика рецидиву протягом 24–72 годин;
- 8) формування плану лікування наступного нападу

в домашніх умовах.

Визначення тяжкого нападу мігрені

Універсальних формалізованих критеріїв тяжкого мігренозного нападу не існує. У практичній роботі до цієї категорії доцільно відносити напад за наявності однієї або кількох з таких ознак:

- висока інтенсивність головного болю;
- значне або повне порушення повсякденного функціонування;
- неефективність своєчасно прийнятої абортивної терапії;
- часте блювання;
- неможливість перорального прийому ліків;
- виражена фотофобія, фонофобія або алодинія;
- швидке повернення болю після початкового поліпшення;
- тривалість, що наближається до 72 годин;
- необхідність парентерального або процедурного лікування.

Тяжкість нападу не повинна визначатися лише інтенсивністю болю за числовою шкалою. Не менш важливими є функціональна неспроможність, повторне блювання, неможливість приймати рідину, неврологічні симптоми та відповідь на попереднє лікування.

Патофізіологічне обґрунтування лікування

Напад мігрені формується внаслідок активації тригеміноваскулярної системи. Активация трійчастого нерва спричиняє вивільнення CGRP та інших нейропептидів, які активують менінгеальні ноцицептори та сприяють периферичній сенситизації. Тяжкий напад мігрені може

мати ще складнішу структуру та включати взаємодію кількох механізмів:

- 1) гіпоталамічної та стовбурової дисфункції;
- 2) активації тригеміноваскулярної системи;
- 3) вивільнення CGRP та інших нейропептидів;
- 4) активації менінгеальних ноцицепторів;
- 5) простагландин-опосередкованого посилення периферичної сенситизації;
- 6) активації тригеміноцervікального комплексу;
- 7) таламічної сенсорної дисрегуляції;
- 8) центральної сенситизації та формування алодинії;
- 9) порушення низхідного антиноцицептивного контролю [10–12].

Розуміючи патофізіологію мігренозного нападу, можна проаналізувати ефекти і точки прикладання ліків, які використовуються для його терапії.

Триптани стимулюють 5-HT_{1B/1D}-рецептори трійчастих закінчень → зменшують вивільнення CGRP та інших нейропептидів і пригнічують передачу болю. Значна частина 5-HT_{1B}-рецепторів локалізована на гладком'язових клітинах краніальних судин, де їх активація спричиняє вазоконстрикцію.

Гепанти блокують CGRP-рецептори → перешкоджають передачі CGRP-сигналу.

Моноклональні антитіла нейтралізують CGRP або блокують його рецептор → переривають CGRP-опосередковану ноцицепцію.

НПЗП інгібують COX-1/COX-2 → зменшують синтез простагландинів → послаблюють запалення та периферичну сенситизацію.

Антагоністи D₂-рецепторів (зокрема, метоклопрамід і прохлорперазин) діють на дофамінергічні механізми, особливо в area postrema та структурах стовбура мозку, зменшуючи нудоту й блювання та маючи власний протимігренозний анальгетичний ефект.

Різні точки прикладання ліків з огляду на патофізіологічні механізми мігренозного нападу пояснюють, чому при тяжкому нападі часто доцільною є мульти-модальна терапія, спрямована на різні ланки патофізіологічного каскаду.

Що пропонують найновіші клінічні настанови

Практикуючому лікарю при аналізі клінічних настанов дуже важливо розуміти, як вони формуються і що таке рівень рекомендації. Рівень рекомендації відображає ступінь впевненості в тому, що певне втручання або лікувальна стратегія є доцільною для застосування у пацієнтів із конкретним клінічним станом. Він формується на основі об'єму й узгодженості результатів клінічних досліджень. Рівень рекомендації в першу чергу відображає об'єм доказової інформації, а не ефективність лікувального втручання. Лікувальне втручання з рівнем доказовості А не обов'язково ефективніше, ніж лікувальне втручання з рівнем доказовості В.

Оновлена настанова American Headache Society (AHS) 2025 року, опублікована у 2026 році, переглянула доказову базу парентеральних препаратів і блоkad нервів у дорослих пацієнтів із мігренню у відділенні невідкладної допомоги (табл. 1) [3].

Доступність лікувальних втручань з рівнем рекомендацій А обмежена в Україні. Внутрішньовенний прохлорперазин не зареєстрований в Україні. Блокада великого потиличного нерва не є поширеною рутинною процедурою в Україні і доступна лише в певних центрах, що обмежує доступ до неї.

З лікувальних втручань з рівнем рекомендацій В в Україні доступні внутрішньовенний декскетопрофен, внутрішньовенний кеторолак, внутрішньовенний метоклопрамід. Підшкірний суматриптан не зареєстрований в Україні. Блокада надочномкового нерва, як і інші ін'єкційні методики, залишається процедурою, не доступною у всіх лікарнях.

Зважаючи на доступність в Україні та патофізіологічні точки прикладання препаратів, в основі арсеналу невідкладної терапії залишаються внутрішньовенні нестероїдні протизапальні препарати та внутрішньовенний метоклопрамід як представник антагоністів дофамінових D₂-рецепторів (протиблювотних засобів).

Вибір препарату має враховувати характер нападу, наявність блювання, уже використані засоби та індивідуальний профіль безпеки.

Антагоністи дофамінових рецепторів

Прохлорперазин має одну з найпереконливіших доказових баз серед парентеральних препаратів для невідкладного лікування мігрені, проте доступний в Україні лише в таблетованій формі, що обмежує можливість його використання [15].

Серед антагоністів дофамінових рецепторів, доступних в парентеральній формі в Україні, найбільш

переконливу доказову базу має метоклопрамід. Найчастіше в клінічних дослідженнях застосовували 10 мг метоклопрамід у внутрішньовенно.

Метоклопрамід є практично важливим засобом, оскільки:

- зменшує нудоту й блювання;
- поліпшує шлункову моторику;
- має самостійну центральну антимігренозну дію;
- може раціонально поєднуватися з НПЗП.

З потенційних побічних негативних ефектів необхідно враховувати ризик акатизії, гострих дистонічних реакцій, сонливості та подовження інтервалу QT.

Нестероїдні протизапальні препарати

НПЗП є важливою складовою лікування гострого нападу мігрені. Їхня дія пов'язана з пригніченням ци-

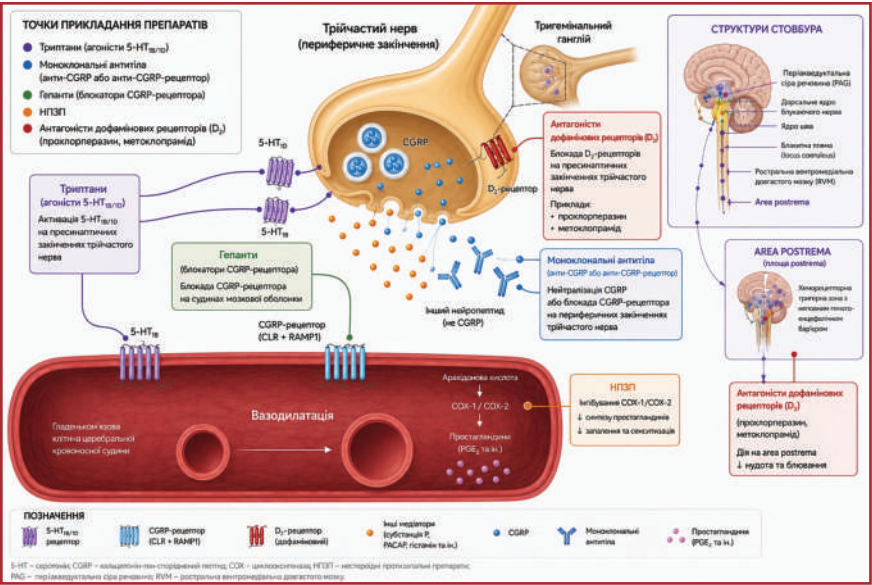


Рисунок 1. Терапевтичні мішені вздовж патофізіологічного шляху мігрені

Таблиця 1. Рекомендації AHS щодо лікування гострої мігрені у відділенні невідкладної допомоги

Рівень рекомендації	Лікувальне втручання	Клінічне значення
Рівень А — необхідно запропонувати	Прохлорперазин внутрішньовенно; блокада великого потиличного нерва	Найвища сукупна доказова підтримка за відсутності протипоказань
Рівень В — слід запропонувати	Декскетопрофен внутрішньовенно; кеторолак внутрішньовенно; метоклопрамід внутрішньовенно; суматриптан підшкірно; блокада надочномкового нерва	Доказово обґрунтовані варіанти першої лінії
Рівень С — можна запропонувати	Ацетилсаліцилова кислота внутрішньовенно; хлорпромазин; дексаметазон; диклофенак внутрішньом'язово; метамізол; дроперидол; галоперидол; вальпроат	Альтернативна або додаткова терапія
Не слід рутинно пропонувати	Дифенгідрамін як самостійна терапія; морфін; октреотид; внутрішньовенний парацетамол	Недостатня ефективність або несприятливе співвідношення користі й ризику
Необхідно уникати	Гідроморфон внутрішньовенно	Нижча ефективність порівняно з неопіоїдними засобами
Недостатньо доказів для універсальної рекомендації	Дигідроерготамін, магній, кетамін, лідокаїн, пропופол, рутинна інфузія фізіологічного розчину, блокада крилопіднебінного вузла	Немає достатніх доказів для рекомендації. Можливе використання лише в спеціалізованих або індивідуально відібраних випадках

клооксигенази, зменшенням синтезу простагландинів та ослабленням периферичної сенситизації тригемінальних ноцицепторів.

Парентеральні форми особливо доцільні:

- при повторному блюванні;
- за неможливості перорального приймання;
- при ймовірному мігренозному гастростазі;
- після неефективності пероральної форми;
- за необхідності швидкого неопіоїдного аналгетичного ефекту.

Серед парентеральних НПЗП у настанові АНС рівень В отримали декскетопрофен і кеторолак [3].

Декскетопрофен у лікуванні тяжкого нападу мігрені
Фармакологічне обґрунтування. Декскетопрофен є фармакологічно активним S(+)-енантімером рацемічного кетопрофену. Аналгетична та протизапальна дія реалізується через пригнічення циклооксигенази й зменшення синтезу простагландинів [16, 17].

Сіль декскетопрофену у вигляді триметамолової солі має високу розчинність, що сприяє швидкому всмоктуванню та ранньому початку аналгетичної дії. Парентеральна форма дає змогу уникнути проблем, пов'язаних із блюванням, гастростазом і порушенням всмоктування пероральних препаратів.

У патофізіології мігрені простагландини:

- посилюють чутливість менінгеальних ноцицепторів;
- сприяють підтриманню периферичної сенситизації;
- підсилюють тригемінальну ноцицептивну передачу;
- можуть підтримувати запальний компонент нападу.

Декскетопрофен не є специфічним антимігренозним препаратом і безпосередньо не блокує CGRP-

рецептор або 5-HT_{1B/1D}-рецептори. Його основною терапевтичною мішенню є простагландин-залежний компонент ноцицептивного каскаду.

Місце декскетопрофену в рекомендаціях АНС. У настанові АНС внутрішньовенний декскетопрофен віднесений до рівня В — «треба запропонувати», рекомендований дорослим пацієнтам із нападом мігрені, які потребують парентеральної терапії та не мають протипоказань [3].

Важливо розмежовувати два положення:

- 1) за оцінюванням якості досліджень декскетопрофен має високу ймовірність клінічної ефективності;
- 2) остаточний рівень клінічної рекомендації враховує не лише ефективність, а й доступність, безпеку, узагальнюваність результатів та порівняння з іншими втручаннями.

Отже, ін'єкційний декскетопрофен є препаратом з найвищим рівнем рекомендації серед доступних в Україні, але вибір препарату завжди повинен бути персоналізованим, з урахуванням індивідуальних характеристик пацієнта (табл. 2).

Практичне місце внутрішньовенного декскетопрофену. Внутрішньовенний декскетопрофен доцільно розглядати у дорослого пацієнта з типовим тяжким нападом мігрені, якщо:

- пероральне лікування неможливе через блювання;
- імовірний мігренозний гастростаз;
- пероральний препарат не забезпечив ефекту;
- пацієнт раніше добре відповідав на НПЗП;
- триптан протипоказаний або погано переноситься;
- потрібне швидкодіюче неопіоїдне парентеральне лікування;
- відсутні гастроінтестинальні, ниркові та геморагічні протипоказання.

Таблиця 2. Основна клінічна доказова база декскетопрофену при гострому нападі мігрені

Дослідження	Дизайн	Лікування	Основні результати	Практичне значення
Gungor et al. [18]	Рандомізоване плацебо-контрольоване, 224 пацієнти	Декскетопрофен 50 мг в/в проти плацебо	Більше зниження болю; рятувальна терапія — 22,3 проти 55,4 %	Доведений швидкий аналгетичний ефект
Yavuz et al. [19]	Рандомізоване подвійне сліпе, 150 пацієнтів	Метоклопрамід, декскетопрофен або комбінація	Монотерапії порівнянні; комбінація ефективніша через 30 хв	Підтримує мульти-модальний підхід
Turkcuer et al. [20]	Рандомізоване подвійне сліпе, 200 пацієнтів	Декскетопрофен 50 мг в/в проти парацетамолу 1000 мг в/в	Подібне зменшення болю	Не встановлено переваги над активним препаратом порівняння
Mainardi et al. [21]	Перехресне плацебо-контрольоване	Пероральний декскетопрофен 25 або 50 мг	Свобода від болю через 2 год — 33,8 % після 50 мг проти 14,7 % після плацебо	Підтверджена ефективність пероральної форми
Tullo et al. [22]	Багатоцентрове рандомізоване, 314 пацієнтів	Фроватриптан або фроватриптан із декскетопрофеном	Свобода від болю через 2 год — 29 проти 51 %	Комбінація може бути корисною при неповній відповіді на триптан
Yang et al. [23]	Метааналіз 5 РКД, 794 пацієнти	Декскетопрофен проти контрольної терапії	Свобода від болю через 2 год: RR 1,90	Узагальнене підтвердження ефективності

У рандомізованих дослідженнях гострої мігрені найкраще вивчена одноразова доза **50 мг внутрішньо-венно**.

Після введення необхідно провести переоцінку через 30–60 хвилин:

- інтенсивності болю;
- нудоти та блювання;
- функціональної спроможності;
- побічних реакцій;
- потреби у рятувальному лікуванні.

Безпека декскетопрофену. Перед застосуванням необхідно оцінити:

- наявність виразкової хвороби;
- шлунково-кишкову кровотечу в анамнезі;
- функцію нирок;
- ступінь дегідратації;
- приймання антикоагулянтів або антиагрегантів;
- бронхоспазм або інші реакції на НПЗП;
- серцеву недостатність;
- вагітність;
- одночасне застосування інших НПЗП.

Основні протипоказання включають:

- активну виразку або шлунково-кишкову кровотечу;
- попередню кровотечу чи перфорацію, пов'язану з НПЗП;

- значуще порушення функції нирок;
- тяжке порушення функції печінки;
- тяжку серцеву недостатність;
- виражену дегідратацію;
- порушення гемостазу;
- третій триместр вагітності;
- гіперчутливість до НПЗП.

Необхідно уникати комбінації декскетопрофену з іншим системним НПЗП, оскільки це підвищує ризик токсичності без доведеної додаткової ефективності.

Якщо ефект недостатній, доцільніше перейти до за-собу з іншим механізмом дії, а не вводити інший системний НПЗП.

З огляду на доступність в Україні, можливими наступними кроками є:

- метоклопрамід;
- блокада великого потиличного або надочного нерва;
- спеціалізована невідкладна терапія.

Декскетопрофен у мультимодальній терапії. Однею з раціональних комбінацій, особливо за наявності нудоти/блювання, є **декскетопрофен + антагоніст дофамінових рецепторів**.

Потенційні переваги:

- вплив на різні патофізіологічні механізми;
- одночасний контроль болю та нудоти;
- поліпшення функції шлунково-кишкового тракту;
- зниження потреби у рятувальному препараті;
- уникнення опіоїдів.

Відсутність серйозних побічних реакцій у коротких дослідженнях не скасовує класових ризиків НПЗП. Безпечність визначається: ретельним відбором пацієнта; застосуванням найнижчої ефективної дози; мінімальною тривалістю лікування; відмовою від одночасного призначення кількох НПЗП.

Декскетопрофен при мігренозному статусі. Доказову базу гострого тяжкого нападу не можна повністю переносити на мігренозний статус.

Основні рандомізовані дослідження декскетопрофену проводили у пацієнтів із гострим нападом мігрені у відділенні невідкладної допомоги. Вони не були спеціально сплановані для пацієнтів із нападом тривалістю понад 72 години. Тому декскетопрофен не слід характеризувати як окремо доведену монотерапію мігренозного статусу. При мігренозному статусі препарат може бути:

- компонентом етапної мультимодальної терапії;
- доцільним, якщо парентеральний НПЗП ще не застосовувався;
- поєднаним із метоклопрамідом або іншим анти-еметиком;
- використаним перед переходом до процедурного чи спеціалізованого лікування.

Якщо пацієнт уже прийняв адекватну дозу іншого НПЗП без ефекту, послідовне введення декскетопрофену може збільшити токсичність без доведеної додаткової користі.

Інші парентеральні НПЗП

Кеторолак також має рівень В у настанові AHS [3]. Метааналіз клінічних досліджень підтвердив його ефективність при гострій мігрені, хоча перевага над метоклопрамідом або фенотіазинами не була стабільною для всіх кінцевих точок [24].

Вибір між кеторолаком і декскетопрофеном має ґрунтуватися:

- на локальній доступності;
- зареєстрованих формах;
- попередній відповіді пацієнта;
- клінічному досвіді закладу;
- протипоказаннях;
- локальному протоколі.

Прямих високоякісних досліджень, які б переконливо встановили перевагу одного з цих НПЗП над іншим, недостатньо.

Підшкірний суматриптан

На момент написання цієї статті підшкірний суматриптан не зареєстрований в Україні. Проте це препарат з іншим механізмом дії порівняно з розглянутими вище НПЗП та антагоністами дофамінових рецепторів. Тому доцільно розглянути його як опцію в арсеналі клініциста, яка може з'явитися в майбутньому.

Підшкірний суматриптан забезпечує швидкий початок дії й може бути корисним, якщо:

- пацієнт не застосовував триптан під час поточного нападу;
 - пероральний триптан не всмоктався через блювання або гастростаз;
 - відсутні судинні протипоказання.
- Підшкірний суматриптан не слід застосовувати:
- при ішемічній хворобі серця;
 - після перенесеного інсульту або транзиторної ішемічної атаки;
 - при захворюванні периферичних артерій;

- при неконтрольованій артеріальній гіпертензії;
- після недавнього використання ерготамінових препаратів.

Блокади периферичних нервів

Настанова AHS надала:

- блокаді великого потиличного нерва — рівень А;
- блокаді надочномовного нерва — рівень В [3].

Блокада великого потиличного нерва може бути особливо корисною:

- при вираженій потиличній локалізації болю;
- після неефективності системної терапії;
- за наявності протипоказань до системних препаратів;

- при повторних побічних реакціях на ліки.

У рандомізованому дослідженні блокада великого потиличного нерва була порівняною за ефективністю з комбінацією внутрішньовенних декскетопрофену та метоклопраміду й перевищувала плацебо [25].

Водночас результат залежить:

- від правильного відбору пацієнта;
- техніки виконання;
- виду місцевого анестетика;
- досвіду лікаря.

Тому високий рівень рекомендації не означає, що блокада повинна автоматично замінювати ефективну системну терапію в усіх пацієнтів.

Дексаметазон і профілактика рецидиву

Дексаметазон не є основним препаратом для швидкого припинення болю. Його головне призначення — зниження ризику повернення помірного або важкого головного болю протягом 24–72 годин після невідкладного лікування.

Метааналізи показали, що одноразове парентеральне додавання дексаметазону до стандартної терапії знижує ризик рецидиву приблизно на 26 %; число пацієнтів, яких необхідно пролікувати для запобігання одному рецидиву, становить близько дев'яти [26–28].

Дексаметазон доцільно розглядати:

- після тривалого нападу;
- при попередніх ранніх рецидивах;
- після неповної відповіді;
- у пацієнтів із високим ризиком повторного звернення.

Необхідно враховувати:

- цукровий діабет;
- активну інфекцію;
- попередні психічні реакції на стероїди;
- частоту попереднього застосування.

Повторні стероїдні курси не повинні ставати стандартною довготривалою стратегією.

Внутрішньовенний вальпроат

Вальпроат може використовуватися як альтернативний або рятувальний препарат, однак метааналіз не підтвердив його переваги над активними препаратами порівняння [29].

У частині досліджень він поступався:

- метоклопраміду;
- прохлорперазину;

- НПЗП.

Вальпроат протипоказаний під час вагітності. Необхідна обережність при захворюваннях печінки, тромбоцитопенії та мітохондріальних порушеннях.

Внутрішньовенний магній

Результати досліджень магнію неоднорідні. Потенційна користь можлива в окремих пацієнтів, зокрема при мігрені з аурую, однак доказів недостатньо для його універсального рутинного застосування [30].

Магній не повинен замінювати препарати з вищим рівнем доказовості.

Інфузійна терапія

Внутрішньовенне введення рідини показане за наявності:

- клінічної дегідратації;
- повторного блювання;
- ортостатичної симптоматики;
- неможливості приймати рідину;
- електролітних порушень.

Фізіологічний розчин сам по собі не є специфічною антимигренозною терапією і не повинен рутинно призначатися кожному пацієнту з головним болем.

Чому слід уникати опіоїдів

Опіоїди:

- не впливають на основні механізми мігрені;
- поступають антагоністам дофамінових рецепторів;
- спричиняють седацію;
- збільшують ризик повторних звернень;
- сприяють медикаментозно-індукованому головному болю;
- можуть призводити до залежності.

У прямому рандомізованому порівнянні гідроморфону був суттєво менш ефективним за прохлорперазин [15].

Невдача одного неопіоїдного препарату не є підставою для автоматичного переходу до опіоїду. Доцільніше застосувати засіб з іншим антимигренозним механізмом дії.

Практичний алгоритм лікування важкого нападу (табл. 3)

Лікування мігренозного статусу

Доказова база лікування мігренозного статусу значно слабша, ніж доказова база звичайного гострого нападу. Існує мало спеціально спланованих рандомізованих досліджень, а значна частина рекомендацій базується:

- на екстраполяції результатів досліджень гострої мігрені;
- серіях клінічних випадків;
- ретроспективних дослідженнях;
- експертному консенсусі [5–8].

Сучасний підхід передбачає ескалацію лікування не лише відповідно до тривалості, але й з урахуванням:

- інтенсивності болю;
- інвалідизації;

- повторного блювання;
- алодинії;
- невдачі адекватної терапії;
- ризику медикаментозно-індукованого головного болю.

Амбулаторний етап

Необхідно встановити:

- чи був препарат прийнятий на початку фази головного болю;
 - чи була використана достатня доза;
 - чи не перешкождали блювання або гастростаз всмоктуванню;
 - чи було проведено повторний прийом відповідно до інструкції;
 - чи немає надмірного застосування гострих препаратів;
 - чи має пацієнт непероральний рятувальний препарат.
- Можуть використовуватися:
- назальні або підшкірні триптани;
 - НПЗП;
 - антиеметики;
 - гепанти;
 - ласмідитан.

Однак ефективність гепантів і ласмідитану доведена переважно при звичайному гострому нападі, а не при сформованому мігренозному статусі [31–34].

Короткі курси кортикостероїдів часто застосовуються в практиці, але доказова база саме при мігренозному статусі обмежена.

Стационар

За неефективності амбулаторного лікування можливе контрольоване застосування:

- антагоніста дофамінових рецепторів;

- парентерального НПЗП, зокрема декскетопрофену;
- блокади великого потиличного нерва;
- дексаметазону для профілактики рецидиву;
- вальпроату в окремих випадках;
- інфузійної терапії за наявності дегідратації.

Мультиmodalна терапія не повинна означати одноразового неогрунтованого призначення великої кількості препаратів. Кожне наступне втручання має додаватися після оцінки відповіді та з урахуванням попереднього механізму лікування.

Показання до госпіталізації. Госпіталізацію слід розглядати за наявності:

- стійкого блювання;
- неможливості приймати рідину;
- метаболічних або електролітних порушень;
- тяжкого рефрактерного болю;
- атипової або тривалої аури;
- діагностичної невизначеності;
- тяжких супутніх захворювань;
- вагітності або післяпологового періоду;
- необхідності спеціалізованого протоколу лікування;
- неспроможності проводити безпечне амбулаторне спостереження.

Дигідроерготамін. Дигідроерготамін традиційно застосовують у спеціалізованих стаціонарних протоколах повторного введення. Водночас сучасна настанова AHS визнала докази його універсального застосування у звичайному відділенні невідкладної допомоги недостатніми [3].

Дигідроерготамін протипоказаний:

- під час вагітності;
- при значущих судинних захворюваннях;
- при неконтрольованій гіпертензії;

Таблиця 3. Етапний алгоритм ведення дорослого пацієнта

Етап	Клінічні дії	Лікувальна тактика
1. Медичне сортування	Життєві показники, анамнез, неврологічний огляд	Виявлення нестабільного стану та «червоних прапорців»
2. Виключення вторинного болю	Оцінювання раптового початку, інфекції, неврологічного дефіциту, вагітності, антикоагуляції	Нейровізуалізація, ангіографія, венографія або люмбальна пункція за показаннями
3. Оцінювання тяжкості	Біль, блювання, алодинія, функціональна неспроможність, дегідратація	Вибір парентеральної терапії
4. Перша лінія	Урахування вже прийнятих препаратів і протипоказань	Декскетопрофен, кеторолак, метоклопрамід, блокада потиличного нерва
5. Мультиmodalна терапія	Тяжкий напад, який не відреагував на монотерапію	Розглянути поєднання лікувальних методик з різними механізмами (наприклад, поєднання декскетопрофену та метоклопрамідів)
6. Переоцінка	Через 30–60 хв після декскетопрофену або через 60–120 хв після загальної терапії	Оцінка болю, нудоти, функції та побічних реакцій
7. Недостатня відповідь	Перевірка адекватності дози і попереднього лікування	Перехід до іншого механізму; не застосовувати послідовно кілька НПЗП
8. Профілактика рецидиву	Тривалий напад або попередні ранні рецидиви	Одноразове введення дексаметазону у відібраних пацієнтів
9. Виписка або госпіталізація	Стійкість відповіді, можливість приймати рідину, неврологічний статус	Домашній план лікування або контрольована стаціонарна ескалація

— після недавнього застосування триптанів або інших ерготамінових препаратів.

Нові таргетні препарати. Гепанти та ласмідитан розширили можливості гострої терапії, особливо у пацієнтів:

- з протипоказаннями до триптанів;
- недостатньою відповіддю на триптани;
- несприятливими ефектами вазоконстрикторних препаратів.

Їхнє головне місце — раннє амбулаторне припинення нападу. Даних для визнання цих препаратів стандартною терапією встановленого мігренозного статусу поки недостатньо.

Ептінезумаб — внутрішньовенне моноклональне антитіло до CGRP. У дослідженні RELIEF введення ептінезумабу під час нападу скорочувало час до припинення болю порівняно з плацебо [35].

Однак дослідження:

- не проводилося у типовій популяції відділення невідкладної допомоги;
- не було спеціальним дослідженням мігренозного статусу;
- включало пацієнтів, яким одночасно була показана профілактична терапія.

Тому ептінезумаб не є універсальною заміною стандартної невідкладної терапії.

Головний біль унаслідок надмірного вживання ліків (medication overuse headaches (МОН)). Тривалий або рефрактерний напад може підтримуватися надмірним застосуванням:

- триптанів;
- комбінованих анальгетиків;
- простих анальгетиків;
- НПЗП;
- опіоїдів.

Перед випискою необхідно:

- підрахувати кількість днів застосування гострих препаратів;
- пояснити ризик медикаментозно-індукованого головного болю;
- обмежити частоту використання рятувальних засобів;
- визначити показання до профілактичної терапії.

Застосування декскетопрофену під час важкого нападу не повинно перетворюватися на часте повторне використання НПЗП без контролю загальної кількості днів лікування.

Особливі клінічні ситуації. Серцево-судинні захворювання. За наявності ішемічної хвороби серця, перенесеного інсульту або неконтрольованої гіпертензії слід уникати триптанів і ерготамінових препаратів.

Декскетопрофен не має безпосередньої вазоконстрикторної дії, але потребує оцінки загального серцево-судинного ризику, артеріального тиску, функції нирок і наявності серцевої недостатності.

Подовжений інтервал QT. Прохлорперазин, метоклопрамід, хлорпромазин, дроперидол і галоперидол можуть впливати на інтервал QT.

У пацієнта з подовженим QT або значними електролітними порушеннями декскетопрофен може мати пе-

ревагу як засіб, що не має дофамінергічного механізму, але лише за відсутності протипоказань до НПЗП.

Критерії готовності до виписки. Виписка можлива, якщо:

- вторинний головний біль виключений;
- неврологічний статус стабільний;
- досягнуто стійке полегшення;
- блювання є контрольованим;
- пацієнт здатний приймати рідину;
- відсутні серйозні побічні реакції;
- сформовано домашній план лікування;
- визначено термін подальшого спостереження.

Повна свобода від болю є бажаною, але не єдиною умовою. Важливими є відновлення функціонування та можливість безпечно продовжити лікування амбулаторно.

Профілактика повторних тяжких нападів

Після важкого нападу необхідно оцінити:

- частоту днів із головним болем;
- кількість днів застосування гострих препаратів;
- своєчасність приймання ліків;
- ефективність домашньої терапії;
- наявність неперорального рятувального препарату;

- коморбідну тривогу, депресію та порушення сну;
- прихильність до профілактичного лікування;
- показання до початку або зміни профілактики.

Сучасні профілактичні можливості включають:

- традиційні пероральні препарати;
- моноклональні антитіла до CGRP або його рецептора;
- профілактичні гепанти;
- онаботулотоксин А при хронічній мігрени [36].

Невирішені питання

Необхідні подальші дослідження:

- 1) оптимального визначення мігренозного статусу;
- 2) ролі інвалідизації та рефрактерності поряд із 72-годинним критерієм;
- 3) етапних мультимодальних протоколів;
- 4) декскетопрофену спеціально при мігренозному статусі;
- 5) порівняння декскетопрофену з кеторолаком і прохлорперазином;
- 6) гепантів і ласмідитану при тривалих нападах;
- 7) CGRP-таргетних препаратів у невідкладних умовах;
- 8) оптимальних кінцевих точок — звільнення від болю, відновлення функції та відсутності рецидиву.

Висновки

1. Тяжкий напад мігрени й мігренозний статус потребують ранньої клінічної оцінки та виключення небезпечних вторинних причин головного болю.

2. Внутрішньовенний прохлорперазин і блокада великого потиличного нерва мають найвищий рівень рекомендації AHS щодо лікування гострої мігрени у відділенні невідкладної допомоги. Внутрішньовенні декскетопрофен, кеторолак і метоклопрамід, підшкірний

суматриптан та блокада надочного нерва мають рівень В.

3. З огляду на доступність в Україні, в рутинній клінічній практиці основними опціями в арсеналі лікаря залишаються внутрішньовенні декскетопрофен, кеторолак і метоклопрамід. Блокада великого потиличного нерва та блокада надочного нерва залишаються опціями, доступними в певних спеціалізованих центрах.

4. Декскетопрофен є швидкодіючим неопіїдним засобом із доведеною ефективністю при гострому нападі мігрені у відділенні невідкладної допомоги. Внутрішньовенне введення декскетопрофену 50 мг у клінічних дослідженнях забезпечувало швидше зменшення болю та знижувало потребу у рятувальній анальгезії порівняно з плацебо.

5. Декскетопрофен і метоклопрамід мають порівнянну короткострокову ефективність як монотерапія, тоді як їх комбінація може забезпечувати швидший ефект у пацієнтів із вираженим головним болем, нудотою або блюванням.

6. При недостатній відповіді на декскетопрофен доцільно перейти до препарату з іншим механізмом дії, а не застосовувати послідовно кілька системних НПЗП.

7. Докази ефективності декскетопрофену стосуються передусім гострих нападів. При мігренозному статусі він має розглядатися як компонент етапної мультимодальної терапії, а не як універсальна монотерапія.

8. Дексаметазон є опцією для профілактики раннього рецидиву, а не основним анальгетиком.

9. Опіоїди, особливо гідроморфон, не повинні рутинно застосовуватися для лікування мігрені.

10. Перед випискою необхідно сформувати персоналізований план лікування наступного нападу, оцінити надмірне застосування гострих препаратів і визначити показання для профілактичної терапії.

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

Внесок авторів. Боженко Н.Л. — концепція роботи, аналіз літератури, написання та редагування рукопису; Боженко М.І. — аналіз джерел, наукове редагування.

Список літератури

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
2. Puledra F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. *International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia*. 2024;44(8):3331024241252666. doi: 10.1177/03331024241252666.
3. Robblee J, Minen MT, Friedman BW, Cortel-LeBlanc MA, Cortel-LeBlanc A, Orr SL. 2025 guideline update to acute treatment of migraine for adults in the emergency department: the American Headache Society evidence assessment of parenteral pharmacotherapies and nerve blocks. *Headache*. 2026;66(1):53-76. doi: 10.1111/head.70016.
4. Orr SL, Friedman BW, Christie S, Minen MT, Bamford C, Kelley NE, et al. *Management of adults with acute migraine in the emergency department: the American Headache Society evidence as-*

essment of parenteral pharmacotherapies. Headache. 2016;56(6):911-940. doi: 10.1111/head.12835.

5. Kamourieh S, Rozen T, Anderson JM. *Status migrainosus. Handb Clin Neurol*. 2024;199:413-439. doi: 10.1016/B978-0-12-823357-3.00017-3.

6. Mayers M, Wogayehu J, Ailani J. *Status migrainosus: a narrative review. Curr Neurol Neurosci Rep*. 2025;25(1):53. doi: 10.1007/s11910-025-01437-3.

7. Robblee J, Smith JH, Ahmad S, Geiser R, Ali A. *Redefining status migrainosus: a narrative review. Headache*. 2026;66(5):1117-1127. doi: 10.1111/head.70075.

8. Robblee J, Orlova YY, Ahn AH, Ali AS, Birlea M, Charleston L 4th, et al. *Real-world approaches to outpatient treatment of status migrainosus: a survey study. Headache*. 2024;64(8):1040-1048. doi: 10.1111/head.14769.

9. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. *Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol*. 2021;17(8):501-514. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5.

10. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, et al. *Migraine. Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):2. doi: 10.1038/s41572-021-00328-4.

11. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. *Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. Physiol Rev*. 2017;97(2):553-622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015.

12. Charles A. *The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Lancet Neurol*. 2018;17(2):174-182. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30435-0.

13. Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. *Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. Neurology*. 2019;92(3):134-144. doi: 10.1212/WNL.0000000000006697.

14. Godwin SA, Cherkas DS, Panagos PD, Shih RD, Byyny R, Wolf SJ. *Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute headache. Ann Emerg Med*. 2019;74(4). doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.07.009.

15. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, Khankel N, Zapata J, Zias E, et al. *Randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine versus IV hydromorphone for migraine. Neurology*. 2017;89(20):2075-2082. doi: 10.1212/WNL.0000000000004642.

16. Barbanj MJ, Antonijoo RM, Gich I. *Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet*. 2001;40(4):245-262. doi: 10.2165/00003088-200140040-00002.

17. Barbanj Rodriguez MJ, Antonijoo Arbós RM, Rico Amaro S. *Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. Expert Rev Neurother*. 2008;8(11):1625-1640. doi: 10.1586/14737175.8.11.1625.

18. Gungor F, Akyol KC, Kesapli M, Celik A, Karaca A, Bozdemir MN, et al. *Intravenous dexketoprofen versus placebo for migraine attack in the emergency department: a randomized, placebo-controlled trial. Cephalalgia*. 2016;36(2):179-184. doi: 10.1177/0333102415584604.

19. Yavuz E, Gulacti U, Lok U, Turgut K. *Intravenous metoclopramide versus dexketoprofen trometamol versus metoclopramide plus dexketoprofen trometamol in acute migraine attack in the emergency department: a randomized double-blind controlled trial. Am J Emerg Med*. 2020;38(11):2254-2258. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.038.

20. Turkcuer I, Serinken M, Eken C, Yilmaz A, Akdag O, Uyan E, et al. Intravenous paracetamol versus dexametopropfen in acute migraine attack in the emergency department: a randomised clinical trial. *Emerg Med J*. 2014;31(3):182–185. doi: 10.1136/emermed-2013-203044.
21. Mainardi F, Maggioni F, Pezzola D, Zava D, Zanchin G. Dexametopropfen trometamol in the acute treatment of migraine attack: a phase II, randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, dose optimization study. *J Pain*. 2014;15(4):388–394. doi: 10.1016/j.jpain.2013.12.006.
22. Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P, Cortelli P, Sette G, Al-lais G, et al. Comparison of frovatriptan plus dexametopropfen 25 mg or 37.5 mg with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: a randomized study. *Cephalalgia*. 2014;34(6):434–445. doi: 10.1177/0333102413515342.
23. Yang B, Xu Z, Chen L, Chen X, Xie Y. The efficacy of dexametopropfen for migraine attack: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46). doi: 10.1097/MD.00000000000017734.
24. Nurathirah MN, Yazid MB, Norhayati MN, Baharuddin KA, Abu Bakar MA. Efficacy of ketorolac in the treatment of acute migraine attack: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2022;29(9):1118–1131. doi: 10.1111/ace.14457.
25. Korucu O, Dagar S, Çorbacıoglu K, Emektar E, Cevik Y. The effectiveness of greater occipital nerve blockade in treating acute migraine-related headaches in emergency departments. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(3):212–218. doi: 10.1111/ane.12952.
26. Singh A, Alter HJ, Zaia B. Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review. *Acad Emerg Med*. 2008;15(12):1223–1233. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00283.x.
27. Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ*. 2008;336(7657):1359–1361. doi: 10.1136/bmj.39566.806725.BE.
28. Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S, et al. Steroids for preventing recurrence of acute severe migraine headaches: a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2013;20(8):1184–1190. doi: 10.1111/ene.12155.
29. Wang F, Zhang H, Wang L, Cao Y, He Q. Intravenous sodium valproate for acute migraine in the emergency department: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(6):521–530. doi: 10.1111/ane.13325.
30. Miller AC, Pfeffer BK, Lawson MR, Sewell KA, King AR, Zehtabchi S. Intravenous magnesium sulfate to treat acute headaches in the emergency department: a systematic review. *Headache*. 2019;59(10):1674–1686. doi: 10.1111/head.13648.
31. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737–745. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31606-X.
32. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*. 2019;381(2):142–149. doi: 10.1056/NEJMoa1811090.
33. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2019;381(23):2230–2241. doi: 10.1056/NEJMoa1813049.
34. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB; COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;91(24). doi: 10.1212/WNL.0000000000006641.
35. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, Ailani J, Etrup A, Krog Josiassen M, et al. Effects of intravenous eptinezumab versus placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(23):2348–2356. doi: 10.1001/jama.2021.7665.
36. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A; American Headache Society. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: an American Headache Society position statement update. *Headache*. 2024;64(4):333–341. doi: 10.1111/head.14692.
37. Negro A, Spuntarelli V, Sciattella P, et al. Rapid referral for headache management from emergency department to headache centre: four years data. *J Headache Pain*. 2020;21:25. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01094-6>.

Отримано/Received 23.07.2026

Рецензовано/Revised 31.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 10.09.2026

Information about authors

Natalia Bozhenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halytsky 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>

Myroslav Bozhenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halytsky 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.

Authors' contribution. N.L. Bozhenko — concept of the work, literature analysis, manuscript writing and editing; M.I. Bozhenko — analysis of sources, scientific editing.

N.L. Bozhenko, M.I. Bozhenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Current management of severe migraine attacks and status migrainosus in the emergency department: an analysis of new recommendations

Abstract. Background. Migraine is one of the most common neurological disorders encountered in clinical practice. Severe migraine attacks and status migrainosus represent challenging clinical situations in emergency neurology. Therefore, the availability of evidence-based and clinically applicable approaches to

the management of these patients is of major importance to clinicians. The purpose was to analyze the feasibility of integrating contemporary approaches to the management of severe migraine attacks and status migrainosus into routine clinical practice in Ukraine in accordance with current international guidelines, with

particular emphasis on the role of dextetoprofen in multimodal therapy. **Materials and methods.** A targeted narrative search was conducted in PubMed/MEDLINE and on the official resources of the International Headache Society and the American Headache Society. Clinical guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials published predominantly between 2016 and 2026 were reviewed. Particular attention was paid to the updated American Headache Society guideline issued in 2025 and published in 2026. **Results.** In patients presenting with suspected severe migraine attacks or status migrainosus, the initial assessment should begin with confirmation of the diagnosis and exclusion of secondary causes of headache. The growing body of evidence on the treatment of severe migraine attacks in the emergency department has led to the establishment of updated levels of recommendation for therapeutic interventions. Intravenous prochlorperazine and greater occipital nerve block received the highest level of recommendation in adults with migraine attacks requiring parenteral therapy in the emergency department (level A — must offer). Intravenous metoclopramide, dextetoprofen, and ketorolac, subcutaneous sumatriptan, and supraorbital nerve block are also recommended when clinically appropriate (level B — should offer). Alternative or adjunctive therapies (level C — may offer) include intravenous acetylsalicylic acid, chlorpromazine, dexamethasone, intramuscular diclofenac, metamizole, droperidol, haloperidol, and valproate. Considering the level of recommendation and the availability of these therapeutic interventions in Ukraine, intravenous metoclopramide, dextetoprofen, and ketorolac constitute an important component of the therapeutic arsenal currently available in Ukraine. Nerve blocks are therapeutic interventions whose

availability may increase as more physicians acquire the relevant procedural skills. Nevertheless, treatment selection should remain patient-centered and take into account individual patient characteristics and needs, making level C therapies valuable options when an individualized treatment approach is required. Subcutaneous sumatriptan could represent a valuable addition to the therapeutic arsenal available to Ukrainian clinicians because of its distinct mechanism of action and route of administration compared to currently available medications. The evidence base for the treatment of status migrainosus is considerably less robust than that for acute severe attacks. Therefore, evidence derived from studies of acute severe migraine attacks should not be directly extrapolated to status migrainosus. Intravenous dextetoprofen provides rapid reduction in pain intensity and may be incorporated into multimodal analgesia, for example, in combination with metoclopramide when clinically appropriate. Dexamethasone is not a primary treatment for rapid pain relief; its principal role is to reduce the risk of recurrence of moderate or severe headache. Routine use of parenteral opioids is not recommended, and intravenous hydromorphone should not be offered for typical emergency department patients with migraine. **Conclusions.** The treatment of severe migraine attacks must be initiated early and should follow a stepwise, multimodal approach. Dextetoprofen is an evidence-based, rapidly acting non-opioid agent for parenteral therapy. In status migrainosus, it should be considered as a component of a comprehensive treatment protocol rather than as universal monotherapy.

Keywords: migraine; severe migraine attack; status migrainosus; dextetoprofen; emergency care; nonsteroidal anti-inflammatory drugs



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

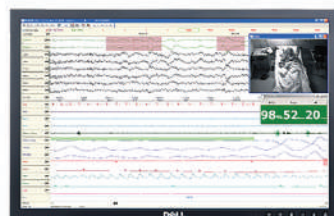
НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Приборкай енергію *ХВИЛІ*



ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам



- ◆ Доведена ефективність при фокальних та генералізованих типах епілептичних нападів^{1, 2}
- ◆ Достовірно знижує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії³⁻⁵

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛЕВІЦИТАМ 250, ЛЕВІЦИТАМ 500. Діюча речовина: леветирацетам. 1 таблетка містить леветирацетаму 250 мг або 500 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Код АТХ N03AX14. Фармакологічні властивості. Леветирацетам – похідне піралідону. Зв'язується з білком синаптичних везикул 2A (SV2A), впливає на внутрішньонейрональні рівні кальцію та чинить протиепілептичну дію. Показання. Монотерапія парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і підлітків віком від 16 років із вперше діагностованою епілепсією. Додаткова терапія: парціальні напади у дорослих, підлітків і дітей віком від 6 років; міоклонічні судороги при ювенільній міоклонічній епілепсії у дорослих і підлітків віком від 12 років; первинно генералізовані тоніко-клонічні напади при ідіопатичній генералізованій епілепсії у дорослих і підлітків віком від 12 років. Протипоказання. Підвищена чутливість до леветирацетаму, інших похідних піралідону або будь-якого компонента препарату. Найчастіші побічні дії. Найчастіше повідомляли про нозофарингіт, сонливість, головний біль, підвищену втомлюваність і запаморочення. Часто: депресія, агресивність, тривожність, безсоння, нервозність/дротівливість, судороги, порушення рівноваги, тремор, диплопія, розмитість зору, кашель, біль у животі, діарея, диспепсія, блювання, інфекції, висипання, астения/підвищена втомлюваність. РП: N° UA/11396/01/01, N° UA/11396/01/02. Наказ МОЗ України від 26.01.2021 р. N° 134. Виробник: ТОВ «Фарма Старт». Україна, 03124, м. Київ, бульвар Воцлава Гавела, 8.

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Epilepsies in children, young people and adults, NICE guideline. Published: 27 April 2022. www.nice.org.uk/guidance/ng217. 2. Застосування леветирацетаму для лікування дітей, осіб молодого віку та дорослих із епілептичними нападами, Здоров'я України, тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія», 2022; 3(62): 19–20. 3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Епілепсії у дорослих. Епілепсії у дітей (наказ МОЗ України від 17.04.2014 р. N° 276). 4. Kanner A.M. et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society, Neurology® 2018; 91: 82–90. doi: 10.1212/WNL.0000000000005756. 5. Perucca E. et al. Drug resistance in epilepsy, Lancet neurology, volume 22, Issue 8: 723–734. August.

УДК 616.853

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.6.2026.2059>Дубенко А.Є.¹⁻³, Кадук Є.Г.^{4,5}, Селюков Г.І.⁶, Мар'єнко Л.Б.⁷, Літовченко Т.А.⁸¹Інститут неврології, психіатрії і наркології імені П.В. Волошина НАМН України, м. Харків, Україна²Лікувально-діагностичне відділення для пацієнтів з епілепсією КНП ОКПЛ № 3 ХОР, м. Харків, Україна³Медичний центр «Нейрон», м. Харків, Україна⁴Харківський військово-медичний клінічний центр Державної прикордонної служби України, м. Харків, Україна⁵Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, м. Харків, Україна⁶Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна⁷Львівський національний медичний університет ім. Короля Данила Міністерства охорони здоров'я України, м. Львів, Україна⁸Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків, Україна

Некурабельність і фармакорезистентність епілепсії

Резюме. Причин некурабельності епілепсії може бути дуже багато. Необхідно пам'ятати, що в клінічній картині може спостерігатися коморбідність епілептичних і неепілептичних пароксизмальних подій. Тільки призначення адекватних протинападкових препаратів в адекватних дозуваннях може призвести до успіху в лікуванні епілепсії. Без достатнього комплаєнсу пацієнта успішне лікування епілепсії неможливе. Для оцінки ефективності лікування необхідна фіксація всіх нападів у пацієнта, що зазвичай досить складно в рутинній клінічній практиці. Після розуміння, що епілепсія у пацієнта має фармакорезистентний перебіг, лікар має продовжувати підбір протинападкових препаратів, а також думати про хірургічне лікування. Сучасне визначення фармакорезистентності епілепсії базується на наявності або відсутності контролю нападів, але все більше фахівців схильються до необхідності враховувати наявність та динаміку психіатричної коморбідності, а також вплив лікування на якість життя пацієнтів.

Ключові слова: епілепсія; лікування; фармакорезистентність; якість життя

Фармакотерапія є лікуванням вибору незалежно від патогенезу та причини епілепсії. Ще майже 30 років тому Kwan та Brodie показали, що більше ніж третина пацієнтів не досягають звільнення від нападів, незважаючи на зміну препарату та нові режими лікування [1]. З того часу в клінічну практику було введено багато нових протинападкових препаратів (ПНП) з різними механізмами дії та хорошим профілем безпеки, однак залишається контраверсійним питання, чи їх поява поліпшила загальний прогноз для пацієнтів з епілепсією [2]. Ці ж дослідники спробували відповісти на це питання масштабним когортним дослідженням, яке включало 1795 пацієнтів за 30 років спостереження. Згідно з результатами, опублікованими в 2017 році, лише 63,7 % пацієнтів досягли контролю нападів протягом року чи

триваліше, при цьому більшість з них — саме на першому призначеному ПНП. Відсутність ефективного контролю першим препаратом майже вдвічі збільшувала ймовірність незадовільної відповіді на терапію загалом, а друга та третя спроби мали шанс на успіх лише у 12 та 5 % відповідно [3]. Висновок авторів залишився незмінним: більше ніж третині пацієнтів з епілепсією не вдається досягнути свободи від нападів засобами фармакотерапії, незважаючи на появу нових препаратів.

Фармакорезистентна епілепсія визначається як невдача адекватних спроб використання двох переносимих, належним чином підібраних і використаних схем проти-епілептичних препаратів (на сьогодні — протинападкові препарати, ПНП = ASM) у вигляді монотерапії чи в комбінації для досягнення стійкої відсутності нападів [4].

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

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

Для кореспонденції: Дубенко Андрій Євгенович, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина НАМН України», вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068, Україна; e-mail: adneuro1801@gmail.com

For correspondence: Andriy Dubenko, P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMSU, Akademika Pavlova st., 46, Kharkiv, 61068, Ukraine; e-mail: adneuro1801@gmail.com

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

Пацієнту розпочато лікування епілепсії, яке є без-успішним, напади повторюються, зміна схеми лікування ПНП також не дає позитивного клінічного ефекту. Чи можна вважати такого пацієнта фармакорезистентним до ПНП? Далеко не у всіх клінічних випадках. По-перше, клініцист має перевірити коректність діагнозу «епілепсія». Є дуже багато неепілептичних пароксизмальних станів, які можуть імітувати епілептичні напади і призводити до хибного діагнозу «епілепсія». На сайті Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) [5] у відповідному розділі є досить докладний опис цих пароксизмальних подій. При цьому слід відзначити, що можна писати окрему велику статтю з диференціації кожної з цих пароксизмальних подій. Ми просто наводимо ці пароксизмальні події і наголошуємо, що невролог або психіатр, який займається діагностикою епілепсії, має знати їх клінічні та діагностичні особливості.

Синкопе та аноксичні напади — вазовагальні синкопе, гіпервентиляційні синкопе, ортостатичні пароксизмальні події, синкопе при неврологічній патології, кардіогенні синкопе (зокрема, подовжений інтервал QT), рефлекторні аноксичні напади, пароксизми при затримці дихання, набута обструкція верхніх дихальних шляхів, компульсії при пробі Вальсальви, гіперціанотичні напади.

Поведінкові, психологічні та психіатричні розлади — мрійливість/відволікання/неуважність (РДУГ), пароксизми самозадоволення, ейдетична (фотографічна) образність, пароксизми роздратування та реакції люті, позатілесний досвід (ілюзія перебування поза тілом), панічні атаки, різноманітні дисоціативні стани з руховими і неруховими пароксизмальними подіями, психо-генні неепілептичні стани (функціональні дисоціативні напади), пароксизмальні нетривалі галюцинації при психічних розладах, штучна/надумана хвороба.

Стани, пов'язані зі сном — розлади ритмічних рухів уві сні, гіпнагогічні посмикування (міоклонії засинання), численні парасомнії з пароксизмальним перебігом, численні розлади швидкого сну, доброякісний неонатальний міоклонус сну, періодичні рухи ногами уві сні, нарколепсія-катаплексія.

Пароксизмальні рухові розлади — тики, стереотипії, пароксизмальна кінезіогенна дискінезія, пароксизмальна некінезіогенна дискінезія, пароксизмальна дискінезія, спричинена фізичним навантаженням, доброякісне пароксизмальне тонічне заковчування очей, пароксизмальні атаксії, альтернуюча геміплегія, гіперекплексія (синдром стрибаючого француза), опсоклонус-міоклонус синдром.

Розлади, пов'язані з мігренню — мігрень із зоровою аурую, сімейна геміплегічна мігрень, доброякісний пароксизмальний тортиколіс, доброякісне пароксизмальне вертиго, циклічне блювання.

Різні інші пароксизмальні події — доброякісний міоклонус у дитинстві та напади здригання, тремтливості, синдром Сандіфера, неепілептичні падіння голови у немовлят, spasmus nutans (спазм кивання), різке підвищення внутрішньочерепного тиску, пароксизмальний екстремальний больовий розлад, спінальні міоклонії.

Актуальність і складність пароксизмальної патології в клінічній медицині важко перебільшити, і це стосується не тільки епілепсії. Пароксизми — один з найбільш інвалідизуючих факторів. Значна поширеність, складність диференційної діагностики через схожість клінічної картини різних пароксизмів, великий обсяг необхідних інструментальних методів дослідження, при цьому чітке інструментальне підтвердження дуже часто можливе тільки в момент пароксизму; деякі пароксизмальні стани мають вітальний ризик, а деякі, навпаки, є цілком фізіологічними і не потребують лікування; полідисциплінарність проблеми зумовлює величезні складнощі, з якими стикається клініцист.

Крім того, один етіологічний фактор може призводити до різних пароксизмів, також можливим є поєднання в клінічній картині різних пароксизмальних станів у одного хворого; можлива трансформація одних пароксизмів в інші, багато пароксизмальних станів є факторами ризику розвитку інших пароксизмальних станів, але не навпаки — жоден з них не є фактором антиризiku для інших.

Тобто проведення диференційної діагностики епілептичних нападів з наведеними вище пароксизмальними подіями значно ускладнюється ймовірною коморбідністю епілептичних нападів та неепілептичних пароксизмів.

Тому наступним кроком після верифікації наявності у пацієнта епілепсії та неефективності лікування є виключення або підтвердження можливих неепілептичних пароксизмів. За їх наявності проводиться відповідне комбіноване лікування.

Послідовність діагностичних стратегій при неефективності лікування епілепсії наведена на рис. 1.

Найбільш частими і складними для диференційної діагностики коморбідними пароксизмальними подіями у пацієнтів з

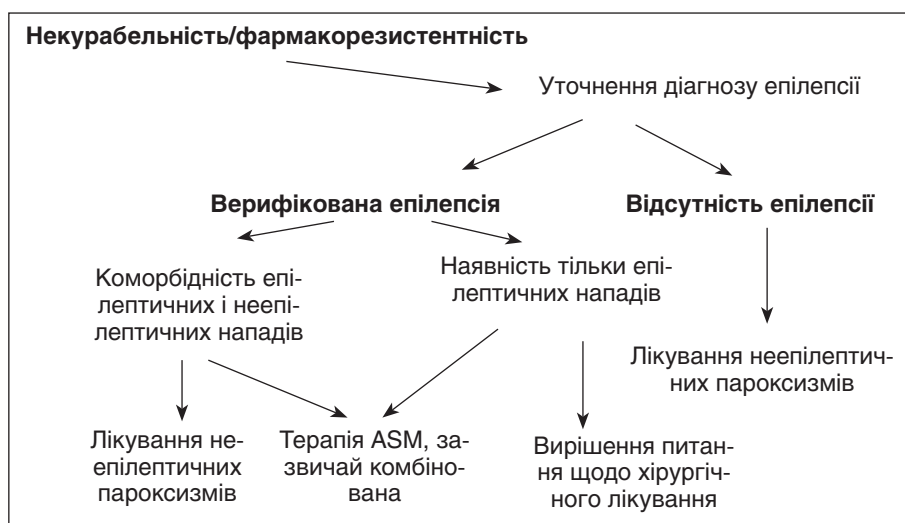


Рисунок 1. Послідовність діагностичних стратегій при неефективності лікування епілепсії

верифікованою епілепсією є психогенні пароксизмальні стани — psychogenic non-epileptic seizures, психогенні неепілептичні стани (пароксизми), ПНЕС. ПНЕС, за визначенням ІЛАЕ, це події, які є схожими з епілептичними нападами, вони не є наслідком патологічної біоелектричної активності головного мозку. Натомість вони мають як підґрунтя психологічну причину [6].

Альтернативні назви, що часто використовуються для ПНЕС: пароксизмальний неепілептичний розлад, функціональні напади, стресорні напади, психогенні напади, pseudoseizures. На сьогодні все більше авторів пропонують використовувати термін functional/dissociative seizures (функціональні/дисоціативні напади) [7, 8].

ІЛАЕ визнала ПНЕС однією з 10 основних проблем нейропсихіатрії, пов'язаних з епілепсією. Лікування пацієнтів з ПНЕС починається зі встановлення точного діагнозу. ПНЕС зустрічається в усіх верствах населення та на усіх континентах. Явища, що описуються як ПНЕС та трапляються в контексті, характерному для ПНЕС, зареєстровані як в економічно розвинених країнах, так і в бідних країнах або країнах, що розвиваються. Отже, ПНЕС є досить універсальним станом, притаманним організму людини. Приблизно 10 % пацієнтів з ПНЕС також мають епілепсію, а серед пацієнтів з ПНЕС та порушеннями розумового розвитку майже 30 % ще мають епілептичні напади. Більше ніж 20 % хворих на фармакорезистентну епілепсію мають неепілептичні напади. Наявність ПНЕС не підтверджує і не виключає наявність епілептичних нападів чи інших пароксизмальних подій. Інтерес до ПНЕС різко виріс завдяки широкому впровадженню відео-ЕЕГ-моніторингу, коли було з'ясовано, що у хворих з фармакорезистентною епілепсією досить часто спостерігаються неепілептичні пароксизмальні стани [7–9].

У симптоматиці епілептичних нападів та ПНЕС існують як відмінності, так і часткові збіги, які підтверджують, що не можна встановити діагноз на підставі однієї ознаки або симптому. Діагностика ПНЕС потребує неврологічної (семіологія пароксизму й ЕЕГ) та психіатричної (психосоціальний анамнез і діагностичні критерії) узгодженості. Діагностика ПНЕС може ґрунтуватися на комбінаціях різних даних. Для встановлення діагнозу розглядають у сукупності анамнез пацієнта, повідомлення свідків, відеореєстрацію події, що була зроблена родичами чи знайомими, клінічні спостереження, ЕЕГ під час нападів та між нападами, а також інші додаткові дані. З огляду на найбільш поширені сценарії пароксизмальних подій та комбінації даних, що зустрічаються у клінічній практиці, комісія ІЛАЕ запропонувала встановити чотири категорії вірогідності діагнозу ПНЕС [6, 8].

Можливі ПНЕС — опис пацієнтом або некваліфікованим свідком, нормальна інтеріктальна ЕЕГ.

Ймовірні ПНЕС (анамнез, клінічна картина, за описом родичів, оцінка клініцистом відеозапису події або особистого спостереження, нормальна інтеріктальна ЕЕГ). Звіти пацієнтів та свідків можуть не відповідати фактичній семіології (клінічній картині) пароксизмальних подій, що спостерігаються.

Клінічно встановлені ПНЕС (анамнез, клінічна картина, клінічне спостереження плюс рутинний амбулаторний запис ЕЕГ іктальних подій, що діагностуються без відео). Як правило, амбулаторна рутинна ЕЕГ без відеозапису набагато більш доступна і застосовується в рутинній практиці.

Документовані ПНЕС (анамнез, клінічна картина плюс запис відео-ЕЕГ іктальних подій, що діагностуються). Як доповнення до встановлених клінічних даних, відео-ЕЕГ-реєстрація іктальних подій, що діагностуються, забезпечує найнадійніший діагноз ПНЕС.

Є діагностичні інструменти для верифікації ПНЕС з високою вірогідністю, чутливістю та специфічністю — Novel scale for suspicion of psychogenic nonepileptic seizures [10] та для диференційної діагностики ПНЕС й епілептичних нападів — Diagnostic suspicion checklist to differentiate epileptic from psychogenic nonepileptic seizures [11], які, на жаль, не валідовані в Україні.

Крім можливої коморбідності різних пароксизмів у пацієнта, при неефективності лікування епілепсії обов'язково має бути перевірена адекватність призначення ПНП. Призначення ПНП дорослим пацієнтам базується переважно на типі епілептичного нападу.

У табл. 1 наведено, які ПНП призначаються залежно від типу нападу у дорослих [12].

Внаслідок неправильної діагностики форми епілепсії та типу нападів можливе призначення неадекватного лікування. Тому тільки після встановлення правильного діагнозу вибір ПНП відбувається відповідно до типу нападу/синдрому і є другою найважливішою умовою правильного ведення хворих на епілепсію. Протягом десятиліть фармакологічного лікування накопичено багато доказів, що певні ПНП мають кращу ефективність, а інші — гіршу або взагалі неефективні, а деякі можуть навіть посилювати напади і призвести до епілептичного статусу (табл. 2) [13].

ПНП можуть парадоксально погіршувати частоту нападів або викликати нові типи нападів у деяких пацієнтів з епілепсією. Цей феномен має назву «агравация епілептичних нападів». Механізми посилення нападів, викликаного протинападними препаратами, здебільшого невідомі та можуть бути пов'язані зі специфічними фармакодинамічними властивостями цих препаратів.

Клінічна картина агравации нападів, викликаной ПНП, включає неспецифічну парадоксальну інтоксикацію, парадоксальні реакції, енцефалопатію внаслідок невідповідного вибору препарату залежно від типу нападу або синдрому. Хоча було постульовано кілька механізмів посилення нападів, викликаного ПНП, основні механізми дії препаратів, що відповідають за посилення нападів, залишаються здебільшого невідомими. ПНП з кількома механізмами дії, ймовірно, рідше можуть викликати агравацию нападів. ПНП, які агравують напади, частіше мають лише один чи два механізми дії, або посилення передачі, опосередкованої γ -аміномасляною кислотою (ГАМК), або блокаду напружозалежних натрієвих каналів [14].

У табл. 2 наведені ПНП із потенціалом агравации деяких типів нападів або синдромів епілепсії [13], але слід

Таблиця 1. Призначення ПНП залежно від типу нападу (адаптовано за NICE, 2025)

Тип нападу	1-ша лінія монотерапії	2-га лінія монотерапії	Додаткова терапія, 1-ша лінія	Додаткова терапія, 2-га лінія	Протипоказання і застереги для використання
Генералізовані тоніко-клонічні	Ламотриджин Леветирацетам Вальпроат ¹	—	Клобазам ³ Ламотриджин Леветирацетам Перампанель Вальпроат ¹ Топірамат ² Зонісамід	Бриварацетам ³ Лакозамід Фенобарбітал Примідон ³ Бензобарбітал Зонісамід	За наявності абсансів або міоклонічних нападів, зокрема при ювенільній міоклонічній епілепсії, слід уникати таких препаратів: - карбамазепін - габапентин - ламотриджин (при міоклонічних нападах) - окскарбазепін - фенітоїн - прегабалін - тіагабін ³ - вігабатрин
Фокальні напади з еволюцією до білатеральних тоніко-клонічних або без такої	Ламотриджин Леветирацетам	Карбамазепін Оскарбазепін Зонісамід Лакозамід	Карбамазепін Лакозамід Ламотриджин Леветирацетам Оскарбазепін Топірамат ² Зонісамід	Бриварацетам ³ Ценобамат ³ Еслікарбазепіну ацетат ³ Перампанель Прегабалін Фенобарбітал Фенітоїн Вальпроат ¹ Тіагабін ³ Вігабатрин	
Міоклонічні напади	Леветирацетам Вальпроат ¹	Бриварацетам ³ Клобазам ³ Клоназепам Ламотриджин Фенобарбітал Пірацетам Топірамат ² Зонісамід	Бриварацетам ³ Клобазам ³ Клоназепам Ламотриджин Фенобарбітал Пірацетам Топірамат ² Зонісамід		Ламотриджин може бути ефективним, а може посилювати міоклонічні напади. Заборонені для використання: - карбамазепін - габапентин - окскарбазепін - фенітоїн - прегабалін - тіагабін ³ - вігабатрин
Абсанси	Етосуксимід	Ламотриджин Леветирацетам Вальпроат ¹			Заборонені для використання: - карбамазепін - габапентин - окскарбазепін
Абсанси у поєднанні з іншими нападами	Ламотриджин Леветирацетам Вальпроат ¹	Етосуксимід ³			- фенітоїн - фенобарбітал - прегабалін - тіагабін ³ - вігабатрин
Тонічні й атонічні напади	Ламотриджин Вальпроат ¹	Клобазам Руфінамід ³ Топірамат ²	Фелбомат ³		Заборонені для використання: - карбамазепін - габапентин - окскарбазепін - прегабалін - тіагабін ³ - вігабатрин

Примітки: ¹ — вальпроат з урахуванням застережень для жінок та дівчат-підлітків; ² — топірамат у жінок тільки за умови програми запобігання вагітності; ³ — не має реєстрації в Україні.

зазначити, що перелік не може бути повним, тому що в клінічній практиці спостерігаються раритетні феномени агравації нападів.

Причиною некурабельності епілепсії, крім застосування неадекватного клінічній ситуації ПНП, може бути некоректне дозування ПНП: зазвичай препарати призначаються в дозуваннях, нижчих за терапевтичні, а рішення про призначення більш високих терапевтичних доз при недостатній ефективності ПНП для клініциста є рубіконом, який майже неможливо здолати. Крім того, після досягнення контролю нападів дуже часто дозу ПНП знижують невинновдано швидко, що призводить до відновлення нападів. Препарати мають призначатися в терапевтичних дозах, з урахуванням лікарських взаємодій. На превеликий жаль, досі існує думка, що низька чи наднизька доза препарату є більш безпечною. Усі без винятку ПНП мають протинападоду дію тільки в терапевтичних дозуваннях, і при отриманні часткової клінічної відповіді адекватним і доцільним клінічним рішенням є збільшення дози ПНП до максимально переносимі. Для оптимізації дозування ПНП та розуміння їх міжлікарських взаємодій є інструмент терапевтичного лікарського моніторингу.

Це метод, що дозволяє підібрати індивідуальну ефективну дозу ПНП без розвитку при цьому токсичних ефектів. Метод базується на вимірюванні концентрації лікарського препарату в крові в різні проміжки часу після його введення в організм з метою визначення відповідності її терапевтичному діапазону і вироблення рекомендацій з корекції режиму дозування [15].

Концепція терапевтичного діапазону. Терапевтичний діапазон розроблений на основі популяційної статистичної концепції, яка передбачає, що в разі досягнення певної концентрації препарату в крові, що відповідає терапевтичному діапазону, лікування буде ефективним, а побічні ефекти мінімальними.

Контроль нападів часто досягається при концентрації нижче за терапевтичний діапазон, а у деяких

пацієнтів може бути успішним тільки при досягненні концентрацій вище за такий. Крім цього, деякі пацієнти відчувають токсичні ефекти при концентраціях, що не виходять за межі терапевтичного діапазону, тоді як у інших токсичні ефекти не спостерігаються при дозах, що перевищують терапевтичний діапазон.

Терапевтичний діапазон повинен розглядатися як орієнтир, а концентрація препарату в плазмі — оцінюватися в контексті клінічних симптомів і перебігу захворювання.

Концентрація ПНП у плазмі крові — це кількість препарату (в одиницях виміру маси), розчиненого в одиниці об'єму плазми. Для визначення концентрації ПНП також застосовується поняття «рівень препарату в плазмі». Уживаються такі одиниці виміру концентрації антиконвульсантів в плазмі крові: маса/об'єм — мкг/мл, мкмоль/мл. Терапевтичний діапазон визначений для багатьох ПНП [15].

Показаннями для проведення терапевтичного лікарського моніторингу ПНП у хворих на епілепсію є зміна дозування, торгової марки, супутньої терапії, що призвела до погіршення стану; неефективність чи недостатня ефективність терапії при застосуванні адекватних доз; застосування вкрай високих доз ПНП з хорошим ефектом; побічні дії ПНП (токсичні); поява супутньої патології та необхідність призначення довготривалої супутньої терапії; вагітність; підтвердження або заперечення комплаєнтності [16].

Особливе і часто провідне місце серед причин некурабельності епілепсії посідають проблеми пацієнтів зі способом життя — поганий комплаєнс, недотримання режиму лікування, вживання алкоголю та/або наркотичних речовин, недотримання режиму сон — неспання тощо. Незважаючи на величезну актуальність цього аспекту некурабельності, йому приділяється дуже мало уваги.

ВООЗ виділяє такі виміри некомплаєнтності пацієнтів: пов'язані з пацієнтами, пов'язані з особливос-

Таблиця 2. Приклади ПНП із потенціалом агравації деяких типів нападів або синдромів епілепсії

ПНП	Агравація нападів
Карбамазепін	Абсанси, міоклонічні, генералізовані тоніко-клонічні напади
Габапентин	Абсанси, міоклонічні, синдром Леннокса — Гасто
Ламотриджин	Міоклонічні, синдром Леннокса — Гасто, ювенільна міоклонічна епілепсія, синдром Драве, доброякісна епілепсія з центрально-скроневими спайками
Леветирацетам	Абсанси
Вігабатрин	Абсанси, міоклонічні, синдром Леннокса — Гасто, синдром Драве
Оскарбазепін	Міоклонічні, синдром Леннокса — Гасто, ювенільна міоклонічна епілепсія
Фенітоїн	Абсанси, міоклонічні, синдром Леннокса — Гасто, ювенільна міоклонічна епілепсія
Вальпроєва кислота	Абсанси, доброякісна епілепсія з центрально-скроневими спайками
Тіагабін	Абсанси

Таблиця 3. Терапевтичний діапазон ПНП (мкг/мл)

CBZ	PB	PHT	VPA	ETS	CZP	LTG	LEV	OXC	TPM
4–12	10–40	10–20	50–100	40–100	0,02–0,08	3–14	6–20	13–28	2–25

тями захворювання, пов'язані з лікуванням; фактори, пов'язані з особливостями системи охорони здоров'я, і соціоекономічні фактори [17, 18]. Більшість досліджень стосуються окремих аспектів комплаєнсу. Дослідження A. Conquest et al. [17] охоплюють всі виміри, які виділяє ВООЗ (рис. 2), також пропонує основні напрямки впливу на них (рис. 3). Основні висновки цього дослідження в стислій формі виглядають так. Між факторами, пов'язаними з пацієнтом, його станом, терапією, системою охорони здоров'я та соціально-економічними факторами виявлено складні взаємозв'язки, які мають значний вплив на дотримання режиму ПНП у країнах з високим рівнем доходу. Підлітковий вік асоціюється з частим недотриманням режиму прийому ПНП, зокрема через відсутність спеціалізованих відділень для підлітків. Розробка алгоритмів переходу від педіатричного фахівця до дорослого епілептолога може бути вкрай корисною для вирішення цієї проблеми завдяки поліпшенню знань щодо керування автомобілем, вживання наркотиків, алкоголю та вагітності. Перехідні клініки мотивують підлітків і молодих людей ефективно контролювати власний режим прийому ліків, і широкий та рівний доступ до таких клінік має бути пріоритетним питанням. Слід відзначити, що молоді чоловіки (підлітки) менше дотримуються прийому ПНП, ніж жінки. Побічні ефекти, пов'язані з медикаментами, були однією з основних причин недотримання режиму лікування, про яку повідомлялося в цьому

дослідженні. Цікаво, що медичні працівники можуть перебільшувати вплив побічних ефектів на дотримання режиму лікування. Депресія і тривога є поширеними серед людей з епілепсією, і в цьому дослідженні вважалося, що вони впливають на дотримання режиму ПНП. Вкрай важливо, щоб люди з епілепсією регулярно проходили обстеження та лікування розладів настрою відповідно до міжнародних рекомендацій. Проблеми з вагітністю: часто жінок більше турбують напади під час вагітності, ніж тератогенність, пов'язана з ПНП або ж навпаки. Забудькуватість є найчастішою причиною недотримання режиму ПНП, про яку повідомляють пацієнти. Втручання, засновані на звичці, як-от включення ліків у щоденний розпорядок дня (наприклад, прийом ліків після чищення зубів), часто дають кращі результати, ніж ті, що спрямовані на ставлення, знання та переконання. Таким чином, високоефективна та недорога стратегія поліпшення дотримання режиму може включати створення персоналізованих щоденних розпорядків для пацієнтів, які містять персоналізовані підказки щодо прийому ліків. Наявність, частота та тяжкість нападів у різних пацієнтів зовсім по-різному впливають на регулярність прийняття ліків у цьому дослідженні, тобто можуть сприяти як значному поліпшенню режиму прийому, так і значному погіршенню.

Зважаючи на те, що фармакорезистентна епілепсія визначається як невдача адекватних спроб використання двох переносимих, належним чином підібраних

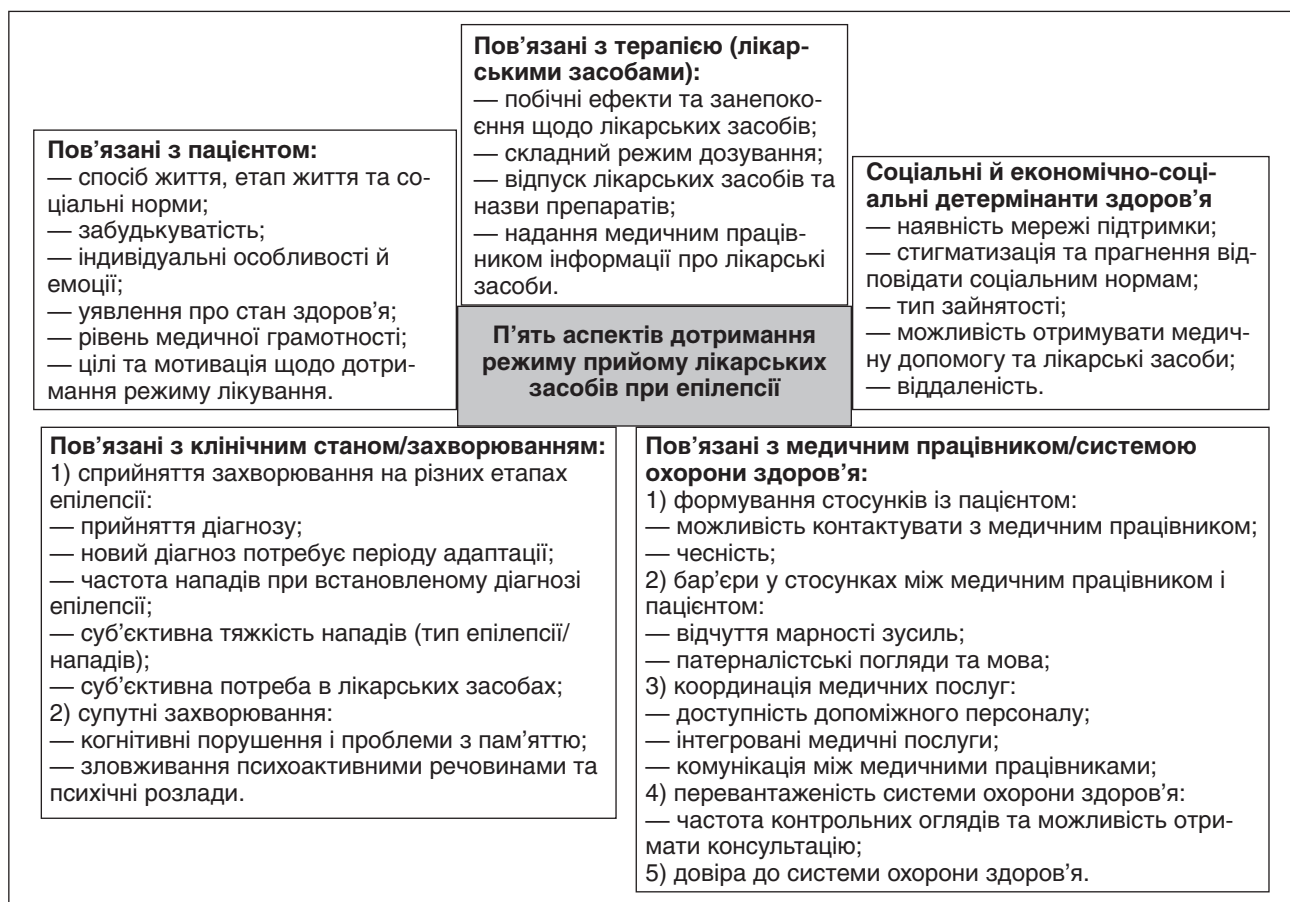


Рисунок 2. Фактори, що сприяють та перешкоджають дотриманню режиму прийому ПНП з точки зору австралійських медичних працівників

і використаних схем протиепілептичних препаратів (на сьогодні — ПНП = ASM) у вигляді монотерапії чи в комбінації для досягнення стійкої відсутності нападів, необхідно виключити всі вищенаведені причини некурабельності пацієнта з епілепсією і тільки потім встановлювати діагноз фармакорезистентності. Це визначення має багато переваг — можливість встановлення діагнозу фармакорезистентної епілепсії (особливо при фокальних епілепсіях у дорослих); можливість розробки

терапевтичної тактики при фармакорезистентній епілепсії; можливість розробити діагностичний алгоритм для пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією; вироблення адекватних критеріїв для своєчасного направлення хворих на епілепсію на хірургічне лікування. Незважаючи на те, що самі автори допускають можливість зміни цього визначення, воно є загальноприйнятим та рекомендовано ILAE як у рутинній клінічній практиці, так і для проведення клінічних досліджень і знайшло

Пов'язані з пацієнтом:

- формування звички: заохочувати пацієнтів включати прийом ліків до усталеного розпорядку, наприклад під час чищення зубів;
- розміщення: зберігати лікарські засоби на видному та легкодоступному місці, зокрема на тумбочці (це слід робити лише тоді, коли це безпечно);
- мати запас препаратів у доступному місці (автомобіль, гаманець);
- встановлювати нагадування/будильники;
- використовувати застосунки для смартфона для відстеження прийому лікарських засобів і призначень.

Пов'язані з клінічним станом:

- використовувати ілюстровані довідники лікарських засобів із зображеннями таблеток, щоб допомогти пацієнтам із проблемами пам'яті та супутніми когнітивними захворюваннями розпізнавати свої ліки;
- використовувати узгоджені назви лікарських засобів під час спілкування з пацієнтами;
- регулярно проводити скринінг на розлади настрою та когнітивні розлади (наприклад, з використанням шкал PROMs-NODD-E, EASI);
- направляти до нейропсихологічних та психіатричних служб, коли є підозра на розлади настрою.

П'ять аспектів прихильності до лікування — клінічні втручання

Соціальні/економічні:

- 1) мережі підтримки:
 - заохочувати членів сім'ї відвідувати прийоми;
 - допомагати у забезпеченні домашнього догляду та підтримки, коли це потрібно;
- 2) зайнятість:
 - надавати інформацію щодо режиму дозування при зміні звичного розпорядку, наприклад під час влаштування на нову роботу;
 - заохочувати звертатися по медичну допомогу під час зміни звичного розпорядку;
 - надавати інформацію про підтримання здорового розпорядку дня та звичок.

Пов'язані з терапією (лікарськими засобами):

- регулярно оцінювати побічні ефекти препаратів (наприклад, за допомогою шкал PROMs, LAEP);
- надавати фармацевтичні засоби-підказки (наприклад, Webster Paks, таблетниці) для допомоги в організації та запам'ятовуванні прийому.

Освіта:

- надавати чітку, письмову й персоналізовану інформацію про лікарські засоби та навчати щодо вимог до дозування;
- розробляти або надавати інформацію про побічні ефекти протисудомних засобів (наприклад, ресурс Patient UK — Epilepsy);
- надавати інформацію про період напіввиведення ліків, щоб підкреслити важливість регулярних інтервалів прийому.

Пов'язані з медичними працівниками/системою охорони здоров'я

- 1) стосунки:
 - формувати міцні стосунки між лікарем і пацієнтом для забезпечення безперервності медичної допомоги, координації лікування й відповідального ставлення пацієнтів до свого здоров'я;
 - створювати простір без осуду для заохочення чесності та точного повідомлення про випадки недотримання режиму;
 - визначати особисті мотиватори або емоції пацієнта, наприклад страх чи гордість, для підтримки прихильності до лікування;
 - забезпечувати культурно безпечну й компетентну медичну допомогу;
 - забезпечувати послуги підтримки переходу від дитячої до дорослої медичної допомоги для молодих людей;
- 2) допоміжний персонал:
 - забезпечувати наявність допоміжного персоналу (медсестри, фахівці зі взаємодії з представниками корінних народів, спеціалісти з ЕЕГ) для надання пацієнтам підтримки з питань, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів;
 - знати про доступні для пацієнтів програми громадського медсестринського догляду;
- 3) інтегровані медичні послуги:
 - впроваджувати плани ведення пацієнтів із хронічними захворюваннями та підтримки психічного здоров'я;
 - використовувати фармацевтичну підтримку та проводити перевірку медикаментів удома в разі виникнення проблем із ліками;
 - контролювати прихильність до терапії шляхом спілкування з фармацевтами та перевірки регулярності поновлення рецептів у системі My Health Record.

Рисунок 3. Фактори, що сприяють та перешкоджають дотриманню режиму прийому ПНП з точки зору австралійських медичних працівників

своє відображення в українських протоколах діагностики і лікування епілепсій.

Для пояснення розвитку фармакорезистентності було запропоновано кілька теорій: механізми, пов'язані з захворюваннями, механізми, пов'язані з ліками, та генетичні механізми. Гіпотеза транспортера стосується фармакокінетичних аспектів, що свідчать про те, що надмірна експресія транспортерів виведення на гематоенцефалічному бар'єрі обмежує проникнення ПНП у мозок. АТФ-залежні транспортери багатьох препаратів, розташовані на апікальній клітинній мембрані ендотеліальних клітин, діють як активний насос виведення, переносять частину препарату назад у кров, тим самим обмежуючи проникнення багатьох ліпофільних препаратів у паренхіму мозку. Знижуючи концентрацію препарату в ендотеліальних клітинах, білки-транспортери багатьох лікарських засобів також сприяють потоку з позаклітинного простору мозку в ендотеліальні клітини. Більше того, ці транспортери надмірно експресуються та можуть сприяти бар'єрній функції. Отже, концентрації ПНП будуть недостатніми для виникнення протиепілептичного потенціалу.

Гіпотеза мішеней: ділянки рецепторів-мішеней також змінені в епілептичному мозку, що може спричинити нечутливість до протинападкових ефектів. Основними мішенями сучасних протинападкових препаратів є потенціалзалежні іонні канали та нейромедіаторні рецептори. Після проникнення в паренхіму ЦНС препарати повинні зв'язуватися з однією або кількома молекулами-мішенями, щоб здійснити бажану дію. Але через молекулярні зміни в мішенях препаратів, чи то внутрішні (поліморфізм), чи то набуті (внаслідок захворювання, нападів, ліків тощо), ПНП не можуть блокувати збуджуючі потоки натрію або кальцію або посилити гальмування, опосередковане ГАМК, у пацієнтів з фармакорезистентністю.

Ще одним аспектом, пов'язаним з патогенезом фармакорезистентності, є склероз гіпокампа, пов'язаний зі скроневою епілепсією. Клінічні дослідження показують, що фармакорезистентність, пов'язана зі скроневою епілепсією, зумовлена порушенням нейротрансмісії, опосередкованої глутаматом та ГАМК. ГАМК зв'язується зі своїми рецепторами ГАМК В та значно контролює збудливість нейронів. Ці сигнальні каскади опосередковують пресинаптичну регуляцію вивільнення нейромедіаторів, а також постсинаптичне гальмування через активацію калієвих каналів. Крім того, підвищений рівень глутамату під час нападів може спричинити загибель клітин, синаптичну реорганізацію та подальше посилення судомної активності. Таким чином, зміни в експресії MPR1, MPR2 та інших генів, пов'язані з утворенням різних субодниць каналів або рецепторів, можуть призвести до фармакорезистентності [19–21].

Для визначення фармакорезистентності епілепсії у пацієнта лікар має розуміти можливі варіанти клінічного перебігу захворювання при початку лікування епілепсії. Найбільш докладну відповідь на це питання дає лонгitudне дослідження M.J. Brodie et al. [22]. Результати лікування ПНП 1098 пацієнтів (1982–2005 рр., термін спостереження — не менше ніж 2 роки). Варіант А. Від-

сутність нападів негайно або протягом 6 місяців після початку лікування та продовження протягом усього подальшого спостереження (n = 408: 37,2 %). Варіант В. Відтермінована відповідь більше ніж на 6 місяців після початку лікування — без нападів протягом усього подальшого спостереження (n = 246: 22,4 %). Варіант С. Тривале коливання — періоди свободи від нападів принаймні рік з наступними рецидивами (n = 172: 15,7 %). Варіант D. Відсутність контролю нападів протягом 12 місяців (n = 272: 24,8 %). Таким чином, оптимальне оцінювання ефективності лікування можливе тільки через 6 місяців після призначення схеми ПНП, а мінімально можливий строк оцінювання ефективності (але не переносимості) становить 3 місяці після призначення остаточної схеми ПНП.

Коли ми бачимо пацієнта з доведеною фармакорезистентністю, ми все одно продовжуємо пошуки можливих причин некурабельності, приділяючи особливу увагу коморбідності епілептичних і неепілептичних пароксизмальних подій.

Але надалі клініцист, який займається менеджментом пацієнтів з епілепсією, має розуміти, що будь-який пацієнт з фармакорезистентною епілепсією може розглядатися як потенційний кандидат на хірургічне лікування. Причому первинну оцінку і адекватне обстеження має робити саме невролог чи психіатр, який займається курацією такого пацієнта. Що потрібно для направлення пацієнта з фармакорезистентною епілепсією на хірургічне лікування? Чітке розуміння того, що фармакорезистентна епілепсія є показанням для нейрохірургічного втручання; що метою хірургічного лікування цих хворих є подолання фармакорезистентності, а не повне одужання одразу після виписки з нейрохірургічного стаціонару; розуміння визначення фармакорезистентності при направленні на хірургічне лікування; розуміння семіології нападів (особливо скроневих нападів). Адекватне рутинне ЕЕГ-обстеження; більш широке використання відео-ЕЕГ-моніторингу; Проведення МРТ-дослідження на високопольних томографах (1,5 Тл і більше) з використанням адекватних програм дослідження; розуміння, до якого саме нейрохірургічного центру треба направити пацієнта.

Поєднання всіх цих умов може бути здійснено у всіх закладах спеціалізованої медичної допомоги із залученням приватних медичних центрів, але, на жаль, у рутинній практиці спостерігається не часто. Слід відзначити, що направлятися до нейрохірургічного центру має вже обстежений пацієнт, що потребує тільки інвазивних методів обстеження чи вже має всі обстеження з нейрохірургічної підготовки. Особливе місце серед фармакорезистентних епілепсій займає скронева епілепсія: з одного боку, серед фокальних епілепсій вона займає провідне місце у дорослих пацієнтів, має специфічний, досить добре вивчений механізм фармакорезистентності, що описано вище, а з іншого — ці пацієнти зазвичай є беззаперечними кандидатами для хірургічного лікування. Тому клініцист має добре розуміти клінічну картину скроневої епілепсії. Напади при скроневої епілепсії включають фокальні напади без порушення свідомості, як-от аура, і фокальні напади з порушенням свідомості.

Аури є різновидом фокальних нападів. Раніше їх називали простими парціальними нападами, зараз — фокальними нападами без порушення свідомості. Вони часто є початковими симптомами нападу. Найпоширенішою аурою є відчуття дежавю або розлад шлунка. Також пацієнти часто відмічають емоційні почуття страху, паніки, тривоги, відчуття підйому теплої хвилі від шлунка до грудей або горла; «метелики» в животі з нудотою є іншими поширеними аурами (тобто фокальними нападами без втрати свідомості), деякі пацієнти можуть відчути незвичний запах або смак. Цей симптом може підвищити ймовірність ураження або пухлини в гіпокамповій зоні скроневої частки. Іноді ауру дуже важко описати. На цьому напад може припинитися або трансформуватися у фокальні напади з порушенням свідомості, які раніше називали комплексними (складними) парціальними. Під час цього типу нападу людина може мати фіксований «скляний» погляд, не усвідомлювати або бути збентеженою щодо того, що відбувається навколо неї, мацати пальцями або ковтати, цмокати губами. Напади тривають від 30 секунд до кількох хвилин. Може спостерігатися незвичайна поза (рух або положення руки). Це може допомогти визначити, у якій структурі мозку спостерігається напад. Деякі люди також говорять тарбарщиною або втрачають здатність говорити адекватно ситуації. Проблеми з мовленням частіше виникають, якщо напади походять від домінантної скроневої частки. Фокальний напад може переходити в білатеральний тоніко-клонічний напад. Напади при неокортикальній або латеральній скроневої епілепсії часто починаються зі слухової аури, наприклад дзижчання або певного звуку [23]. Наявність такої клінічної симптоматики має спонукати клініциста до повторного інструментального дослідження для з'ясування етіології епілепсії і підтвердження скроневого походження нападів.

Лікар, що направляє пацієнта на хірургічне лікування, має розуміти, що пацієнт потім повернеться до нього і буде потребувати зміни тактики менеджменту. Наводимо деякі власні міркування та рекомендації щодо пацієнтів після хірургічного лікування [23]. Казати про досяжність ремісії внаслідок хірургічного лікування можна тільки через рік після оперативного втручання (ІЛАЕ — не менше року). Оцінити успішність хірургічного лікування можна раніше. Протягом цього року зміна схеми ПНП недоцільна при контролі нападів, за винятком таких клінічних ситуацій: прийом більше ніж 3 ПНП, наявність побічних дій ПНП, які погіршують якість життя пацієнта. При появі епілептичних нападів одразу після оперативного втручання не слід змінювати схему ПНП. Якщо пацієнт має напади, навіть якщо вони стали значно рідшими, чи тільки аури — доцільно переглянути схему лікування для досягнення повного контролю нападів. Через рік повного контролю нападів тактика має бути така ж сама, як у пацієнтів зі стійкою ремісією, але у випадках політерапії можливо переглянути питання щодо зниження дозування одного з ПНП з можливою його відміною раніше ніж у хворого, який не був оперований.

Якщо пацієнт не має показань для хірургічного лікування, треба продовжувати підбір схем прийому ПНП. Навіть у публікаціях 2000 року відмічено, що після не-

вдачі двох адекватних схем можливим є досягнення контролю нападів в 4 % випадків [1], у пізніших дослідженнях наводять 6–7 % досягнення контролю нападів у таких клінічних ситуаціях [25]. Безумовно, для лікування таких пацієнтів застосовується політерапія ПНП. Слід відзначити, що чітких рекомендацій з політерапії ПНП не існує, однак наводимо деякі аспекти політерапії ПНП. При неефективності терапії двома ПНП продовжують підбір схеми спочатку з 2, а потім із 3 ПНП, які ефективні для лікування того чи іншого типу нападів. Комбінації більше ніж 3 ПНП вважаються неефективними через неможливість оцінити їх взаємодію з неминучою сумациєю побічних ефектів. Комбінації ПНП з різними механізмами дії мають більшу ефективність, яка вимірюється тривалістю лікування, і менші ризики госпіталізації та відвідування відділення невідкладної допомоги, однак потрібні подальші дослідження, щоб повніше зрозуміти роль механізмів дії в досягненні оптимальних результатів. Якщо призначені препарати не призводять до контролю нападів, лікар має подумати, чому це не вдалося, а потім обрати препарати, які, на його думку, можуть бути ефективними. Вони можуть мати спільні механізми дії і навіть мати однаковий механізм дії. Додаючи нові препарати, потрібно зважати на механізм дії, але пам'ятати, що препарати з однаковим механізмом дії можуть бути синергічними. Необхідно враховувати фармакокінетичні і фармакодинамічні взаємодії ПНП між собою і з іншими лікарськими засобами, з ними можна ознайомитися за посиланнями: https://www.drugs.com/drug_interactions.html, <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>, <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>.

Якщо ми не можемо досягти контролю нападів, ми маємо визначити завдання нашої терапії — максимально можливе зменшення кількості та інтенсивності нападів, зменшення тяжкості нападів, якщо це можливо, тобто досягти позитивної трансформації нападів [26, 27], поліпшення якості життя: зменшення ризику травм, зниження показників інвалідизації та соціальної адаптації хворого, а також мінімізації побічних ефектів шляхом підбору альтернативних методів терапії з найменшою токсичністю [13]. Саме тому все більше епілептологів схиляються до перегляду дефініції фармакорезистентності, найбільш докладним є консенсус італійських епілептологів. Це консенсусне дослідження мало на меті вивчити ключові аспекти фармакорезистентності, зокрема її визначення, предиктори та терапевтичні стратегії. У цьому дослідженні італійських експертів з епілепсії запитали про їхню думку щодо того, як визначити та лікувати медикаментозно-резистентну епілепсію. Експерти погодились, що успіх лікування повинен вимірюватися не лише контролем нападів, а й поліпшенням якості життя. Вони також рекомендували більш персоналізований догляд з огляду на унікальний стан кожного пацієнта. Виникла тверда згода щодо важливості якості життя, наявності психічних супутніх захворювань та багатовимірної допомоги у визначенні терапевтичного успіху. Результати цього дослідження підкреслили необхідність орієнтованого на пацієнта підходу до фармакорезистентності та те-

рапевтичного успіху. Посилення співпраці між лікарями різних спеціальностей має вирішальне значення для вдосконалення клінічної практики та задоволення потреб пацієнтів з епілепсією. Експерти оскаржують поточне визначення фармакорезистентної епілепсії. Якість життя та супутні психіатричні захворювання мають вирішальне значення для визначення успіху лікування. Індивідуалізовані визначення фармакорезистентності епілепсії повинні відображати етіологію, синдром та фармакологічний анамнез, а цілісний, міждисциплінарний підхід є ключем до поліпшення результатів її лікування [28]. Ці пропозиції зараз не є загальновизначеними, але, ймовірно, будуть враховані в майбутньому.

Також слід відзначити, що є частка пацієнтів з епілепсією, яка резистентна до будь-якого лікування. Для більш точної характеристики таких пацієнтів було запропоновано новий термін «ультрарефрактерна епілепсія», яка являє собою дуже тяжку, невіддатливу лікуванню форму епілепсії, при якій напади зберігаються, незважаючи на вичерпні лікувальні втручання, включно з фармакологічним лікуванням, хірургічними та нейромодуляційними методами. Вона не має загальноприйнятого визначення. Але зазвичай для клінічної та наукової практики застосовується визначення, надане Рена-Сабалос et al. (2023), згідно з яким ультрарефрактерна епілепсія визначається як неефективність щонайменше шести різних стратегій лікування, включно з терапевтичними методами лікування, хірургією епілепсії та нейромодуляційними підходами, як-от стимуляція блукаючого нерва, глибока стимуляція мозку або реагуючий нейростимулятор (responsive neurostimulator) [29, 30].

Пацієнти з ультрарефрактерною епілепсією мають стійкі, неконтрольовані напади, які суттєво впливають на їх загальне здоров'я, знижують якість життя та створюють суттєве навантаження на системи охорони здоров'я в усьому світі. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні епілепсії, варіанти лікування для цієї групи населення залишаються обмеженими, що підкреслює нагальну потребу в подальших дослідженнях поширеності, етіології та клінічних характеристик ультрарефрактерної епілепсії.

Висновки

1. Існує низка причин некурабельності епілепсії, які можна подолати.
2. Встановлення діагнозу «епілепсія», що враховує впевненість в наявності саме епілептичних нападів в клінічній картині захворювання, встановлення типу нападів, форми, етіології епілепсії є необхідним для успішності лікування епілепсії.
3. В клінічній картині може спостерігатися коморбідність епілептичних і неепілептичних пароксизмальних подій.
4. Тільки призначення рекомендованих для даного типу нападів ПНП в адекватних дозах може привести до успіху в лікуванні епілепсії.
5. Без достатнього комплаєнсу пацієнта успішне лікування епілепсії неможливе.
6. Для оцінки ефективності лікування необхідна фіксація всіх нападів у пацієнта, що зазвичай досить складно в рутинній клінічній практиці.
7. Після впевненості лікаря у фармакорезистентному перебігу епілепсії необхідно продовжувати підбір ПНП,

а також оцінити можливість хірургічного лікування, дієтотерапії (для дорослих — модифікована дієта Аткинса), стимуляційних методів лікування.

8. Визначення ультрарефрактерної епілепсії поки має лише характер пропозиції, але може бути корисним для клінічної практики.

9. Сучасне визначення фармакорезистентності епілепсії базується на наявності або відсутності контролю нападів, але все більше фахівців схилиються до необхідності враховувати наявність та динаміку психіатричної коморбідності, а також вплив лікування на якість життя пацієнтів.

Список літератури

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
2. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Kwan P. Effect of dosage failed of first antiepileptic drug on subsequent outcome. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(Iss 1):194-198.
3. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs. A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279-286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010. 51(Iss 9):1922-1922. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
5. Epilepsy Diagnosis. Epilepsy Diagnosis website. <https://www.epilepsydiagnosis.org/>.
6. LaFrance WC Jr., Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*. 2013;54(11):2005-2018. doi: 10.1111/epi.12356.
7. Wardrope A, Howell SJ, Reuber M. Diagnostic features of functional/dissociative seizures in the first presentation of transient loss of consciousness. *Epilepsy & Behavior*. 2025 Jan;164(6):110263. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110263.
8. Дубенко А.Є., Набока М.В. Психогенні неепілептичні стани (ПНЕС) — мультидисциплінарна проблема. *Укр. мед. часопис*. 2020. № 6 (140) — XI/XII. С. 1-6.
9. Szabó L, Siegler Z, Zubek L, et al. A detailed semiologic analysis of childhood psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2012;53(Iss 3):565-570. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03404>.
10. Baronia G, Martinsa WA, Rodriguerc JC, et al. A novel scale for suspicion of psychogenic nonepileptic seizures: development and accuracy. *Seizure*. 2021 Jul;89:65-72.
11. Sobregrau P, Joaquim EB, Joaquim R, et al. Design and validation of a diagnostic suspicion checklist to differentiate epileptic from psychogenic nonepileptic seizures (PHEC-DSC). *Journal of Psychosomatic Research*. 2024;180:111656. doi: 10.1016/j.jpsychores.2024.
12. National Institute for Health and Care Excellence. *Epilepsies in children, young people and adults* [Internet]. London: NICE; 2022 [updated 2025 Jan 31]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>.
13. Мар'єнко Л.Б. Можливості подолання фармакорезистентності при епілепсії завдяки лакосаміду. *Укр. мед. часопис*. 2023. № 4 (156) — VII/VIII. С. 41-46. doi: 10.32471/umj.1680-3051.156.245258.
14. Sazgar M, Bourgeois BFD. Aggravation of Epilepsy by Antiepileptic Drugs. *Pediatric Neurology*. 2005 Oct;33(Iss 4):227-234.

15. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(4):351-63. doi: 10.2165/00003088-200645040-00002. PMID: 16584283.
16. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018 Jan;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492. Epub 2017 Sep 14. Erratum in: *Pharmacopsychiatry.* 2018 Jan;51(1-02):e1. doi: 10.1055/s-0037-1600991. PMID: 28910830.
17. Conquest A, Sharma S, Lawn N, et al. Facilitators and barriers of antiseizure medication adherence from Australian healthcare providers' perspectives: A qualitative study. *Epilepsia Open.* 2025;10:1475-1488. <https://doi.org/10.1002/epi4.70110>.
18. Peh KQE, Kwan YH, Goh H, et al. An adaptable framework for factors contributing to medication adherence: results from a systematic review of 102 conceptual frameworks. *J Gen Intern Med.* 2021;36(9):2784-2795.
19. Sharma AK, Rani E, Waheed A, Rajput SK. Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions. *J Epilepsy Res.* 2015 Jun 30;5(1):1-8. doi: 10.14581/jer.15001. PMID: 26157666; PMCID: PMC4494988.
20. Kwan P, Schachter S, Brodie M. Drug resistant epilepsy. *N Engl J Med.* 2011;365:919-26. doi: 10.1056/NEJMr1004418.
21. Straessle A, Loup F, Ohning GV, Arabadzisz D, Fritschy JM. Rapid and long term alterations of hippocampal GABAB receptors in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci.* 2003;18:2213-26. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02964.x.
22. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012 May 15;78(20):1548-54. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19. Epub 2012 May 9. PMID: 22573629; PMCID: PMC3348850.
23. Дубенко А.Є., Набока М.В. Менеджмент симптоматичної епілепсії після оперативного втручання у зв'язку з фармакорезистентністю. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2021. Т. 17. № 3 (93). С. 24-30.
24. Epilepsy Foundation. Temporal lobe epilepsy (TLE) [Internet]. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/temporal-lobe-epilepsy>.
25. Sultana B, Panzini M-A, Carpentier AV, et al. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy. A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2021;96(17):805-817.
26. Dubenko A, Dubenko E, Kovalenko D, Vasilyeva O. Clinical classification of transformation of focal epileptic seizure in adult patients in paradigm of new classification of seizure types proposed ILAE. Abstracts of 13th World Congress on Controversies in Neurology (CONy). 2019:45.
27. Дубенко А.Є., Дубенко Е.Г., Коваленко Д.П., Васильєва О.А. Можливі варіанти трансформації епілептичних нападів у дорослих, їх роль в оцінюванні клінічного перебігу епілепсії. *Український вісник психоневрології.* 2013. Т. 21, вип. 4(77). С. 32-37.
28. Vigeveno F, Bagnasco I, Di Gennaro G, Mecarelli O, Lattanzi S. Redefining drug-resistant epilepsy: Insights from an Italian Delphi consensus study. *Epilepsia Open.* 2025 Oct;10(5):1311-1322. doi: 10.1002/epi4.70085.
29. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(Iss 6):1398-1442.
30. Vinklársek J, Búřilová P, Raouf Zadeh M, et al. Ultra-refractory epilepsy: The newly described entity. *Epilepsia Open.* 2026;11:220-229. <https://doi.org/10.1002/epi4.70196>.

Отримано/Received 05.07.2026

Рецензовано/Revised 12.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 18.08.2026

UA-LEVI-PUB-102026-552 від 09.10.2026

Information about authors

Andriy Dubenko, P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMSU; "Communal non-profit enterprise of Kharkiv regional Council "Regional Clinical Psychiatric Hospital 3"; MC NEURON, Kharkiv, Ukraine; e-mail: adneuro1801@gmail.com

Ievgen Kaduk, PhD, Assistant at the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Attending Physician (Neurologist) of Neurology Department of the Kharkiv Military Medical Clinical Center (Clinical Hospital) of the State Border Guard Service of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: eudc4u@gmail.com

Heorhii Seliukov, PhD, Associate Professor of Department of Psychiatry and Narcology of the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: doctor4147@gmail.com; selyukov@i.kiev.ua

Lidia Marienko, Danylo Halysky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Tetyana Litovchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: t.litovchenko@yahoo.com

A.Ye. Dubenko¹⁻³, Ie.H. Kaduk^{4,5}, H.I. Seliukov⁶, L.B. Marienko⁷, T.A. Litovchenko⁸

¹P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

²Communal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Psychiatric Hospital 3", Kharkiv, Ukraine

³MC Neuron, Kharkiv, Ukraine

⁴Kharkiv Military Medical Clinical Center of the State Border Guard Service of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

⁵V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

⁶Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁷King Danylo Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

⁸Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Incurable and drug-resistant epilepsy

Abstract. There can be many reasons for the incurability of epilepsy. It is necessary to remember that the clinical picture may show comorbidity of epileptic and non-epileptic paroxysmal events. Only administration of adequate anti-seizure medications in adequate dosages can lead to success in the treatment of epilepsy. Without sufficient patient compliance, successful therapy of epilepsy is not possible. To assess the effectiveness of treatment, it is necessary to record all seizures in a patient, which is usually quite difficult in routine clinical practice.

After understanding that the patient's epilepsy has a drug-resistant course, a doctor should continue the selection of anti-seizure medications and also think about surgical treatment. The modern definition of drug-resistant epilepsy is based on the presence or absence of seizure control, but increasing number of specialists incline to the need to take into account the presence and dynamics of psychiatric comorbidity, as well as the impact of treatment on the quality of life of patients.

Keywords: epilepsy; treatment; drug resistance; quality of life

УДК 616.155.392-036.11-053.2-085.277.06:616.61-002.1-078(045) DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.6.2026.2051>

Одинець П.І., Макєєва Н.І.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Гостре пошкодження нирок у дітей з гострою лімфобластною лейкемією: можливості ранньої верифікації та ризик хронізації

Резюме. Актуальність. Гостре пошкодження нирок (ГПН) є одним з найнебезпечніших ускладнень поліхіміотерапії (ПХТ) у дітей з гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ). Обмежена чутливість традиційних методів діагностики зумовлює необхідність пошуку ранніх біомаркерів тубулярного ушкодження для своєчасного виявлення нефротоксичності й оптимізації моніторингу функції нирок. **Мета дослідження:** оцінити стан ниркової функції та верифікувати ознаки субклінічного ГПН у дітей з ГЛЛ на етапі завершення I фази I протоколу ПХТ і в періоді ремісії шляхом порівняльного аналізу рівнів біомаркерів (КІМ-1, β_2 -мікроглобуліну (β_2 -МГ) у сечі), сироваткового креатиніну та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). **Матеріали та методи.** Проведено проспективне когортне дослідження за участю 32 дітей з уперше діагностованою ГЛЛ, які отримували лікування за протоколом ALL IC BFM 2009, і 20 практично здорових дітей контрольної групи. На етапі інтенсивної ПХТ і в періоді ремісії оцінювали рівні сечових біомаркерів КІМ-1 і β_2 -МГ, концентрацію сироваткового креатиніну і рШКФ за формулами Шварца (1976, 2009). Статистичну обробку даних виконували із застосуванням програми Statistica (Tusla: StatSoft Inc, USA, version 8.0). **Результати.** Рівень сироваткового креатиніну ($p = 0,377$) і рШКФ за формулою Bedside Schwartz (2009) ($p = 0,216$) статистично значуще не змінювалися між етапами інтенсивної поліхіміотерапії та ремісії. Концентрація КІМ-1 у сечі дітей з ГЛЛ зростає з $0,1 [0,0; 0,16]$ нг/мл під час ПХТ до $0,17 [0,0; 0,3]$ нг/мл у періоді ремісії ($p = 0,001$), а рівень β_2 -МГ — з $0,03 [0,0; 0,1]$ до $0,2 [0,06; 0,31]$ мг/л ($p < 0,001$). У контрольній групі патологічний рівень КІМ-1 не був виявлений в жодній дитини (0/20), а підвищення β_2 -мікроглобуліну зареєстровано лише в 1 випадку (5 %). Підвищена екскреція КІМ-1 у дітей з ГЛЛ виявлена в 59,4 % (19/32) пацієнтів на етапі інтенсивної ПХТ і в 65,6 % (21/32) — у періоді ремісії, що статистично значуще перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,001$). Патологічний рівень β_2 -МГ визначено в 40,6 % (13/32) дітей під час лікування та у 81,3 % (26/32) — у ремісії, також з вірогідною різницею з контролем ($p = 0,008$ і $p < 0,001$ відповідно). Персистуюче підвищення КІМ-1 на обох етапах спостереження виявлено в 53,1 % дітей. У 43,8 % пацієнтів екскреція β_2 -МГ була вперше виявлена в періоді ремісії. **Висновки.** Традиційні показники оцінки функції нирок (сироватковий креатинін і рШКФ) не дозволяють своєчасно виявляти субклінічне ГПН у дітей з ГЛЛ. Визначення сечових біомаркерів КІМ-1 і β_2 -МГ є більш чутливим методом ранньої діагностики тубулярного ушкодження, яке може зберігатись і прогресувати навіть у періоді ремісії. Отримані результати обґрунтовують необхідність тривалого нефромоніторингу дітей з ГЛЛ із включенням маркерів тубулярного ушкодження до алгоритмів спостереження. **Ключові слова:** педіатрія; онкогематологія; гостра лімфобластна лейкемія; гостре пошкодження нирок; біомаркери сечі; тубулярна дисфункція

Вступ

Онкологічні захворювання, зокрема гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) у дітей, залишаються однією з найважчих проблем сучасної педіатрії та медицини невідкладних станів [1]. Незважаючи на те, що впро-

вадження сучасних протоколів поліхіміотерапії (ПХТ) дозволило досягти вражаючих показників довготривалої виживаності [2], зворотним боком інтенсивного лікування є розвиток критичних ускладнень. Такі ускладнення нерідко вимагають невідкладних терапев-

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

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

Для кореспонденції: Одинець Поліна Ігорівна, аспірант кафедри педіатрії № 2, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: polina.odinets@gmail.com

For correspondence: Polina Odynets, PhD student at the Department of Pediatrics № 2, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: polina.odinets@gmail.com

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

тичних втручань і є провідним чинником, що обмежує ефективність лікування, пролонгує госпіталізацію та безпосередньо загрожує життю пацієнта [3]. Серед усього спектра ургентної патології в дитячій онкогематології особливе місце посідає гостре пошкодження нирок (ГПН). Розвиток ГПН у дітей з ГЛЛ має мультифакторну природу; воно може маніфестувати як гострий невідкладний стан унаслідок синдрому лізису пухлини, септичного шоку, системного запалення або прямої високої нефротоксичності цитостатиків (зокрема, високодозового метотрексату) та супутньої масивної антибактеріальної і протигрибкової терапії [4]. У практиці інтенсивної терапії класичні критерії ГПН, що базуються на рівні сироваткового креатиніну та темпі діурезу (наприклад, шкали pRIFLE (pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease), AKIN (Acute Kidney Injury Network) і KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [5]), часто виявляються нечутливими. Вони реєструють пошкодження лише тоді, коли втрачено вже понад 50 % функціонуючих нефронів, що суттєво затримує початок невідкладних лікувальних заходів [6].

У сучасній ургентній нефрології парадигма діагностики зміщується в бік концепції субклінічного ГПН — стану, при якому швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ще може залишатися збереженою, але вже наявне гостре структурне пошкодження тубулярного епітелію [7]. Проксимальний відділ ниркових каналців через інтенсивний метаболізм і високу потребу в кисні є мішенню для першого масованого токсичного й ішемічного удару під час ПХТ [8]. Гостре каналцеве ушкодження запускає каскади окиснювального стресу й апоптозу, що призводить до непередбачуваних змін фармакокінетики хіміопрепаратів. Це створює умови для кумуляції токсинів, поглиблення системної поліорганної недостатності або передчасного виведення цитостатиків, що знижує антилейкемічний ефект [9].

З огляду на це критично важливим є пошук високочутливих біомаркерів, здатних у режимі реального часу сигналізувати про гостру тубулярну катастрофу. Одним з найбільш специфічних маркерів гострого ураження проксимальних каналців є kidney injury molecule 1 (KIM-1) — трансмембранний глікопротеїн, експресія якого в здорових нирках майже дорівнює нулю, проте стрімко зростає у відповідь на гострий ішемічний або токсичний інсульт [10]. Іншим чутливим індикатором невідкладного стану каналцевої системи є β_2 -мікроглобулін (β_2 -МГ) — низькомолекулярний білок, підвищена екскреція якого із сечею свідчить про гостре порушення процесів реабсорбції [11]. Особливу діагностичну складність становить рутинна оцінка ШКФ у дітей на різних етапах лікування ГЛЛ. Використання класичної формули Шварца (1976) та її модифікованого варіанта (2009) нерідко демонструє суттєві розбіжності в розрахунках у критичних пацієнтів, що ускладнює своєчасну верифікацію початкових стадій ГПН. Більше того, якщо на етапі завершення активних фаз ПХТ ризик гострої токсичності є очевидним, то питання про стан ниркової паренхіми в періоді ремісії залишається

дискутабельним: перенесене гостре ушкодження може трансформуватись у приховане, пролонговане тубуло-інтерстиціальне запалення, що потребує чіткого моніторингу для запобігання хронізації процесу [12, 13].

Мета дослідження: оцінити стан ниркової функції та верифікувати ознаки субклінічного ГПН у дітей з ГЛЛ на етапі завершення I фази I протоколу ПХТ і в періоді ремісії шляхом порівняльного аналізу рівнів біомаркерів (KIM-1, β_2 -МГ у сечі), сироваткового креатиніну і розрахункової ШКФ.

Матеріали та методи

У проспективне когортне дослідження було залучено 32 дитини віком від 1 до 17 років з уперше діагностованим ГЛЛ, серед них 19 хлопчиків (59,4 %) і 13 дівчаток (40,6 %). Пацієнти перебували на лікуванні в дитячому онкогематологічному відділенні КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25» Харківської міської ради.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження слугували: верифікований діагноз ГЛЛ; отримання спеціалізованого протипухлинного лікування за протоколами ALL IC BFM 2009; вік від 1 до 17 років; наявність письмової інформованої згоди від батьків і пацієнтів віком понад 14 років. Критеріями виключення стали: відмова від участі в дослідженні; вторинний характер лейкозу; вроджена патологія сечовидільної системи; хронічні захворювання нирок до маніфестації ГЛЛ; декомпенсовані супутні стани, що здатні провокувати порушення ренальних функцій.

До контрольної групи включено 20 практично здорових дітей аналогічного віку без онкологічних чи ниркових захворювань в анамнезі.

Діагностика та терапевтична тактика. Верифікацію діагнозу та лікувальний процес у пацієнтів з ГЛЛ здійснювали згідно з міжнародним стандартом ALL IC BFM 2009. Ключовою умовою встановлення діагнозу була наявність у мієлограмі понад 25 % бластних клітин. Діагностичний алгоритм охоплював цитоморфологічну оцінку клітин периферичної крові й аспірату кісткового мозку відповідно до класифікації FAB, імунофенотипування, а також застосування цитогенетичних і молекулярно-генетичних методів. Терапевтична стратегія базувалася на стратифікації груп ризику, при цьому початковий протокол I (Protocol I) був обов'язковим для всієї когорти пацієнтів незалежно від клініко-біологічних факторів. Вибір тактики консолідації варіював залежно від групи ризику: протокол M застосовували для пацієнтів групи стандартного ризику, тоді як протокол HR призначали для групи високого ризику. Протокол II (Protocol II) був стандартизованим для всіх хворих. Перехід до підтримуючого етапу лікування відбувався через два тижні після завершення реіндукційної фази.

Динаміку функціонального стану нирок оцінювали у двох ключових точках:

1. Етап інтенсивної поліхіміотерапії (група Ia): період активного лікування (орієнтовно 33-тя доба I фази протоколу).
2. Етап ремісії (група Ib): період клініко-гематологічної ремісії тривалістю від 6 місяців до 5 років.

У кожній часовій точці було проведено комплексне лабораторне обстеження, що включало визначення рівнів β_2 -МГ і КІМ-1 у сечі, сироваткового креатиніну. Для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ, мл/хв/1,73 м²) використовували дві формули:

1. Класична формула Шварца (1976):

$$pШКФ = (k \times Зріст\ (см) \times 88,4) / \text{Креатинін}\ (мкмоль/л),$$

де коефіцієнт k становить: 0,45 — для дітей до 1 року; 0,55 — для дівчаток і дітей віком 1–12 років; 0,70 — для хлопчиків віком від 13 років.

2. Оновлена формула Шварца (2009):

$$pШКФ = (0,413 \times Зріст\ (см) \times 88,4) / \text{Креатинін}\ (мкмоль/л).$$

Лабораторну оцінку показників тубулярного ураження виконували шляхом дослідження зразків ранкової сечі з використанням імуноферментного аналізу (ELISA), дотримуючись протоколів виробників тест-систем. Зокрема, концентрацію КІМ-1 визначали за допомогою тест-набору Human KIM-1 ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., FineTest, Китай; кат. № EH0210), що базується на принципі сендвіч-ІФА, а рівень β_2 -мікроглобуліну оцінювали імуноферментним методом з використанням системи ORG 5BM beta-2-Microglobulin ELISA (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Німеччина; кат. № ORG 5BM).

Методи статистичної обробки даних. Математичну обробку та статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, США). Перевірку варіаційних рядів на нормальність розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро — Вілка. З огляду на обсяг вибірки ($n = 32$) і відсутність ознак нормального розподілу більшості кількісних показників у роботі застосовували методи непараметричної статистики. Кількісні дані подано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху — Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], якісні — як абсолютні значення і відсоткові частки (n , %).

Для динамічного аналізу функціонального стану нирок (етапи ПХТ і ремісії) використовували критерій Вілкоксона (Z) для залежних вибірок. Порівняння кількісних показників основної групи з даними групи контролю ($n = 20$) здійснювали за допомогою критерію Манна — Вітні. Для загальних тестів критичним рівнем вважали $p < 0,05$.

Враховуючи, що в здорових дітей групи контролю біомаркери тубулярного ушкодження практично не реєструвалися (що відповідає концепції фізіологічного нуля), ми трансформували кількісні дані в бінарні ознаки (наявність/відсутність патологічного рівня). Для оцінки частоти виявлення каналцевої дисфункції порівняно з контрольною групою застосовували точний критерій Фішера. Динаміку частоти реєстрації патологічних рівнів маркерів всередині основної когорти між етапами ПХТ і ремісії оцінювали за допомогою критерію Мак-Немара.

Для нівелювання ефекту множинних порівнянь при аналізі бінарних ознак застосовували поправку Бонферроні; з урахуванням серії порівнянь (групи Ia — контроль, Ib — контроль, Ia — Ib) критичний рівень значущості було скориговано до $p < 0,017$. Значення p у діапазоні 0,017–0,050 інтерпретували як статистично не підтверджену стійку математичну тенденцію.

Біоетичні аспекти дослідження. Дослідження проведене відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2024), Конвенції про права людини та біомедицину (Ов'єдо, 1997) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009. Батьки всіх залучених дітей і діти віком понад 14 років підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні й обробку персональних даних. Робота офіційно схвалена Комісією з питань біоетики Харківського національного медичного університету. Під час дослідження повністю забезпечено конфіденційність і деперсоналізацію медичної інформації.

Результати

Аналіз клініко-демографічних характеристик обстеженої групи свідчить про її репрезентативність і відповідність класичним епідеміологічним тенденціям дитячого ГЛЛ (табл. 1). Медіана віку пацієнтів (4,0 року) припадає на типовий популяційний пік захворюваності, а розподіл за статтю є однорідним ($p = 0,304$). Очікувано виявлено статистично значуще домінування В-лінійного імунофенотипу (87,5 проти 12,5 % Т-лінійного; $p = 0,002$), тоді як за морфологією FAB ($p = 0,485$) і стратифікацією за групами ризику ($p = 0,056$) вибірка була статистично рівномірною.

Така клінічна характеристика є типовою для дітей з лімфобластною лейкемією. Це підтверджує однорідність вибірки й дозволяє коректно аналізувати динаміку специфічних біомаркерів ушкодження нирок.

Динамічне оцінювання традиційних показників азотистого обміну та розрахункової ШКФ за формулою Bedside Shwarz (2009) у пацієнтів з ГЛЛ не виявило статистично значущих відмінностей між аналізованими етапами лікування (табл. 2). Рівень сироваткового креатиніну залишався стабільним: 66,0 [59,5; 74,0] мкмоль/л на етапі ПХТ і 69,0 [64,0; 77,0] мкмоль/л у ремісії ($p = 0,377$). Відповідно розрахункова ШКФ за формулою 2009 року також статистично значуще не змінилася, становлячи 60,5 [52,5; 72,5] мл/хв/1,73 м² і 69,5 [58,5; 79,5] мл/хв/1,73 м² відповідно ($p = 0,216$).

Натомість за класичною формулою Шварца (1976) зафіксовано статистично значуще підвищення ШКФ з 85,0 [79,5; 101,0] мл/хв/1,73 м² під час ПХТ до 94,0 [87,0; 115,0] мл/хв/1,73 м² у ремісії ($p < 0,001$).

Для молекулярних біомаркерів сечі виявлено статистично значуще збільшення їхньої екскреції. Концентрація КІМ-1 у сечі підвищилася з 0,1 [0,0; 0,16] нг/мл на етапі ПХТ до 0,17 [0,0; 0,3] нг/мл у фазі ремісії ($Z = 3,198$; $p = 0,001$). Аналогічно рівень β_2 -МГ у сечі також статистично значуще зріс із 0,03 [0,0; 0,1] мг/л під час хіміотерапії до 0,2 [0,06; 0,31] мг/л у ремісії ($Z = 3,46$; $p < 0,001$).

Наступним етапом роботи став аналіз частоти реєстрації каналцевого ушкодження на різних етапах спостереження хворих і порівняння отриманих даних з показниками дітей групи контролю (табл. 3). У групі контролю ($n = 20$) зазначені біомаркери практично не реєструвалися: патологічний рівень КІМ-1 не було виявлено в жодному випадку (0/20), а підвищення β_2 -МГ верифіковано лише в 1 дитини (1/20), що підтверджує існування поняття фізіологічного нуля для здорових осіб. При якісному оцінюванні частоти реєстрації КІМ-1 у дітей з ГЛЛ встановлено статистично значуще збільшення кількості патологічних випадків як у групі Ia (59,4 %; 19 пацієнтів), так і в групі Ib (65,6 %; 21 дитина) порівняно зі здоровим контролем ($p < 0,001$ за точним критерієм Фішера). Водночас поширеність цього маркера всередині когорти хворих між етапами активної хіміотерапії (група Ia) і ремісії (група Ib) статистично значуще не змінилася ($p_{Ia-Ib} = 0,169$ за критерієм Мак-Немара).

У 17 дітей (53,1 %) патологічна екскреція КІМ-1 персистувала на обох етапах моніторингу. Поява маркера в групі Ib при його початковій відсутності під час активного лікування зафіксована в 4 дітей (12,5 %), тоді як нормалізація показника відбулася лише у 2 пацієнтів

(6,3 %). Решта 9 дітей (28,1 %) не мали підвищення рівня біомаркера протягом усього періоду спостереження.

Оцінка частоти виявлення тубулярної дисфункції за рівнем β_2 -МГ продемонструвала виражену статистично значущу асиметричну динаміку. На етапі інтенсивної ПХТ патологічний рівень маркера виявлено в 13 дітей (40,6 %), що статистично значуще перевищувало показник контрольної групи ($p = 0,008$). У періоді ремісії зафіксовано стрімке статистично значуще зростання частоти реєстрації підвищеного β_2 -МГ — до 81,3 % (26 пацієнтів) порівняно як із групою контролю ($p < 0,001$), так і з попереднім етапом терапії ($p_{Ia-Ib} = 0,002$ за критерієм Мак-Немара). Дана динаміка зумовлена тим, що в 14 дітей (43,8 %) ознаки каналцевої патології маніфестували відстрочено — маркер уперше з'явився саме на етапі ремісії (група Ib), тоді як стабільна персистенція ознаки зафіксована у 12 пацієнтів (37,5 %), а її зникнення — лише в 1 дитини (3,1 %).

Обговорення

Аналіз результатів динамічного моніторингу ренальних функцій дозволяє деталізувати ключові патогенетичні ланки формування прихованих варіантів ГПН у педіатричній онкогематології. У сфері невідкладної

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика обстежених дітей з ГЛЛ ($n = 32$)

Ознака	Стат. показник	Діти з ГЛЛ ($n = 32$)	p
Вік, років	Me (Uq; Lq)	4,0 (2,50; 6,50)	—
Стать: — дівчатка — хлопчики	n (%)	13 (40,6) 19 (59,4)	0,304
Імунофенотип ГЛЛ: — В-лінійний — Т-лінійний	n (%)	28 (87,5) 4 (12,5)	0,002
Класифікація FAB: — L1 — L2	n (%)	18 (56,3) 14 (43,7)	0,485
Група ризику: — стандартна — висока	n (%)	22 (68,8) 10 (31,2)	0,056

Примітки: Me (Uq; Lq) — медіана та міжквартильний розмах [25-й перцентиль; 75-й перцентиль].

Таблиця 2. Статистичні характеристики показників функції нирок у дітей, хворих на ГЛЛ, на етапах ПХТ і ремісії, Me [IQR]

Показник	Група Ia	Група Ib	Критерій Вілкоксона (p)
Креатинін, мкмоль/л	66,0 [59,5; 74,0]	69,0 [64,0; 77,0]	$p = 0,377$
ШКФ (Шварц, 1976), мл/хв/1,73 м ²	85,0 [79,5; 101,0]	94,0 [87,0; 115,0]	$p = 0,0008$
ШКФ (Bedside Shwarz, 2009), мл/хв/1,73 м ²	60,5 [52,5; 72,5]	94,0 [87,0; 115,0]	$p = 0,216$
КІМ-1 у сечі, нг/мл	0,1 [0,0; 0,16]	0,17 [0,0; 0,3]	$p = 0,0014$
β_2 -МГ, мг/л	0,03 [0,0; 0,1]	0,2 [0,06; 0,31]	$p = 0,0005$

Таблиця 3. Частота реєстрації підвищених рівнів сечових маркерів в обстежених дітей на етапах терапії

Показники	Етап ПХТ (група Ia) (n = 32)	Етап ремісії (група Ib) (n = 32)	Група контролю (n = 20)
KIM-1, абс. число (%)	19 (59,4)	21 (65,6)	0 (0,0)
Точний критерій Фішера: $p_{Ia-c} < 0,001$; $p_{Ib-c} < 0,001$			
Критерій Мак-Немара: $p_{Ia-Ib} = 0,169$			
β_2 -МГ, абс. число (%)	13 (40,6)	26 (81,3)	1 (5)
Точний критерій Фішера: $p_{Ia-c} < 0,008$; $p_{Ib-c} < 0,001$			
Критерій Мак-Немара: $p_{Ia-Ib} = 0,002$			

Примітки: p_{Ia-c} — рівень статистичної значущості відмінностей між групою Ia та групою контролю; p_{Ib-c} — між групою Ib і групою контролю (оцінено за допомогою точного критерію Фішера); p_{Ia-Ib} — рівень статистичної значущості динамічних змін всередині когорти хворих між етапами Ia і Ib (оцінено за допомогою критерію Мак-Немара).

медицини та інтенсивної терапії детекція ренальної дисфункції зазвичай базується на ургентних критеріях шкал rRIFLE, AKIN або KDIGO, що враховують темп виділення сечі й коливання сироваткового креатиніну [14]. Проте в пацієнтів, які отримують масивне цитостатичне навантаження, класичні маркерні молекули виявляють суттєву інертність. Сироватковий креатинін є відносно пізнім маркером гострого пошкодження нирок, оскільки його концентрація підвищується лише після розвитку функціональних порушень і не відображає ранні субклінічні зміни, що виникають на етапі початкового тубулярного ушкодження [15].

Це чітко підтверджується відсутністю статистично значущих зрушень рутинних показників азотистого обміну та ШКФ за сучасним стандартом Bedside Shwarz (2009) між фазою інтенсивної хіміотерапії та ремісією ($p = 0,216$), що формує хибне уявлення про стабільність органа. Водночас використання класичної формули Шварца 1976 року, яка через історичну доступність досі поширена в практиці ургентної педіатрії, зафіксувало хибне «покращення» фільтрації в ремісії з 85,0 до 94,0 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,001$). З патофізіологічних позицій цей ефект зумовлений методологічними обмеженнями застарілої математичної моделі, що жорстко залежить від лінійного росту. Протягом тривалого часу, необхідного для досягнення ремісії, діти природно підросли й відновили дефіцит маси тіла після пухлинної інтоксикації. Саме цей соматичний зсув штучно завищує показники формули 1976 року, що в умовах реанімаційного моніторингу створює небезпеку пропуску реальної дисфункції нирок [16, 17].

На противагу традиційним тестам високоспецифічні сечові біомаркери — KIM-1 і β_2 -МГ — виявили високу чутливість до цитостатичної агресії вже на ранніх госпітальних етапах. Наявність чіткого референтного фізіологічного нуля в групі соматично здорового контролю (у якій патологічний рівень KIM-1 становив 0,0 %, а β_2 -МГ — лише 5 %) доводить, що поява цих сполук у сечі хворих на ГЛЛ є прямим сигналом ренального пошкодження.

Зсув концентрації KIM-1 (з 0,1 до 0,17 нг/мл; $p = 0,001$) і β_2 -МГ (з 0,03 до 0,2 мг/л; $p < 0,001$) вочевидь є наслідком безпосереднього пошкодження епітелію проксимальних каналців комбінацією глюкокортикоїдів, вінкристину, антрациклінів та аспарагінази. Ця терапія провокує у високометаболічних тубулоцитах оксидативний стрес, пошкодження мітохондрій і каспазозалежний апоптоз [18]. Підвищена екскреція KIM-1 із сечею пов'язана з індукованою ушкодженням експресією цього білка на апікальній мембрані проксимальних каналців і подальшим відщепленням його позаклітинного домену металопротеїназами (shedding), що забезпечує появу розчинної форми біомаркера в сечі [19].

Паралельне збільшення екскреції β_2 -МГ відображає порушення функції проксимального каналцевого транспорту, зокрема зниження ефективності мегалінкубілін-залежного ендоцитозу низькомолекулярних білків, унаслідок чого вони втрачаються із сечею [20].

Ці результати узгоджуються з даними світової літератури. Зокрема, H.R. Nasan et al. (2024) підтвердили, що сечовий KIM-1 виступає ефективним предиктором ініціації ГПН у дітей, реагуючи на локальний тубулярний стрес задовго до коливань креатиніну сироватки [21]. W. Hsiao et al. також акцентують увагу на вираженій кумулятивній нефротоксичності індукційних протоколів, що призводить до гострого пригнічення реабсорбційної здатності каналців при гемобластозах [22]. Проте наші дані доводять, що тубулярна патологія не обмежується транзиторними епізодами гострої хіміотоксичності, а набуває пролонгованого перебігу через виснаження регенераторних можливостей епітелію.

Найбільш значущим феноменом став прихований прогресуючий характер пошкодження: максимальні рівні екскреції та частоти реєстрації маркерів зафіксовані саме у фазі стійкої клініко-гематологічної ремісії. Бінарний аналіз виявив асиметричний тренд для β_2 -МГ: частота патологічних випадків стрімко зросла з 40,6 % під час ПХТ до 81,3 % у ремісії ($p = 0,002$ за критерієм Мак-Немара), причому в 43,8 % дітей каналцева дисфункція вперше маніфестувала відстрочено. Патологічний рівень

KIM-1 у ремісії реєструвався в 65,6 % пацієнтів, демонструючи стабільну персистенцію в 53,1 % з них.

Для медицини невідкладних станів цей відстрочений ефект є критично важливим, оскільки ілюструє феномен нефротоксичного сліду (nephrotoxic footprint). Подібну закономірність описують E. Latoch et al. (2021), які зафіксували тривалу персистенцію високих концентрацій KIM-1 і β_2 -МГ у дітей, які одужали від лейкозів, розцінюючи це як ознаку хронізації ренального ушкодження [23].

Згідно з міжнародними настановами KDIGO, стійке виявлення маркерів паренхіматозного ураження понад три місяці дозволяє верифікувати хронічну хворобу нирок (ХХН) [24]. Оскільки інтервал спостереження у нашій когорті перевищував цей термін, прогресуюче ізольоване зростання KIM-1 і β_2 -МГ дає підстави констатувати розвиток субклінічної ХХН тубулоінтерстиціального генезу. Гостре пошкодження каналців під час ПХТ запускає патологічний перехід ГПН у ХХН (AKI-to-CKD transition) через механізми хронічної локальної ішемії, редукції капілярів і старіння (senescence) тубулоцитів [25]. Клітини набувають секреторного фенотипу, продукуючи прозапальні цитокіни, що призводить до інтерстиціального фіброзу на тлі повного онкологічного благополуччя.

Отже, за умови уявного клінічного благополуччя і нормальних рівнів креатиніну тубулярний апарат дітей з ГЛЛ зазнає прогресуючого субклінічного ГПН з подальшою хронізацією процесу. Це обґрунтовує необхідність відмови від ізольованого контролю креатиніну на користь раннього впровадження KIM-1 і β_2 -МГ з метою своєчасного проведення індивідуальної нефропротекції.

Висновки

Традиційне оцінювання ренальних функцій за рівнем сироваткового креатиніну (66,0 мкмоль/л на етапі ПХТ проти 69,0 мкмоль/л у ремісії; $p = 0,377$) і розрахунковою ШКФ за формулою Bedside Schwarz 2009 року ($p = 0,216$) продемонструвало повну нечутливість до субклінічних варіантів ГПН у дітей з ГЛЛ. При цьому класична формула Шварца (1976) через жорстку залежність від лінійного росту дитини демонструє помилкове підвищення ШКФ у динаміці спостереження (з 85,0 до 94,0 мл/хв/1,73 м²; $p < 0,001$), що в практиці інтенсивної терапії створює небезпеку пропуску реального тубулоінтерстиціального стресу.

На противагу функціональним кліренсовим тестам молекулярні біомаркери сечі мають чітко окреслений фізіологічний нуль (у групі здорового контролю патологічний рівень KIM-1 відсутній у 100 % випадків, а підвищення β_2 -МГ верифіковано лише в 5 % дітей) і високу чутливість до цитостатичного пошкодження. Уже на етапі активної хіміотерапії частота виявлення патологічної екскреції KIM-1 досягає 59,4 % (19 пацієнтів), а β_2 -МГ — 40,6 % (13 дітей), що статистично значуще перевищує показники контролю ($p < 0,001$ і $p = 0,008$ відповідно) та підтверджує факт ініціації гострого канальцевого ушкодження цитостатиками.

Субклінічне ГПН, ініційоване хіміотерапією, не є транзиторним станом і демонструє відстрочене про-

гресування. У фазі ремісії зафіксовано максимальне зростання концентрацій KIM-1 (до 0,17 [0,0; 0,3] нг/мл; $p = 0,001$) і β_2 -МГ (до 0,2 [0,06; 0,31] мг/л; $p < 0,001$). Частота реєстрації підвищеного β_2 -МГ стрімко збільшується до 81,3 % (26 пацієнтів) за рахунок відстроченої маніфестації в 43,8 % дітей, у яких маркер з'явився вперше саме в ремісії.

Персистенція патологічних рівнів KIM-1 на обох етапах моніторингу в 53,1 % пацієнтів свідчить про стійке виснаження регенераторного потенціалу тубулоцитів і запуск процесів хронізації ниркового ушкодження. Це обґрунтовує необхідність тривалого нефромоніторингу дітей з ГЛЛ у періоді ремісії з обов'язковим включенням високочутливих маркерів сечі до алгоритмів диспансерного спостереження для своєчасного запобігання розвитку ХХН.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній. Усі автори дали згоду на публікацію статті, обробку та публікацію їхніх персональних даних.

Інформація про фінансування. Робота виконана в межах дисертаційного дослідження «Оптимізація діагностики та прогнозування формування ураження нирок у дітей з гострою лімфобластною лейкемією», тема якого затверджена вченою радою Харківського національного медичного університету (роки виконання 2023–2027).

Внесок авторів. Одинець П.І. — концепція дослідження, збір та аналіз даних, статистична обробка, літературний огляд; Макєєва Н.І. — корекція структури статті, критичне редагування рукопису та внесок у фінальну версію статті.

Використання штучного інтелекту. Під час підготовки цієї роботи автори використовували генеративний штучний інтелект Gemini Pro для поліпшення якості англійської мови та читабельності тексту резюме. Після використання цього сервісу автори перевірили й відредагували матеріал і несуть повну відповідальність за зміст публікації.

Список літератури

1. Inaba H, Pui CH. *Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Med.* 2021;10(9):1926. doi: 10.3390/jcm10091926.
2. Bartram J, Veys P, Vora A. *Improvements in outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in the UK — a success story of modern medicine through successive UKALL trials and international collaboration. Br J Haematol.* 2020;191(4):562–567. doi: 10.1111/bjh.17162.
3. Kato M, Manabe A. *Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Int.* 2018;60(1):4–12. doi: 10.1111/ped.13457.
4. Raina R, Mawby I, Chakraborty R, et al. *Acute kidney injury in COVID-19 pediatric patients in North America: Analysis of the virtual pediatric systems data. PLoS One.* 2022;17(4):e0266737. doi: 10.1371/journal.pone.0266737.
5. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, et al. *AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Apr 7;10(4):554–561. doi: 10.2215/CJN.01900214.

6. Chirico V, Lacquaniti A, Tripodi F, et al. Acute Kidney Injury in Neonatal Intensive Care Unit: Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors. *J Clin Med*. 2024 Jun 13;13(12):3446. doi: 10.3390/jcm13123446.
7. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jul 15;7(1):52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z.
8. He J, Chen Y, Li Y, Feng Y. Molecular mechanisms and therapeutic interventions in acute kidney injury: a literature review. *BMC Nephrol*. 2025 Mar 22;26(1):144. doi: 10.1186/s12882-025-04077-4.
9. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ*. 2016 Dec;40(4):480-490. doi: 10.1152/advan.00121.2016.
10. Su Y, Yang X, Cheng WW, et al. Kidney injury molecule 1 in the early detection of acute kidney injury — a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2025;12:1574945. doi: 10.3389/fmed.2025.1574945.
11. Obert LA, Elmore SA, Ennulat D, Frazier KS. A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies. *Toxicol Pathol*. 2021 Jul;49(5):996-1023. doi: 10.1177/0192623320985045.
12. Zachwieja K, Korohoda P, Kwinta-Rybicka J, et al. Modification of the Schwartz equations for children increases their accuracy at eGFR > 60 mL/min/1.73 m². *Ren Fail*. 2016 Jun;38(5):787-798. doi: 10.3109/0886022X.2016.1163152.
13. Kooijmans EC, Bökenkamp A, Tjahjedi NS, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 11;3(3):CD008944. doi: 10.1002/14651858.CD008944.pub3.
14. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jul 15;7(1):52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z.
15. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2019209. doi: 10.1001/jama-networkopen.2020.19209.
16. Jančić SG, Močnik M, Marčun Varda N. Glomerular Filtration Rate Assessment in Children. *Children (Basel)*. 2022 Dec 19;9(12):1995. doi: 10.3390/children9121995.
17. Pottel H, Schwartz GJ. Measuring and estimating the GFR in children: state of the art in 2025. *Pediatr Nephrol*. 2025 Nov;40(11):3347-3357. doi: 10.1007/s00467-025-06724-2.
18. Lyrio RMDC, Rocha BRA, Corrêa ALRM, et al. Chemotherapy-induced acute kidney injury: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Front Nephrol*. 2024 Aug 9;4:1436896. doi: 10.3389/fneph.2024.1436896.
19. Song J, Yu J, Prayogo GW, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res*. 2019 Mar 15;11(3):1219-1229.
20. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. *Kidney Int*. 2016 Jan;89(1):58-67. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.007.
21. Hasan H, Al-Fatlawi A, Al-Obaidy Q. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), and CRP: a potential biomarker for early prediction of Acute Kidney Injury (AKI) in pediatric male patients. *Fam Med Prim Care Rev*. 2024;26(4):464-470. doi: 10.5114/fmpcr.2024.144914.
22. Hsiao W, Li Y, Getz K, et al. Acute and chronic kidney injury during therapy for pediatric acute leukemia: A report from the Leukemia Electronic Abstraction of Records Network (LEARN). *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Dec;70(12):e30696. doi: 10.1002/pbc.30696.
23. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;7(10):1713-1721. doi: 10.2215/CJN.02780312.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4 Suppl):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
25. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug;26(8):1765-1776. doi: 10.1681/ASN.2015010006.

Отримано/Received 21.06.2026

Рецензовано/Revised 03.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 10.08.2026

Information about authors

Polina Odynets, PhD student at the Department of Pediatrics № 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: polina.odynets@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-6192-9687>
 Nataliia Makieieva, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: makeevanataly313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3462-7808>

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 was conducted as part of the dissertation research entitled "Optimization of the diagnosis and prediction of kidney injury development in children with acute lymphoblastic leukemia," the topic of which was approved by the Academic Council of Kharkiv National Medical University (years of implementation 2023–2027).

Authors' contribution. P.I. Odynets — research concept, data collection and analysis, statistical processing, literature review; N.I. Makieieva — correction of the article structure, critical editing of the manuscript and contribution to the final version of the article.

P.I. Odynets, N.I. Makieieva

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Acute kidney injury in children with acute lymphoblastic leukemia: opportunities for early verification and risk of chronicization

Abstract. Background. Acute kidney injury (AKI) is one of the most severe complications of polychemotherapy (PCT) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The limited sensi-

tivity of conventional diagnostic methods necessitates the search for early biomarkers of tubular injury to enable timely detection of nephrotoxicity and improve renal function monitoring. The purpose

was to assess renal function and verify signs of subclinical AKI in children with ALL at the end of phase I of protocol I of PCT and during remission through comparative analysis of biomarker levels (urinary KIM-1, β_2 -microglobulin (β_2 -MG)), serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate (eGFR). **Materials and methods.** A prospective cohort study was conducted involving 32 children with newly diagnosed ALL who received treatment according to the ALL IC-BFM 2009 protocol and 20 practically healthy children in the control group. Urinary KIM-1 and β_2 -MG, serum creatinine concentration, and eGFR calculated using the Schwartz equations (1976 and 2009) were assessed during the intensive PCT phase and remission period. Statistical analysis was performed using Statistica software (StatSoft Inc., Tulsa, USA, version 8.0). **Results.** Serum creatinine levels ($p = 0.377$) and eGFR calculated using the Bedside Schwartz equation (2009) ($p = 0.216$) did not demonstrate statistically significant changes between the intensive PCT and remission. In children with ALL, urinary KIM-1 concentration increased from 0.1 [0.0; 0.16] ng/mL during PCT to 0.17 [0.0; 0.3] ng/mL during remission ($p = 0.001$), while urinary β_2 -MG increased from 0.03 [0.0; 0.1] to 0.2 [0.06; 0.31] mg/L ($p < 0.001$). In the control group, pathological KIM-1 levels were not detected in any child

(0/20), whereas elevated β_2 -MG was identified in only one case (5 %). Urinary KIM-1 excretion was increased in 59.4 % (19/32) of children with ALL during intensive PCT and in 65.6 % (21/32) during remission, which was significantly higher compared to the control group ($p < 0.001$). Pathological β_2 -MG levels were observed in 40.6 % (13/32) of children during treatment and in 81.3 % (26/32) during remission, also demonstrating a significant difference compared to controls ($p = 0.008$ and $p < 0.001$, respectively). Persistent KIM-1 elevation at both observation points was detected in 53.1 % of children, whereas newly developed β_2 -MG elevation during remission was observed in 43.8 % of patients. **Conclusions.** Conventional indicators of renal function (serum creatinine and eGFR) do not allow timely detection of subclinical AKI in children with ALL. Assessment of urinary biomarkers KIM-1 and β_2 -MG represents a more sensitive approach for early detection of tubular injury, which may persist and progress even during remission. The obtained results support the need for long-term nephrological monitoring of children with ALL, including tubular injury biomarkers in follow-up algorithms.

Keywords: pediatrics; oncohematology; acute lymphoblastic leukemia; acute kidney injury; urinary biomarkers; tubular dysfunction

O.A. Nazarchuk^{1,2}, M.V. Melnychenko¹, B.V. Levchenko¹, D.V. Dmytriiev^{1,2}¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine²Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Vinnytsia, Ukraine

Adaptive support ventilation accelerates respiratory stabilization in thermobaric burn injury: a cohort study

Abstract. Background. Severe thermobaric burns combined with inhalation injury result in complex respiratory dysfunction characterized by unstable oxygenation and a high risk of ventilator-induced lung injury. Adaptive and closed-loop ventilation strategies may improve lung-protective ventilation in this setting. The purpose was to evaluate the impact of adaptive support ventilation (ASV) on respiratory stabilization, oxygenation dynamics, and ventilatory parameters in patients with severe thermobaric burns and inhalation injury. **Materials and methods.** A retrospective cohort study was conducted including 33 adult patients with ≥ 25 % total body surface area burns caused by thermobaric or drone-related trauma. All patients required invasive mechanical ventilation and were divided into two groups: conventional ventilation ($n = 17$) and ASV ($n = 16$). The primary outcome was time to respiratory stabilization, defined as sustained improvement in oxygenation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$) with reduced variability in ventilatory parameters. Secondary outcomes included oxygenation dynamics, driving pressure, duration of mechanical ventilation, and intensive care unit length of stay. **Results.** Baseline characteristics were comparable between groups. ASV was associated with significantly shorter time to respiratory stabilization (48 [36–60] vs. 72 [60–84] hours, $p = 0.03$), corresponding to an approximate 24-hour reduction. Oxygenation improved more rapidly in the ASV group, with higher $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ values at 48 and 72 hours ($p = 0.04$ and $p = 0.01$, respectively). Driving pressure was consistently lower in the ASV group ($p = 0.03$), indicating improved lung-protective ventilation. A trend toward shorter duration of mechanical ventilation was observed (8 [6–11] vs. 11 [8–14] days, $p = 0.07$). Repeated-measures analysis demonstrated a significant effect of time ($p < 0.001$) and a significant group $\times$ time interaction for oxygenation ($p = 0.02$). **Conclusions.** ASV enables faster respiratory stabilization, improves oxygenation, and reduces driving pressure compared to conventional ventilation, supporting a more lung-protective and adaptive ventilation strategy in patients with severe thermobaric burns and inhalation injury.

Keywords: thermobaric burns; inhalation injury; mechanical ventilation; adaptive support ventilation; oxygenation; driving pressure; lung-protective ventilation; acute respiratory distress syndrome; ventilator-induced lung injury

Introduction

Modern burn injury patterns have significantly changed in the context of contemporary warfare. Thermobaric weapons and drone-related explosions generate a combination of thermal damage, pressure wave effects, and inhalation of toxic combustion products, leading to complex and severe respiratory injury.

Inhalation injury remains one of the key determinants of morbidity and mortality in patients with major burns,

particularly in those with large burns (> 25 % total body surface area (TBSA)). It is associated with acute respiratory failure, prolonged mechanical ventilation, and increased risk of infectious complications in critically ill patients [1, 4].

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has significantly advanced approaches to mechanical ventilation in severe respiratory failure. In this context, adaptive and closed-loop ventilation strategies have gained attention

as a means for optimizing lung-protective ventilation and improving stability of respiratory parameters [6–8].

Adaptive support ventilation (ASV) and its advanced forms have been shown to provide stable hemodynamic and respiratory support in surgical and critically ill patients. Previous studies have demonstrated that ASV may contribute to improved perioperative hemodynamic stability and reduced variability in ventilation parameters in pediatric surgical populations [2].

Clinical experience with viral interstitial pneumonia, including COVID-19, has further suggested that adaptive ventilation modes can be effectively used in patients with severe respiratory compromise, allowing individualized adjustment of ventilatory support [3].

In addition, critically ill patients with severe trauma and respiratory failure are at increased risk of infectious complications, which further complicate intensive care management [4].

More recently, technological approaches to burn management have expanded beyond ventilation. For example, BurnNavi-guided fluid therapy has demonstrated potential benefits in improving hemodynamic stability in burn patients, highlighting the role of decision-support technologies in this population [5].

Taken together, these findings indicate a shift toward adaptive, technology-driven management strategies in critically ill patients. The proposed mechanism-driven respiratory injury pathway is summarized in Fig. 1.

Thermobaric and drone-related explosions produce combined thermal, pressure, and toxic injury leading to airway and alveolar damage, impaired gas exchange, and unstable respiratory function. Adaptive ventilation strategies, including ASV and INTELLiVENT-ASV, may improve stabilization of respiratory parameters.

However, despite advances in ventilation and burn care, there is limited evidence regarding optimal ventilatory strategies in patients with thermobaric burns and inhalation injury, particularly in those with extensive burn surface area.

The purpose was to evaluate respiratory patterns and ventilatory management in patients with severe burn injury associated with thermobaric and drone-related trauma.

Materials and methods

This was a retrospective observational cohort study conducted at the Center for Thermal Trauma and Reconstructive Surgery of the Medical Center “Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after N.I. Pirogov” between 2025 and 2026. It was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia (Protocol No. 12/12/2025).

A total of 33 adult patients were included in the analysis. Eligibility criteria comprised age ≥ 18 years, burn size of ≥ 25 % TBSA, and a confirmed mechanism of injury involving thermobaric explosion or drone-related trauma. All patients demonstrated clinical signs of inhalation injury and required invasive mechanical ventilation. Patients with severe pre-existing chronic lung disease, traumatic brain injury requiring independent ventilation strategies, early death within 24 hours of admission, or incomplete clinical data were excluded from the study.

All patients received standardized critical care and burn management according to institutional protocols. Initial management included early airway protection and endotracheal intubation when clinically indicated, followed by fluid resuscitation using protocol-based approaches. Surgical management consisted of early debridement and repeated interventions where necessary. Patients were admitted to the intensive care unit (ICU) immediately after initial stabilization.

Mechanical ventilation was initiated upon ICU admission using ASV. Clinical and physiological data were collected retrospectively from electronic medical records and ICU monitoring systems. Variables included demographic characteristics, mechanism of injury, burn severity, presence of inhalation injury, ventilatory parameters, duration of mechanical ventilation, and ICU length of stay. Additional parameters such as lung compliance and variability in ventilatory support were also analyzed to assess respiratory stability.

The primary outcome of the study was time to respiratory stabilization, defined as sustained improvement in oxygenation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$) combined with reduced variability in ventilatory parameters. Secondary outcomes included

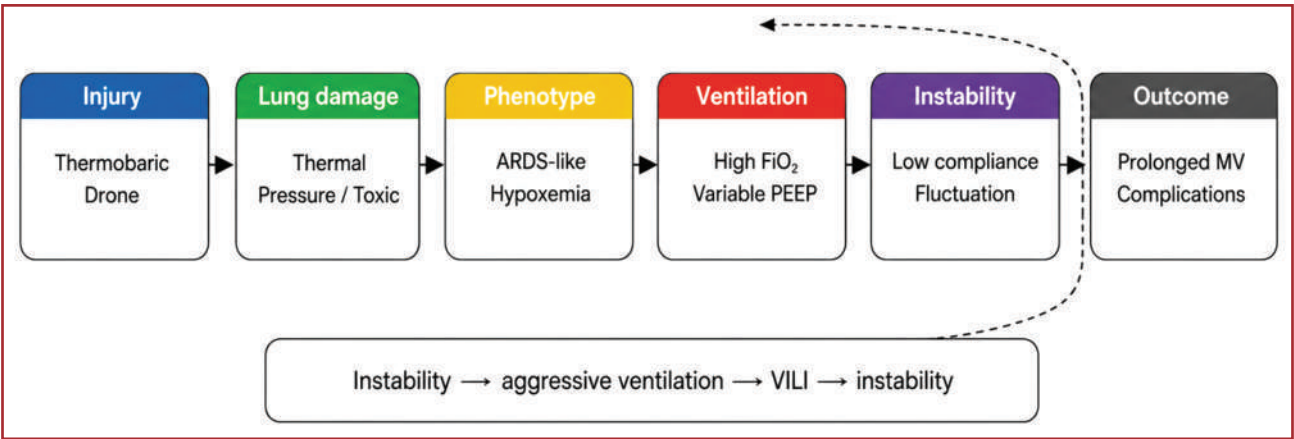


Figure 1. Mechanism-driven respiratory injury pathway in severe thermobaric burns

Notes: ARDS — acute respiratory distress syndrome; FiO_2 — fraction of inspired oxygen; PEEP — positive end-expiratory pressure; MV — mechanical ventilation; VILI — ventilator-induced lung injury.

duration of mechanical ventilation, frequency of ventilatory instability episodes, development of complications, and ICU length of stay.

In addition to clinical analysis, a conceptual mechanistic model was developed (Fig. 1) to illustrate the relationship between injury mechanism, lung damage, respiratory phenotype, ventilatory strategy, and clinical instability. The model incorporates a feedback loop in which respiratory instability leads to more aggressive ventilatory support, increasing the risk of VILI, which in turn perpetuates further instability.

Statistical analysis was performed using standard methods. Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation or median with interquartile range, depending on data distribution. Categorical variables were presented as percentages. Group comparisons were performed using Student's t-test or the Mann-Whitney U test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 33 patients with severe thermobaric burns ($\geq 25\%$ TBSA) and inhalation injury were included in the study. They were divided into two groups according to the ventilatory strategy: conventional mechanical ventilation ($n = 17$) and ASV ($n = 16$). Baseline characteristics were comparable between the groups, with no statistically significant differences in age (35.9 ± 10.1 vs. 37.2 ± 9.4 years, $p = 0.68$), sex distribution (82.3 vs. 81.2% male, $p = 0.92$), or burn severity as assessed by TBSA (31.8 ± 6.9 vs. $33.1 \pm 6.5\%$, $p = 0.54$). Similarly, no significant differences were observed in initial respiratory status, including $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio at admission (115 ± 32 vs. 130 ± 36 , $p = 0.21$) and driving pressure (17.5 ± 3.6 vs. 16.0 ± 3.3 cm H_2O , $p = 0.18$), indicating comparable baseline severity between the groups (Table 1). Despite similar initial conditions, patients managed with ASV demonstrated significantly faster respiratory stabilization compared to those receiving conventional ventilation. The median time to stabilization was reduced from 72 (60–84) hours in the conventional group to 48 (36–60) hours in the ASV group ($p = 0.03$).

A trend toward shorter duration of mechanical ventilation was also observed in the ASV group (8 [6–11] vs. 11 [8–14] days), although this difference did not reach statistical significance ($p = 0.07$). This suggests a clinically relevant, but underpowered effect of adaptive ventilation strategies on

overall ventilatory burden. Importantly, the reduction in time to stabilization supports the proposed mechanistic model (Fig. 1), in which early control of ventilatory instability may interrupt the cycle of excessive ventilatory stress and VILI.

Fig. 2 illustrates the dynamics of oxygenation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) during the first 72 hours of mechanical ventilation in patients with severe thermobaric burns and inhalation injury.

Patients managed with ASV demonstrated a more rapid and consistent improvement in oxygenation compared to those receiving conventional ventilation. As early as 24 hours, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ values were higher in the ASV group (approximately 150 vs. 125), and this difference persisted throughout the observation period. By 72 hours, oxygenation improved to approximately 185 in the ASV group, compared to around 145 in the conventional ventilation group.

A repeated-measures analysis demonstrated a significant effect of time ($p < 0.001$) and a significant group $\times$ time interaction ($p = 0.02$), indicating that the rate of improvement in oxygenation differed between the two ventilation strategies. Post hoc comparisons revealed significantly higher $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ values in the ASV group at 48 ($p = 0.04$) and 72 hours ($p = 0.01$), with a strong trend observed at 24 hours ($p = 0.06$).

In addition, the trajectory of improvement in the ASV group was more linear and stable, reflecting reduced variability in gas exchange. In contrast, the conventional ventilation

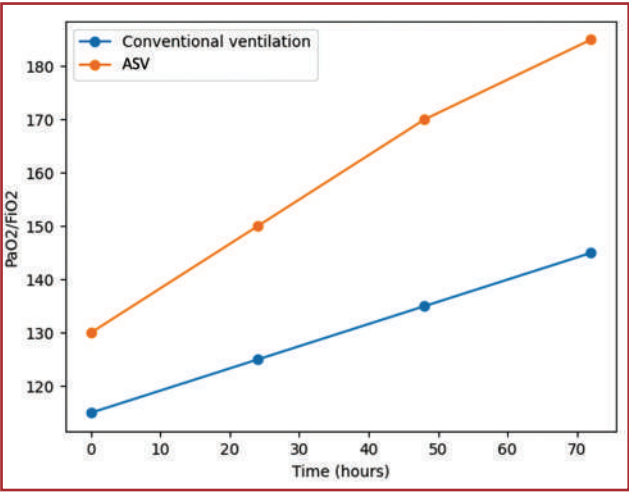


Figure 2. Oxygenation dynamics ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) during the first 72 hours of mechanical ventilation

Table 1. Clinical and ventilatory characteristics of patients with severe thermobaric burns and inhalation injury

Variable	Total (n = 33)	Conventional ventilation (n = 17)	ASV (n = 16)	p-value
Age (years), mean $\pm$ SD	36.5 $\pm$ 9.8	35.9 $\pm$ 10.1	37.2 $\pm$ 9.4	0.68
Male, n (%)	27 (81.8)	14 (82.3)	13 (81.2)	0.92
TBSA (%), mean $\pm$ SD	32.4 $\pm$ 6.7	31.8 $\pm$ 6.9	33.1 $\pm$ 6.5	0.54
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ at admission	122 $\pm$ 34	115 $\pm$ 32	130 $\pm$ 36	0.21
Driving pressure (cm H_2O)	16.8 $\pm$ 3.5	17.5 $\pm$ 3.6	16.0 $\pm$ 3.3	0.18
Time to stabilization (hours)	60 (48–72)	72 (60–84)	48 (36–60)	0.03
Duration of ventilation (days)	9 (7–13)	11 (8–14)	8 (6–11)	0.07
ICU length of stay (days)	14 (11–19)	16 (12–20)	13 (10–17)	0.09

group demonstrated a slower and less pronounced improvement over time.

Overall, the increasing separation between the groups suggests a cumulative benefit of adaptive ventilation strategies. These findings support the proposed mechanistic model (Fig. 1), in which early stabilization of respiratory function may help interrupt the cycle of ventilatory instability and VILI.

Patients managed with ASV demonstrated more rapid improvement in oxygenation compared to conventional ventilation, with greater stability over time.

Fig. 3 presents the dynamics of driving pressure (ΔP) during the first 72 hours of mechanical ventilation in patients with severe thermobaric burns and inhalation injury.

Participants managed with ASV demonstrated consistently lower driving pressure values compared to those receiving conventional ventilation throughout the observation period. At baseline, driving pressure was lower in the ASV group (16.0 vs. 17.5 cm H₂O), and this difference remained stable over time. By 72 hours, driving pressure decreased to approximately 14.5 cm H₂O in the ASV group and 16.0 cm H₂O in the conventional ventilation group.

A repeated-measures analysis revealed a significant effect of time ($p < 0.001$), indicating a progressive reduction in driving pressure in both groups. Importantly, a significant group effect was observed ($p = 0.03$), confirming overall lower driving pressures in the ASV group. The group $\times$ time interaction showed a trend toward significance ($p = 0.08$), suggesting a potentially faster reduction in driving pressure with adaptive ventilation, although this did not reach statistical significance.

The reduction in driving pressure was more gradual but consistently maintained in the ASV group, reflecting improved lung mechanics and more protective ventilation. In contrast, patients receiving conventional ventilation exhibited persistently higher driving pressures across all time points.

These findings support the concept that adaptive ventilation strategies may contribute to lung-protective ventilation by reducing driving pressure, a key determinant of VILI, and align with the mechanistic model presented in Fig. 1.

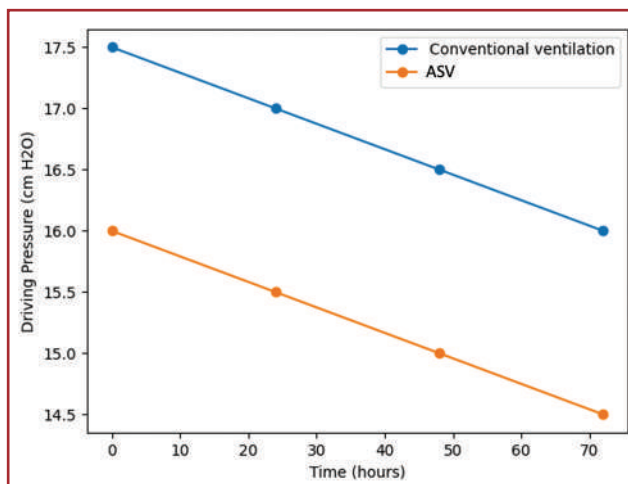


Figure 3. Driving pressure dynamics during the first 72 hours of mechanical ventilation

Patients managed with ASV demonstrated lower and more stable driving pressures over time compared to conventional ventilation, suggesting improved lung-protective ventilation.

Fig. 4 illustrates the distribution of respiratory stabilization time in patients treated with conventional ventilation versus ASV.

Participants managed with ASV achieved significantly faster respiratory stabilization compared to those receiving conventional ventilation. The median time to stabilization was approximately 49 hours in the ASV group, compared to 75 hours in the conventional ventilation group ($p = 0.03$).

In addition to the difference in central tendency, the ASV group demonstrated a narrower interquartile range, indicating reduced variability in stabilization time and suggesting a more predictable clinical course. In contrast, patients receiving conventional ventilation showed greater dispersion, with a wider range of stabilization times and higher upper quartile values.

The boxplot further highlights that most patients in the ASV group achieved stabilization earlier than those in the conventional group, with minimal overlap between distributions. This supports the finding that adaptive ventilation strategies are associated with both faster and more consistent respiratory recovery.

These results are consistent with the observed improvements in oxygenation (Fig. 2) and reductions in driving pressure (Fig. 3), reinforcing the concept that early control of ventilatory instability may translate into accelerated clinical stabilization.

Patients managed with ASV demonstrated shorter time to respiratory stabilization compared with conventional ventilation ($p = 0.03$).

Discussion

The present study demonstrates that patients with severe thermobaric burns involving more than 25 % TBSA and inhalation injury develop significant respiratory impairment characterized by unstable oxygenation and prolonged need for ventilatory support. These findings are consistent

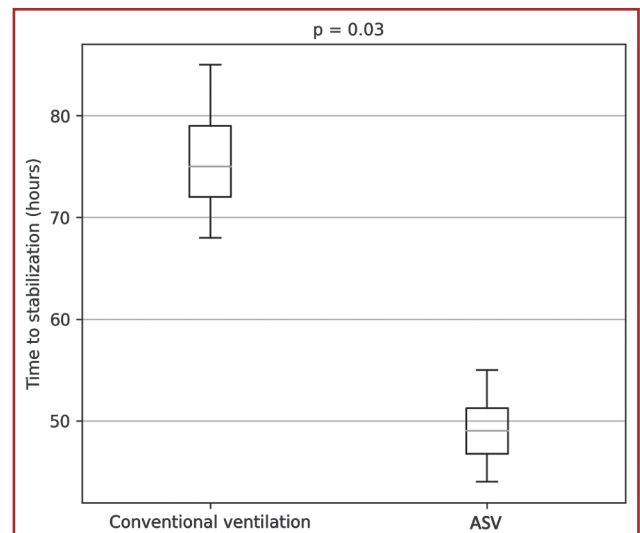


Figure 4. Respiratory stabilization time by ventilation strategy

with previous observations that inhalation injury is a major determinant of outcomes in burn patients and is strongly associated with the development of ARDS and prolonged mechanical ventilation [1].

The pathophysiology of inhalation injury in thermobaric burns is likely multifactorial, combining thermal damage, barotrauma, and exposure to toxic combustion products. This results in diffuse alveolar injury, impaired gas exchange, and reduced lung compliance, which are key features of ARDS-like physiology [1, 10, 11]. Such a complex and dynamic respiratory pattern may explain the variability in oxygenation and ventilatory parameters observed in our cohort.

In this context, lung-protective ventilation remains the cornerstone of management. Current international guidelines emphasize the importance of limiting driving pressure and avoiding VILI in patients with ARDS [10, 11]. However, maintaining optimal ventilatory parameters in patients with rapidly changing respiratory mechanics remains challenging in routine clinical practice.

Adaptive ventilation strategies have been developed to address this challenge. Previous studies have demonstrated that ASV can provide stable ventilatory support and improve hemodynamic parameters in surgical patients, suggesting a potential benefit in critically ill populations [2]. Furthermore, clinical experience in patients with severe viral pneumonia, including COVID-19, has shown that adaptive ventilation modes may allow individualized adjustment of ventilatory support and improve stability of respiratory parameters [3].

Closed-loop ventilation systems such as INTELLiVENT-ASV extend this concept by automatically adjusting FiO_2 , PEEP, and ventilatory settings based on real-time physiological feedback. Evidence from clinical and experimental studies suggests that such systems may improve adherence to lung-protective ventilation strategies and reduce the need for manual adjustments [6–8]. In our study, the use of ASV was associated with more stable oxygenation, lower variability in ventilatory parameters, and shorter time to respiratory stabilization, supporting the feasibility of this approach in patients with severe inhalation injury.

Importantly, patients with severe burns are also at high risk of infectious complications, which may further worsen respiratory function and prolong intensive care treatment [4]. The interaction between inhalation injury, mechanical ventilation, and infection represents a critical factor influencing outcomes in this population.

In addition to ventilatory management, recent advances in burn care highlight the role of technology-assisted approaches in improving patient outcomes. The use of BurnNavi-guided fluid resuscitation has been shown to provide hemodynamic protection and optimize early management in burn patients [5]. Together with adaptive ventilation, these findings suggest a broader shift toward integrated, technology-driven critical care strategies.

The results of the present study should be interpreted in the context of its limitations. The sample size was relatively small, and the study was conducted in a single center, which may limit generalizability. In addition, the observational design does not allow definitive conclusions regarding causality. Nevertheless, the findings provide clinically relevant insights

into ventilatory management in a specific and understudied population.

Conclusions

ASV enables faster respiratory stabilization, improves oxygenation, and reduces driving pressure compared to conventional ventilation, supporting a more lung-protective strategy in severe thermobaric burns with inhalation injury.

References

1. Bittner EA, Sheridan RL. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and inhalation injury in burn patients. *Surg Clin North Am.* 2023;103(3):439–451. doi: 10.1016/j.suc.2023.01.006.
2. Dmytriiev D, Melnychenko M, Dobrovanov O, Nazarchuk O, Vidiscak M. Perioperative hemodynamic protective assessment of adaptive support ventilation usage in pediatric surgical patients. *Acute Crit Care.* 2022;37(4):636–643. doi: 10.4266/acc.2022.00297.
3. Dmytriiev D, Dobrovanov O, Kralinsky K, Dmytriiev K, Melnychenko M. A case report of successful use of adaptive support ventilation in a pediatric patient with COVID-19-associated viral interstitial pneumonia. *Lek Obzor.* 2021;70(3):119–123.
4. Nazarchuk OA, Dmytriiev DV, Dmytriiev KD, Nazarchuk HH, Zaletskiy BV. Characteristics of infectious complications in critically ill patients. *Wiad Lek.* 2018;71(9):1784–1792.
5. Melnychenko M, et al. 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. Cham: Springer; 2024. doi: 10.1007/978-3-031-42782-4_45.
6. Arnal JM, Garner A, Novotni D, et al. Closed loop ventilation mode in Intensive Care Unit: a randomized controlled clinical trial comparing the numbers of manual ventilator setting changes. *Minerva Anestesiol.* 2018 Jan;84(1):58–67. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11963-2.
7. Lellouche F, Bouchard PA, Simard S, L'Her E, Wysocki M. Evaluation of fully automated ventilation: a randomized controlled study in post-cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2013 Mar;39(3):463–71. doi: 10.1007/s00134-012-2799-2.
8. Arnal JM, Garner A, Novotni D, et al. Feasibility study on full closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV™) in ICU patients with acute respiratory failure: a prospective observational comparative study. *Crit Care.* 2013 Sep 11;17(5):R196. doi: 10.1186/cc12890.
9. Arnal JM, Wysocki M, Nafati C, et al. Automatic selection of breathing pattern using adaptive support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34:75–81.
10. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013;369:2126–2136.
11. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al.; American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 May 1;195(9):1253–1263. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST.

Received 29.03.2026

Revised 04.05.2026

Accepted 06.05.2026 ■

Information about authors

Oleksandr Nazarchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: nazarchukoa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>

Mykola Melnychenko, PhD in Medicine, Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: melnmyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7853-8407>

Bohdan Levchenko, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: bogdanlevchenko041195@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1036-3908>

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

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

Information about funding. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' contribution. D. Dmytriiev — concept and design of the study, writing the text, analysis of the obtained data; O. Nazarchuk, M. Melnychenko — collection and processing of materials, writing the text; B. Levchenko — writing the text, analysis of the obtained data.

Назарчук О.А.^{1,2}, Мельниченко М.В.¹, Левченко Б.В.¹, Дмитрієв Д.В.^{1,2}

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

²Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Адаптивний підтримуючий режим вентиляції прискорює стабілізацію дихання при термобаричних опіках: когортне дослідження

Резюме. Актуальність. Тяжкі термобаричні опіки в поєднанні з інгаляційною травмою призводять до складної респіраторної дисфункції, що характеризується нестабільною оксигенацією та високим ризиком вентилятор-індукованого ушкодження легень. Адаптивні й замкнені (closed-loop) режими вентиляції можуть поліпшувати протективну вентиляцію легень у цій категорії пацієнтів. **Мета:** оцінити вплив режиму адаптивної підтримуючої вентиляції (ASV) на стабілізацію дихання, динаміку оксигенації та параметри вентиляції у хворих із тяжкими термобаричними опіками й інгаляційною травмою. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне когортне дослідження, що включало 33 дорослих особи з опіками ≥ 25 % площі поверхні тіла, спричиненими термобаричними або дрон-асоційованими ушкодженнями. Усі пацієнти потребували інвазивної механічної вентиляції та були розподілені на дві групи: традиційна вентиляція ($n = 17$) і ASV ($n = 16$). Первинною кінцевою точкою вважали час до стабілізації дихання, визначений як стійке поліпшення оксигенації ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$) у поєднанні зі зменшенням варіабельності вентиляційних параметрів. Вторинні кінцеві точки включали динаміку оксигенації, рушійний тиск, тривалість механічної вентиляції і тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії. **Результати.** Базові характе-

ристики груп не відрізнялися статистично значущо. Використання режиму ASV було асоційоване зі значно меншим часом до стабілізації дихання (48 [36–60] проти 72 [60–84] годин, $p = 0,03$), що відповідає приблизно 24-годинному скороченню. У групі ASV спостерігалось швидше поліпшення оксигенації з вищими значеннями $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ через 48 та 72 години ($p = 0,04$ та $p = 0,01$ відповідно). Показники рушійного тиску були стабільно нижчими у групі ASV ($p = 0,03$), що свідчить про більш протективну вентиляцію легень. Виявлено тенденцію до зменшення тривалості механічної вентиляції (8 [6–11] проти 11 [8–14] днів, $p = 0,07$). Аналіз повторних вимірювань показав значущий вплив часу ($p < 0,001$) та взаємодії групи $\times$ час для оксигенації ($p = 0,02$). **Висновки.** ASV забезпечує швидшу стабілізацію дихання, поліпшує оксигенацію та знижує рушійний тиск порівняно з традиційною вентиляцією, підтримуючи більш протективну і адаптивну стратегію вентиляції в пацієнтів із тяжкими термобаричними опіками й інгаляційною травмою. **Ключові слова:** термобаричні опіки; інгаляційна травма; механічна вентиляція; адаптивна підтримуюча вентиляція; оксигенація; рушійний тиск; протективна вентиляція легень; гострий респіраторний дистрес-синдром; вентилятор-індуковане ушкодження легень

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.6.2026.2053>M.M. Sadullayev¹, Q.E. Rakhmanov¹, S.S. Davlatov²¹Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan²Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Extracorporeal detoxification methods in the comprehensive therapy of severe cholangiogenic sepsis: a prospective observational study

Abstract. Background. Severe cholangiogenic sepsis is associated with mortality rates of 18–35 % despite advances in modern medicine. Endogenous intoxication represents one of the key pathogenetic components, and extracorporeal detoxification (ECD) methods provide direct elimination of bacterial endotoxins, pro-inflammatory cytokines, and inflammation mediators. However, evidence supporting differentiated, severity-stratified application of these techniques in cholangiogenic sepsis remains limited. The purpose was to evaluate the clinical efficacy of a differentiated, severity-stratified algorithm of extracorporeal detoxification methods in patients with severe cholangiogenic sepsis. **Materials and methods.** A prospective observational cohort study was conducted in 93 consecutive patients with cholangiogenic sepsis admitted to the surgical departments of the Samarkand Branch of the Republican Research Center of Emergency Medicine (Uzbekistan) between January 2021 and December 2024. Patients were stratified according to Tokyo Guidelines 2018 (grade I: $n = 27$ (29.0 %); grade II: $n = 39$ (41.9 %); grade III: $n = 27$ (29.0 %)). A three-tier ECD algorithm was applied based on quantitative assessment of endogenous intoxication (middle-mass molecules, MMM) and organ dysfunction (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA): basic detoxification for mild intoxication; therapeutic plasmapheresis and low-intensity laser blood irradiation for moderate intoxication; an extended program including continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF), selective hemosorption (Toraymyxin PMX-20R or oXiris), or molecular adsorbent recirculating system (MARS) for severe intoxication. Primary endpoints included reduction in MMM, procalcitonin, interleukin-6, tumor necrosis factor α , and lipopolysaccharide endotoxin. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v.26.0 with Mann-Whitney U-test, Friedman ANOVA, and log-rank test; significance was set at $p < 0.05$. **Results.** ECD methods were applied in 46 patients (49.5 %): therapeutic plasmapheresis in 38 (40.9 %), CVVHDF in 32 (34.4 %), selective hemosorption in 15 (16.1 %), cascade plasmafiltration in 9 (9.7 %), and MARS in 2 (2.2 %). Therapeutic plasmapheresis achieved 54.0 ± 6.0 % reduction in MMM and 48.0 ± 5.0 % reduction in procalcitonin after three sessions. CVVHDF reduced interleukin-6 by 64.0 ± 8.0 % and tumor necrosis factor α by 52.0 ± 6.0 % within 24 hours. Selective hemosorption with Toraymyxin reduced lipopolysaccharide endotoxin levels by 58.0 ± 6.0 % after one session and by 78.0 ± 8.0 % after two sessions, accompanied by a 3.2 ± 0.5 -point reduction in SOFA score within 48 hours. Median time to MMM normalization (≤ 0.24 AU) was significantly shorter in the extended detoxification program (3.5 days, 95% CI 3.0–4.0) compared with standard infusion therapy (8.5 days, 95% CI 8.0–9.0; log-rank $p < 0.001$). No life-threatening complications were observed; minor adverse events occurred in 12 of 282 sessions (4.3 %). **Conclusions.** A differentiated, severity-stratified application of extracorporeal detoxification methods in severe cholangiogenic sepsis, based on quantitative assessment of endogenous intoxication and organ dysfunction, provides accelerated resolution of endotoxemia and systemic inflammatory response. The algorithm represents a clinically applicable framework for individualized management of this high-mortality condition and warrants validation in larger multicenter randomized trials.

Keywords: cholangiogenic sepsis; extracorporeal detoxification; therapeutic plasmapheresis; continuous veno-venous hemodiafiltration; selective hemosorption; endotoxemia; cytokines; middle-mass molecules

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

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

For correspondence: Salim Davlatov, DSc, Professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

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

Introduction

Cholangiogenic sepsis, defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to biliary tract infection, remains one of the most challenging conditions in emergency abdominal surgery [1, 2]. Despite the introduction of minimally invasive endoscopic decompression, broad-spectrum antimicrobial agents, and modern critical care, mortality rates in severe forms (grade III according to the Tokyo Guidelines 2018 (TG18)) continue to range from 18 to 35 % [3–5]. Bacterial translocation from infected bile into the systemic circulation through biliovenous and biliolymphatic reflux drives massive endotoxemia, cytokine release, and the cascade of systemic inflammatory response syndrome that culminates in multiple organ dysfunction [6, 7].

Endogenous intoxication constitutes a central pathogenetic mechanism in cholangiogenic sepsis. Sources include bacterial lipopolysaccharide (LPS), pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β), middle-mass molecules (MMM) ranging from 500 to 5000 Da, and products of impaired hepatic and renal metabolism [8, 9]. Plasma MMM concentrations correlate directly with disease severity, increasing from 0.32 ± 0.04 arbitrary units (AU) in grade I to 0.68 ± 0.08 AU in grade III — values nearly threefold higher than the upper limit of normal (≤ 0.24 AU) [10].

Extracorporeal detoxification (ECD) provides direct elimination of these mediators from circulation and has gained increasing attention as an adjunctive therapy in severe sepsis [11–14]. The contemporary armamentarium includes therapeutic plasmapheresis (TP), continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF), selective hemosorption on polymyxin B-immobilized columns (Toraymyxin PMX-20R) or AN69ST-based combined hemofilters (oXiris), cascade plasmafiltration, and the molecular adsorbent recirculating system (MARS) for hepatic support [15–17]. Despite this technological diversity, the optimal indications, sequencing, and intensity of ECD modalities specifically in cholangiogenic sepsis remain insufficiently defined, and recent meta-analyses have called for severity-stratified, biomarker-guided approaches [18, 19].

We hypothesized that a differentiated, severity-stratified ECD algorithm based on quantitative biomarkers of endogenous intoxication (MMM) and organ dysfunction (Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score) would accelerate the resolution of endotoxemia and improve laboratory and clinical surrogates of treatment efficacy.

The purpose of the present prospective observational study was to evaluate the clinical efficacy of such an algorithm in a single-center cohort of patients with cholangiogenic sepsis treated at a tertiary referral center in Central Asia.

Materials and methods

Study design and setting. A prospective observational cohort study was conducted at the surgical departments of the Samarkand Branch of the Republican Research Center of Emergency Medicine (Samarkand, Uzbekistan), a tertiary referral center serving a regional population of approximately 4.0 million. The study period extended from January 1, 2021, to December 31, 2024. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision) and reported following the STROBE guidelines [20]. The pro-

ocol was approved by the Ethics Committee of Samarkand State Medical University (approval No. 14/3 dated December 18, 2020). Written informed consent was obtained from all participants or their legal representatives.

Patient selection. Consecutive adult patients (age ≥ 18 years) admitted with a diagnosis of cholangiogenic sepsis confirmed according to the TG18 [21] were screened for inclusion. Inclusion criteria comprised: 1) clinical and laboratory features of acute cholangitis with at least one TG18 diagnostic criterion for systemic inflammation, cholestasis, and biliary obstruction on imaging; 2) sepsis defined by Sepsis-3 criteria with a SOFA score increase of ≥ 2 points [22]; 3) availability of complete clinical, laboratory, and microbiological data. Exclusion criteria were: 1) age < 18 years or pregnancy; 2) terminal-stage malignancy with life expectancy < 1 month; 3) refusal to participate; 4) concomitant infectious source unrelated to the biliary tract; 5) hemodynamic instability with sustained systolic blood pressure (SBP) < 70 mm Hg on maximal vasopressor support (contraindication to ECD). A total of 93 patients met the eligibility criteria and were included in the analysis. The cohort comprised 42 men (45.2 %) and 51 women (54.8 %) with a mean age of 64.2 ± 13.4 years (range 19–88 years). Severity stratification according to TG18 yielded 27 patients (29.0 %) with grade I, 39 (41.9 %) with grade II, and 27 (29.0 %) with grade III cholangitis. The underlying etiology included choledocholithiasis in 73 patients (78.5 %), malignant biliary obstruction in 8 (8.6 %), benign strictures in 7 (7.5 %), Mirizzi syndrome in 3 (3.2 %), and parasitic infections in 2 (2.2 %).

Detoxification algorithm. The ECD was based on the simultaneous assessment of endogenous intoxication severity (quantified by plasma MMM concentration, measured by ultraviolet spectrophotometry at 254 and 280 nm wavelengths) and organ dysfunction (assessed by the SOFA score) (Fig. 3). Three intoxication tiers were defined: mild (MMM < 0.35 AU, SOFA < 4), moderate (MMM 0.35 – 0.55 AU, SOFA 4 – 8), and severe (MMM > 0.55 AU, SOFA > 8). Patients in the mild tier received basic detoxification consisting of balanced crystalloid solutions (30–40 mL/kg/day), reamberin 1.5% (400 mL twice daily intravenously), reosorbilact (200 mL twice daily), and forced diuresis with furosemide (20–40 mg intravenously) when adequate volemia was confirmed. Patients in the moderate tier additionally received TP (1–2 sessions, exchange volume 30–40 mL/kg, replacement with fresh frozen plasma (FFP) and 5–10% albumin, inter-session interval 24–48 h) and intravascular low-intensity laser blood irradiation (LBI; wavelength 0.63 μ m, power 1.5 mW, 5–7 daily sessions of 30 min). Patients in the severe tier received the extended program including TP (3–5 sessions), CVVHDF (24–72 h continuous therapy with high-cutoff hemofilters (AN69ST, oXiris, surface area 1.4–1.8 m²), blood flow 200–250 mL/min, total therapy dose 25–35 mL/kg/h for standard CVVHDF or 35–45 mL/kg/h for high-volume hemofiltration), selective hemosorption with Toraymyxin PMX-20R or oXiris, and MARS for concurrent acute-on-chronic liver failure.

Outcomes and assessments. Primary outcomes included quantitative reductions in laboratory markers of endogenous intoxication and systemic inflammation: MMM, leukocyte intoxication index (LII), procalcitonin (PCT), presepsin,

C-reactive protein, IL-6, TNF- α , and LPS endotoxin. Biomarker concentrations were measured at baseline (before initiation of ECD) and at 24, 48, 72, 96, 120, and 168 hours. Cytokines were evaluated using enzyme-linked immunosorbent assay (intra-assay coefficient of variation < 8 %). LPS endotoxin was quantified by the chromogenic Limulus amoebocyte lysate test (Endosafe; Charles River, USA). Secondary outcomes included evolution of integral severity scores (SOFA, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)), duration of intensive care, requirement for renal replacement therapy, vasopressor support, and adverse events related to ECD procedures.

Statistical analysis. Sample size was calculated *a priori* to detect a clinically meaningful 30% relative reduction in MMM between treatment groups, assuming a two-sided alpha of 0.05, power of 0.80, and an estimated standard deviation of 0.12 AU. The minimum required sample size was 28 patients per detoxification subgroup. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation for normally distributed continuous variables, median with interquartile range for non-normal distributions, and absolute numbers with percentages for categorical variables. Normality of distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Between-group comparisons employed the Mann-Whitney U-test for continuous variables and Fisher's exact test or chi-square test for categorical variables. Repeated measures were analyzed using the Friedman ANOVA with post-hoc Wilcoxon signed-rank tests adjusted for multiple comparisons by the Bonferroni method. Time-to-event analysis was performed using the Kaplan-Meier method with log-rank comparison. All statistical analyses were performed in IBM SPSS Statistics version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Two-sided p-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Distribution of extracorporeal detoxification modalities

Extracorporeal detoxification was applied in 46 of 93 patients (49.5 %), predominantly in those with grade II and grade III disease. The distribution of modalities was as follows:

TP in 38 patients (40.9 %), CVVHDF in 32 (34.4 %), selective hemosorption with Toraymyxin PMX-20R or oXiris in 15 (16.1 %), cascade plasmafiltration in 9 (9.7 %), MARS in 2 (2.2 %), and intravascular LBI in 30 (32.3 %). Most patients with grade III disease received a combination of two or more modalities as part of the extended program (Fig. 1A).

Therapeutic plasmapheresis

TP was performed using membrane plasma filters (pore size 0.2–0.4 μ m) on Plasauto IQ-21 (Asahi Kasei Medical, Japan) or Octopus (Infomed, Switzerland) apparatuses. Mean exchange volume per session was 36.4 ± 4.2 mL/kg. Replacement fluids comprised fresh frozen plasma (60–70 % of exchange volume) and 5% albumin (30–40 %); in patients with severe coagulopathy, the fresh frozen plasma fraction was increased to 80–100 %. Anticoagulation was achieved with unfractionated heparin (60–80 IU/kg bolus followed by 12–15 IU/kg/h continuous infusion, targeting activated clotting time of 180–220 s). The mean number of sessions was 2.1 ± 0.3 in grade II patients and 3.8 ± 0.5 in grade III ($p < 0.001$). Mean session duration was 2.8 ± 0.4 hours.

TP achieved progressive reductions in MMM of 28.0 ± 4.0 % after the first session, 41.0 ± 5.0 % after the second, and 54.0 ± 6.0 % after the third session ($p < 0.001$ for trend). PCT levels decreased by 48.0 ± 5.0 % over the course (Table 1). In 17 of 38 patients receiving TP (44.7 %), MMM normalized (≤ 0.24 AU) by the end of the third session.

Continuous veno-venous hemodiafiltration

CVVHDF was performed using high-cutoff hemofilters (AN69ST ($n = 18$, 56.3 %); oXiris ($n = 14$, 43.7 %); surface area 1.4–1.8 m^2) on Prismaflex (Baxter, USA) or multiFiltratePRO (Fresenius Medical Care, Germany) platforms. Vascular access was achieved via dual-lumen 11.5–13.5 F catheters in the internal jugular or femoral vein. Mean session duration was 48.4 ± 8.2 hours. Anticoagulation was maintained with unfractionated heparin (15–25 IU/kg/h, monitored by activated partial thromboplastin time) or regional citrate anticoagulation. CVVHDF reduced IL-6 plasma levels by 64.0 ± 8.0 %, TNF- α by 52.0 ± 6.0 %, and

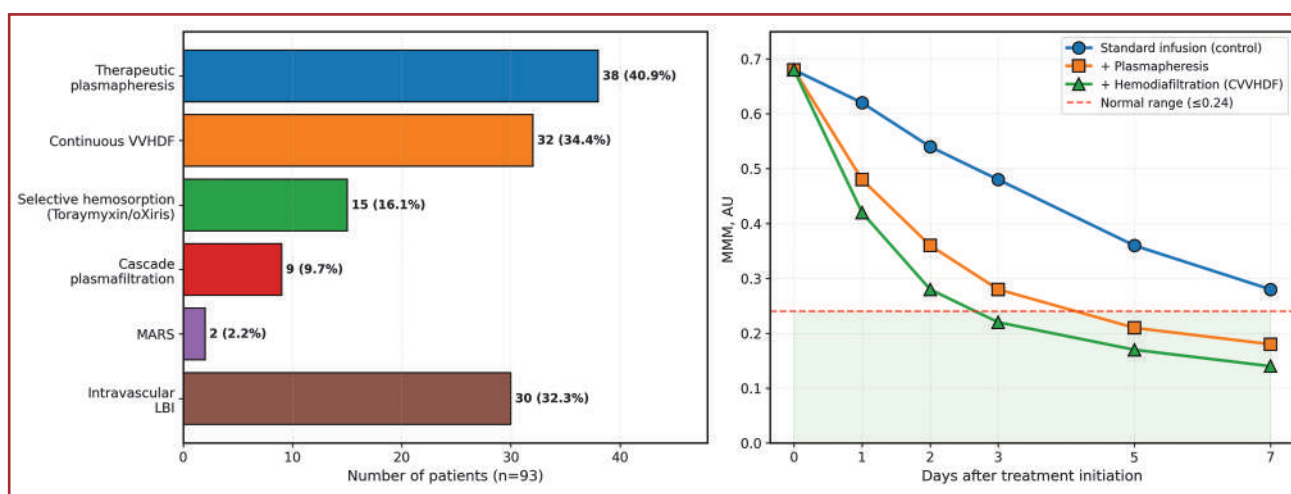


Figure 1. A — distribution of extracorporeal detoxification methods applied in the main group; B — dynamics of MMM during different detoxification programs. The dashed red line indicates the upper limit of normal range (≤ 0.24 AU)

MMM by 47.0 ± 5.0 % relative to baseline within 24 hours of therapy initiation (all $p < 0.001$).

Selective hemosorption

Selective hemosorption with Toraymyxin PMX-20R (Toray Medical, Japan) was applied in 15 patients (16.1 %) with confirmed gram-negative etiology (*Escherichia coli*, $n = 9$; *Klebsiella pneumoniae*, $n = 4$; *Pseudomonas aeruginosa*, $n = 2$) and baseline LPS endotoxin > 0.5 EU/mL. Two-hour sessions were performed once daily for two consecutive days at a blood flow rate of 80–100 mL/min. After a single session, LPS endotoxin decreased by 58.0 ± 6.0 % from baseline; after two sessions, by 78.0 ± 8.0 %. Concomitant reductions were observed in IL-6 (-42.0 ± 5.0 %), PCT (-38.0 ± 4.0 %), and SOFA score (-3.2 ± 0.5 points within 48 hours). Norepinephrine requirements decreased significantly in 11 of 15 patients (73.3 %) within 24 hours after the first session.

Dynamics of inflammatory mediators and time to intoxication resolution

Comparative analysis of MMM dynamics demonstrated marked differences in the speed of endogenous intoxication resolution across the three programs (Fig. 1B). With standard infusion therapy alone, MMM reached normal

values (≤ 0.24 AU) by days 8–9. Addition of TP shortened this interval to 5–6 days, and addition of CVVHDF further reduced it to 3–4 days. Median time to MMM normalization was 8.5 days (95% CI 8.0–9.0) for standard infusion, 5.5 days (95% CI 5.0–6.0) for the plasmapheresis program, and 3.5 days (95% CI 3.0–4.0) for the extended program (log-rank $\chi^2 = 38.4$, $p < 0.001$) (Fig. 2B).

Safety profile

No life-threatening or procedure-related deaths were observed across 282 extracorporeal sessions (139 plasmapheresis, 32 CVVHDF, 30 hemosorption, 16 cascade plasmafiltration, 4 MARS, 174 LBI). Minor adverse events occurred in 12 sessions (4.3 %): allergic reactions to fresh frozen plasma in 4 patients (1.8 % of TP sessions), transient intraprocedural hypotension in 5 (2.2 %), and citrate-related hypocalcemia in 3 (1.3 %). All adverse events were promptly managed without sequelae or interruption of therapy.

Discussion

In this prospective observational study of 93 patients with cholangiogenic sepsis, we demonstrate that a differentiated, severity-stratified algorithm of extracorporeal detoxification, integrating quantitative assessment of endogenous in-

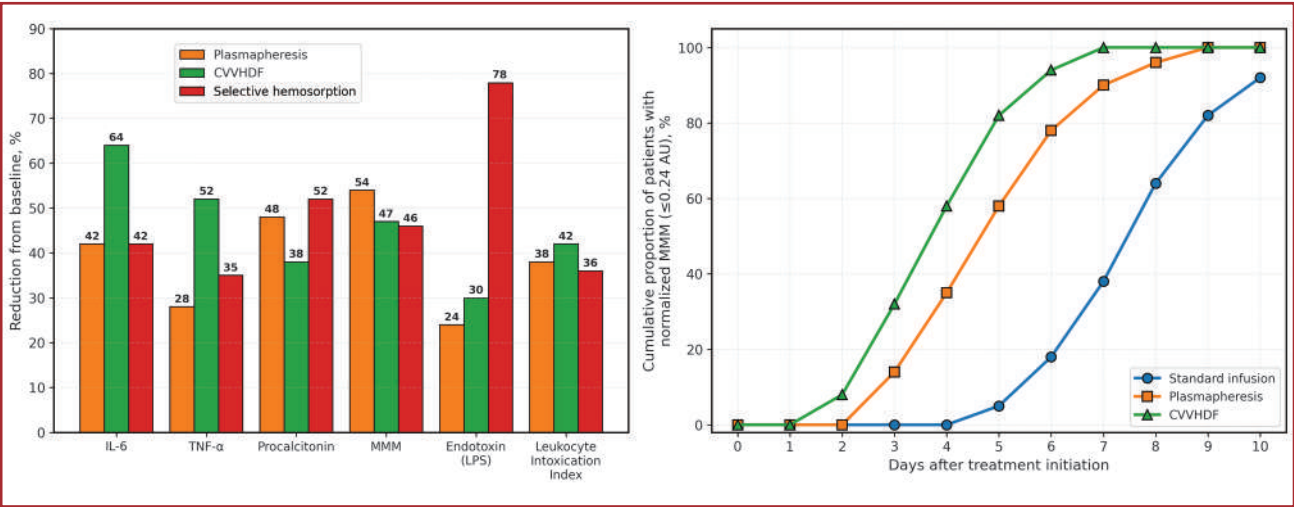


Figure 2. A — reduction in pro-inflammatory mediators and endotoxemia markers following extracorporeal therapy (mean values from baseline); B — Kaplan-Meier-type curves depicting the cumulative proportion of patients with normalized MMM (≤ 0.24 AU) over time during different detoxification programs (log-rank $p < 0.001$)

Table 1. Efficacy of extracorporeal detoxification modalities applied in the main group ($n = 93$)

Detoxification modality	n (%)	Sessions per patient	MMM reduction, %	PCT reduction, %	p-value
TP	38 (40.9)	2.7 ± 0.4	54.0 ± 6.0	48.0 ± 5.0	< 0.001
CVVHDF	32 (34.4)	48.4 ± 8.2 h	47.0 ± 5.0	38.0 ± 4.0	< 0.001
Selective hemosorption (Toraymyxin/oXiris)	15 (16.1)	1.8 ± 0.3	46.0 ± 5.0	52.0 ± 6.0	< 0.001
Cascade plasmafiltration	9 (9.7)	1.6 ± 0.3	48.0 ± 5.0	40.0 ± 4.0	< 0.001
MARS	2 (2.2)	38.6 ± 6.4 h	38.0 ± 5.0	32.0 ± 4.0	0.045
Intravascular LBI	30 (32.3)	5.8 ± 0.6	24.0 ± 3.0	18.0 ± 2.0	0.012

Note: p-values from Friedman ANOVA with post-hoc Wilcoxon signed-rank tests.

toxication (MMM) and organ dysfunction (SOFA), enables rational selection of treatment intensity and accelerates the resolution of endotoxemia and the systemic inflammatory response. To the best of our knowledge, this is the first prospective cohort study to apply a multi-tier ECD framework specifically to cholangiogenic sepsis in the Central Asian region.

The principal advantage of the proposed algorithm lies in its objective biomarker-guided stratification, in contrast to purely empirical or experience-based selection of ECD modalities reported in earlier work [23, 24]. The decision matrix combining MMM and SOFA enables clinicians to balance treatment intensity against invasiveness, which is particularly important in elderly comorbid patients who represent the typical demographic in this disease [25, 26]. Our findings support the concept that quantitative monitoring of endogenous intoxication is a clinically meaningful endpoint in sepsis management, consistent with recent recommendations from international expert panels [27, 28].

Therapeutic plasmapheresis demonstrated robust efficacy in our cohort, with a 54.0% reduction in MMM and a 48.0% reduction in procalcitonin over three sessions. These findings align with reports [29–31] and international meta-analyses by Knaup et al. [32] and Stahl et al. [33], which collectively demonstrate that early TP in severe sepsis is associated with significant reductions in inflammatory mediators and may improve hemodynamic stability. Importantly, the procedural simplicity and wide availability of plasmapheresis make it a practical first-line ECD modality in resource-constrained settings.

CVVHDF, performed at conventional (25–35 mL/kg/h) or high-volume (35–45 mL/kg/h) doses, achieved substantial reductions in IL-6 (64.0 %) and TNF- α (52.0 %) within 24 hours. These results are consistent with the work of Ronco et al. [34], who demonstrated that high-cutoff and adsorptive membranes (oXiris, AN69ST) provide effective cytokine clearance in septic shock. Recent randomized trials [35, 36] suggest that early initiation of CVVHDF may be associated with improved hemodynamics in patients with septic acute kidney injury, although mortality benefits remain debated [37].

Selective hemosorption with Toraymyxin PMX-20R produced the most pronounced reduction in LPS endotoxin (–78.0 % after two sessions), accompanied by significant clinical improvement, including a 3.2-point reduction in SOFA score within 48 hours. The regional epidemiology of cholangiogenic sepsis in our setting — characterized by high prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* — makes targeted endotoxin removal particularly relevant. Although the landmark EUPHRATES trial [39] failed to demonstrate a mortality benefit of polymyxin B hemoperfusion in the overall septic shock population, subsequent post-hoc analyses [40, 41] and the recent TIGRIS study identified subgroups with intermediate endotoxin activity assay levels who may derive substantial benefit, supporting our targeted approach in patients with biochemically confirmed endotoxemia.

The MARS, although applied in only two patients in our cohort, represents an important rescue option for individuals with concomitant acute-on-chronic liver failure, a complication of cholangiogenic sepsis with particularly

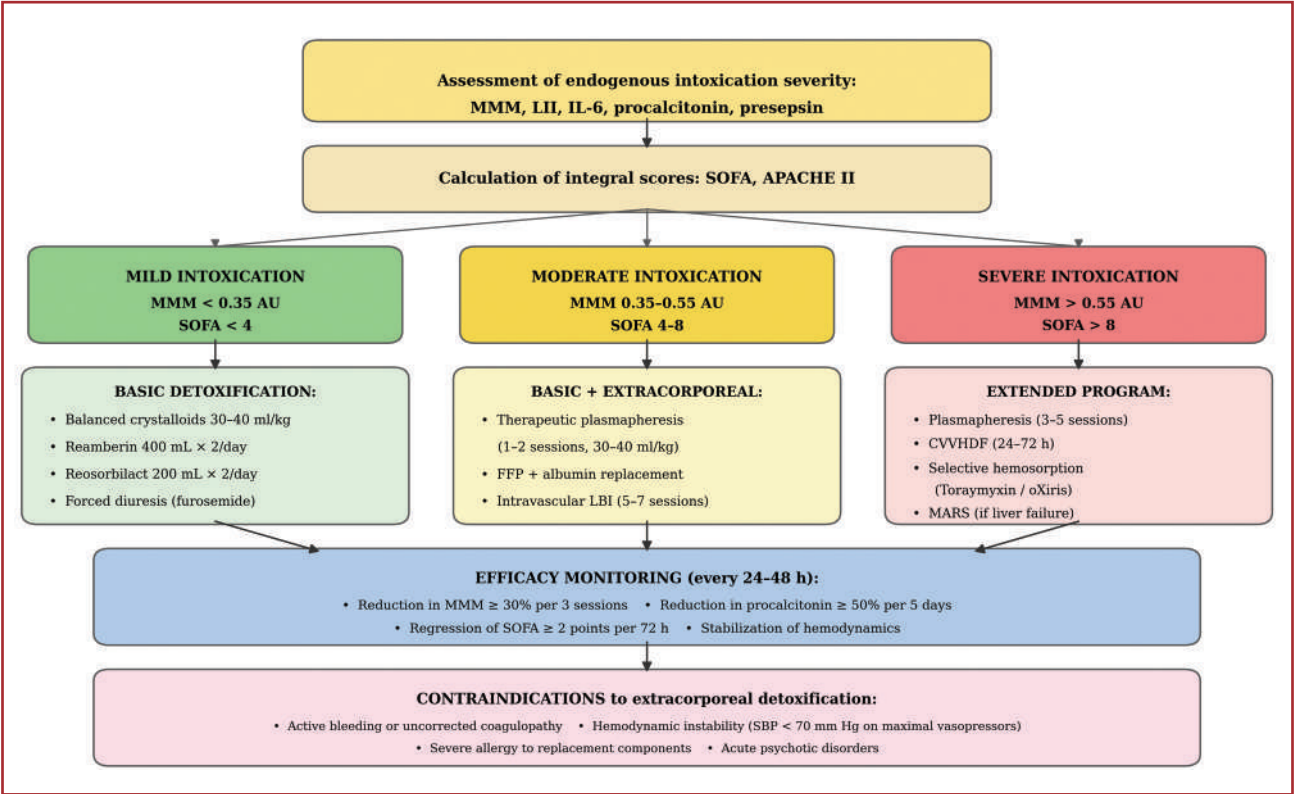


Figure 3. Algorithm of differentiated application of extracorporeal detoxification methods in cholangiogenic sepsis

grim prognosis. Its capacity to eliminate albumin-bound toxins (bilirubin, bile acids, aromatic amino acids, ammonia metabolites) has been demonstrated in dedicated trials [17, 42], although broader evidence in cholangiogenic etiology remains scarce.

The absence of life-threatening complications across 282 sessions in our cohort confirms the favorable safety profile of contemporary ECD modalities when applied within strict protocols. The minor adverse event rate (4.3 %) compares favorably with published series [43, 44], in part reflecting the strict exclusion of hemodynamically unstable patients and the use of regional citrate anticoagulation in selected CVVHDF cases.

Strengths and limitations. The strengths of this study include the prospective design, consecutive patient enrollment, application of standardized severity criteria (TG18 and Sepsis-3), rigorous statistical methodology with a *priori* sample size estimation, and detailed biomarker-based outcome assessment. However, several limitations must be acknowledged. First, the single-center design and the absence of a contemporaneous control group treated without ECD limit the strength of causal inference; comparisons rely on historical control data and pre-specified normal ranges. Second, mortality and long-term clinical outcomes were not the primary focus of this report and will be addressed in a separate publication. Third, although our sample size was sufficient for the primary biomarker endpoints, it is underpowered for subgroup analyses by etiology or severity. Fourth, the inclusion of patients across all TG18 severity tiers introduces heterogeneity in baseline disease burden. Finally, the cost-effectiveness of the algorithm — particularly the use of premium membranes (oXiris) and selective sorbents (Toraymyxin) — was not formally evaluated and warrants dedicated health-economic analysis in future studies.

Conclusions

A differentiated, biomarker-guided, severity-stratified application of extracorporeal detoxification methods in patients with severe cholangiogenic sepsis provides rational selection of treatment intensity and substantially accelerates the resolution of endogenous intoxication and systemic inflammatory response, without inducing serious adverse events. Therapeutic plasmapheresis achieves clinically meaningful reductions in MMM (−54.0 %) and procalcitonin (−48.0 %); continuous veno-venous hemodiafiltration reduces IL-6 (−64.0 %) and TNF- α (−52.0 %); and selective hemosorption with Toraymyxin PMX-20R produces the most pronounced reduction in LPS endotoxin (−78.0 %) with simultaneous improvement in organ function. The proposed algorithm represents a clinically applicable framework for individualized management of cholangiogenic sepsis and warrants further validation in multicenter randomized controlled trials with mortality-based endpoints.

References

1. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):17-30. doi: 10.1002/jhbp.512.

2. Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg.* 2017;87(7–8):554-559. doi: 10.1111/ans.13981.
3. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):8-23. doi: 10.1007/s00534-012-0564-0.
4. Cozma MA, Găman MA, Srichawla BS, et al. Acute cholangitis: a state-of-the-art review. *Ann Med Surg (Lond).* 2024 May 15;86(8):4560-4574. doi: 10.1097/MS9.0000000000002169.
5. Park N, Lee SH, You MS, Kim JS, Huh G, Chun JW, et al. Optimal timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute cholangitis associated with distal malignant biliary obstruction. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):175. doi: 10.1186/s12876-021-01755-z.
6. Lee F, Ohanian E, Rheem J, Laine L, Che K, Kim JJ. Delayed endoscopic retrograde cholangiopancreatography is associated with persistent organ failure in hospitalised patients with acute cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(2):212-220. doi: 10.1111/apt.13253.
7. Karasawa Y, Kato J, Kawamura S, Kojima K, Ohki T, Seki M, et al. Risk factors for acute cholangitis caused by *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Gut Liver.* 2021;15(4):616-624. doi: 10.5009/gnl20214.
8. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(2):166-172. doi: 10.1007/s11894-010-0171-7.
9. Marinova PG. Surgical Sepsis of Hepatobiliary Origin: Complications and Prognosis. *Journal of Biomedical and Clinical Research.* 2023 Dec 11;16(2):153-162. doi: 10.2478/jbcr-2023-0021.
10. Oura H, Nishino T, Murakami D, et al. Diagnostic value of the serum lactate level as a predictor of bacteremia in patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2023 Aug;30(8):1055-1064. doi: 10.1002/jhbp.1343.
11. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Cooper-smith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063-e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.
12. Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, Cassina T, Landoni G. Blood purification and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology.* 2019;131(3):580-593. doi: 10.1097/ALN.0000000000002820.
13. Snow TAC, Littlewood S, Corredor C, Singer M, Arulkumar N. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Blood Purif.* 2021;50(4–5):462-472. doi: 10.1159/000510982.
14. Honoré PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, et al. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):56. doi: 10.1186/s13613-019-0530-y.
15. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(23):2445-2452. doi: 10.1001/jama.2009.856.
16. Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(10):e0187015. doi: 10.1371/journal.pone.0187015.
17. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Döllinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular

adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013;57(3):1153-1162. doi: 10.1002/hep.26185.

18. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif*. 2019;47(Suppl 3):2-15. doi: 10.1159/000499520.

19. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care*. 2018;22(1):262. doi: 10.1186/s13054-018-2181-z.

20. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-1457. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.

21. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):96-100. doi: 10.1002/jhbp.519.

22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

23. Toma EA, Enciu O, Popa GL, et al. The Evolving Microbiology and Antimicrobial Resistance in Peritonitis of Biliary Origin: An Evidence-Based Update of the Tokyo Guidelines (TG18) for Clinicians. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Dec 5;15(24):3095. doi: 10.3390/diagnostics15243095.

24. Mardonov BA, Kurbanliyazov ZB, Rakhmanov KE, Davlatov SS, Nazarov ZN, Nasimov AM. Effective approaches to reconstructive surgeries for fresh injuries and scar constrictions of common bile ducts. *Gastroenterologia*. 2026 Mar 27;60(1):8-12. doi: 10.22141/2308-2097.60.1.2026.713.

25. Davlatov S, Rakhmanov K, Qurbonov N, Vafayeva I, Abduraxmanov D. Current State of The Problem Treatment of Mirizzi Syndrome (Literature Review). *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020 Jul 2. doi: 10.31838/ijpr/2020.SP2.340.

26. Usenko OY, Hrynenko OV, Melnychuk VM, et al. Surgical treatment of proximal biliary and biliovascular lesions. *Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2024 Dec 24;91(6):2-12. doi: 10.26779/2786-832X.2024.6.02.

27. De Backer D, Cecconi M, Lipman J, Machado F, Myatra SN, Ostermann M, et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(4):420-433. doi: 10.1007/s00134-019-05544-x.

28. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority — a WHO resolution. *N Engl J Med*. 2017;377(5):414-417. doi: 10.1056/NEJMp1707170.

29. Zhang L, Wang G, Chen YR, Zhao XY, Jiang J, Weng YB. Modified Double Filtration Plasmapheresis Exchange for Managing Sepsis-Induced Shock. *Clin Lab*. 2026 Jun 1;72(6):1337. doi: 10.7754/Clin.Lab.2025.250615.

30. Kuklin V, Sovershaev M, Bjerner J, et al. Influence of therapeutic plasma exchange treatment on short-term mortality of critically ill adult patients with sepsis-induced organ dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2024 Jan 4;28(1):12. doi: 10.1186/s13054-023-04795-x.

31. Davlatov SS, Rakhmanov QE, Saydullaev ZYa, Sherbekov UA. Algorithm for the management of patients with bile duct after

cholecystectomy. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020 Jul 2. doi: 10.31838/ijpr/2020.SP2.004.

32. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, Idowu TO, Busch M, Wiesner O, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care*. 2018;22(1):285. doi: 10.1186/s13054-018-2220-9.

33. Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, et al. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. *Crit Care*. 2020;24(1):71. doi: 10.1186/s13054-020-2799-5.

34. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-1964. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.

35. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39(9):1535-1546. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z.

36. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375(2):122-133. doi: 10.1056/NEJMoa1603017.

37. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, Bellomo R, da Costa BR, Dreyfuss D, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383(3):240-251. doi: 10.1056/NEJMoa2000741.

38. Bottari G, Ranieri VM, Ince C, et al. Use of extracorporeal blood purification therapies in sepsis: the current paradigm, available evidence, and future perspectives. *Crit Care*. 2024 Dec 25;28(1):432. doi: 10.1186/s13054-024-05220-7.

39. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455-1463. doi: 10.1001/jama.2018.14618.

40. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2205-2212. doi: 10.1007/s00134-018-5463-7.

41. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, Kazempour K, Walker PM, Dellinger RP. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:218. doi: 10.1186/1745-6215-15-218.

42. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142(4):782-789. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.056.

43. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-139. doi: 10.1056/NEJMoa070716.

44. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD008075. doi: 10.1002/14651858.CD008075.pub3.

Received 11.06.2026

Revised 21.07.2026

Accepted 05.08.2026

Information about authors

Muhammad Sadullayev, Assistant of the Department of Surgery, Endoscopy, and Anesthesiology-Reanimatology, Faculty of Postgraduate Education, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: muhammadmedic077@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-8931-3042>

Qosim Rakhmanov, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery, Endoscopy, and Anesthesiology-Reanimatology, Faculty of Postgraduate Education, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: qosim_raxmanov@sammu.uz; <https://orcid.org/0000-0002-3898-504X>

Salim Davlatov, DSc, Professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz; <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

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.

Sadullayev M.M.¹, Rakhmanov Q.E.¹, Davlatov S.S.²

¹Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

²Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Методи екстракорпоральної детоксикації в комплексній терапії тяжкого холангіогенного сепсису: проспективне обсерваційне дослідження

Резюме. Актуальність. Тяжкий холангіогенний сепсис пов'язаний із рівнем смертності 18–35 %, незважаючи на досягнення сучасної медицини. Ендогенна інтоксикація є одним із ключових патогенетичних компонентів, а методи екстракорпоральної детоксикації (ECD) забезпечують безпосередню елімінацію бактеріальних ендотоксинів, прозапальних цитокінів та медіаторів запалення. Однак доказові дані щодо їх диференційованого використання залежно від тяжкості холангіогенного сепсису залишаються обмеженими. **Мета:** оцінити клінічну ефективність алгоритму диференційованого застосування методів ECD з урахуванням тяжкості стану в пацієнтів із тяжким холангіогенним сепсисом. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне обсерваційне когортне дослідження за участю 93 хворих із холангіогенним сепсисом, госпіталізованих до хірургічних відділень Самаркандської філії Республіканського наукового центру екстреної медичної допомоги (Узбекистан) у період із січня 2021 року до грудня 2024 року. Пацієнтів стратифікували відповідно до Токійських рекомендацій 2018 року (I ступінь: $n = 27$ (29,0 %); II ступінь: $n = 39$ (41,9 %); III ступінь: $n = 27$ (29,0 %)). Використано тривірневий алгоритм ECD, заснований на кількісній оцінці ендогенної інтоксикації (молекули середньої маси, MMM) і дисфункції органів (SOFA): базову детоксикацію — при легкій інтоксикації; терапевтичний плазмаферез та низькоінтенсивне лазерне опромінення крові — при помірній; розширену програму, що включає безперервну вено-венозну гемодіалізацію (CVVHDF), селективну гемосорбцію (Toxamuxin PMX-20R чи oXiris) або систему рециркуляції молекулярного адсорбенту (MARS) — при тяжкій. Первинною кінцевою точкою було зниження рівнів MMM, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини α й ендотоксину ліпополісахариду. Статистичний аналіз проводили за допомогою IBM SPSS Statistics версії 26.0 із використанням U-критерію

Манна — Уїтні, ANOVA Фрідмана та log-rank тесту; статистичну значущість встановлювали на рівні $p < 0,05$. **Результати.** Методи ECD застосовано в 46 пацієнтів (49,5 %): терапевтичний плазмаферез — у 38 (40,9 %), CVVHDF — у 32 (34,4 %), селективну гемосорбцію — у 15 (16,1 %), каскадну плазмофільтрацію — у 9 (9,7 %) та MARS — у 2 (2,2 %). Після трьох сеансів терапевтичний плазмаферез забезпечив зменшення вмісту MMM на $54,0 \pm 6,0$ % і прокальцитоніну — на $48,0 \pm 5,0$ %. CVVHDF знизив рівень інтерлейкіну-6 на $64,0 \pm 8,0$ % та фактора некрозу пухлини α — на $52,0 \pm 6,0$ % протягом 24 годин. За допомогою селективної гемосорбції (система Toxamuxin) вдалося зменшити концентрацію ендотоксину ліпополісахариду на $58,0 \pm 6,0$ % після одного сеансу й на $78,0 \pm 8,0$ % — після двох, що супроводжувалося зниженням оцінки за шкалою SOFA на $3,2 \pm 0,5$ бала протягом 48 годин. Медіана часу до нормалізації MMM ($\leq 0,24$ ум.од.) була значно коротшою при застосуванні розширеної програми детоксикації (3,5 дня, 95% ДІ 3,0–4,0) порівняно зі стандартною інфузійною терапією (8,5 дня, 95% ДІ 8,0–9,0; log-rank $p < 0,001$). Загрозливих для життя ускладнень не спостерігалось; незначні побічні ефекти виникли під час 12 із 282 сеансів (4,3 %). **Висновки.** Диференційоване застосування методів ECD з урахуванням тяжкості холангіогенного сепсису, що ґрунтується на кількісній оцінці ендогенної інтоксикації та органної дисфункції, забезпечує прискорене усунення ендотоксемії і системної запальної відповіді. Алгоритм є клінічно застосовною основою для індивідуалізованого лікування пацієнтів із цим станом, який характеризується високою летальністю, та потребує валідації в більших багатоцентрових рандомізованих дослідженнях.

Ключові слова: холангіогенний сепсис; екстракорпоральна детоксикація; терапевтичний плазмаферез; безперервна вено-венозна гемодіалізація; селективна гемосорбція; ендотоксемія; цитокіни; молекули середньої маси

УДК 616.381-007.43-089:616-089.168.1-06:616-08-039.35

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.6.2026.2054>Козлов В.В.^{1,3}, Бондарев Р.В.², Василюк С.М.³¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Перший Європейський університет, м. Київ, Україна³Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Післяопераційний больовий синдром після реконструкції черевної стінки при серединних інцизійних грижах: порівняльний аналіз різних методів герніопластики

Резюме. Актуальність. Післяопераційний біль є одним із ключових критеріїв оцінки ефективності реконструкції черевної стінки. Він визначає перебіг раннього післяопераційного періоду, можливість ранньої мобілізації пацієнтів та швидкість функціонального відновлення. Однак вплив різних методів герніопластики на інтенсивність післяопераційного больового синдрому при серединних інцизійних грижах залишається недостатньо вивченим. **Мета:** оцінити інтенсивність і тривалість післяопераційного болю у пацієнтів з інцизійними вентральними грижами W2–W3 після різних методів реконструкції черевної стінки. **Матеріали та методи.** Це проспективне дослідження включало 124 пацієнти із серединними інцизійними грижами M1–M4, W2–W3. У 25 (20,2 %) виконали поперечну підсилену шовну пластику (операцію HARP), у 36 (29,0 %) — операцію Rives-Stopppa, у 40 (32,3 %) — операцію Ramirez та у 23 (18,5 %) — вивільнення поперечного м'яза (TAR). Оцінку післяопераційного болю проводили за шкалою NRS-11 (Numeric Rating Scale) у перші три післяопераційні доби. **Результати.** У всіх досліджуваних групах відзначалося поступове зменшення інтенсивності післяопераційного болю протягом перших трьох післяопераційних діб. Найнижчі показники болю в усі терміни спостереження зареєстровано після HARP ($2,88 \pm 1,77$; $1,20 \pm 1,68$ та $0,44 \pm 0,51$ бала за NRS-11 відповідно), тоді як найвищі — після TAR ($5,52 \pm 4,32$; $4,04 \pm 2,72$ та $2,55 \pm 1,45$ бала). Після HARP частка пацієнтів без болю статистично значуще збільшилася з 20,0 до 56,0% ($p = 0,030$), а помірний біль повністю зник до третьої післяопераційної доби ($p = 0,007$). Після операції Rives-Stopppa також встановлено статистично значуще збільшення частки пацієнтів без болю ($p = 0,016$) та зменшення частоти тяжкого болю ($p = 0,009$). У групах Ramirez і TAR відзначалися лише тенденції до зниження інтенсивності больового синдрому без статистично значущих змін більшості досліджуваних показників. **Висновки.** Інтенсивність післяопераційного болю поступово зменшувалася в усіх групах протягом перших трьох післяопераційних діб, однак вираженість цієї динаміки залежала від методу герніопластики. Найкращі результати отримано після HARP, що характеризувалася найнижчою інтенсивністю больового синдрому в усі терміни спостереження та найбільш швидким зменшенням частоти помірного і тяжкого болю, тоді як після TAR відзначалися найвищі показники післяопераційного болю, а операції Rives-Stopppa і Ramirez займали проміжне положення. **Ключові слова:** інцизійна грижа; вентральна грижа; черевна стінка; післяопераційний біль; сепарація компонентів; органи черевної порожнини; хірургія

Вступ

Інцизійна грижа вважається одним із найчастіших ускладнень черевної хірургії, з частотою до 20–35 %. Ця патологія є тягарем для охорони здоров'я, її частка в структурі гриж постійно зростає, причому більшість

пацієнтів мають високий анестезіологічний ризик [1, 2]. Великі оперативні втручання при інцизійних грижах характеризуються значною варіабельністю післяопераційних потреб у знеболюванні. Тому вибір анагетичної тактики повинен ґрунтуватися як на індивідуальних осо-

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

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

Для кореспонденції: Сергій Василюк, д.мед.н., професор, завідувач кафедри абдомінальної та невідкладної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: surifnm@gmail.com

For correspondence: Serhii Vasyliuk, MD, PhD, Professor, Head of Abdominal and Emergency Surgery Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: surifnm@gmail.com

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

бливостях пацієнта, так і на характері та обсязі дисекції підшкірної основи, фасцій, розмірів сітки та ін. [3, 4].

Недостатній контроль післяопераційного болю асоціюється зі зростанням частоти ускладнень, уповільненням функціонального відновлення та погіршенням якості життя пацієнтів. Крім того, неадекватна післяопераційна аналгезія підвищує ризик тривалого застосування опіоїдів і розвитку хронічного післяопераційного больового синдрому, який потенційно може виникати у 10 % пацієнтів після корекції великих серединних дефектів черевної стінки [5].

Метою мультимодальної аналгезії є зменшення інтенсивності післяопераційного болю, пригнічення хірургічно-індукованої стресової відповіді організму, зниження потреби в опіоїдних аналгетиках і пов'язаних з ними небажаних ефектів. Такий підхід сприяє ранній мобілізації пацієнтів, швидшому відновленню функціональної активності та самостійності. Опіоїдозберігаюча мультимодальна аналгезія є одним із базових компонентів програм прискореного післяопераційного відновлення [6, 7].

Інтенсивність післяопераційного болю має нелінійний зв'язок із його впливом на функціональний стан пацієнта, зокрема фізичну активність, емоційний стан і якість сну. Залежно від вираженості больового синдрому виділяють три клінічно значущі рівні болю: легкий, помірний і сильний. Важливою складовою оцінки ефективності аналгетичної терапії є визначення больового дистресу, який відображає суб'єктивне сприйняття болю пацієнтом і його вплив на процес одужання [8]. Вивчення цього показника є перспективним напрямом досліджень сучасних стратегій післяопераційного знеболювання, оскільки він безпосередньо пов'язаний із якістю відновлення та швидкістю повернення пацієнта до звичного рівня функціонування. Водночас у наявній літературі недостатньо представлені пацієнт-орієнтовані кінцеві точки, зокрема показники якості післяопераційного відновлення та якості життя. Незважаючи на їх суб'єктивний характер, саме ці критерії найбільш повно відображають індивідуальний досвід пацієнта, тому мають важливе значення для оцінки результатів лікування, захисту інтересів пацієнтів та реалізації принципів спільного прийняття клінічних рішень [5].

Мета: оцінити інтенсивність і тривалість післяопераційного болю у пацієнтів з інцизійними вентральними грижами W2–W3 після різних методів реконструкції черевної стінки.

Матеріали та методи

У це проспективне дослідження ми включили 124 пацієнти із серединними вентральними інцизійними грижами W2–W3 (табл. 1). Пацієнти були поділені на групи залежно від техніки реконструкції черевної стінки: у 25 (20,2 %) була виконана поперечна підсилена шовна пластика (операція HARP — Horizontal Aponeurotic Reinforced Procedure), у 36 (29,0 %) — ретром'язове встановлення сітки (операція Rives-Stoppa), у 40 (32,3 %) — передня сепарація компонентів (операція Ramirez) та у 23 (18,5 %) — вивільнення поперечного м'яза (TAR).

Стратегія контролю післяопераційного болю у наших пацієнтів включала превентивну аналгезію (внутрішньовенне введення 1000 мг парацетамолу за 4 години до операції) та профілактику післяопераційної нудоти і блювання (після оцінки пацієнта за шкалою Apfel): за 2 години до операції вводили 8 мг ондасетрону шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 15 хвилин. Індукцію анестезії проводили із застосуванням пропофолу, а підтримання анестезії забезпечували севофлураном. Одразу після індукції анестезії встановлювали назогастральний зонд. Глибину анестезії контролювали за допомогою біспектрального індексу (BIS) або індексу стану пацієнта (Patient State Index) та підтримували в рекомендованих межах. Волемічний статус підтримували на рівні еуволемії. Інтраопераційну міорелаксацію підтримували на рівні глибокого нейром'язового блоку під контролем моніторингу TOF (train-of-four). Після накладання швів на післяопераційну рану виконували ультразвуковий контрольовану двобічну підреберну блокаду поперечного простору живота (TAP-блок). Назогастральний зонд видаляли відразу після завершення операції.

Для післяопераційного знеболювання пацієнтам до ранку першої післяопераційної доби кожні 8 годин внутрішньовенно вводили 1 г парацетамолу у поєднанні з внутрішньом'язовим введенням 50 мг декскетопрофену.

Таблиця 1. Основні демографічні і клінічні характеристики пацієнтів з інцизійними грижами (n = 124)

Показник	Кількість
Чоловіки/жінки, n	85/39
Вік, роки	58,38 ± 8,29
Шкала ECOG (≤ 3 бали), n (%)	124 (100)
Шкала Apfel, n (%)	13 (10,5)
Варіант грижі, n (%)	
M1	53 (42,7)
M2	34 (27,4)
M3	18 (14,5)
M4	19 (15,3)
Грижові ворота, n (%)	
W2	56 (45,1)
W3	68 (54,8)
Метод герніопластики, n (%)	
HARP	25 (20,2)
Rives-Stoppa (sublay)	36 (29,0)
Ramirez	40 (32,3)
TAR	23 (18,5)
Важомі фактори ризику, n (%)	
Вік понад 60 років	54 (43,5)
ІМТ понад 35,0 кг/м²	22 (17,7)
Цукровий діабет	13 (10,5)

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; HARP — горизонтальна підсилена шовна пластика (Horizontal Aponeurotic Reinforced Procedure); TAR — вивільнення поперечного м'яза (задня сепарація компонентів).

Планову виписку передбачали на шосту післяопераційну добу.

Оцінку післяопераційного болю проводили за шкалою NRS-11 (Numeric Rating Scale) — простою шкалою для кількісної оцінки інтенсивності болю. Пацієнту пропонували оцінити біль числом від 0 до 10, де 0 — болю не було; 1–3 — слабкий біль; 4–6 — помірний біль; 7–10 — сильний біль; 10 — найсильніший біль, який пацієнт міг собі уявити. Оцінку проводили на 1-шу — 3-тю післяопераційні доби. У наукових дослідженнях для інтерпретації рекомендуються такі категорії: 0 — відсутність болю; 1–3 — легкий біль; 4–6 — помірний біль; 7–10 — тяжкий біль. NRS-11 є однією з найбільш валідованих та рекомендованих шкал оцінки післяопераційного болю завдяки простоті застосування та високій відтворюваності результатів.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 10.0 (TIBCO Software Inc., США). Нормальність розподілу кількісних змінних перевіряли за допомогою критерію Шапіро — Вілка. Дані, що відповідали нормальному розподілу, подано у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для ненормально розподілених змінних використовували медіану: межі 1-го та 3-го квартилів (Median, Q1 та Q3). Для порівняння кількісних даних між двома групами застосовували t-тест для незалежних вибірок (при нормальному розподілі) або критерій Манна — Вітні (при відхиленні від нормальності). Категоріальні змінні порівнювали з використанням критерію χ^2 або точного критерію Фішера (за

необхідності). Рівень статистичної значущості встановлювали як $p < 0,05$.

Результати

Аналіз інтенсивності післяопераційного болю за шкалою NRS-11 у пацієнтів після виконання HARP продемонстрував поступове зменшення больового синдрому впродовж перших трьох післяопераційних діб (табл. 2). Частка пацієнтів з відсутністю болю зросла з 20,0 % (5/25) у першу післяопераційну добу до 44,0 % (11/25) у другу та 56,0 % (14/25) у третю добу ($p = 0,030$). Одночасно ми відмітили статистично значуще зниження частоти помірнього болю (4–6 балів за NRS-11) з 28,0 % (7/25) у першу добу до 8,0 % (2/25) у другу добу та повне його зникнення на третю добу ($p = 0,007$). Частота тяжкого болю (7–10 балів) зменшилася з 16,0 % (4/25) до 4,0 % (1/25) у другу добу; тяжкий біль був відсутній на третю добу, однак статистичної значущості ця тенденція не досягла ($p = 0,061$). Частота легкого болю (1–3 бали) впродовж періоду спостереження суттєво не змінювалася ($p = 0,802$). Таким чином, після HARP вже до третьої післяопераційної доби відбувалося практично повне зникнення помірнього та тяжкого болю, а більше ніж половина пацієнтів не відчували болю взагалі. Статистично значущими були збільшення частки пацієнтів без болю та зменшення частоти помірнього болю.

Результати оцінки інтенсивності післяопераційного болю за шкалою NRS-11 продемонстрували поступове зменшення больового синдрому протягом перших трьох післяопераційних діб після операції Rives-Stoppa

Таблиця 2. Інтенсивність післяопераційного болю у пацієнтів після різних технік герніопластики згідно зі шкалою NRS-11

Інтенсивність	1-ша п/о доба, n (%)	2-га п/о доба, n (%)	3-тя п/о доба, n (%)	χ^2 ; p
HARP (n = 25)				
Відсутність болю (0)	5 (20,0)	11 (44,0)	14 (56,0)	7,0; 0,030
Легкий біль (1–3)	9 (36,0)	11 (44,0)	11 (44,0)	0,44; 0,802
Помірний біль (4–6)	7 (28,0)	2 (8,0)	0 (0)	9,85; 0,007
Тяжкий біль (7–10)	4 (16,0)	1 (4,0)	0 (0)	5,57; 0,061
Rives-Stoppa (n = 36)				
Відсутність болю (0)	5 (13,8)	13 (36,1)	16 (44,4)	8,33; 0,016
Легкий біль (1–3)	10 (27,7)	13 (36,1)	14 (38,8)	1,07; 0,586
Помірний біль (4–6)	10 (27,7)	6 (16,6)	4 (11,1)	3,44; 0,179
Тяжкий біль (7–10)	11 (30,5)	4 (11,1)	2 (5,6)	9,35; 0,009
Ramirez (n = 40)				
Відсутність болю (0)	4 (10,0)	10 (25,0)	12 (30,0)	5,11; 0,078
Легкий біль (1–3)	9 (22,5)	12 (30,0)	13 (32,5)	1,07; 0,586
Помірний біль (4–6)	14 (35,0)	11 (27,5)	9 (22,5)	1,56; 0,458
Тяжкий біль (7–10)	13 (32,5)	7 (17,5)	6 (15,0)	3,73; 0,155
TAR (n = 23)				
Відсутність болю (0)	2 (8,7)	4 (17,4)	6 (26,1)	9,25; 0,004
Легкий біль (1–3)	4 (17,4)	6 (26,1)	8 (34,8)	1,80; 0,406
Помірний біль (4–6)	7 (30,4)	6 (25,1)	6 (25,1)	0,15; 0,929
Тяжкий біль (7–10)	10 (43,5)	7 (30,4)	3 (13,0)	5,21; 0,074

(табл. 2). Частка пацієнтів без болю статистично значуще збільшилася з 13,8 % у першу добу до 36,1 % у другу та 44,4 % у третю добу ($\chi^2 = 8,33$; $p = 0,016$). Частота легкого болю істотно не змінювалася і становила 27,7, 36,1 та 38,8 % відповідно ($\chi^2 = 1,07$; $p = 0,586$). Водночас спостерігалось зниження частоти помірного болю з 27,7 % у першу добу до 16,6 % у другу та 11,1 % у третю, однак ця тенденція не досягла статистичної значущості ($\chi^2 = 3,44$; $p = 0,179$). Найбільш виражені зміни відзначено щодо важкого болю: його частота вірогідно зменшилася з 30,5 % у першу післяопераційну добу до 11,1 % у другу та 5,6 % у третю ($\chi^2 = 9,35$; $p = 0,009$). Загалом отримані результати свідчать про поступове зменшення інтенсивності післяопераційного болю в ранньому післяопераційному періоді після операції Rives-Stoppa, що характеризувалося статистично значущим збільшенням частки пацієнтів без больового синдрому та одночасним вірогідним зниженням частоти важкого болю вже до третьої післяопераційної доби.

У пацієнтів після операції Ramirez також спостерігалася тенденція до поступового зменшення інтенсивності післяопераційного болю протягом перших трьох післяопераційних діб (табл. 2). Частка хворих без болю збільшилася з 10,0 % у першу добу до 25,0 % у другу та 30,0 % у третю, однак ці зміни не досягли статистичної значущості ($\chi^2 = 5,11$; $p = 0,078$). Частота легкого болю залишалася відносно стабільною і становила 22,5, 30,0 та 32,5 % відповідно ($\chi^2 = 1,07$; $p = 0,586$). Частота помірного болю поступово зменшувалася з 35,0 % у першу післяопераційну добу до 27,5 % у другу та 22,5 % у третю, проте виявлені відмінності не були статистично значущими ($\chi^2 = 1,56$; $p = 0,458$). Аналогічна тенденція відзначалася і щодо важкого болю: його частота знизилася з 32,5 % у першу добу до 17,5 % у другу та 15,0 % у третю, однак статистично значущої різниці також не встановлено ($\chi^2 = 3,73$; $p = 0,155$). Таким чином, після операції Ramirez відзначалося поступове зменшення інтенсивності післяопераційного болю впродовж раннього післяопераційного періоду, однак жодна з досліджуваних категорій больового синдрому не продемонструвала статистично значущих змін між першою та третьою післяопераційними добами.

У пацієнтів після виконання TAR спостерігалось поступове зменшення інтенсивності післяопераційно-

го болю протягом перших трьох післяопераційних діб (табл. 2). Частка хворих без болю статистично значуще збільшилася з 8,7 % у першу добу до 17,4 % у другу та 26,1 % у третю ($\chi^2 = 9,25$; $p = 0,004$). Частота легкого болю мала тенденцію до зростання — з 17,4 до 26,1 та 34,8 %, однак ці зміни не були статистично значущими ($\chi^2 = 1,80$; $p = 0,406$). Частка пацієнтів із помірним болем практично не змінювалася протягом періоду спостереження і становила 30,4, 26,1 та 26,1 % відповідно ($\chi^2 = 0,15$; $p = 0,929$). Водночас частота важкого болю зменшилася з 43,5 % у першу післяопераційну добу до 30,4 % у другу та 13,0 % у третю, проте виявлена тенденція не досягла статистичної значущості ($\chi^2 = 5,21$; $p = 0,074$). Таким чином, після операції TAR відзначалося поступове зменшення інтенсивності післяопераційного болю, що супроводжувалося статистично значущим збільшенням частки пацієнтів без больового синдрому до третьої післяопераційної доби. Водночас зміни частоти легкого, помірного та важкого болю мали характер тенденції й не досягли статистичної значущості.

Аналізуючи інтенсивність больового синдрому залежно від методу герніопластики, ми відмітили наступне (табл. 3). На першу післяопераційну добу найнижча інтенсивність больового синдрому відзначалася у пацієнтів після HARP, тоді як найвищі показники болю спостерігалися після TAR. Середнє значення болю за шкалою NRS-11 становило $2,88 \pm 1,77$ бала після HARP, $3,83 \pm 2,84$ бала після операції Rives-Stoppa, $4,25 \pm 3,93$ бала після операції Ramirez та $5,52 \pm 4,32$ бала після TAR. Аналогічна тенденція простежувалася і за медіаною показника: 2,0 бала для HARP, 4,0 бала для операцій Rives-Stoppa і Ramirez та 6,0 балів для TAR. Аналіз показників варіабельності свідчив, що після HARP спостерігався не лише найнижчий рівень болю, а й найменший розкид значень (IQR = 4,0; Q1–Q3: 1,0–5,0). Після операцій Rives-Stoppa та Ramirez міжквартильний розмах був більшим (IQR = 6,0 та 5,5 відповідно), що вказувало на вищу неоднорідність інтенсивності больового синдрому. Найбільша варіабельність була відмічена після TAR (IQR = 5,0; Q1–Q3: 3,0–8,0; SD = 4,32), більшість пацієнтів мали помірний або виражений післяопераційний біль.

На другу післяопераційну добу найменша інтенсивність больового синдрому, як і в першу добу,

Таблиця 3. Характеристика больового синдрому залежно від методу герніопластики

Ознака	HARP	Rives-Stoppa	Ramirez	TAR
Інтенсивність, бали				
1-ша п/о доба	$2,88 \pm 1,77$	$3,83 \pm 2,84$	$4,25 \pm 3,93$	$5,52 \pm 4,32$
2-га п/о доба	$1,20 \pm 1,08$	$2,08 \pm 1,41$	$2,95 \pm 2,01$	$4,04 \pm 2,72$
3-тя п/о доба	$0,44 \pm 0,51$	$1,44 \pm 1,04$	$2,45 \pm 1,55$	$2,55 \pm 1,45$
Потреба в анальгетиках, n (%)				
1-ша п/о доба	25 (100)	36 (100)	40 (100)	23 (100)
2-га п/о доба	6 (24,0)	9 (25,7)	14 (35,0)	8 (34,8)
3-тя п/о доба	3 (12,0)	6 (16,6)	8 (20,0)	5 (21,8)
TAP-блок у п/о періоді, n (%)	0	1 (2,7)	6 (15,0)	4 (17,4)
Потреба в опіоїдах, n (%)	0	2 (5,5)	0	2 (8,7)

спостерігалася у пацієнтів після HARP, тоді як найвищі показники болю відзначалися після TAR. Середнє значення болю за шкалою NRS-11 становило $1,20 \pm 1,68$ бала після HARP, $2,08 \pm 2,41$ бала після операції Rives-Stoppa, $2,95 \pm 2,70$ бала після операції Ramirez та $4,04 \pm 2,72$ бала після TAR. Медіана інтенсивності болю дорівнювала 1,0 бала після HARP і Rives-Stoppa, 2,0 бала після Ramirez та 5,0 бала після TAR. Показники варіабельності свідчили про найменший розкид значень після HARP (IQR = 2,0; Q1–Q3: 0–2). Після операцій Rives-Stoppa та Ramirez міжквартильний розмах становив 4,0 бала, тоді як після TAR він був найбільшим (IQR = 5,0; Q1–Q3: 2–7), що вказувало на більш виражену варіабельність інтенсивності післяопераційного болю в цій групі. Загалом у другу післяопераційну добу зберігалася така ж закономірність, як і в першу: найнижча інтенсивність післяопераційного болю спостерігалася після HARP, проміжні показники були характерні для операцій Rives-Stoppa та Ramirez, тоді як найвищий рівень болю відзначався після TAR. Порівняно з першою післяопераційною добою середня інтенсивність болю зменшилася в усіх досліджуваних групах: після HARP — з 2,88 до 1,20 бала, після Rives-Stoppa — з 3,83 до 2,08 бала, після Ramirez — з 4,25 до 2,95 бала та після TAR — з 5,52 до 4,04 бала.

На третю післяопераційну добу найменша інтенсивність больового синдрому, як і в попередні терміни спостереження, відзначалася у пацієнтів після HARP, тоді як найвищі показники болю зберігалися після TAR та операції Ramirez. Середнє значення болю за шкалою NRS-11 становило $0,44 \pm 0,51$ бала після HARP, $1,44 \pm 1,94$ бала після операції Rives-Stoppa, $2,45 \pm 1,55$ бала після операції Ramirez та $2,55 \pm 1,45$ бала після TAR. Медіана інтенсивності болю дорівнювала 0 балів після HARP, 1,0 бала після операції Rives-Stoppa, 1,5 бала після Ramirez та 2,0 бала після TAR. Найменша варіабельність показників також спостерігалася у групі HARP (IQR = 1,0; Q1–Q3: 0–1), що свідчило про майже повну відсутність больового синдрому у більшості пацієнтів. Після операцій Rives-Stoppa та Ramirez міжквартильний розмах становив 2,0 бала (Q1–Q3: 0–2), що вказувало на більшу неоднорідність інтенсивності болю порівняно з HARP. Загалом на третю післяопераційну добу відзначалося подальше зниження інтенсивності післяопераційного болю в усіх групах. Найкращі результати зберігалися після HARP, біль практично був відсутній у більшості пацієнтів. Після операції Rives-Stoppa також спостерігалася суттєве зменшення больового синдрому, тоді як після Ramirez і TAR інтенсивність болю залишалася вищою, хоча порівняно з попередніми післяопераційними добами вона також вірогідно зменшилася.

Обговорення

Післяопераційний біль є одним із ключових показників оцінки раннього післяопераційного періоду після реконструкції черевної стінки та герніопластики. Його значення виходить далеко за межі суб'єктивного симптому, оскільки він безпосередньо впливає на функ-

ціональне відновлення пацієнта, частоту ускладнень, тривалість госпіталізації та ризик формування хронічного післяопераційного болю [9]. Інтенсивність болю певною мірою характеризує обсяг дисекції тканин, ступінь натягу тканин після реконструкції, ушкодження нервових структур та запальну відповідь організму [10]. Менш інтенсивний біль часто асоціюється з менш травматичними методами реконструкції, раціональною мобілізацією тканин, мінімальним натягом апоневрозу та використанням сучасних принципів реконструкції черевної стінки.

Виражений післяопераційний біль обмежує активізацію пацієнта, ходьбу, глибоке дихання, функцію шлунково-кишкового тракту, перешкоджає ефективному кашлю, підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень [11]. Саме больовий синдром є одним із найважливіших факторів, що визначають суб'єктивну оцінку пацієнтом результатів оперативного лікування. Важливо, що сучасні рекомендації програм швидкого відновлення (ERAS) розглядають ефективний контроль післяопераційного болю не як самостійну мету, а як інструмент для забезпечення ранньої мобілізації, швидкого функціонального відновлення та зменшення частоти післяопераційних ускладнень [12].

У пацієнтів з інцизійними грижами оцінка болю має додаткову цінність, оскільки різні методи реконструкції черевної стінки (Rives-Stoppa, TAR, Ramirez, HARP) істотно відрізняються за обсягом мобілізації тканин, ступенем травматизації м'язово-фасціального комплексу, величиною натягу після закриття дефекту, тривалістю операції, необхідністю встановлення дренажів та ін. Ми не можемо виключати той факт, що вища інтенсивність болю після операції Ramirez могла бути зумовлена поширенням дисекції на зону Huger-III, а при техніці TAR — агресивною дисекцією у цій зоні.

Саме тому післяопераційний біль широко використовується як один із первинних або вторинних кінцевих результатів у клінічних дослідженнях реконструкції черевної стінки. Нині більшість клінічних досліджень для оцінки післяопераційного болю використовують шкалу NRS-11, оскільки вона простіша і демонструє дуже високу кореляцію з більш поширеною шкалою VAS (коефіцієнт кореляції зазвичай $> 0,9$). Для проспективних досліджень NRS-11 є цілком прийнятним первинним інструментом оцінки післяопераційного болю і часто рекомендується замість VAS через кращу практичність [13].

У нашому дослідженні всім прооперованим пацієнтам наприкінці операції проводили TAP-блок. Систематичний огляд, що вивчав переваги TAP у відкритій та лапароскопічній колоректальній хірургії, показав, що блокада здебільшого не потребує опіоїдів, є відносно легкою у виконанні та економічно ефективною [5]. У невеликій вибірці пацієнтів після різних технік герніопластики у нас виникла потреба у повторних TAP-блоках. Переважно це були пацієнти з великою площею дисекції підшкірної основи, фасцій чи м'язів після операції Ramirez чи TAR.

У поодиноких пацієнтів після встановлення сітки sublay виникла потреба в наркотичних знеболюваль-

них. Незважаючи на те, що вживання опіоїдів після абдомінальних операцій є поширеним явищем, нині вважається, що це пов'язане не тільки з больовими відчуттями, а й з поведінковими розладами пацієнта. Тому потреба в наркотичних анальгетиках частіше зумовлена не хірургічним боєм, а некоригованими предикторами на рівні пацієнта [14]. Наприклад, вживання опіоїдів упродовж 45 днів до госпіталізації було незалежним фактором підвищеного вживання цих препаратів після герніопластики [15].

Інтенсивність післяопераційного болю після пластики інцизійних вентральних гриж у нашому дослідженні корелювала з даними інших авторів (3–5 балів) [15–17].

У нашому дослідженні була низка обмежень. По-перше, герніопластика виконувалася різними хірургами в різних лікувальних закладах, що знижувало рівень стандартизації, особливо при проведенні операцій Ramirez і TAR. По-друге, операція HARP виконувалася тільки в пацієнтів з інцизійними грижами М3–М4 (в пацієнтів з М1–М2 її виконати технічно неможливо, і у них частіше виконували операцію Rives-Stoppa), а сепарація компонентів — у пацієнтів з грижами М1–М3. Це було логічним з клінічної точки зору, однак могло впливати на інтерпретацію кінцевих даних. По-третє, шкала NRS-11 є інструментом, при якому біль оцінював пацієнт, ґрунтуючись на своїх відчуттях, що могло суб'єктивізувати отримані клінічні дані.

Висновки

1. У всіх досліджуваних групах протягом перших трьох післяопераційних днів спостерігалось поступове зменшення інтенсивності післяопераційного болю. Найбільш виражена позитивна динаміка відзначалася після HARP і операції Rives-Stoppa, тоді як після Ramirez і TAR зниження інтенсивності болю мало менш виражений характер.

2. Метод герніопластики суттєво впливає на вираженість післяопераційного больового синдрому. Найнижчі показники болю в усі терміни спостереження реєструвалися після HARP, проміжні — після операцій Rives-Stoppa та Ramirez, а найвищі — після TAR, що свідчить про різний вплив окремих методів реконструкції черевної стінки на перебіг раннього післяопераційного періоду.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямом є проведення проспективних багатоцентрових досліджень із тривалішим періодом спостереження для оцінки впливу різних методів реконструкції черевної стінки на розвиток раннього і хронічного післяопераційного болю, частоту рецидивів, функціональні результати та якість життя пацієнтів.

Дотримання етичних норм. Дослідження проведено відповідно до основоположних принципів біоетики, належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) та положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо проведення медичних досліджень за участю людини. Усі діагностичні та лікувальні втручання виконувалися відповідно до клінічних показань, чинних стандартів надання медичної допомоги та локальних клінічних протоколів. Перед проведенням хірургічного лікування пацієнти отримували вичерп-

ну інформацію щодо характеру захворювання, мети оперативного втручання, можливих ризиків, альтернативних методів лікування та очікуваних результатів. Хірургічні втручання виконувалися лише після отримання письмової інформованої згоди пацієнтів. Аналіз клінічних даних проводився у деперсоналізованому вигляді з дотриманням вимог конфіденційності, лікарської таємниці та захисту персональних даних. Матеріали, наведені у цьому дослідженні, не містять інформації, яка могла б дозволити ідентифікувати окремих пацієнтів.

Використання штучного інтелекту. Під час підготовки цього рукопису інструменти штучного інтелекту використовувалися виключно як допоміжний засіб для мовного та стилістичного редагування. Штучний інтелект не використовувався для генерування первинних клінічних даних, джерел літератури, встановлення діагнозів, вибору лікувальної тактики, вибору хірургічних втручань, проведення статистичного аналізу або самостійкої інтерпретації результатів дослідження.

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

Внесок авторів. Козлов В.В. — дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, формулювання висновків; Бондарев Р.В. — збір та опрацювання матеріалу, підготовка статті до друку; Василюк С.М. — визначення мети, концепції дослідження, написання тексту.

Список літератури

- Hoffmann H, Köckerling F, Adolf D, Mayer F, Weyhe D, Reinpold W, et al. Analysis of 4,015 recurrent incisional hernia repairs from the Herniated registry: risk factors and outcomes. *Hernia*. 2021 Feb;25(1):61–75. <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02263-x>.
- Gillies M, Anthony L, Al-Roubaie A, Rockliff A, Phong J. Trends in Incisional and Ventral Hernia Repair: A Population Analysis from 2001 to 2021. *Cureus*. 2023 Mar 3;15(3):e35744. <https://doi.org/10.7759/cureus.35744>.
- Al-Mansour MR, Ding DD, Yergin CG, Tamer R, Huang LC. The association of hernia-specific and procedural risk factors with early complications in ventral hernia repair: ACHQC analysis. *Am J Surg*. 2024 Jul;233:100–107. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2024.02.028>.
- Vasilyuk SM, Petrash AV. Analysis of the course of the early postoperative period in patients with diastasis of the rectus abdominis after different methods of its surgical correction. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2023; 90(6):2–6. <https://doi.org/10.26779/2786-832X.2023.6.02>.
- Pirie K, Traer E, Finniss D, Myles PS, Riedel B. Current approaches to acute postoperative pain management after major abdominal surgery: a narrative review and future directions. *Br J Anaesth*. 2022 Sep;129(3):378–393. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.05.029>.
- Pavlushynskiy Y, Makarchuk O, Vasyliuk S, Ostrovska O, Kupchak I, Glushko N, et al. Characteristics of metabolic homeostasis and hematological indicators in young women with menstrual disorders against the background of overweight and obesity. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2023; 30(2):173–81. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1324>.
- Proshchenko O, Ventskivska I, Vasyliuk S, Mykytiuk A. Accelerated rehabilitation after hysterectomy in reproductive age patients. *HJOG*. 2023;22(2):63–75. <https://doi.org/10.33574/hjog.0526>.

8. Yang MMH, Hartley RL, Leung AA, Ronksley PE, Jetté N, Casha S, et al. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Apr 1;9(4):e025091. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025091>.
9. Witthöft C, Ahmed U, Á Lakjuni Guttesen E, Rosenberg J, Baker JJ. Association Between Mesh Placement and Recurrence and Chronic Pain After Incisional Hernia Repair: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *World J Surg*. 2026 Jun;50(6):1545–1556. <https://doi.org/10.1002/wjs.70390>.
10. Michot N, Ortega-Deballon P, Karam E, Pabst-Giger U, Ouassii M. Is there a Clinical Benefit of Abdominal Binders after Abdominal Surgery: A Systematic Literature Review. *J Abdom Wall Surg*. 2024 Oct 17;3:13506. <https://doi.org/10.3389/jaws.2024.13506>.
11. Wobith M, Weimann A. Oral Nutritional Supplements and Enteral Nutrition in Patients with Gastrointestinal Surgery. *Nutrients*. 2021 Jul 30;13(8):2655. <https://doi.org/10.3390/nu13082655>.
12. Fang A, Ding W, Zeng W, Zhou J, Zhu H, Yan J, Wang N. Impact of early postoperative activities on postoperative recovery in patients undergoing abdominal surgery: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 5;100(44):e27556. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027556>.
13. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al.; European Palliative Care Research Col-
- laborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Jun;41(6):1073–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpain-symman.2010.08.016>.
14. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg*. 2017 Jun 21;152(6):e170504. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0504>.
15. Yun DH, Plymale MA, Oyler DR, Slavova SS, Davenport DL, Roth JS. Predictors of postoperative opioid use in ventral and incisional hernia repair. *Surg Endosc*. 2024 Jun;38(6):3052–3060. <https://doi.org/10.1007/s00464-024-10808-9>.
16. Mathes T, Prediger B, Walgenbach M, Siegel R. Mesh fixation techniques in primary ventral or incisional hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 28;5(5):CD011563. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011563.pub2>.
17. Paic V, Radu PA, Cartu D, Garofil D, Tigora A, Zurzu M, et al. Open and Laparoscopic Surgical Approache in Incisional Hernias: A Descriptive Analysis. *Chirurgia (Bucur)*. 2023 Dec;118(6):654–665. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.6.p.654>.

Отримано/Received 10.07.2026

Рецензовано/Revised 21.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2026

Information about authors

Vadym Kozlov, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: agsem09@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-5450-0141>

Rostislav Bondariev, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases with the Course of Plastic Surgery, First European University, Kyiv, Ukraine; e-mail: rosbond@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7832-3999>

Serhii Vasyliuk, MD, PhD, Professor, Head of Abdominal and Emergency Surgery Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: surifnu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6738-6951>

V.V. Kozlov^{1,3}, R.V. Bondariev², S.M. Vasyliuk³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²First European University, Kyiv, Ukraine

³Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Postoperative pain after abdominal wall reconstruction for midline incisional hernias: a comparative analysis of different hernia repair techniques

Abstract. Background. Postoperative pain is one of the key indicators for evaluating the effectiveness of abdominal wall reconstruction, as it determines the course of the early postoperative period, the possibility of early patient mobilization, and the rate of functional recovery. However, the impact of different hernia repair techniques on the intensity of postoperative pain in patients with midline incisional hernias remains poorly investigated. The purpose was to evaluate the intensity and duration of postoperative pain in patients with EHS W2–W3 incisional ventral hernias following different abdominal wall reconstruction techniques. **Materials and methods.** This prospective study included 124 patients with EHS M1–M4, W2–W3 incisional hernias. Twenty-five (20.2 %) of them underwent horizontal aponeurotic reinforced procedure (HARP), 36 (29.0 %) underwent Rives-Stoppa repair, 40 (32.3 %) underwent Ramirez anterior component separation, and 23 (18.5 %) underwent transversus abdominis release (TAR). Postoperative pain was assessed using the 11-point Numeric Rating Scale (NRS-11) during the first three postoperative days. **Results.** A gradual decrease in postoperative pain intensity was observed in all study groups during the first three postoperative days. The lowest pain scores at all assessment time points were recorded after HARP (NRS-11: 2.88 ± 1.77 , 1.20 ± 1.68 , and

0.44 ± 0.51 , respectively), whereas the highest scores were observed after TAR (5.52 ± 4.32 , 4.04 ± 2.72 , and 2.55 ± 1.45 , respectively). Following HARP, the proportion of pain-free patients increased significantly from 20.0 to 56.0 % ($p = 0.030$), while moderate pain was completely eliminated by postoperative day 3 ($p = 0.007$). After Rives-Stoppa repair, there was also a significant increase in the proportion of pain-free patients ($p = 0.016$) and a significant reduction in the incidence of severe pain ($p = 0.009$). In the Ramirez and TAR groups, only trends towards a decrease in pain intensity were noted, without statistically significant changes in most of the studied indicators. **Conclusions.** Postoperative pain intensity gradually decreased in all groups during the first three postoperative days; however, the magnitude of this dynamics depended on the hernia repair technique. HARP demonstrated the most favorable outcomes, with the lowest postoperative pain intensity throughout the observation period and the most rapid reduction in the frequency of moderate and severe pain. In contrast, TAR was associated with the highest postoperative pain scores, whereas Rives-Stoppa repair and Ramirez anterior component separation showed intermediate results.

Keywords: incisional hernia; ventral hernia; abdominal wall; postoperative pain; component separation; abdominal organs; surgery

УДК 616.831-001:615.835.3:612.111

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.6.2026.2055>

Зозуля О.О., Клигуненко О.М.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Вплив раннього курсу гіпербаричної оксигенації на реологічні властивості крові, еритроцити та результати тяжкої черепно-мозкової травми

Резюме. Актуальність. У статті детально висвітлено доцільність використання гіпербаричної оксигенації (ГБО) як нейропротектора при тяжкій черепно-мозковій травмі (ТЧМТ). **Мета:** на підставі змін реологічних властивостей крові та стану еритроциту визначити вплив курсу ГБО на тривалість коми та результати при ТЧМТ. **Матеріали та методи.** Згідно з критеріями включення та виключення обстежено 165 осіб чоловічої статі із ТЧМТ, підтвердженою за допомогою комп'ютерної томографії (КТ). Залежно від варіанта інтенсивної терапії хворі були розподілені на дві групи. Перша група ($n = 116$) отримувала стандартизоване лікування з урахуванням сучасних доказових рекомендацій. Постраждалими другої групи ($n = 49$) з кінця 1-ї доби додавали курс ГБО, який складався із 14 сеансів (по одному на добу) тривалістю 90 хвилин під тиском 1,5 атм. Усім постраждалими здійснювали моніторинг життєвих функцій, огляд невролога. У 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту та 14-ту добу захворювання визначали в'язкість крові, швидкість агрегації та дезагрегації еритроцитів і тромбоцитів, рівень форм гемоглобінів та 2,3-дифосфогліцерату (2,3-ДФГ). **Результати.** Ступінь порушень свідомості при надходженні у 90 % обстежених був на рівні коми 1-го або 2-го ступеня. У 1-й групі середня летальність дорівнювала 42,4 %, на тлі курсу ГБО — не перевищувала 36,7 %. У хворих 1-ї групи тривалість коматозного періоду становила 7,5 доби, у постраждалих 2-ї групи — не перевищувала 5,6 доби. Гіпербаротерапія сприяла нормалізації динамічної в'язкості крові, яка була меншою проти контрольної групи на 30–35 %. Паралельно з 1-ї доби після ТЧМТ вірогідно знижувалася швидкість агрегації еритроцитів з 450 % у контрольній групі до 237 % — у дослідній. Також поліпшувалася віддача кисню еритроцитами як за рахунок нормалізації зменшеного у контрольній групі рівня 2,3-ДФГ, так і за рахунок збільшення фракції оксигемоглобіну. Водночас аналіз швидкостей агрегації та дезагрегації тромбоцитів показав зменшення явищ коагулопатії, притаманних пацієнтам 1-ї групи. **Висновки.** Проведення курсу ГБО при гострій ТЧМТ поліпшує реологічні властивості крові та зменшує еритроцитопатію, що скорочує тривалість коматозного періоду майже на 2 доби, летальність — на 5,7 %. **Ключові слова:** черепно-мозкова травма; гіпербарична оксигенація; реологічні властивості крові; агрегація; дезагрегація; еритроцити; тромбоцити; в'язкість крові

Вступ

В усьому світі, незважаючи на стрімкий розвиток новітніх технологій у медицині, черепно-мозкова травма (ЧМТ) характеризується як тиха епідемія. Це підтверджується даними статистичного аналізу, згідно з якими щороку до 69 мільйонів (95% ДІ 64–74 мільйони) людей отримують ЧМТ (73 випадки на 100 000 осіб). ЧМТ стала серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі як для цивільного населення, так і для військово-службовців. При цьому частота отримання ЧМТ серед

чоловіків у два рази більша, ніж у жінок [1, 2]. Серед усіх смертей від травм ЧМТ становить від 30 до 50 %. Наслідки ЧМТ для здоров'я є багатограничними, вони залежать від тяжкості травми та охоплюють широкий спектр фізичних, психічних, соціальних та емоційних порушень. ЧМТ також створює значний фінансовий тягар для окремих осіб, сімей, національних економік і систем охорони здоров'я; щорічні витрати оцінюються в понад 56 мільярдів доларів США [3]. Згідно з прогнозами, ЧМТ залишатиметься основною причиною

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

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

Для кореспонденції: Клігуненко Олена Миколаївна, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: klygunenko@gmail.com

For correspondence: Klygunenko Olena Mykolaivna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, V. Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: klygunenko@gmail.com

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

інвалідності серед неврологічних захворювань до 2030 року, випереджаючи нейродегенеративні захворювання та цереброваскулярні розлади [4, 5].

Механізм пошкодження мозку при ЧМТ складний, але досить добре вивчений [6–9]. Загальновідомо, що ЧМТ виникає внаслідок дії зовнішньої механічної сили, яка спричиняє структурні та функціональні порушення головного мозку. Виділяють первинне пошкодження, яке зазвичай необоротне, та вторинне пошкодження, яке частково або повністю оборотне, бо є наслідком активації ішемічного каскаду. Після первинного пошкодження може розвинути ланцюг подій, що призводять до подальшого ураження мозку внаслідок набряку, гіпоксії та ішемії (спричинених підвищенням внутрішньочерепного тиску), метаболічних змін, інфекції, гідроцефалії, вивільнення збудливих нейромедіаторів у концентраціях, що мають ексайтотоксичний ефект, а також порушення кальцієвого гомеостазу та мітохондріальної дисфункції. Інтенсивність цих процесів напряму залежить від ступеня тяжкості гіпоксії, яка обов'язково формується при травматичному ураженні головного мозку [10, 11].

У гострій фазі тяжкої черепно-мозкової травми (ТЧМТ) терапія зосереджена на мінімізації вторинного пошкодження шляхом забезпечення адекватної оксигенації, гемодинаміки, контролю внутрішньочерепного тиску та стратегій зменшення клітинного пошкодження [12, 13]. Серед них — гіпербарична оксигенація (ГБО). Терапевтична основа ГБО [14, 15] зумовлена трьома основними факторами: 1) при диханні 100% O_2 утворюється позитивний градієнт, що сприяє дифузії його з гіпероксигенованих легень у гіпоксичні тканини; 2) завдяки високому тиску концентрація O_2 в крові підвищується згідно із законом Генрі (кількість розчиненого у рідині газу прямо пропорційна парціальному тиску цього газу над розчином); 3) розмір газових бульбашок у крові зменшується згідно із законом Бойля — Маріотта й законом Генрі. Доведено, що ГБО має значний нейромодуляторний потенціал за рахунок впливу на ключові клітинні та молекулярні механізми. ГБО поліпшує кровотік у мозкових судинах [16], сприяє збереженню цілісності гематоенцефалічного бар'єра, зберігає властивості мітохондріальних мембран [17], зменшує запальні реакції, зменшує реакції як мікрогліозу, так і астрогліозу [18, 19], зменшує розмір ураження [17, 20] та набряк мозку, а також знижує внутрішньочерепну гіпертензію [20, 21]. Сукупність цих молекулярних змін підвищує нейропластичність, поліпшує когнітивні функції та клінічні результати при ЧМТ, посттравматичних стресових розладах, фіброміалгії та постінсультній депресії. Тобто зменшення негативного впливу гіпоксії на травмований мозок сприяє відновленню та поліпшує якість життя у пацієнтів з неврологічними та психічними розладами [22–24]. Це підтверджується достеменними доказами високого рівня, включеними до дев'яти рандомізованих контрольованих досліджень одного метааналізу та двох проспективних досліджень, у яких оцінювались клінічні ефекти ГБО у постраждалих з ТЧМТ у гострому та підгострому періодах. Так, метааналіз, проведений у 2012 році [25], дійшов висновку, що застосування ГБО

сприяло значному зниженню смертності: лікування 7 пацієнтів давало змогу запобігти 1 смерті. У всіх дослідженнях, у яких ГБО використовували як кінцеву точку контролю, смертність значно знижувалася [25].

Гіпоксія супроводжується змінами реологічних властивостей крові, які характеризуються динамікою в'язкості крові за різних напружень зсуву, гематокриту, швидкості агрегації еритроцитів і тромбоцитів, а також їхньої кількості. Реологія крові відіграє ключову роль у гемодинаміці та суттєво впливає на кровотік як у мікроциркуляції, так і в макроциркуляції [23, 26–28]. Кров є двофазною суспензією формених елементів (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів) і органічних молекул, які зважені у водному розчині білків та солей, що називається плазмою. Уявна в'язкість крові залежить від наявних сил зсуву, експоненціально зменшуючись відповідно до збільшення швидкості зсуву. Тобто кров поводить себе як неньютонівська рідина, і в'язкість її залежить від гематокриту, в'язкості плазми, агрегації еритроцитів та їх механічних властивостей. Агрегація еритроцитів активується при низьких швидкостях зсуву, що збільшує в'язкість крові, зменшує кровотік і доставку кисню до тканин [24]. Поєднання підвищеної в'язкості крові та зниженої швидкості зсуву призводить до значного погіршення мікроциркуляції, зниження доставки кисню до клітин та посилення тканинної гіпоксії. При зниженні швидкості зсуву, що є характерним для капілярів під час ішемії, динамічна в'язкість крові зростає, агрегація еритроцитів збільшується, а їх здатність до деформації зменшується. Ці зміни створюють умови для розвитку ішемічного та ішемічно-реперфузійного ураження, сприяють формуванню або посиленню тяжкості вже наявного гострого ушкодження органів і тканин. Тобто порушення реологічних властивостей крові сприяє прогресуванню мікроциркуляторних розладів, посиленню тканинної гіпоксії і розвитку ішемічного ушкодження тканин. Водночас вивченню змін реологічних властивостей крові під впливом курсу ГБО у постраждалих з ТЧМТ приділялося недостатньо уваги.

Мета: на підставі аналізу динаміки реологічних властивостей крові і стану еритроциту визначити вплив курсу ГБО на тривалість коми та результати при ТЧМТ.

Матеріали та методи

У дослідження включено 165 хворих з ТЧМТ, які перебували на лікуванні в КНТ «ДОКЛ ім. І.І. Мечникова» ДОР». Ступінь структурних ушкоджень головного мозку та лікворовмісних просторів підтверджувалася аналізом комп'ютерної томографії (КТ) постраждалих. Критеріями включення у дослідження були: наявність ізольованої ТЧМТ, чоловіча стать, порушення свідомості не більше ніж 9 балів за шкалою коми Глазго (ШКГ), вік від 20 до 60 років, індекс маси тіла (ІМТ) до 29,9 кг/м², відсутність супутньої соматичної патології у стадії декомпенсації, час до 6 годин від моменту отримання травми. У дослідження не включали постраждалих з усіма видами ЧМТ, поєднаної з ушкодженням будь-яких інших ділянок тіла, які мали порушення свідомості понад 9 балів за ШКГ, вік до 20 або понад 60 років, ІМТ

понад 29,9 кг/м², декомпенсовану соматичну патологію та понад 6 годин від моменту отримання травм.

Залежно від варіанта інтенсивної терапії хворі методом конвертів були розподілені на дві групи. Постраждали 1-ї групи (n = 116) отримували стандартизоване лікування з урахуванням сучасних доказових рекомендацій [20]. Постраждалим 2-ї групи (n = 49) з кінця першої доби лікування додавали курс ГБО у барокамері «Ока-ТМ», який складався із 14 сеансів (по одному на добу) тривалістю 90 хвилин під тиском 1,5 атм. У процесі лікування всім постраждалим здійснювали моніторинг вітальних функцій (АТ, пульс, частота дихання, температура тіла, рівень сатурації кисню), виміряли діурез, розраховували та корегували добовий водний баланс, а також проводили огляд невролога для визначення динаміки розладів свідомості та інших неврологічних проявів. Оскільки реологічні властивості крові залежать від кількості еритроцитів і тромбоцитів у периферичній крові та гематокриту, ми визначали їх згідно з уніфікованими методиками. Зміни в еритроцитах оцінювали за швидкості їх агрегації з органічним барвником альціаном синім [29]. Рівень 2,3-дифосфогліцерату (2,3-ДФГ) в еритроцитах як маркера спорідненості гемоглобіну до кисню, а також концентрації сульф-, мет-, окси- та загального гемоглобіну визначали спектрофотометричним методом в одній пробі [30]. Динамічну в'язкість крові вивчали на ротаційному віскозиметрі з вільно падаючим циліндром [31]. Вимірювання проводили при 24 °С та напрузі зсуву 0,198 (в'язкість 1), 0,329 (в'язкість 2) та 0,527 (в'язкість 3) н/м². Це дозволяло імітувати плин крові у судинах як зовсім малого (капіляри), так і більшого діаметра. Агрегаційну здатність тромбоцитів під впливом аденозиндифосфату (АДФ) визначали способом фотометричної реєстрації за Born [32, 33].

Клінічне, інструментальне та клініко-лабораторне обстеження проводили при надходженні постраждалих до стаціонару (1-ша доба), у 3-тю, 5-ту, 7-му та 14-ту добу захворювання. Отримані результати порівнювали

із показниками обстеження 30 здорових добровольців, які вважали за регіонарну норму.

Математичну обробку отриманих даних проводили відповідно до методів варіаційної статистики. Основні параметри вибірок розраховувалися методами описової статистики із подальшим застосуванням багатофакторного кореляційного аналізу і рівнянь лінійної та нелінійної регресії.

Результати та обговорення

Аналіз показав, що середній вік постраждалих становив 31,5 року. Серед обстежених переважали особи молодого, найбільш працездатного віку, що підтверджувало соціальну значущість ТЧМТ [34]. Ступінь порушень свідомості при надходженні у 90 % обстежених був на рівні коми 1-го або 2-го ступеня, мала місце первинна груба поширена симптоматика та вторинні множинні, чітко виражені симптоми. Оскільки із 165 обстежених 68 померло на етапах лікування, у цілому летальність становила 41,2 %. І якщо при стандартному лікуванні (1-ша група) середня летальність дорівнювала 42,4 %, то на тлі курсу ГБО вона не перевищувала 36,7 %, що збігалось з результатами інших досліджень [25]. Аналіз не виявив вірогідної різниці у клініко-антропометричних показниках у групах. Однак виявлено, що у хворих 1-ї групи середня тривалість коматозного періоду становила 7,5 доби, тоді як у постраждалих 2-ї групи вона не перевищувала 5,6 доби.

Виявлено (табл. 1), що при стандартному лікуванні ТЧМТ, навіть при сприятливому результаті захворювання, у перший тиждень спостереження в'язкість крові стабільно (на 65–72 %) перевищувала норму при усіх швидкостях зсуву. У поєднанні з доведеними порушеннями мозкового кровопостачання на тлі ТЧМТ [20, 21] це свідчило про значне погіршення швидкості доставки кисню до травмованих тканин головного мозку. На 14-ту добу після травми ми відмічали різке зростання в'язкості в усіх басейнах з перевищенням норми на 117–134 %. За термінами це збігалось зі зменшенням об'єму

Таблиця 1. Показники агрегації тромбоцитів та в'язкості крові у хворих зі сприятливим результатом ТЧМТ на тлі стандартної терапії (n = 66; p < 0,05)

Показник	Норма	Доба дослідження				
		1-ша	3-тя	5-та	7-ма	14-та
Кількість тромбоцитів у периферичній крові (Г/л)	320,0 ± 0,1	260,1 ± 0,14	237,20 ± 0,21	250,10 ± 0,19	254,30 ± 0,15	304,50 ± 0,41
Швидкість агрегації тромбоцитів (од.екст/хв)	0,09 ± 0,02	0,145 ± 0,083	0,150 ± 0,010	0,168 ± 0,005	0,102 ± 0,030	0,080 ± 0,028
Швидкість дезагрегації тромбоцитів (од.екст/хв)	0,028 ± 0,001	0,022 ± 0,009	0,510 ± 0,152	0,015 ± 0,005	0,015 ± 0,002	0,016 ± 0,007
В'язкість крові 1 (Па × с × 10 ⁻³)	15,30 ± 0,55	24,8 ± 2,3	27,5 ± 1,2	26,2 ± 2,2	28,5 ± 2,8	35,8 ± 6,9
В'язкість крові 2 (Па × с × 10 ⁻³)	15,20 ± 0,42	21,2 ± 5,7	29,5 ± 3,3	30,4 ± 2,7	21,2 ± 4,0	32,0 ± 4,8
В'язкість крові 3 (Па × с × 10 ⁻³)	18,10 ± 0,67	26,8 ± 7,2	31,9 ± 3,9	38,3 ± 4,7	35,9 ± 6,9	39,4 ± 5,8

довенної інфузійної терапії та переведенням хворих із відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ).

Паралельно з 1-ї доби після ТЧМТ фіксувалося зменшення у периферичній крові кількості як тромбоцитів, так і еритроцитів (табл. 1, 2). Останнє сприяло зниженню рівня загального гемоглобіну до 102,9 г/л на 5-ту добу після травми. Тенденція до його відновлення формувалася тільки з 14-ї доби спостереження. При цьому швидкість агрегації еритроцитів на 1-шу добу після травми (табл. 2) перевищувала норму на 450 %, з третьої по сьому добу захворювання — на 200–175 % з повторним різким зростанням (на 500 % понад норму) на 14-ту добу. Це могло вказувати на формування еритронопатії, пов'язаної зі змінами як у метаболізмі еритроцитів, так і у формах їх гемоглобіну (табл. 2). Аналіз показав значне зниження рівня 2,3-ДФГ упродовж першого тижня після травми, з мінімальним значенням до 66,8 % від норми на 3-тю добу захворювання, що свідчило про підвищення спорідненості гемоглобіну до кисню та зменшення його доставки до тканин [34–38]. При цьому з третьої до п'ятої доби спостереження рівень оксигемоглобіну також був зниженим (на 5,2–20 % відносно норми відповідно).

Це підтверджувало наявність значних порушень киснево-транспортної функції крові у хворих 1-ї групи навіть за сприятливого результату ТЧМТ.

Паралельно ми відмічали нестабільність тромбоцитарного гомеостазу, яка проявлялась коливаннями у швидкостях як агрегації, так і дезагрегації тромбоцитів (табл. 1). Так, швидкість агрегації тромбоцитів перевищувала норму на 61–87 % у перші п'ять діб після травми. Тенденція до її нормалізації формувалася тільки з 7-ї доби спостереження. На цьому фоні швидкість дезагрегації тромбоцитів перевищувала норму на 1721 % тільки

на 5-ту добу після травми. Таке збільшення свідчило про загрозу повторних внутрішньомозкових крововиливів внаслідок формування коагулопатії [38] саме на 5-ту добу після ТЧМТ. На інших етапах спостереження швидкість дезагрегації тромбоцитів була стабільно нижчою за норму (до 46,4 %). Тобто на тлі стандартної терапії ТЧМТ навіть за сприятливого результату захворювання зберігаються порушення реологічних властивостей крові та еритронопатія, що зменшує доставку кисню до тканин.

Порівняльний аналіз показників, які ми вивчали, показав, що на тлі доповнення лікування курсом ГБО динаміка була іншою (табл. 3, 4).

І хоча виявлено збільшення в'язкості крові, подібне до такого у хворих 1-ї групи, ступінь її підвищення був меншим і не перевищував 30,7 %. Кількість еритроцитів та тромбоцитів також зменшувалася меншою мірою, а рівень загального гемоглобіну вірогідно не відрізнявся від норми вже з 5-ї доби після ТЧМТ. Швидкість агрегації еритроцитів (табл. 4) перевищувала норму на 237,5 % у 1-шу добу спостереження та на 87,5–162,5 % — у період із 3-ї до 7-ї доби захворювання. Це було вірогідно меншим за показники 1-ї групи. Про зменшення спорідненості гемоглобіну до кисню та збільшення доставки його до тканин на тлі курсу ГБО свідчила динаміка рівня 2,3-ДФГ в еритроцитах. Його рівень був нижчим за норму на 32,9 % при надходженні та на 29,2 % у 3-тю добу після травми. З 5-ї доби після ТЧМТ і до кінця спостереження формувалася вірогідна тенденція до нормалізації показника. Водночас тільки на 1-шу добу спостереження ми визначали дефіцит оксигемоглобіну. З 3-ї доби після травми і до кінця терміну спостереження рівень оксигемоглобіну, на відміну від попередньої групи, перевищував норму на 6,1–8,4 %. Поліпшення доставки кисню до тканин збігалось з початком від-

Таблиця 2. Агрегація еритроцитів та стан обміну в еритроні у хворих зі сприятливим результатом ТЧМТ при стандартній інтенсивній терапії (n = 66; p < 0,05)

Показник	Норма	Доба дослідження				
		1-ша	3-тя	5-та	7-ма	14-та
Кількість еритроцитів у периферичній крові (Г/л)	4,05 ± 0,20	3,16 ± 0,97	3,22 ± 0,81	3,22 ± 0,54	3,27 ± 0,60	3,64 ± 0,45
Гематокрит (Г/л)	39,12 ± 0,61	42,0 ± 1,2	38,0 ± 3,0	39,9 ± 1,1	31,0 ± 3,5	32,0 ± 1,5
Швидкість агрегації еритроцитів (од.екст/хв)	0,008 ± 0,007	0,044 ± 0,008	0,022 ± 0,004	0,016 ± 0,003	0,024 ± 0,003	0,040 ± 0,009
Гемоглобін загальний (г/л)	131,87 ± 40,31	110,8 ± 2,3	114,8 ± 8,3	102,8 ± 8,2	114,5 ± 13,5	116,7 ± 13,4
Hb A ₁ (%)	93,90 ± 1,19	94,28 ± 0,51	94,53 ± 0,51	95,91 ± 0,54	96,76 ± 0,26	96,67 ± 0,44
Hb A ₂ (%)	3,53 ± 0,19	4,72 ± 0,39	4,52 ± 0,38	3,57 ± 0,47	3,24 ± 0,26	3,33 ± 0,44
Hb F (%)	1,03 ± 0,22	1,06 ± 0,15	0,84 ± 0,02	0,92 ± 0,03	1,08 ± 0,07	0,78 ± 0,03
Метгемоглобін (г/л)	1,74 ± 0,42	0,89 ± 0,25	3,19 ± 0,57	1,12 ± 0,28	1,34 ± 0,69	1,79 ± 0,39
Оксигемоглобін (г/л)	102,56 ± 4,65	98,94 ± 11,01	97,28 ± 12,38	82,10 ± 13,87	83,55 ± 11,24	87,49 ± 12,77
Сульфгемоглобін (г/л)	1,41 ± 0,12	0,98 ± 0,34	1,46 ± 0,23	1,51 ± 0,15	1,42 ± 0,13	1,40 ± 0,28
2,3-ДФГ (мкмоль/л)	8,01 ± 0,31	5,16 ± 0,70	5,35 ± 0,57	5,37 ± 0,82	6,13 ± 0,50	7,29 ± 1,21

новлення свідомості у постраждалих цієї групи. При цьому швидкість агрегації тромбоцитів стабільно перевищувала норму — від 56,7 % у першу добу після травми до 82,2 % на 14-ту добу, а швидкість їх дезагрегації була меншою за норму на 78,6 % у 1-шу добу та на 28,6 % — у 3-тю добу після травми. Це дозволяло вважати, що під впливом ГБО зменшується рівень коагулопатії.

Висновки

1. Курс ГБО, проведений у гострому періоді ТЧМТ, зменшує тривалість коматозного періоду на 1,9 доби і летальність на 5,7 %.

2. Під впливом курсу ГБО формується вірогідна тенденція до зменшення динамічної в'язкості крові при всіх швидкостях зсуву, що опосередковано вказує на поліпшення мозкового кровообігу при ТЧМТ.

3. Прискорення нормалізації рівня 2,3-ДФГ та збільшення активних фракцій гемоглобіну свідчать про поліпшення доставки кисню до тканин та зменшення проявів гіпоксії у постраждалих з ТЧМТ під впливом курсу ГБО.

Використання штучного інтелекту. Під час підготовки цієї роботи автори використовували генеративний штучний інтелект Gemini Pro для поліпшення чита-

Таблиця 3. Показники агрегації тромбоцитів та в'язкості крові у хворих зі сприятливим результатом ТЧМТ на тлі курсу ГБО (n = 31; p < 0,05)

Показник	Норма	Доба дослідження				
		1-ша	3-тя	5-та	7-ма	14-та
Кількість тромбоцитів у периферичній крові (Т/л)	320,0 ± 0,1	285,00 ± 0,41	278,50 ± 0,14	246,80 ± 0,12	300,70 ± 0,22	310,10 ± 0,18
Швидкість агрегації тромбоцитів (од.екст/хв)	0,09 ± 0,20	0,051 ± 0,013	0,064 ± 0,011	0,055 ± 0,004	0,085 ± 0,036	0,074 ± 0,007
Швидкість дезагрегації тромбоцитів (од.екст/хв)	0,028 ± 0,001	0,006 ± 0,002	0,020 ± 0,002	0,024 ± 0,003	0,025 ± 0,004	0,029 ± 0,007
В'язкість крові 1 (Па × с × 10 ⁻³)	15,30 ± 0,55	22,5 ± 6,2	21,5 ± 3,4	20,0 ± 2,1	17,5 ± 1,8	18,0 ± 2,1
В'язкість крові 2 (Па × с × 10 ⁻³)	15,20 ± 0,42	24,8 ± 2,4	22,6 ± 2,5	24,7 ± 2,7	34,6 ± 6,6	34,5 ± 7,1
В'язкість крові 3 (Па × с × 10 ⁻³)	19,10 ± 0,67	29,6 ± 2,4	28,6 ± 2,8	29,0 ± 3,6	30,5 ± 6,3	28,7 ± 2,8

Таблиця 4. Агрегація еритроцитів та стан обміну в еритроні у хворих зі сприятливим результатом ТЧМТ на тлі курсу ГБО (n = 31; p < 0,05)

Показник	Норма	Доба дослідження				
		1-ша	3-тя	5-та	7-ма	14-та
Кількість еритроцитів у периферичній крові (Г/л)	4,05 ± 0,20	3,41 ± 0,21	3,51 ± 0,31	3,52 ± 0,21	3,41 ± 0,51	3,82 ± 0,61
Гематокрит (Г/л)	39,0 ± 0,01	40,1 ± 0,02	38,0 ± 2,0	39,1 ± 1,1	36,1 ± 1,5	37,0 ± 0,7
Швидкість агрегації еритроцитів (од.екст/хв)	0,008 ± 0,001	0,027 ± 0,001	0,015 ± 0,001	0,020 ± 0,003	0,021 ± 0,009	0,015 ± 0,001
Гемоглобін загальний (г/л)	131,87 ± 40,31	104,5 ± 14,8	117,0 ± 8,4	139,7 ± 13,5	129,0 ± 15,2	139,3 ± 14,5
Hb A ₁ (%)	93,9 ± 1,19	95,84 ± 0,66	95,27 ± 0,40	95,05 ± 0,48	95,75 ± 0,23	96,42 ± 0,34
Hb A ₂ (%)	3,53 ± 0,19	3,42 ± 0,43	4,27 ± 0,37	4,37 ± 0,31	4,17 ± 0,26	3,58 ± 0,34
Hb F (%)	1,03 ± 0,02	1,30 ± 0,10	2,61 ± 0,07	2,04 ± 0,06	1,08 ± 0,09	0,96 ± 0,10
Метгемоглобін (г/л)	1,74 ± 0,42	1,56 ± 0,21	0,45 ± 0,15	0,60 ± 0,31	1,40 ± 0,65	1,78 ± 0,72
Оксигемоглобін (г/л)	102,56 ± 4,65	95,11 ± 14,99	108,90 ± 10,63	109,03 ± 12,72	111,21 ± 13,12	110,11 ± 2,25
Сульфгемоглобін (г/л)	1,41 ± 0,12	0,82 ± 0,34	1,36 ± 0,27	0,73 ± 0,54	0,68 ± 0,17	0,84 ± 0,35
2,3-ДФГ (мкмоль/л)	8,01 ± 0,31	5,37 ± 0,85	5,67 ± 0,63	6,27 ± 0,57	7,91 ± 0,64	7,99 ± 1,25

бельності тексту та якості англійської мови в резюме. Після використання цього сервісу автори перевірили та відредагували матеріал і несуть повну відповідальність за зміст публікації.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Внесок авторів. Зозуля О.О. — концептуалізація, ресурси, написання оригінального тексту; О.М. Клігуненко — концептуалізація, методологія, редагування.

Список літератури

1. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018 Apr;130(4):1080-1097. doi: 10.3171/2017.10.JNS17352.
2. Rao V, Lyketsos C. Neuropsychiatric sequelae of traumatic brain injury. *Psychosomatics*. 2000 Mar-Apr;41(2):95-103. doi: 10.1176/appi.psy.41.2.95.
3. National Center for Injury Prevention and Control. Report to Congress on mild traumatic brain injury in the United States: steps to prevent a serious public health problem. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2003. 56 p.
4. Zhong H, Feng Y, Shen J, Rao T, Dai H, Zhong W, et al. Global burden of traumatic brain injury in 204 countries and territories from 1990 to 2021. *Am J Prev Med*. 2025 Apr;68(4):754-763. doi: 10.1016/j.amepre.2025.01.001.
5. Iaccarino C, Carretta A, Nicolosi F, Morselli C. Epidemiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*. 2018 Oct;62(5):535-541. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04532-0.
6. Alves OL, Bullock R. Excitotoxic damage in traumatic brain injury. In: Clark RSB, Kochanek PM, editors. *Brain injury*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2001. P. 1-36.
7. Ng SY, Lee AYW. Traumatic brain injuries: pathophysiology and potential therapeutic targets. *Front Cell Neurosci*. 2019 Nov 27;13:528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528.
8. Thapa K, Khan H, Singh TG, Kaur A. Traumatic brain injury: mechanistic insight on pathophysiology and potential therapeutic targets. *J Mol Neurosci*. 2021 Sep;71(9):1725-1742. doi: 10.1007/s12031-021-01841-7.
9. Bouzat P, Sala N, Payen JF, Oddo M. Beyond intracranial pressure: optimization of cerebral blood flow, oxygen, and substrate delivery after traumatic brain injury. *Ann Intensive Care*. 2013 Jul 10;3(1):23. doi: 10.1186/2110-5820-3-23.
10. Hill CS, Coleman MP, Menon DK. Traumatic axonal injury: mechanisms and translational opportunities. *Trends Neurosci*. 2016 May;39(5):311-324. doi: 10.1016/j.tins.2016.03.002.
11. Kinoshita K. Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care. *J Intensive Care*. 2016 Apr 27;4:29. doi: 10.1186/s40560-016-0138-3.
12. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007 Jul;99(1):4-9. doi: 10.1093/bja/aem131.
13. Jusoh AF, Ismail I, Yahaya R, Hassan A, Yusoff HM. Hyperbaric oxygen therapy in traumatic brain injury: a comprehensive structure review. *Undersea Hyperb Med*. 2026 First Quarter;53(1):65-82. PMID: 41979527.
14. Shahid S, Saeed H, Ali M, Hassan M, Hira S, Kakakhel M, et al. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) for neurocognitive deficits following traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025 Sep 17;87(11):7490-7498. doi: 10.1097/MS9.0000000000003902.
15. Hadanny A, Maroon J, Efrati S. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in traumatic brain injury patients: literature review and clinical guidelines. *Med Res Arch*. 2023 Jul;11(7.2). doi: 10.18103/mra.v11i7.2.4161.
16. Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, Erickson CA, Sutton RL, Bergman TA, et al. Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *J Neurosurg*. 2001 Mar;94(3):403-11. doi: 10.3171/jns.2001.94.3.0403. PMID: 11235943.
17. Palzur E, Zaaroor M, Vlodavsky E, Milman F, Soustiel JF. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen therapy in brain injury is mediated by preservation of mitochondrial membrane properties. *Brain Res*. 2008 Jul 24;1221:126-33. doi: 10.1016/j.brainres.2008.04.078. Epub 2008 May 11. PMID: 18561900.
18. Vlodavsky E, Palzur E, Soustiel JF. Hyperbaric oxygen therapy reduces neuroinflammation and expression of matrix metalloproteinase-9 in the rat model of traumatic brain injury. *Neuro-pathol Appl Neurobiol*. 2006 Feb;32(1):40-50. doi: 10.1111/j.1365-2990.2005.00698.x. PMID: 16409552.
19. Lim SW, Wang CC, Wang YH, Chio CC, Niu KC, Kuo JR. Microglial activation induced by traumatic brain injury is suppressed by postinjury treatment with hyperbaric oxygen therapy. *J Surg Res*. 2013 Oct;184(2):1076-84. doi: 10.1016/j.jss.2013.04.070. Epub 2013 May 21. PMID: 23726237.
20. Palzur E, Vlodavsky E, Mulla H, Arieli R, Feinsod M, Soustiel JF. Hyperbaric oxygen therapy for reduction of secondary brain damage in head injury: an animal model of brain contusion. *J Neurotrauma*. 2004 Jan;21(1):41-8. doi: 10.1089/089771504772695931. PMID: 14987464.
21. Calvert JW, Cahill J, Zhang JH. Hyperbaric oxygen and cerebral physiology. *Neurol Res*. 2007 Mar;29(2):132-141. doi: 10.1179/016164107X174156.
22. Raj S, Thanneeru SK, Mondithokha S, Chouksey P, Janjua T, Singh B, et al. Role of hyperbaric oxygen therapy in traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Indian J Neurotrauma*. 2024;22(1):10-17. doi: 10.1055/s-0044-1782609.
23. Nader E, Skinner S, Romana M, Fort R, Lemonne N, Guillot N, et al. Blood rheology: key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Front Physiol*. 2019 Oct 17;10:1329. doi: 10.3389/fphys.2019.01329. PMID: 31749708; PMCID: PMC6842957.
24. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Oct;29(5):435-450. doi: 10.1055/s-2003-44551. PMID: 14631543.
25. Bennett MH, Trytko B, Jonker B. Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(12):CD004609. doi: 10.1002/14651858.CD004609.pub3. PMID: 23235612.
26. Karsheva M, Dinkova P, Pentchev I, Ivanova T. Blood rheology — a key for blood circulation in human body. *J Univ Chem Technol Metall*. 2009;44(1):50-54.
27. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432. PMID: 27654000.

28. Mutti A, Bergamaschi E, Ghiggeri GM, Righetti PG, Spaggiari M, Alinovi R, et al. What is measured by the alcian blue binding to red blood cells? *Br J Ind Med*. 1989 Apr;46(4):286-287. doi: 10.1136/oem.46.4.286.
29. Некрасова Н.О. Визначення вмісту 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах та біогенних амінів у сироватці крові пацієнтів молодого віку зі спонділогенною вертебробазиллярною недостатністю. *Український неврологічний журнал*. 2014;(3-4):32-35.
30. Литвинчук В.Г. Реологічні властивості крові та їх динаміка при крововтратах. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015;3(53):81-84.
31. Born GV, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *J Physiol*. 1963 Aug;168(1):178-195. doi: 10.1113/jphysiol.1963.sp007185.
32. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962 Jun 9;194:927-929. doi: 10.1038/194927b0.
33. Победьонний А.Л. Поширення та структура черепно-мозкової травми у великому промисловому регіоні. *Український нейрохірургічний журнал*. 2011;3:32-35.
34. Jaafar LS, Kourie CMR, El-Mallah CA, Obeid O. 2,3-Diphosphoglycerate: the forgotten metabolic regulator of oxygen affinity. *Br J Nutr*. 2025 Nov 28;134(10):803-815. doi: 10.1017/S0007114525105345.
35. Morgan TJ, Koch D, Morris D, Clague A, Purdie DM. Reduced red cell 2,3-diphosphoglycerate concentrations in critical illness without decreased in vivo P50. *Anaesth Intensive Care*. 2001 Oct;29(5):479-83. doi: 10.1177/0310057X0102900505. PMID: 11669427.
36. MacDonald R. Red cell 2,3-diphosphoglycerate and oxygen affinity. *Anaesthesia*. 1977 Jun;32(6):544-53. doi: 10.1111/j.1365-2044.1977.tb10002.x. PMID: 327846.
37. Ni J, Zhao J, Chen H, Liu W, Le M, Guo X, Dong X. 2,3-Diphosphoglyceric Acid Alleviating Hypoxic-Ischemic Brain Damage through p38 MAPK Modulation. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 15;25(16):8877. doi: 10.3390/ijms25168877. PMID: 39201562; PMCID: PMC11354455.
38. Zhang J, Jiang R, Liu L, Watkins T, Zhang F, Dong JF. Traumatic brain injury-associated coagulopathy. *J Neurotrauma*. 2012 Nov 20;29(18):2597-2605. doi: 10.1089/neu.2012.2348.

Отримано/Received 26.06.2026

Рецензовано/Revised 09.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 13.08.2026

Information about authors

Oxana Zozulya, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1024-5987>

Olena Klygunenko, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: klygunenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8470-4790>

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 research has no external funding.

Authors contributions. O.O. Zozulya — conceptualization, resources, writing original draft; O.M. Klygunenko — conceptualization, methodology, writing review, editing.

O.O. Zozulya, O.M. Klygunenko
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The effect of an early course of hyperbaric oxygenation on blood rheology, the erythron and outcomes of severe traumatic brain injury

Abstract. Background. The article highlights the feasibility of using hyperbaric oxygenation (HBO) as a neuroprotector in severe traumatic brain injury (STBI). **Objective:** to determine the effect of an HBO course on the duration of coma and STBI outcomes based on changes in blood rheology and the state of erythron. **Materials and methods.** According to the inclusion and exclusion criteria, 165 male patients with STBI confirmed by computed tomography were examined. Depending on the intensive care option, they were divided into two groups. The first group (n = 116) received standardized treatment taking into account modern evidence-based recommendations. Victims of group 2 (n = 49) from the end of day 1 were additionally given an HBO course, consisting of 14 sessions (one per day) lasting 90 minutes under a pressure of 1.5 atm. All patients were monitored for vital functions and examined by a neurologist. On days 1, 3, 5, 7, 10 and 14 of the disease, blood viscosity, aggregation and disaggregation rate of erythrocytes and platelets, level of hemoglobin forms and 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) were determined. **Results.** The degree of consciousness disorders upon admission was at the level of mild and moderate coma in 90 % of the examinees. In

group 1, the average mortality was 42.4 %, while against the background of an HBO course, it did not exceed 36.7 %. In patients of group 1, the duration of coma was 7.5 days, and in group 2, it did not exceed 5.6 days. Hyperbaric oxygenation contributed to the normalization of dynamic blood viscosity, which was lower than in the control group by 30–35 %. In parallel, from day 1 after TBI, the rate of erythrocyte aggregation significantly decreased from 450 % in the control group to 237 % in the experimental group. Oxygen delivery by erythrocytes also improved, both due to the normalization of 2,3-DPG level, which was reduced in the control group, and due to an increase in the oxyhemoglobin fraction. At the same time, the analysis of the rates of platelet aggregation and disaggregation showed a decrease in the phenomena of coagulopathy in patients of group 1. **Conclusions.** Conducting a course of HBO in acute STBI improves blood rheology and decreases erythronopathy, which reduces the duration of coma by almost 2 days, and mortality by 5.7 %.

Keywords: traumatic brain injury; hyperbaric oxygenation; blood rheology; aggregation; disaggregation; erythrocytes; platelets; blood viscosity

Ларін О.О.¹, Негодуйко В.В.², Риженко А.П.³, Скрильников Є.С.¹, Грінченко Є.М.⁴¹Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна³Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна⁴Харківський національний університет внутрішніх справ, м. Харків, Україна

Математичне та скінченно-елементне моделювання ушкоджень печінки при високошвидкісних осколкових пораненнях

Резюме. Виконано математичне та на його основі чисельне комп'ютерне моделювання методом скінченних елементів процесів ушкодження печінки при ураженні осколками. Актуальність роботи зумовлена складністю експериментального вивчення динамічного руйнування внутрішніх органів людини, зокрема печінки. Метою дослідження є створення математичної та розробка на її основі скінченно-елементної моделі печінки людини з урахуванням формування в ній ушкоджень від високошвидкісної дії осколків для аналізу динаміки деформаційних процесів, розвитку та впливу ударних хвиль на формування ранового каналу в печінці та оточуючих м'яких тканинах з урахуванням їхніх фізико-механічних властивостей. Виконано моделювання поранення печінки осколками різного розміру у діапазоні швидкостей їх руху, що надало змогу відтворити процес формування ранового каналу та проникнення осколка у тканини. Доведено, що малий осколок може досягти тканин печінки при швидкості руху понад 550 м/с, а великий — вже за швидкості понад 100 м/с. Виконано дослідження напружено-деформованого стану і хвильових процесів у печінці та м'яких тканинах, що її оточують. Максимальні значення надлишкового тиску виникають у зоні проникнення осколка та впливають майже на весь орган, що спричиняє ушкодження навіть за відсутності глибокого проникнення осколка. При цьому для малих осколків переважають сліпі поранення та ударно-хвильові ураження навколишніх тканин, тоді як великі осколки спричиняють як сліпі, так і наскрізні поранення печінки, що характеризуються значно більшою глибиною проникнення та більшим об'ємом руйнування тканин. Результати роботи можуть бути корисними для фахівців і дослідників у біомеханічному моделюванні травмування внутрішніх органів, оцінюванні тяжкості поранень та проведенні судово-медичних експертиз, а також сприятимуть подальшому розвитку моделей на основі методу скінченних елементів для прогнозування ушкоджень внутрішніх органів.

Ключові слова: математичне моделювання; скінченно-елементний аналіз; печінка; осколкове поранення; руйнування м'яких тканин; рановий канал; ударно-хвильові процеси

Вступ

Моделювання процесів формування ранового каналу та ушкоджень печінки при осколкових пораненнях пов'язане з низкою істотних труднощів. Печінка характеризується складною тривимірною геометрією та розташована всередині тіла людини, вона оточена м'язовими й жировими тканинами. Це означає, що ушкодження печінки не можна розглядати ізольовано: вони є наслідком взаємодії в умовах гетерогенного

середовища, де відбувається передача й трансформація хвильових процесів, зміна локальних умов напружено-деформованого стану та перерозподіл енергії між різними шарами тканин. Така багатокомпонентність і складність фізичної системи робить відтворення реальної картини ушкоджень у межах фізичних експериментів надзвичайно проблематичним.

Фізичні експерименти, які технічно можуть бути реалізовані для дослідження ушкоджень печінки, зазвичай

обмежуються двома можливостями. Перша пов'язана з використанням сенсорів, що фіксують параметри лише в окремих локальних точках навколо органа в середовищі небіологічного імітатора. Друга зводиться до спостереження кінцевого результату у вигляді сформованого ранового каналу. Для цього зазвичай застосовують оптично прозорі матеріали, що моделюють «зовнішню» тканину відносно органа, та спеціалізовані камери високошвидкісної зйомки. Якщо середовище є однорідним, наприклад блок балістичного желатину або пластиліну, такий підхід дозволяє якісно візуалізувати процеси формування каналу. Проте для складної системи з внутрішнім органом, наприклад печінкою, така візуалізація не є наочною.

Визначення характеристик ранового каналу після ушкодження може здійснюватися або шляхом розрізу, або за допомогою спеціалізованих скануючих методик, як-от томографія чи рентгенівське сканування. У першому випадку вторинний вплив (розріз) як такий може суттєво змінити форму та вигляд ранового каналу. Другий варіант більш придатний для якісного вивчення каналу, однак він є значно дорожчим і накладає додаткові технічні обмеження на застосування.

В обох випадках експериментальні дослідження дозволяють отримати лише фінальну картину геометрії ранового каналу і здебільшого є якісними, без кількісних показників процесів, що супроводжують формування ушкодження, зокрема навколо самого каналу. Таким чином, фізичні експерименти не дають можливості повноцінно відтворити динаміку процесів ушкодження печінки.

У цьому контексті більш доцільним є використання математичного та чисельного моделювання, які дозволяють отримати повну просторово-часову картину розвитку процесів. Вони забезпечують можливість аналізу печінки як елемента системи, у якій орган оточено іншою тканиною, відтворюють вплив різних типів осколків (наприклад, розмірів) та умов їх взаємодії з органом (швидкості проникнення). Важливо й те, що математичні моделі дають змогу досліджувати фізичні процеси та їхні характеристики, які неможливо вивчити в лабораторних умовах (наприклад, визначення полів напружень і деформацій безпосередньо в зоні формування ранового каналу, розподіл хвиль тиску).

Аналіз літературних даних та постановка проблеми

Дослідження механізмів формування травматичних ушкоджень внутрішніх органів людини є складним міждисциплінарним завданням, що поєднує біомеханіку, механіку суцільних середовищ, медицину та методи прикладної математики. Особливої актуальності ця проблема набуває в умовах високошвидкісних уражень, зокрема при вибухових та балістичних травмах, при яких руйнування тканин супроводжується складними хвиловими процесами, локальними концентраціями напружень і високими швидкостями деформації.

Значна кількість сучасних досліджень присвячена математичному та числовому моделюванню вибухових уражень організму людини. Роботи [1–4, 8, 12, 13, 20]

демонструють активне використання методу скінчених елементів (МСЕ) для аналізу механізмів травмування різних анатомічних структур.

У дослідженнях [1–3] основну увагу приділено впливу вибухових хвиль на організм людини. Автори показують, що ключову роль у формуванні ушкоджень відіграють не лише прямі механічні контакти, а й поширення ударних хвиль, утворення тимчасових порожнин та вторинні хвильові ефекти. При цьому в роботі [2] виконано узагальнення найбільш поширених обчислювальних моделей травмування людини при вибухах, що використовуються у задачах безпеки та оборони.

Окрему групу становлять роботи, присвячені моделюванню конкретних органів та анатомічних структур. Зокрема, у [4, 13] розроблено високоточні моделі головного мозку на основі МСЕ для аналізу вибухових ушкоджень, а у [8, 12] досліджено динамічну поведінку ребер при високошвидкісному навантаженні та виконано валідацію моделей за експериментальними даними. Робота [20] безпосередньо стосується моделювання деформацій легень і печінки при ударному навантаженні різними типами інденторів.

Таким чином, сучасні дослідження підтверджують ефективність МСЕ для аналізу біомеханічних процесів при високошвидкісних впливах, однак більшість робіт орієнтована на окремі органи або специфічні типи навантаження.

Окремий напрям досліджень пов'язаний із визначенням механічних характеристик печінки та побудовою адекватних моделей її поведінки [5–7, 14, 15, 19]. Печінка є складним гетерогенним в'язкопружним середовищем із вираженою залежністю властивостей від швидкості деформації, що суттєво ускладнює математичне моделювання.

У роботах [5, 6, 19] досліджуються експериментальні механічні властивості тканин печінки при різних режимах навантаження. Автори відзначають значний вплив швидкості деформації на напружено-деформований стан тканини та необхідність врахування нелінійних ефектів і руйнування. У [19] для підвищення точності використано індивідуалізовані скінченно-елементні моделі зразків тканини. У роботі [7] систематизовано сучасні конститутивні моделі печінкової тканини, зокрема узагальнені моделі Максвелла, Кельвіна — Фойгта, стандартні лінійні тверді тіла та пористі в'язкогіперпружні моделі. Водночас у роботах [14, 15] наведено сучасний огляд конститутивного моделювання м'яких біологічних тканин загалом, включно з проблемами опису нелінійної, анізотропної та в'язкопружної поведінки.

Аналіз цих досліджень свідчить, що для задач високошвидкісного навантаження найбільш перспективними є моделі, які одночасно враховують нелінійну гіперпружність, в'язкопружні ефекти, залежність від швидкості деформації та накопичення пошкоджень і руйнування.

На сучасному етапі МСЕ є основним інструментом чисельного аналізу біомеханічних процесів. Роботи [8–13] демонструють широкий спектр застосувань МСЕ: від моделювання переломів ребер і травм мозку до аналізу деформації м'яких тканин та теплової абляції.

Особливу увагу привертають роботи [11, 13, 22], у яких реалізовано складні нелінійні термов'язко-гіперпружні моделі та враховано неоднорідність матеріальних властивостей біологічних тканин. Це свідчить про тенденцію переходу від спрощених моделей до високореалістичних багатофізичних постановок.

Водночас роботи [8, 12, 23] підкреслюють важливість експериментальної валідації числових моделей. Незважаючи на високий рівень розвитку МСЕ, проблема адекватного моделювання руйнування тканин при високошвидкісному навантаженні залишається відкритою.

Новітнім напрямом розвитку біомеханічного моделювання є поєднання МСЕ з алгоритмами машинного навчання [9, 16–18, 21]. Основна ідея полягає у використанні великої кількості числових симуляцій для навчання моделей, здатних прогнозувати механічну поведінку тканин у режимі реального часу.

У роботах [16, 17] машинне навчання використовується для моделювання деформації печінки під час хірургічних втручань. Автори демонструють, що моделі LightGBM та інші алгоритми можуть із високою точністю відтворювати результати МСЕ-розрахунків при значно менших обчислювальних витратах. У роботі [9] результати скінченно-елементного моделювання поєднуються з алгоритмами розпізнавання образів для судово-медичної класифікації вогнепальних ушкоджень. Робота [18] присвячена створенню системи віртуального хірургічного моделювання з урахуванням деформації печінки та взаємодії інструментів із тканиною.

Таким чином, поєднання МСЕ та штучного інтелекту відкриває перспективи створення швидких і високоточних моделей для прогнозування травматичних ушкоджень.

Проведений аналіз літературних джерел свідчить, що сучасні дослідження у сфері математичного моделювання ушкоджень печінки при високошвидкісних впливах розвиваються у кількох взаємопов'язаних напрямках. Основна увага приділяється побудові високоточних скінченно-елементних моделей органів людини, дослідженню механічних властивостей м'яких біологічних тканин, розробці складних конститутивних моделей, а також інтеграції методів числового моделювання з алгоритмами машинного навчання. Значний прогрес у розвитку методу скінченних елементів дозволив підвищити точність відтворення геометрії органів, враховувати нелінійну, в'язкопружну та анізотропну поведінку тканин, а також аналізувати процеси деформації та руйнування при динамічних навантаженнях. Водночас активне впровадження методів машинного навчання відкриває перспективи створення швидкодіючих моделей, здатних прогнозувати механічну поведінку тканин у режимі реального часу.

Попри суттєві досягнення у цій галузі, низка проблем залишається невирішеною. Насамперед це стосується недостатньої кількості експериментальних даних щодо поведінки тканин печінки при високих швидкостях деформації, що ускладнює побудову та верифікацію адекватних математичних моделей. Важливою проблемою також є складність моделювання проце-

сів руйнування тканин печінки, які супроводжуються локальними нелінійними ефектами, утворенням тріщин і накопиченням пошкоджень. Додаткові труднощі пов'язані з необхідністю врахування гетерогенності та анізотропії біологічних тканин, а також із високою обчислювальною складністю повномасштабних тривимірних моделей. Крім того, існує обмежена кількість моделей, адаптованих саме до задач балістичних та вибухових ушкоджень печінки, що визначає актуальність подальших досліджень у цьому напрямі.

Отже, актуальним напрямом подальших досліджень є створення комплексних математичних моделей ушкодження печінки, які б поєднували високоточне моделювання на основі МСЕ, сучасні конститутивні співвідношення та методи машинного навчання для прогнозування процесів деформації та руйнування тканин при високошвидкісних ураженнях.

Мета та завдання дослідження

На основі проведеного огляду літератури сформулась мета дослідження, а саме створення математичної та розробка на її основі скінченно-елементної моделі печінки людини з урахуванням формування в ній ушкоджень від високошвидкісної дії осколків для аналізу динаміки деформаційних процесів, розвитку та впливу ударних хвиль на формування ранового каналу в печінці та оточуючих м'яких тканинах з урахуванням їхніх фізико-механічних властивостей.

Для досягнення вказаної мети необхідно вирішити такі завдання:

- розробити математичну та скінченно-елементну моделі, які відтворюють анатомічні властивості розташування печінки в організмі та умови навантаження на неї при осколковому пораненні;
- провести чисельне моделювання осколкових поранень та формування ранового каналу в печінці з урахуванням різної швидкості та розмірів осколків;
- за допомогою розробленої на основі МСЕ моделі провести дослідження напружено-деформованого стану та хвиль тиску в печінці людини та оточуючих її м'яких тканинах залежно від різної швидкості та розмірів осколків;
- залежно від різної швидкості та розмірів осколків визначити глибину їх проникнення, характер руйнування органа та оточуючих його м'яких тканин і тип поранення.

Матеріали та методи досліджень

Основою комп'ютерного моделювання є математична постановка задачі, яка описує тривимірну динаміку деформованого тіла та його взаємодію з осколком. Для цього використовуються рівняння механічної динамічної рівноваги, що встановлюють зв'язок між прискоренням точок матеріалу та напруженнями, що виникають у результаті деформацій. До системи рівнянь додаються фізичні моделі поведінки матеріалу, які описують пружнопластичну деформацію тканини, закони зміни гідростатичного тиску та критерії руйнування. Геометричні співвідношення, зокрема рівняння нерозривності, забезпечують збереження суцільності

середовища та зв'язок переміщень і деформацій у кожній точці органа.

Фізично процес розглядався як деформування суцільного в'язкопружнопластичного середовища, яке викликане деформуванням у часі внаслідок взаємодії тіла осколка з тканиною та розвитком супровідної ударної пружної хвилі.

Ударна хвиля розглядалась за лінійною моделлю (фактично еквівалентно гідравлічному удару) за рівнянням Гюгоніо:

$$U_s = C_0 + s u_p, \quad (1)$$

де U_s — швидкість ударної хвилі; u_p — швидкість руху частки матеріалу за ударною хвилею; s — показник Гюгоніо; C_0 — швидкість звуку в матеріалі.

Ударний тиск розглядався відповідно до рівняння Гюгоніо:

$$p = \rho_0 U_s U_p, \quad (2)$$

де p — об'ємний тиск в ударній хвилі; ρ_0 — початкова щільність (густина матеріалу).

Підставивши (1) у (2) з невеликими перетвореннями з урахуванням рівняння балансу (збереження) маси, отримуємо рівняння шоків ударної хвилі Мі — Грюнайзена, яке описує формування об'ємного тиску внаслідок раптового локального стиснення середовища:

$$p = \rho_0 C_0^2 \frac{\mu}{(1 - s\mu)^2} + \Gamma_0 p, \quad (3)$$

де p — тиск; ρ — щільність (густина матеріалу); ρ_0 — початкова щільність (густина матеріалу); $\mu = \rho/\rho_0 - 1$ — коефіцієнт стиснення; s — показник Гюгоніо; C_0 — швидкість звуку в матеріалі; Γ_0 — коефіцієнт Грюнайзена.

Окреслені вище формування шоків ударної хвилі визначаються з локального стиснення матеріалу (об'ємна деформація) та додаються до фізичних співвідношень, які визначають формування напружень у середовищі при його загальному деформуванні. Загальне деформування в точці тіла (середовища) спричиняє зміну його форми та відповідні девіаторні напруження й об'ємну деформацію, яка викликає зміну об'ємного шоків тиску. Таким чином, загальні напруження в середовищі можна розглянути як суму девіаторної складової та зміну тиску p :

$$\sigma_{ij} = S_{ij} - p \delta_{ij}, \quad (4)$$

де δ_{ij} — символ Кронекера, тобто одиничний тензор.

Девіатор напружень визначається за рівняннями стану матеріалу в його пружному та пластичному станах, за компонентами девіатора тензора деформацій e_{ij} та об'ємної деформації ε_0 :

$$\varepsilon_{ij} = e_{ij} + \varepsilon_0 \delta_{ij}, \quad (5)$$

де ε_0 — об'ємна деформація в точці тіла: $\varepsilon_0 = \frac{\varepsilon_{11} + \varepsilon_{22} + \varepsilon_{33}}{3}$.

При цьому для пружного стану матеріалу в цій роботі використано ізотропне формулювання закону Гука:

$$S_{ij} = 2G(e_{ij} - e_{ij}^p), \quad (6)$$

де e_{ij}^p — девіатор пластичних деформацій; G — модуль зсуву.

Оскільки в цій роботі розглядалися не лише ударні хвилі, а й руйнування матеріалу, моделювалася критична поведінка матеріалу, який перед руйнуванням перебуває у стані плинності. Критерієм переходу в цей стан із пружного оберненого деформування є традиційний для пластичних матеріалів критерій фон Мізеса, що записується для компонент девіатора тензора напружень:

$$\frac{1}{2} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 S_{ij} S_{ij} = \frac{1}{3} \sigma_y^2, \quad (7)$$

де σ_y — межа плинності.

У стані плинності девіатор напружень описувався згідно з моделлю Ковера — Саймондса в'язкопружнопластичного матеріалу. Відповідно до згаданої моделі фізична залежність девіатора напружень від деформацій пластичності та швидкості деформацій пластичності у матеріалі визначалась як:

$$S(\varepsilon_{pl}; \dot{\varepsilon}_{pl}) = (\sigma_{y0} + B \varepsilon_{pl}^n) \left(1 + \left(\frac{\dot{\varepsilon}_{pl}}{D} \right)^{1/q} \right), \quad (8)$$

де ε_{pl} — тензор пластичних деформацій; $\dot{\varepsilon}_{pl}$ — швидкість пластичних деформацій; σ_{y0} — початкова межа плинності; B — коефіцієнт зміцнення за деформаціями; n — показник зміцнення деформацій; D — коефіцієнт зміцнення швидкості деформації; q — показник зміцнення швидкості деформації.

Рівняння (3)–(8) дозволяють повноцінно описати фізичні процеси, які відбуваються в середовищі м'якої тканини при її проникаючому високошвидкісному руйнуванні жорстким стороннім тілом з урахуванням виникнення необоротних деформацій та розвитку шоків ударних хвиль. Як модель руйнування матеріалу обрано просту схему досягнення критичних значень пластичними деформаціями. Тобто якщо інтенсивність відповідних деформацій (за критерієм Мізеса) досягала критичного значення, то вважалось, що частину матеріалу слід виключити з моделювання. Отже, критерій руйнування такий:

$$\varepsilon_i \geq \varepsilon_c, \quad (9)$$

де $\varepsilon_c = 0,9$ згідно з рекомендаціями в літературі.

Для практичного застосування поданої математичної постановки використано тривимірне комп'ютерне моделювання. При цьому було застосовано метод скінченних елементів, який передбачає поділ об'єму печінки та навколишнього середовища на невеликі елементи (скінченні елементи), взаємодія яких враховується у вузлах перетину. Для кожного елемента задаються визначені вище закони зміни фізичних параметрів. Загальний алгоритм математичного моделювання проникаючої дії осколка в м'якій тканині печінки та навколишнього середовища було зведено до такого:

1) для кожного скінченного елемента задаються початкові умови (значення вектора переміщень вузлів скінченних елементів та їхні швидкості, які для мате-

ріалу печінки й оточуючого об'єму були нульові, а для вузлів осколка приймалося стале значення, що відповідало початковій швидкості ураження);

2) для поточних значень вектора вузових переміщень $u_i^n = u_i(t_n)$ розраховуються:

- компоненти тензора деформацій ε_{ij}^n ;
- зміна (поточне значення) щільності матеріалу для кожного вузла скінченних елементів:

$$\rho^n = \frac{\rho^{n-1}}{1 + \Delta\varepsilon_0};$$

— поточне вузове значення об'ємного тиску ударної хвилі (3);

— поточне значення напружень Коші σ_n з (4) та (6) або (8) залежно від перевірки критерію (7);

— внутрішні пружнопластичні вузові сили, що є роботою поточних напружень Коші на градієнті переміщень:

$$r^n = \int_V B_i^T \sigma_n dV, \quad (9)$$

де B_i^T — транспонована матриця похідних від функцій форм скінченного елемента (у даній роботі використано лінійні форми апроксимації переміщень у межах скінченних елементів);

3) приріст компонент вузових переміщень, що виникає під дією сил інерції та внутрішніх пружнопластичних вузових сил:

$$u^{n+1} = [M]^{-1} r^n \Delta t^2 + 2u^n - u^{n-1}; \quad (10)$$

4) перевірка виконання критерію (9) та виключення скінченного елемента з моделі, якщо критерій виконується;

5) повторення пунктів 2—4 за всіма значеннями часу, дослідження.

На основі описаної вище математичної постановки в даній роботі проведено комплекс розрахункового комп'ютерного моделювання ураження печінки лю-

дини осколком циліндричної форми. Було побудовано попередньо тривимірну модель печінки, яка враховує її анатомічну форму і розміри, та сформовано об'єм оточуючих її м'яких тканин (рис. 1). Оточуючі тканини було побудовано в об'ємі, що дозволяє біологічно еквівалентно розмістити печінку як внутрішній орган, який розташований вглибині тіла людини на відстані 40 мм.

Для моделювання взаємодії з осколком створюється сітка скінченних елементів для геометричної моделі печінки (рис. 2), при цьому в потенційній зоні руйнування матеріалу здійснено згущення сітки. На рис. 3 наведено розрахункову модель в умовному розрізі з наявністю оточуючої тканини та осколка.

Відповідно до математичної постановки задачі для трьох різних середовищ (печінка, навколишня тканина, сталевий осколок) було задано відповідні параметри матеріалів. Для біологічних м'яких матеріалів використано модель, описану рівняннями Ковера — Саймондса та Мі — Грюнайзена, з властивостями, які зведено до табл. 1 та 2. Для оточуючої м'якої тканини обрано характеристики, які відповідають моделі балістичного пластиліну та були експериментально верифіковані в натурних балістичних стрільбах і опубліковані в літературі. Такі характеристики найбільш еквівалентно відповідають інтегральній реакції на руйнування та деформацію жирової, м'язової тканини та шару епідермісу. Для печінки використано аналогічну модель, але показники густини матеріалу та пружності уточнені відповідно до довідкових даних, наявних у літературі.

Результати

Чисельне моделювання осколкових поранень та формування ранового каналу в печінці з урахуванням різної швидкості та розмірів осколків

Моделювання починається з визначення початкової швидкості та напрямку руху осколка, контактних умов взаємодії з тканиною печінки та навколишнім середови-

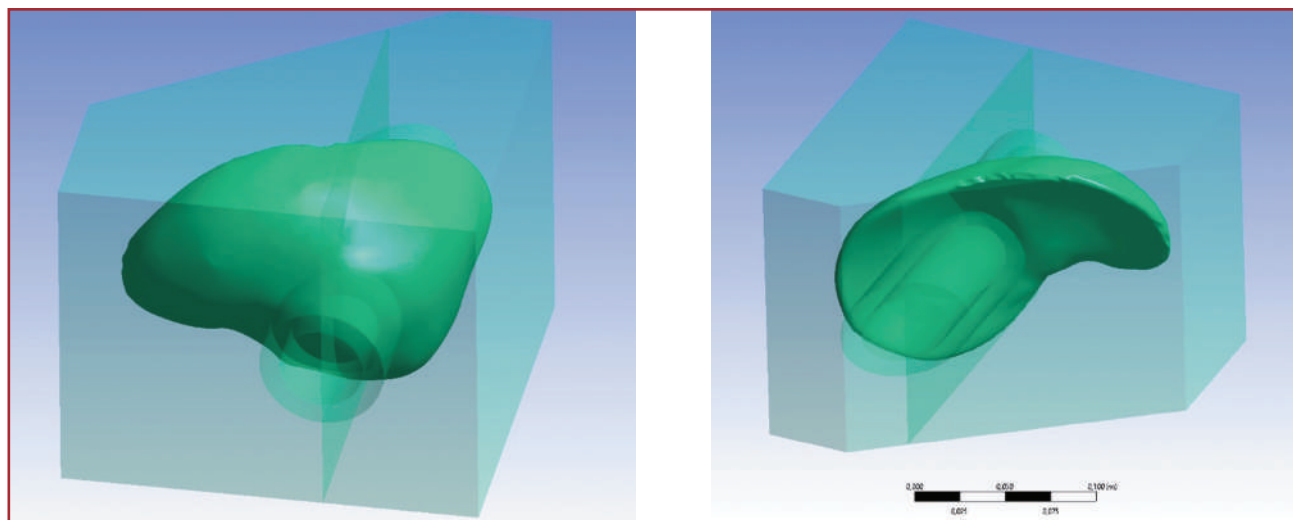


Рисунок 1. Геометрична модель печінки та оточуючої тканини (оточуючий матеріал показано для наочності прозорим, а циліндричні поверхні зовні є допоміжними побудовами, які визначають математичну прив'язку напрямку проникнення осколка)

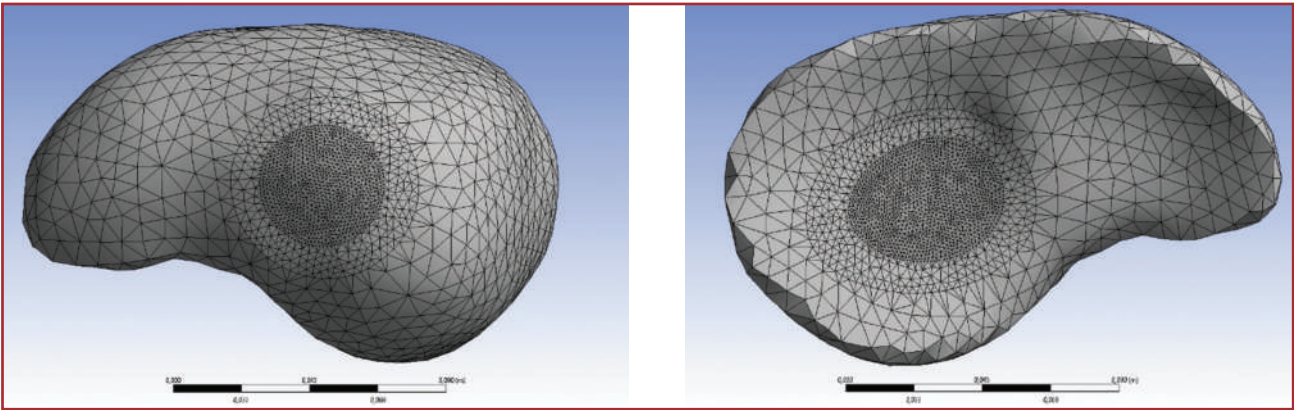


Рисунок 2. Скінченно-елементна модель печінки

Таблиця 1. Матеріальні константи для моделі Ковера — Саймондса

Матеріал	σ_{y0} , кПа	B , кПа	n	D	q
Оточуюча тканина	50	100	0,4	1	100
Печінка	20	40	0,4	1	100

Таблиця 2. Матеріальні константи для моделі Мі — Грюнайзена

Матеріал	ρ_0 , кг/м ³	G , кПа	C_0 , м/с	s	Γ_0
Оточуюча тканина	1600	8000	250	6	1,2
Печінка	1060	0,5	1540	6	1,2

щем, а також умов нерозривності матеріалу до моменту його руйнування. Для кожного вузла сітки задаються початкові координати та переміщення, рівні нулю.

Результати моделювання включають просторово-часовий розподіл еквівалентних напружень, деформацій та тиску у печінці та оточуючій тканині, форму і розміри ранового каналу, траєкторію руху осколка, локальні переміщення і деформації навколо каналу. Було здійснено комплекс розрахункових досліджень для осколків різного розміру (діаметр $\times$ довжина: 3×3 мм та 7×7 мм) та з різними значеннями початкової швидкості ураження в діапазоні від 50 до 900 м/с. Такий розкид відповідає основному діапазону швидкостей уражальних осколків при бойовій травмі.

Осколки малих розмірів (діаметр 3 мм, довжина 3 мм) на характерних для поранень швидкостях не здатні досягти проникаючим пораненням печінки людини та зупиняються у тканинах перед печінкою, утворюючи сліпе поранення. Часткове ураження печінки було змодельовано ураженням малим осколком на початковій швидкості ураження 600 м/с та більше. Результати моделювання проникнення показані на рис. 4 в різні моменти часу, для наочності модель подана в умовному розрізі, а оточуючі тканини показані «прозоро» (слід зазначити, що розрахункова модель передбачала повний геометричний опис як в оточуючих тканинах, так і щодо матеріалу печінки, а «прозоре зображення» показане виключно для візуалізації процесів навколо печінки та безпосередньо в ній).

Результати показують несуттєві початкові руйнування матеріалу печінки в місці ураження, але хвиля тиску, що проходить через м'які тканини при такому пораненні, завдає суттєвого удару, здатного викликати

забій чи комоцію тканин. На рис. 5 показано результати комп'ютерного моделювання для ураження малим осколком (діаметр 3 мм, довжина 3 мм) на початковій швидкості 600 м/с. Амплітудне значення хвилі тиску сягає 0,1 МПа. Хвиля зароджується перед фронтом ранового каналу та поширюється у тканині печінки до її периферичних ділянок. У міру проникнення осколка в оточуючі тканини максимальні значення тиску не перевищують рівня, досягнутого під час початкового удару, а з часом зменшуються. Повторне зростання тиску до максимальних значень спостерігається безпосередньо в зоні фронту руйнування тканини печінки після потрапляння осколка в її тканину.

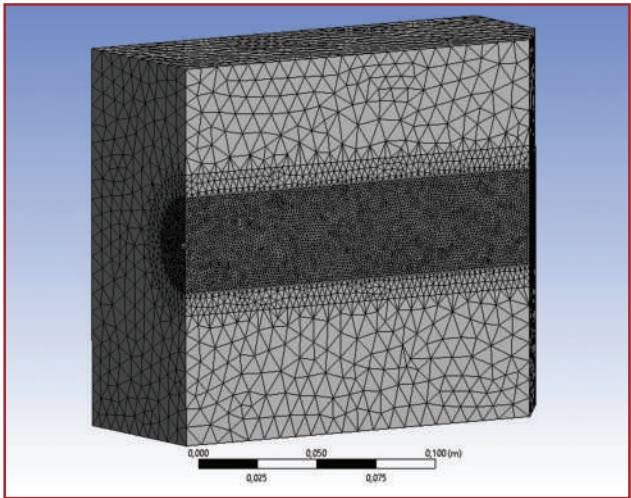


Рисунок 3. Умовний переріз загальної розрахункової скінченно-елементної моделі

Дослідження напружено-деформованого стану та хвиль тиску в печінці людини та оточуючих її м'яких тканинах залежно від різної швидкості та розмірів осколків

Осколки великого розміру (діаметр 7 мм, довжина 7 мм) на зазначених швидкостях здатні до різних типів ураження печінки: на швидкостях до 50 м/с осколок великого розміру безпосередньо не здійснює проникаючого ураження, проте завдає суттєвого впливу ударною

хвилею. На швидкостях у діапазоні від 50 до 100 м/с осколок завдає проникного руйнування сліпого типу, а на швидкостях більших за 100 м/с спостерігається наскрізне поранення.

Картина формування ранового каналу, що показана на рис. 6, демонструє ураження великим осколком на малій початковій швидкості 50 м/с.

На рис. 7 показано результати просторової картини розвитку хвилі тиску під час удару по печінці

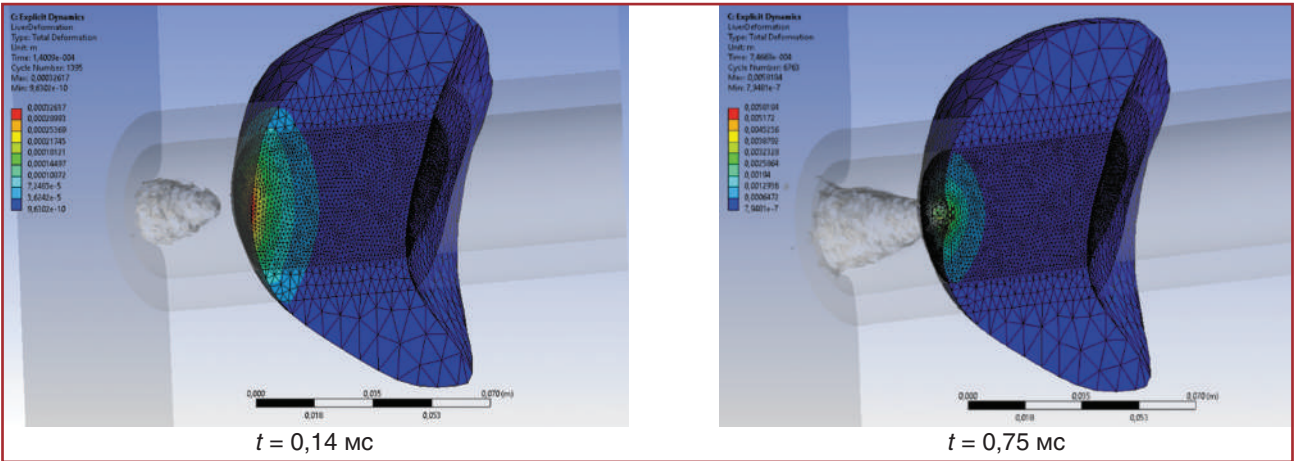


Рисунок 4. Результати комп'ютерних симуляцій щодо формування ранового каналу у часі за сліпого поранення печінки малим осколком на початковій швидкості 600 м/с

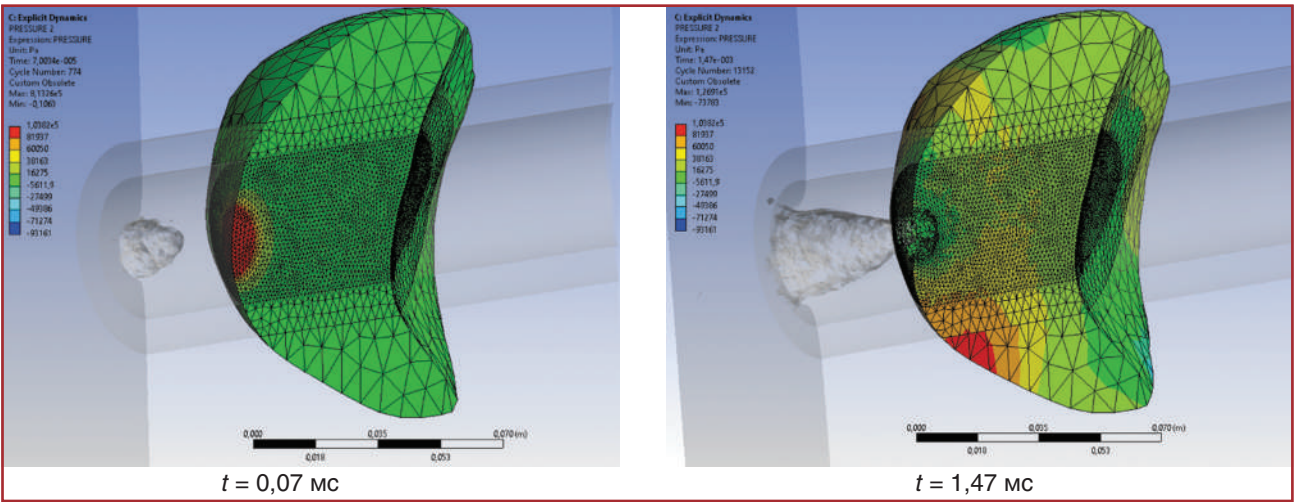


Рисунок 5. Результати комп'ютерних симуляцій щодо розвитку хвилі тиску у часі за сліпого поранення печінки малим осколком на початковій швидкості 600 м/с

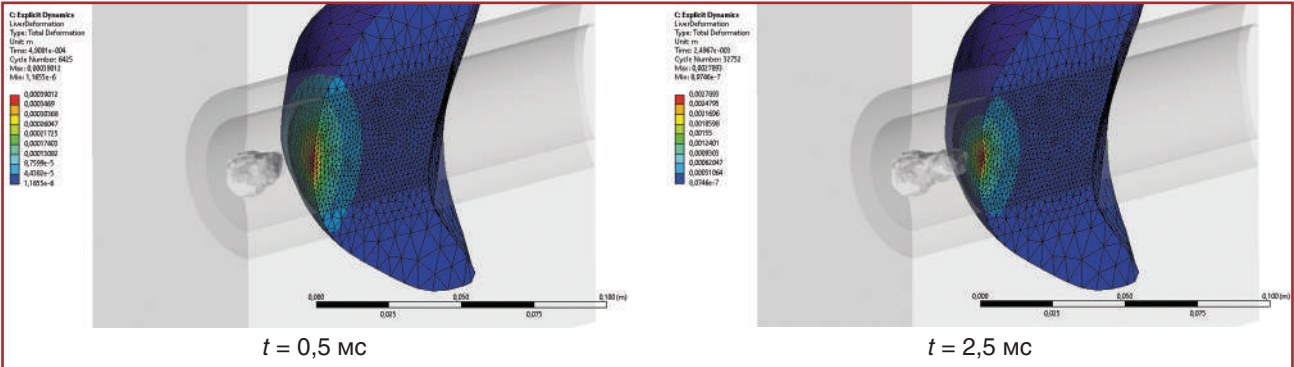


Рисунок 6. Результати комп'ютерних симуляцій формування ранового каналу у часі за наскрізного поранення печінки великим осколком на початковій швидкості 50 м/с

осколком великого розміру на початковій швидкості 50 м/с.

Зі збільшенням початкової швидкості ураження осколком великого розміру спостерігається ефект сліпого поранення печінки. Характерна картина розвитку внутрішньої балістики та розвитку хвилі тиску за початкової швидкості 75 м/с подана на рис. 8, 9.

Визначення глибини проникнення осколка, характеру руйнування органа та оточуючих м'яких тканин і типу поранення залежно від різної його швидкості та розмірів

Узагальнення отриманих результатів подано на рис. 10. Показано залежність глибини проникнення осколка від його початкової швидкості. На осі X від-

кладено глибину проникнення осколка в міліметрах, а по осі Y — його початкову швидкість у метрах за секунду. Сірим прямокутником позначено геометричне положення печінки відносно поверхні тіла. Згідно з прийнятою моделлю, перші 35 мм відповідають шару жирової та м'язової тканини; за ним розташована ділянка печінки, а далі — знову шар, що імітує глибші тканини. На рис. 10 подано дві залежності, що відповідають осколкам різного розміру: червона крива відповідає меншому осколку діаметром 3 мм, тоді як синя крива — більшому, діаметром 7 мм.

Отримані результати свідчать, що малий осколок досягає ділянки печінки лише за початкових швидкостей понад 550 м/с, тоді як більший осколок пробиває печінку вже на швидкості близько 100 м/с. Подальше

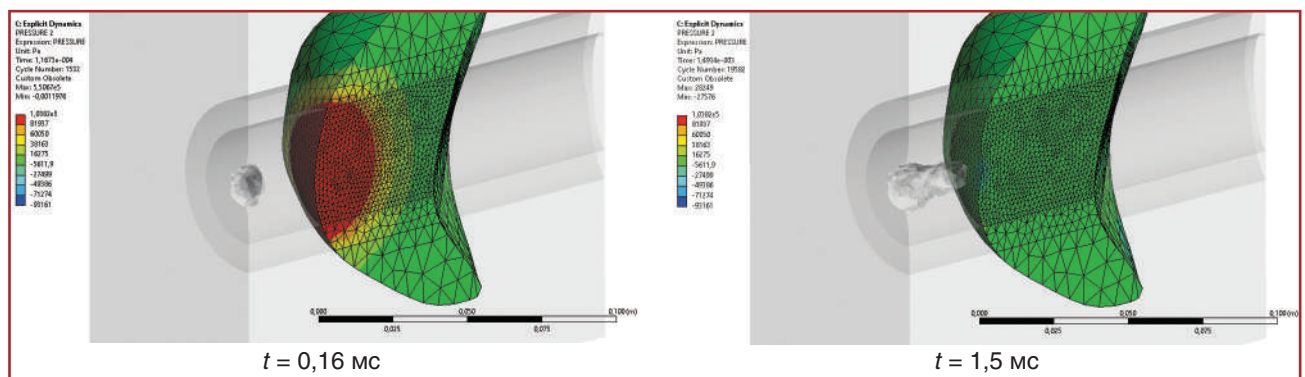


Рисунок 7. Результати комп'ютерних симуляцій розвитку хвилі тиску у часі за сліпого поранення печінки великим осколком на початковій швидкості 50 м/с

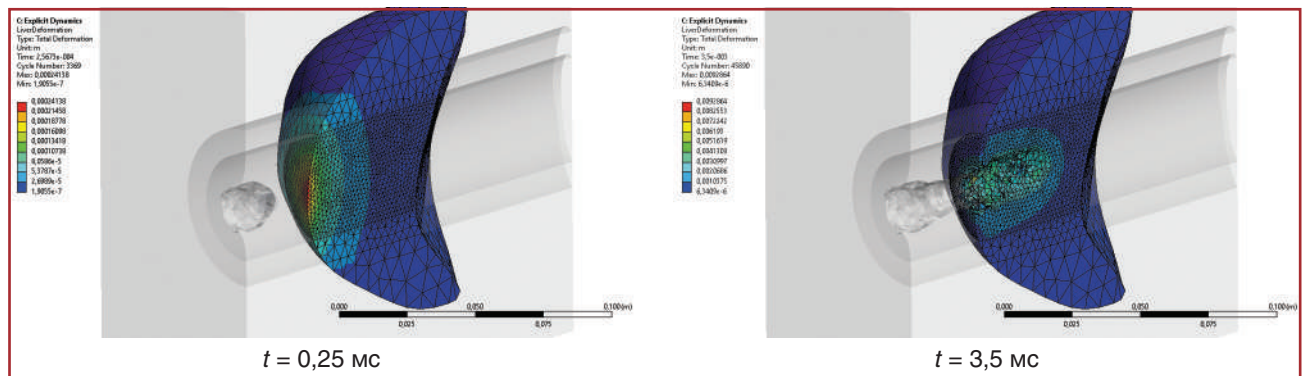


Рисунок 8. Результати комп'ютерних симуляцій формування ранового каналу у часі за наскрізного поранення печінки великим осколком на початковій швидкості 75 м/с

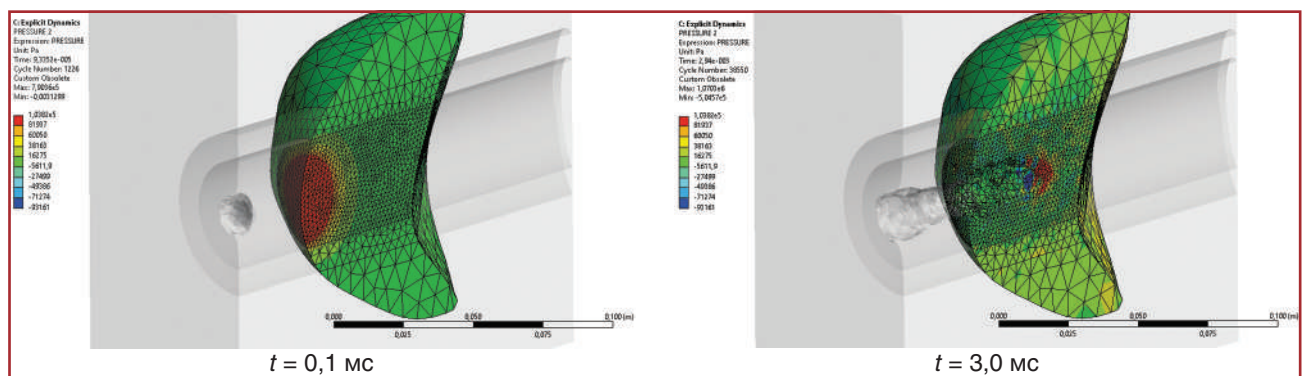


Рисунок 9. Результати комп'ютерних симуляцій розвитку хвилі тиску у часі за сліпого поранення печінки великим осколком на початковій швидкості 75 м/с

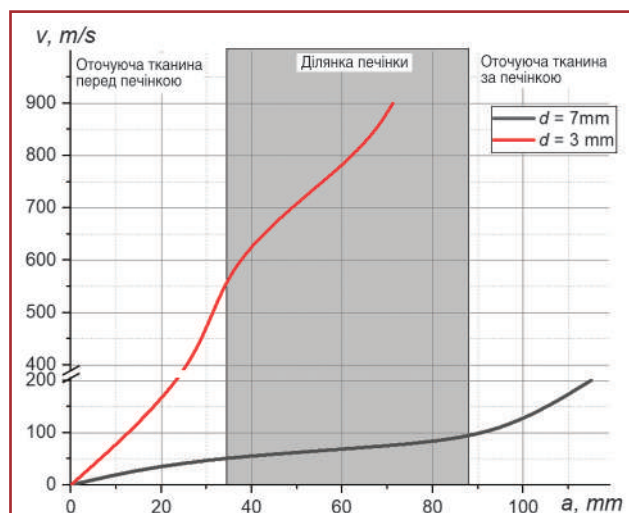


Рисунок 10. Узагальнення результатів комп'ютерних симуляцій — глибина ранового каналу (вісь абсцис) залежно від початкової швидкості осколка (вісь ординат)

зростання швидкості супроводжується збільшенням глибини проникнення обох типів осколків, що у разі високих швидкостей призводить до повного проходження через печінкову тканину.

Обговорення

У результаті проведеного математичного та МСЕ-моделювання було детально досліджено процеси, які відбуваються у печінці та м'яких тканинах, що її оточують, при ураженні уламковими осколками, та досліджено динаміку розвитку в них напружено-деформованого стану, що виникає в результаті таких дій. На відміну від фізичних експериментів, що дозволяють отримати інформацію переважно лише про остаточну геометрію ранового каналу, створені моделі дають змогу виконувати аналіз просторово-часової динаміки руйнування, поширення ударних хвиль та перерозподілу механічної енергії в системі «осколок — оточуючі м'які тканини — печінка».

Результати виконаних розрахунків показують, що існує суттєва залежність характеру ушкодження печінки та м'яких тканин, що її оточують, від розмірів та швидкості осколка. З'ясовано, що осколок розмірами 3×3 мм навіть на відносно великих швидкостях руху (більше за 600 м/с) не завжди здатен викликати руйнування печінки. При менших швидкостях (550–600 м/с) переважно відбувається зупинка осколка у м'яких тканинах, що оточують печінку, та формування її сліпого поранення. Але навіть за відсутності глибокого проникнення осколка у тканинах виникає ударна хвиля, що призводить до додаткових ушкоджень печінки у вигляді забою або комоції. У разі потрапляння осколка розмірами 7×7 мм картина ушкоджень геть інша. Більша маса та, відповідно, кінетична енергія забезпечують значно більшу глибину проникнення при істотно менших швидкостях влучання. Моделювання показало, що вже на швидкостях близько 100 м/с починається проникнення у тканини печінки, а збільшення швидкості призводить до утворення наскрізних поранень із значним ушкодженням тканин уздовж траєкторії руху осколка.

Аналіз розподілу тиску на тканини показує, що максимальні значення ударних хвиль виникають навколо траєкторії руху осколка та ділянки руйнування тканин. При цьому навіть для малих осколків амплітуда хвилі досягала 0,1 МПа і її вплив відчувався на значній частині об'єму печінки. Тобто тяжкість ураження визначається не лише руйнуванням тканини безпосередньо в зоні ранового каналу, а й впливом ударної хвилі на достатній відстані від нього.

Отримані результати показують необхідність і доцільність використання запропонованих моделей для проведення прогнозування ушкоджень печінки та м'яких тканин, що її оточують, при осколкових пораненнях. Розроблений підхід дає можливість досліджувати не лише геометричні параметри ранового каналу, а й динамічні процеси, які відбуваються в ньому при пораненні і які неможливо дослідити експериментальними методами. Це дає змогу в подальшому вдосконалювати біомеханічні моделі травмування внутрішніх органів та використовувати отримані результати у судово-медичній практиці, військовій медицині, медицині катастроф і системах прогнозування тяжкості травм.

Висновки

У результаті виконаних досліджень отримані такі результати.

1. Створено математичну модель і на її основі розроблено МСЕ-модель печінки людини з урахуванням м'яких тканин, що її оточують.
2. З використанням МСЕ виконано моделювання поранення печінки осколками різного розміру (від 3×3 до 7×7 мм) та у великому діапазоні швидкостей їх руху (від 50 до 900 м/с), що надало змогу відтворити процес формування ранового каналу та проникнення осколка у тканини. Доведено, що осколок розміром 3×3 мм може досягти тканин печінки при швидкості руху понад 550 м/с, а осколок розміром 7×7 мм — вже за швидкості понад 100 м/с.
3. Виконано дослідження напружено-деформованого стану і хвильових процесів у печінці та м'яких тканинах, що її оточують. З'ясовано, що максимальні значення надлишкового тиску виникають у зоні проникнення осколка та впливають майже на весь орган, що призводить до виникнення ушкоджень навіть за відсутності глибокого проникнення осколка. При цьому для малих осколків переважають сліпі поранення та ударно-хвильові ураження оточуючих тканин, а великі осколочки спричиняють як сліпі, так і наскрізні ураження печінки з суттєво більшими глибиною проникнення та об'ємом руйнування тканин.
4. Отримані результати дозволяють прогнозувати глибину проникнення осколка та параметри ранового каналу. Залежності між швидкістю осколка, розмірами та глибиною проникнення дають змогу оцінити тяжкість травмування або поранення, а також важливі для подальшого розвитку моделей прогнозування ушкоджень внутрішніх органів на основі МСЕ.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

Внесок авторів. Ларін О.О. — концептуалізація, методологія, дослідження, супервізія, адміністрування проєктів, написання оригінальної версії; Негодуйко В.В., Риженко А.П. — ресурси, візуалізація, написання, рецензування та редагування; Скрильников Є.С. — методологія, візуалізація, написання, рецензування та редагування; Грінченко Є.М. — ресурси, перевірка, формальний аналіз, дослідження, написання, рецензування та редагування.

Використання засобів штучного інтелекту (ШІ). Автори заявляють про використання генеративного ШІ у процесі дослідження та підготовки рукопису. Згідно з таксономією GAIDeT (2025), під повним людським наглядом інструментам генеративного ШІ були делеговані такі завдання: пошук та систематизація літератури; редагування граматики. Використаний інструмент генеративного ШІ: ChatGPT-5.5. Автори несуть повну відповідальність за остаточний варіант рукопису. Інструменти генеративного ШІ не ідентифіковані як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати.

Список літератури

1. Taddei, L. et al. (2021). Effect of blast loading on injury risk: 3D FEM analysis. *Forensic Science International*. 326, 110930. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110930>.
2. Solomos, G., Larcher, M., Valsamos, G., Karlos, V., Casadei, F. (2020). A survey of computational models for blast induced human injuries for security and defence applications, EUR 30039 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg. <https://doi.org/10.2760/685, JRC119310>.
3. Chanda, A., Callaway, C. (2018). Computational modeling of blast induced whole-body injury: a review. *Journal of medical engineering & technology*. 42(2), 88–104. <https://doi.org/10.1080/03091902.2018.1432711>.
4. Panzer, M.B., Myers, B.S., Capehart, B.P., Bass, C.R. (2012). Development of a finite element model for blast brain injury and the effects of CSF cavitation. *Annals of biomedical engineering*. 40(7), 1530–1544. <https://doi.org/10.1007/s10439-012-0519-2>.
5. Seyedpour, S.M., Nabati, M., Lambers, L. (2021). Application of magnetic resonance imaging in liver biomechanics: a systematic review. *Frontiers in Physiology*. 12, 733393. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.733393>.
6. Johnson, B., Campbell, S., Campbell-Kyureghyan, N. (2021). Characterizing the Material Properties of the Kidney and Liver in Unconfined Compression and Probing Protocols with Special Reference to Varying Strain Rate. *Biomechanics*. 1(2), 264–280. <https://doi.org/10.3390/biomechanics1020022>.
7. Lemine, A.S., Ahmad, Z., Al-Thani, N.J. et al. (2024). Mechanical properties of human hepatic tissues to develop liver-mimicking phantoms for medical applications. *Biomech Model Mechanobiol*. 23, 373–396. <https://doi.org/10.1007/s10237-023-01785-4>.
8. Shen, J., Roth, S. (2022). Validation of rib structural responses under dynamic loadings using different material properties: A finite element analysis. *Medical engineering & physics*. 105, 103820. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2022.103820>.
9. Pekedis, M., Ozan, F., Koyuncu, S., Yildiz, H. (2022). The finite element method-based pattern recognition approach for the classification of patient-specific gunshot injury. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of engineering in medicine*. 236(5), 665–675. <https://doi.org/10.1177/09544119221086397>.
10. Menezes, P.D., Gadegaard, N., Natal Jorge, R.M., Pin-to, S.I.S. (2021). Modelling human liver microphysiology on a chip through a finite element based design approach. *Int J Numer Meth Biomed Engng*. 37, e3445. <https://doi.org/10.1002/cnm.3445>.
11. Zhang, J., Lay, R.J., Roberts, S.K., Chauhan, S. (2021). Towards real-time finite-strain anisotropic thermo-visco-elastodynamic analysis of soft tissues for thermal ablative therapy. *Computer methods and programs in biomedicine*. 198, 105789. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105789>.
12. Yates, K.M., Agnew, A.M., Albert, D.L., Kemper, A.R., Untaroiu, C.D. (2021). Subject-specific rib finite element models with material data derived from coupon tests under bending loading. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 116, 104358. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104358>.
13. Giudice, J.S., Alshareef, A., Wu, T., Knutsen, A.K., Hiscox, L.V., Johnson, C.L. et al. (2021). Calibration of a Heterogeneous Brain Model Using a Subject-Specific Inverse Finite Element Approach. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 9, 664268. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.664268>.
14. Avril, S., Goriely, A., Holzapfel, G.A., Kuhl, E., Nordsletten, D., Ogden, R.W. (2026). State-of-the-art and tomorrow's challenges and opportunities in constitutive modeling of soft biological tissues with a focus on arterial, cardiac and brain biomechanics. *Acta biomaterialia*. 213, 62–87. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2026.02.022>.
15. Holzapfel, G.A., Humphrey, J.D., Ogden, R.W. (2025). Biomechanics of soft biological tissues and organs, mechanobiology, homeostasis and modelling. *Journal of the Royal Society, Interface*. 22(222), 20240361. <https://doi.org/10.1098/rsif.2024.0361>.
16. Pellicer-Valero, O.J., Rupérez, M.J., Martínez-Sánchez, S., Martín-Guerrero, J.D. (2020). Real-time biomechanical modeling of the liver using Machine Learning models trained on Finite Element Method simulations. *Expert Syst Appl*. 143. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2019.113083>.
17. Zhu, J., Su, Y., Liu, Z., Liu, B., Sun, Y., Gao, W. et al. (2022). Real-time biomechanical modelling of the liver using Light-GBM model. *The international journal of medical robotics + computer assisted surgery: MRCAS*. 18(6), e2433. <https://doi.org/10.1002/rcs.2433>.
18. Yang, J., Hu, M., Shi, X., Zhao, D., Yu, L. (2021). Deformation modeling based on mechanical properties of liver tissue for virtual normal vectors of trianglesl surgical simulation. *International journal of computer assisted radiology and surgery*. 16(2), 253–267. <https://doi.org/10.1007/s11548-020-02297-7>.
19. Untaroiu, C.D., Lu, Y.C. (2013). Material characterization of liver parenchyma using specimen-specific finite element models. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 26, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.05.013>.
20. Yoganandan, N., Somasundaram, K., Harinathan, B., Banurekha Devaraj, K., Shah, A., Koser, J. et al. (2025). Behind Amor Blunt Trauma Lung and Liver Strains From Indenter Loading Via Finite Element Modeling. *Journal of engineering and science in medical diagnostics and therapy*. 8(3), 031009. <https://doi.org/10.1115/1.4066830>.
21. Larin, O., Potopalska, K., Myronenko, M., Polivenok, I. (2025). Computational Modeling of Age-Related Atherosclerotic Plaque Evolution and Mechanical Vulnerability Assessment. In: Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds) 7th International Conference on Nan-

otechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings, 135. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_25.

22. Larin, O., Abdusalamov, R., Itskov, M., Potopalska, K., Fomenko, N. (2025). Thermoplastic Polyurethane Viscoelastic Properties and Usage in Quasi-Zero Stiffness Metastructures: Experimental and Numerical Investigation. *Strength of Materials*. 57(6), 1197-1208. <https://doi.org/10.1007/s11223-026-00848-y>.

23. Larin, O., Potopalska, K., Polivanov, O., Nazarenko S., Kalynovskyi, A. (2021). Probabilistic modelling of Container for Discrete Delivery of Extinguishing Agents based on a set of computational simulations. *2021 IEEE 2nd KhPI Week on Advanced Technology*. 634-638. <https://doi.org/10.1109/KhPIWeek53812.2021.9570100>.

Отримано/Received 03.07.2026

Рецензовано/Revised 12.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 17.08.2026

Information about authors

Oleksiy Larin, Doctor of Engineering Sciences, Department of Mathematical modeling and intelligent computing in engineering, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: oleksiy.larin@kpi.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5721-4400>; ResearchGate: <https://www.researchgate.net/profile/Oleksiy-Larin>; ID Scopus: 56239754100; Researcher ID: L-3511-2017

Volodymyr Nehoduiko, MD, DSc, PhD, Professor, Colonel of the Medical Service, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>; ResearchGate: https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Nehoduiko?ev=hdr_xprf; ID Scopus: 57204463363; Researcher ID: HZI-3952-2023

Andriy Ryzhenko, Head of the emergency surgery department, abdominal surgery clinic, Military medical clinical center of the Central region, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: andr.surgeon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2979-8231>

Yevhen Skrylnykov, PhD student, Department of Industrial and Biomedical Electronics, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: Yevhen.Skrylnykov@iee.kpi.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0001-3926-3516>; ResearchGate: <https://www.researchgate.net/profile/Yevhen-Skrylnykov>; Researcher ID: QQB-3946-2026

Evgen Grinchenko, Candidate of Technical Sciences, Research Laboratory on the Problems of Information Technologies and Combating Crime in Cyberspace, Kharkiv National University of Internal Affairs, Kharkiv, Ukraine; e-mail: hrynchenko.ievhen@univd.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3973-9078>; ResearchGate: <https://www.researchgate.net/scientific-contributions/Evgen-Grinchenko-2188401102>; ID Scopus: 57208899338

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 was conducted without financial support.

Authors' contribution. O.O. Larin — conceptualization, methodology, research, supervision, project administration, writing the original version; V.V. Nehoduiko, A.P. Ryzhenko — resources, visualization, writing, reviewing and editing; Ye.S. Skrylnykov — methodology, visualization, writing, reviewing and editing; Ye.M. Grinchenko — resources, verification, formal analysis, research, writing, reviewing and editing.

Use of artificial intelligence (AI) tools. The authors declare the use of generative AI in the process of research and manuscript preparation. According to the GAIDeT taxonomy (2025), the following tasks were delegated to generative AI tools under full human supervision: literature search and systematization; grammar editing. Generative AI tool used: ChatGPT-5.5. The authors bear full responsibility for the final version of the manuscript. Generative AI tools are not identified as authors and are not responsible for the overall results.

O.O. Larin¹, V.V. Nehoduiko², A.P. Ryzhenko³, Ye.S. Skrylnykov¹, Ye.M. Grinchenko⁴

¹National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³Military Medical Clinical Center of the Central Region, Vinnytsia, Ukraine

⁴Kharkiv National University of Internal Affairs, Kharkiv, Ukraine

Mathematical and finite element modeling of liver damage in high-velocity shrapnel injuries

Abstract. Mathematical and, based on it, numerical computer modeling of liver damage by fragments has been performed with the help of the finite element method. The relevance of the work stems from the complexity of experimental study of dynamic destruction of human internal organs, in particular the liver. The purpose of the study is to create mathematical model and, based on it, to develop finite element model of the human liver taking into account the formation of damage in it from the high-speed action of fragments for analyzing the dynamics of deformation processes, the development and influence of shock waves on the formation of a wound channel in the liver and surrounding soft tissues, considering their physical and mechanical properties. A simulation of a shrapnel injury to the liver by fragments of various sizes and in the range of their movement speeds has been performed, which made it possible to reproduce the process of formation of a wound channel and penetration of a fragment into the tissues. It has been proven that a small fragment can reach the liver tissue at a speed of more

than 550 m/s, and a large fragment — at a speed of more than 100 m/s. The stress-strain state and wave processes in the liver and the soft tissues surrounding it were studied. The maximum values of excess pressure arise in the area of fragment penetration and affect almost the entire organ, causing damage even in the absence of deep penetration of the fragment. At the same time, blind wounds and shock-wave lesions of the surrounding tissues prevail in small fragments, and large fragments cause both blind and penetrating liver wounds with significantly greater penetration depth and volume of tissue destruction. The work results will be useful for specialists and researchers in biomechanical modeling of internal organ injuries, assessing the severity of injuries, conducting forensic medical examinations, as well as for the further development of finite element models to predict internal organ injuries.

Keywords: mathematical modeling; finite element analysis; liver; shrapnel wound; soft tissue destruction; wound channel; shock wave processes

УДК 616-089.5:617.5-089](048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.6.2026.2057>Строкань А.М.^{1,2}, Седлецький Р.Є.³¹КЛ «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

Анестезіологічне забезпечення операцій на верхній кінцівці в положенні «пляжного крісла»: огляд сучасних підходів

Резюме. Огляд узагальнює сучасні підходи до анестезіологічного забезпечення операцій на верхній кінцівці в положенні «пляжного крісла». Підкреслено, що дане положення полегшує хірургічний доступ, але спричиняє суттєві гемодинамічні зміни (зниження венозного повернення, серцевого викиду та середнього артеріального тиску на рівні головного мозку), що підвищує ризик інтраопераційної гіпотензії та зниження церебральної сатурації. Рекомендовано поетапне позиціонування, індивідуалізовану корекцію середнього артеріального тиску з урахуванням гідростатичного градієнта, використання NIRS для моніторингу церебральної оксигенації, комбіновану анестезію (загальна та регіонарні методики), оптимізацію волемічної підтримки й готовність до ранньої вазопресорної підтримки. Докази щодо впливу превентивних заходів на довгострокові неврологічні результати обмежені; потрібні стандартизовані проспективні багатоцентрові дослідження.

Ключові слова: положення «пляжного крісла»; регіонарна анестезія; хірургія верхньої кінцівки; церебральна оксиметрія; післяопераційна когнітивна дисфункція

Вступ

Оперативні втручання на плечовому суглобі та інших сегментах верхньої кінцівки є одними з найпоширеніших ортопедичних хірургічних процедур, що особливо актуально в умовах сучасної травматології та спортивної ортопедії. Положення пацієнта на операційному столі відіграє важливу роль у забезпеченні зручності доступу для хірурга та оптимальної візуалізації операційного поля. Одним з найпоширеніших варіантів позиціонування під час артроскопічних операцій на плечовому суглобі та проксимальному відділі плеча є положення «пляжного крісла» (ППК; beach chair position), або положення «шезлонга», яке дозволяє зменшити ризик травмування нейроваскулярних структур (плечового сплетення) та покращити хірургічний доступ порівняно з латеральним положенням пацієнта (lateral decubitus position).

Положення «пляжного крісла» визначається як положення, під час якого тулуб пацієнта піднімають під кутом 30–90° від горизонталі (рис. 1).

В ортопедичній практиці розрізняють кілька варіантів напівсидячого положення залежно від кута підйому верхньої половини тулуба: semi-beach-chair — приблизно 30°, beach-chair — близько 60°, semi-upright (сидяче) — приблизно 90° [1].

Одним із ключових етапів анестезіологічного забезпечення операцій у ППК є правильне позиціонування пацієнта на операційному столі. Пацієнта фіксують так, щоб таз і нижні кінцівки були стабільно зафіксовані, а голова — злегка повернута й надійно підтримана підголівником; висота голови відносно серця має бути задокументована для подальшої корекції перфузійного тиску [2].

Основні хірургічні переваги положення «пляжного крісла»:

- інтуїтивно зрозуміла внутрішньосуглобова візуалізація анатомічних структур;
- збільшений обсяг інтраопераційних рухів у плечовому суглобі, що розширює спектр можливих оперативних втручань;

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

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

Для кореспонденції: Седлецький Руслан Євгенійович, лікар-анестезіолог, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27, м. Київ, 01054, Україна; e-mail: mr.dr.russel@gmail.com

For correspondence: Ruslan Sedletskyi, Anesthesiologist, Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMSU, Bulvarno-Kudriavska st., 27, Kyiv, 01054, Ukraine; e-mail: mr.dr.russel@gmail.com

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

— поліпшені умови для конверсії у відкрите оперативне втручання [3].

Попри очевидні хірургічні переваги, положення «пляжного крісла» супроводжується значущими системними фізіологічними змінами (рис. 2). Перехід пацієнта з горизонтального положення в напівсидяче спричиняє зменшення венозного повернення та серцевого викиду, що в умовах анестезії може призвести до значної артеріальної гіпотензії. Ці гемодинамічні зміни потенційно можуть погіршувати церебральну перфузію через гравітаційний ефект і зниження середнього артеріального тиску (МАР) на рівні головного мозку. Унаслідок цього можуть виникати тимчасові або перманентні неврологічні розлади, у тому числі нейроповедінкові.

Огляд сучасної літератури свідчить, що хоча тяжкі цереброваскулярні події (ішемічний інсульт) трапляються рідко (0,1 %), позиція «пляжного крісла» асоціюється з високою частотою інтраопераційної десатурації мозку, що потенційно може призводити до тяжких наслідків [4]. Існують описи випадків (case report) інтраопераційних інсультів і серйозних ускладнень після операцій у положенні «пляжного крісла», як-от ішемічні пошкодження головного мозку, спинного мозку, тимчасова втрата зору і навіть летальні випадки, які пов'язували з артеріальною гіпотензією [5]. Окрім тяжких неврологічних ускладнень, положення «пляжного крісла» асоціюється з розвитком нейроповедінкових розладів, що підтверджується численними науковими публікаціями. За даними одного дослідження, відзначено кореляцію між епізодами інтраопераційної гіпотензії або зниженням регіонарної сатурації (rSO_2) мозку і розвитком ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції в групі «пляжного крісла» [6]. Хоча профілактичні заходи ефективні щодо короточасних змін rSO_2 , доказів їхнього впливу на довгострокові неврологічні наслідки поки що недостатньо [7].

Мета: на основі сучасних наукових публікацій узагальнити й проаналізувати підходи до анестезіологічного забезпечення оперативних втручань на верхній кінцівці в положенні «пляжного крісла» з акцентом на особливості гемодинаміки, церебральної перфузії, моніторингу, вибору методу анестезії та шляхів профілактики інтраопераційних ускладнень з метою підвищення безпеки пацієнтів.

Матеріали та методи

Для підготовки даного огляду проведено систематичний пошук наукових публікацій у базах даних Pubmed, Scopus, Web Of Science і Google Scholar за період 2013–2025 років.

Ключовими словами пошуку були: beach chair position; shoulder surgery anesthesia; cerebral perfusion; intraoperative hypotension; regional anesthesia upper limb; NIRS monitoring.

Відбір публікацій здійснювався за такими критеріями:

1. Включалися:

— дослідження з пацієнтами дорослого віку, яким проводились операції на верхній кінцівці в положенні «пляжного крісла»;



Рисунок 1. Варіанти розміщення пацієнта в ППК



Рисунок 2. ППК: анатомо-фізіологічні особливості

— статті, що описували анестезіологічне забезпечення, гемодинамічні зміни, моніторинг церебральної перфузії та ускладнення;

— оглядові й систематичні роботи, що аналізували сучасні методи анестезії при оперативних втручаннях на верхній кінцівці.

2. Виключалися:

— публікації без повного тексту;

— дослідження на тваринах або експериментальні моделі, що не відображали клінічні умови;

— матеріали, що не стосувались положення «пляжного крісла» або верхньої кінцівки.

Відбір статей здійснювався у два етапи. На першому етапі здійснювався початковий скринінг за назвою та анотацією, на другому — повнотекстовий аналіз відповідності критеріям включення. Зібрані публікації систематизовані за тематичними підрозділами: фізіологічні зміни при положенні «пляжного крісла», гемодинамічний моніторинг, вибір методу анестезії, роль регіонарних технік, особливості вентиляції, стратегія профілактики ускладнень.

Для оцінки наукової цінності та якості публікацій використовувався підхід, що враховує тип дослідження (рандомізоване, когортне, проспективне, оглядове), рік публікації, розмір вибірки та вірогідність результатів. Усі дані узагальнено у формі описового аналізу та систематичного огляду сучасних клінічних рекомендацій.

Результати та обговорення

1. Фізіологічні зміни в положенні «пляжного крісла»

Перехід пацієнта з горизонтального положення в напівсидяче (beach chair position) супроводжується значними гемодинамічними й респіраторними змінами. Вертикалізація тулуба призводить до депонування крові у венозному руслі нижніх кінцівок і черевної порожнини, що зменшує венозне повернення й переднавантаження [8]. На тлі загальної анестезії це може викликати зниження серцевого викиду та середнього артеріального тиску [9]. Положення «пляжного крісла» сприяє депонуванню крові у венозній системі нижніх кінцівок, що призводить до зменшення венозного повернення, ударного об'єму та серцевого викиду. Логічним виглядало припущення, що підняття ніг мало збільшити венозне повернення і таким чином запобігти розвитку артеріальної гіпотензії та церебральної гіпоперфузії. Пасивне підняття ніг здатне мобілізувати приблизно 150–300 мл венозної крові, що збільшує переднавантаження на 10–15 %, але цей ефект триває лише 7–10 хв. Саме цю гіпотезу автори перевірили в проспективному рандомізованому дослідженні [2]. У нього включили 50 пацієнтів, яким виконували тотальне ендотруєзання плечового суглоба під загальною анестезією в ППК. Хворих випадковим чином розподілили на дві групи (стандартне положення нижніх кінцівок і положення з піднятими ногами). Первинною кінцевою точкою була частота інтраопераційної гіпотензії. Додатково оцінювали церебральну оксиметрію, гемодинаміку, потребу у вазопресорах. Автори не отримали статистично значущого зменшення частоти інтраопераційної гіпотензії,

яка спостерігалась у 93,9 % пацієнтів у контрольній групі та 87,5 % у групі підняття ніг. Так само не відрізнялася частота церебральної десатурації, яка була високою в обох групах (84 % у контрольній групі та 91,7 % у групі з підняттям нижніх кінцівок). Попри це підняття ніг суттєво зменшувало потребу в застосуванні вазопресорів для підтримки артеріального тиску під час операції. Автори припускають, що механічна оптимізація венозного повернення не усуває проблему повністю, однак робить її менш вираженою, що зменшує необхідність у вазопресорній підтримці [2]. Отримані результати підтверджують, що підняття ніг є фізіологічно обґрунтованим прийомом, однак як самостійна стратегія воно не здатне забезпечити гемодинамічну стабільність через обмежений у часі ефект (7–10 хв), непорівнянний із тривалістю операції (зазвичай понад 60 хв). Це може розглядатися лише як допоміжний компонент мультимодальної стратегії підтримки гемодинаміки, однак не здатне замінити адекватний моніторинг і своєчасну фармакологічну підтримку артеріальної гіпотензії. Це підсилює сучасну концепцію, що церебральна оксигенація не визначається виключно системним артеріальним тиском. У дослідженнях 2021–2022 років показано, що зміни MAP при переході в положення «пляжного крісла» без адекватної корекції можуть призводити до зниження регіонарної сатурації на 10–20 % порівняно з початковими показниками, незважаючи на стандартизований протокол анестезії, підтримання нормокапнії та інших фізіологічних параметрів. Найбільш критичним періодом, згідно з результатами дослідження, є перші 20 хв після переведення пацієнта в ППК. Незалежним фактором ризику розвитку десатурації виявилася жіноча стать, тоді як артеріальна гіпертензія та дисліпідемія асоціювалися з підвищеним ризиком інтраопераційної гіпотензії, що може бути пов'язано зі зміщенням меж церебральної авторегуляції в пацієнтів із хронічною артеріальною гіпертензією. Водночас автори не встановили вірогідного зв'язку між розвитком церебральної десатурації та ранніми післяопераційними когнітивними порушеннями, що свідчить про необхідність подальших досліджень для уточнення клінічного значення цих епізодів [4]. У ретроспективному дослідженні Choe et al. повідомляється про високий ризик (61,0 %) епізодів гіпотензії-брадикардії (hypotension-bradycardia events, HBE) у положенні «пляжного крісла». Автори проаналізували 420 пацієнтів, яким виконували відкриті операції на плечовому суглобі. Метою було визначити частоту клінічно значущих гіпотензивно-брадикардичних епізодів, що потребували медикаментозної корекції, і встановити незалежні фактори їх розвитку. Автори відзначають, що епізоди гіпотензії-брадикардії є характерним гемодинамічним ускладненням операцій у ППК, що виникає унаслідок поєднання зниження венозного повернення, вазодилатації, пригнічення симпатичної нервової системи та активації рефлексу Безольда — Яроша (Bezold-Jarisch). Незалежними факторами ризику їх розвитку виявилися похилий вік і виконання міждрабинчастої блокади плечового сплетення перед індукцією загальної анестезії. Автори наголошують, що в пацієнтів з високим ризиком розвитку HBE необхідні ретельний гемодинамічний

моніторинг і підтримання адекватного церебрального перфузійного тиску. Потенційні механізми виникнення рефлексу Безольда — Яроша подані на рис. 3.

Варто зазначити, що в дослідженні було зареєстровано два післяопераційні ускладнення (інфаркт головного мозку і парез під'язикового нерва). Обидва випадки виникли саме в літніх пацієнтів, які перенесли симптоми НВЕ. Автори не стверджують, що існував причинно-наслідковий зв'язок, однак наголошують, що інтраопераційна церебральна гіпоперфузія могла бути одним з механізмів розвитку цих ускладнень [10]. Такі зміни особливо небезпечні для пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю або цереброваскулярними порушеннями.

У сучасній літературі дедалі більше уваги приділяється не лише самому використанню ППК, а й ступеню вертикалізації пацієнта. Проспективне рандомізоване дослідження Лизогуб та співавт. показало, що збільшення кута нахилу тулуба з 60° до 80° супроводжується істотним погіршенням церебральної оксигенації, хоча показники середнього артеріального тиску між групами практично не відрізнялися. Це свідчить про те, що підтримання системного артеріального тиску саме по собі не гарантує адекватної перфузії головного мозку в умовах напівсидячого положення. Особливу увагу привертає той факт, що середні значення регіонарної церебральної сатурації після переведення пацієнтів у ППК становило близько 70 % при нахилі 80° проти понад 83 % при нахилі 60°. Отримані результати підтверджують, що церебральна оксиметрія може виявляти ознаки гіпоперфузії значно раніше, ніж вони проявляються змінами традиційних гемодинамічних показників [11]. На нашу думку, клінічне значення має не лише кінцевий кут вертикалізації пацієнта, але й темп переведення його з горизонтального положення в ППК. Власний практичний досвід свідчить, що швидка вертикалізація супроводжується більш вираженими гемодинамічними змінами, які можуть проявлятися зниженням артеріального тиску, брадикардією та погіршенням показників церебральної оксигенації. Натомість поступове переведення пацієнта в напівсидяче положення, з поетапним збільшенням кута нахилу операційного стола, імовірно, забезпечує достатній час для активації компенсаторних механізмів серцево-судинної системи, адаптації церебральної autoreгуляції та стабілізації мозкової перфузії. З практичної точки зору доцільним видається використання поетапної вертикалізації з проміжною оцінкою основних параметрів гемодинаміки після кожної зміни положення пацієнта. Такий підхід дозволяє своєчасно виявити розвиток гемодинамічної нестабільності, оцінити індивідуальну переносимість наступного етапу вертикалізації та, за необхідності,

провести корекцію інфузійної терапії або застосувати вазопресорну підтримку ще до досягнення остаточного положення пацієнта. З огляду на те, що між індукцією анестезії та початком оперативного втручання зазвичай існує достатній часовий інтервал, поступова вертикалізація не призводить до суттєвого збільшення загальної тривалості операції, однак потенційно може підвищити безпеку анестезіологічного забезпечення. Разом з тим наведене спостереження ґрунтується переважно на клінічному досвіді та патофізіологічному обґрунтуванні. Вплив швидкості вертикалізації на показники системної гемодинаміки, церебральної оксигенації та частоту розвитку церебральної десатурації потребує подальшого вивчення в проспективних дослідженнях із застосуванням сучасних методів гемодинамічного та церебрального моніторингу.

2. Гемодинаміка та церебральна перфузія: ризику

Одним з найбільш переконливих підтверджень негативного впливу ППК на церебральну гемодинаміку є проспективне обсерваційне дослідження Antony et al., у якому для оцінки мозкової перфузії вперше було використано транскраніальну доплерографію (transcranial Doppler, TCD) середньої мозкової артерії. На відміну від більшості сучасних досліджень, що оцінюють церебральну оксигенацію за допомогою ближньої інфрачервоної спектроскопії (near-infrared spectroscopy, NIRS), застосування TCD дозволило безпосередньо дослідити зміни мозкового кровотоку під час переходу пацієнтів з горизонтального положення в ППК. Автори продемонстрували, що вже після вертикалізації пацієнта середній артеріальний тиск знизився в середньому на 24,8 %, тоді як швидкість кровотоку в середній мозковій артерії зменшилась на 28 %, що свідчить про суттєве погіршення церебральної перфузії навіть за відсутності вираженої системної гемодинамічної нестабільності. Крім того, було встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між середнім артеріальним тиском і швидкіс-



Рисунок 3. Роль рефлексу Безольда — Яроша

тю мозкового кровотоку ($r = 0,77$), причому зниження MAP на кожен 1 мм рт.ст. асоціювалося зі зменшенням швидкості кровотоку приблизно на 1 см/с. Отримані результати підтверджують, що навіть помірне зниження системного артеріального тиску в пацієнтів, які перебувають у ППК, супроводжується пропорційним погіршенням церебральної перфузії. Водночас дослідження демонструє, що контроль лише показників системної гемодинаміки не дозволяє повною мірою оцінити стан мозкового кровообігу, оскільки величина артеріального тиску не завжди відображає реальний церебральний перфузійний тиск з урахуванням гідростатичного градієнта між рівнем серця і головного мозку. Саме тому автори наголошують на доцільності застосування методів безпосереднього або непрямого моніторингу церебральної перфузії в пацієнтів з високим ризиком ішемічних ускладнень під час операцій у ППК. Варто також зазначити, що через технічні особливості й необхідність постійної фіксації датчика TCD більше підходить для дослідницьких цілей або окремих клінічних ситуацій, ніж для рутинної практики [12]. Отримані дані мають важливе концептуальне значення, оскільки демонструють послідовний патофізіологічний ланцюг розвитку церебральної гіперперфузії в ППК: вертикалізація пацієнта призводить до зниження ефективного перфузійного тиску на рівні головного мозку, що супроводжується зменшенням мозкового кровотоку, а надалі — розвитком церебральної десатурації, яку реєструють методи NIRS. Саме цей механізм сьогодні розглядається як один із провідних у розвитку ранніх післяопераційних неврологічних і когнітивних порушень, хоча ступінь їх клінічного значення й надалі залишається предметом наукових дискусій. Низка методичних і фізіологічних досліджень описує обґрунтування та клінічне застосування гідростатичної корекції показників артеріального тиску з урахуванням висоти голови над серцем (гідростатичний градієнт становить приблизно 0,77 мм рт.ст./см) (рис. 4).

Фізичні підстави цієї корекції базуються на закономірностях гідростатики і пояснюють, чому вимірний на рівні плеча середній артеріальний тиск слід коригувати для адекватної оцінки перфузії головного мозку в положенні «пляжного крісла» [13, 14]. Виявлено кореляцію між епізодами церебральної десатурації та періодами системної гіпотензії, що посилює аргументи про необхідність підтримки адекватного артеріального тиску під час операцій у положенні «пляжного крісла» [4]. Тривалість операції та інтенсивність інтраопераційних гемодинамічних коливань корелювали з тяжкістю когнітивних змін, що підкреслює значення мінімізації часу в ризикованому положенні та стабільної гемодинаміки [6].

Не менш важливим є встановлений взаємозв'язок між більш вираженим зниженням церебральної оксигенації та ранніми когнітивними порушеннями. Через 24 години після оперативного втручання в пацієнтів, оперованих під кутом 80° , відзначалося вірогідне погіршення результатів тестування за шкалою MMSE. Клінічно це проявлялося погіршенням короткочасної пам'яті, зниженням концентрації уваги й уповільненням когнітивних процесів. Незважаючи на те, що зазначені порушення були переважно легкими, вони підтверджують потенційний вплив навіть помірної інтраопераційної церебральної десатурації на раннє нейрокогнітивне відновлення. Крім змін церебральної оксигенації, більший кут вертикалізації асоціювався з повільнішим пробудженням після анестезії, нижчими показниками якості післяопераційного відновлення за шкалою QoR-15 і більшою частотою розвитку постуральної гіпотензії. Сукупність цих даних дозволяє розглядати кут позиціонування не лише як технічний аспект виконання операції, а й як один з потенційно модифікованих факторів ризику, що може впливати на перебіг раннього післяопераційного періоду [11].

Для зниження ризику інсульту рекомендується підтримувати адекватний перфузійний тиск на рівні головного мозку шляхом корекції системного артеріального тиску з урахуванням вертикального градієнта [5].

Дослідження з використанням транскраніальної доплерографії та NIRS показали, що навіть при нормальних показниках MAP на рівні плеча церебральна перфузія може бути недостатньою. Це підкреслює необхідність індивідуалізованого підходу до встановлення цільових значень артеріального тиску і моніторингу мозкового кровотоку.

Сучасні публікації вказують на те, що техніка укладки пацієнта на операційному столі потребує поетапного переведення в положення «пляжного крісла» з послідовною оцінкою гемодинаміки й моніторингу сатурації мозку (NIRS) у пацієнтів з підвищеним ризиком [2].



Рисунок 4. Клінічне значення гідростатичної концепції

Ретроспективні дані свідчать про можливу користь використання моніторингу rSO_2 для виявлення зниження мозкового насичення киснем ще до розвитку клінічних ознак інсульту [5]. Вірогідні межі «безпечного» коридору авторегуляції системного й регіонарного кровотоку для конкретного пацієнта, які гарантували б відсутність неврологічних ускладнень у ранньому та віддаленому періопераційному періоді, залишаються невизначеними. Особливо невідомий нижній поріг церебральної авторегуляції, при перевищенні якого подальше зниження перфузії стає небезпечним для пацієнта, незважаючи на вимогу хірурга щодо «сухого» операційного поля. Інакше кажучи, немає надійного способу достеменно розмежувати керовану й некеровану гіпотензію та прогнозувати момент переходу субкомпенсації в декомпенсацію.

3. Моніторинг під час операцій у ППК

Деякі автори підкреслюють різницю між системними показниками сатурації та регіонарними показниками мозкового насичення, демонструючи, що нормальні системні значення не гарантують адекватного церебрального кисневого забезпечення [4]. Сучасні публікації рекомендують використовувати комбінацію стандартного моніторингу (неінвазивний або інвазивний артеріальний тиск, пульс, електрокардіограма, пульсоксиметрія) з моніторингом церебральної оксигенації за допомогою NIRS. Це дозволяє своєчасно виявляти десатурацію мозку або гіповолемію [9]. На рис. 5 подано схематичне зображення принципу моніторингу церебральної оксигенації методом спектроскопії в ближньому інфрачервоному діапазоні (NIRS).

Окремі публікації рекомендують встановлювати артеріальний трансдюсер або застосовувати гідростатичну корекцію артеріального тиску до рівня зовнішнього слухового отвору [2]. У доступній літературі відзначається варіабельність у визначенні цільових значень артеріального тиску і підходах до моніторингу церебральної перфузії, що ускладнює порівняння результатів різних досліджень. Моніторинг із застосуванням транскраніальної оксиметрії (rSO_2) або інших методів неінвазивної оцінки мозкового кисневого забезпечення демонструє потенціал раннього виявлення критичних змін, проте потребує стандартизації та подальшої валідації [8]. Систематичний огляд і метааналіз підтверджують, що моніторинг церебральної оксиметрії забезпечує репрезентативні дані про регіонарну сатурацію мозку як у дітей, так і в дорослих [15]. Результати досліджень свідчать про відносно високий інцидент (понад 43 %) транзиторних епізодів зниження rSO_2 (у цьому дослідженні автори визначали інтраопераційну церебральну десатурацію як зниження rSO_2 понад 20 % від базової величини тривалістю понад 15 с, медіана тривалості епізодів —

19 хв), що підкреслює важливість моніторингу мозкового кисневого забезпечення під час таких операцій [4]. Рутинне застосування NIRS у дорослих може бути корисним у групах підвищеного ризику (серцево-судинні захворювання, анемія, великі позиційні зміни), однак слід враховувати баланс користі й витрат [15]. Аналіз випадків періопераційного інсульту в пацієнтів у положенні «пляжного крісла» демонструє недостатню уніфікацію моніторингу церебральної перфузії, що ускладнює раннє виявлення критичних змін [5].

4. Вибір методу анестезії

Анестезіологічне забезпечення оперативних втручань у ППК може здійснюватись із застосуванням різних методик анестезії. Найпоширенішим варіантом є загальна анестезія з міорелаксацією та штучною вентиляцією легень, яка може проводитися як з використанням інгаляційних анестетиків, так і в режимі тотальної внутрішньовенної анестезії (TIVA) або їх комбінації. З метою оптимізації інтра- та післяопераційного знеболювання загальна анестезія нерідко комбінується з методами регіонарної анестезії.

Альтернативним підходом є виконання оперативного втручання в умовах регіонарної анестезії з внутрішньовенною аналгоседацією або без неї зі збереженням спонтанним диханням пацієнта.

Вибір способу забезпечення прохідності дихальних шляхів також варіює залежно від обраної методики анестезії, особливостей оперативного втручання та індивідуальних характеристик пацієнта і може включати інтубацію трахеї, використання надгортанних засобів забезпечення прохідності дихальних шляхів (ларингеальних масок), а в окремих випадках — застосування орофарингеальних і назофарингеальних повітроводів.

Загальна анестезія залишається найбільш поширеним методом анестезіологічного забезпечення оперативних втручань на плечовому суглобі в ППК. Її основними перевагами є повне виключення свідомості пацієнта, можливість забезпечення контрольованої вен-

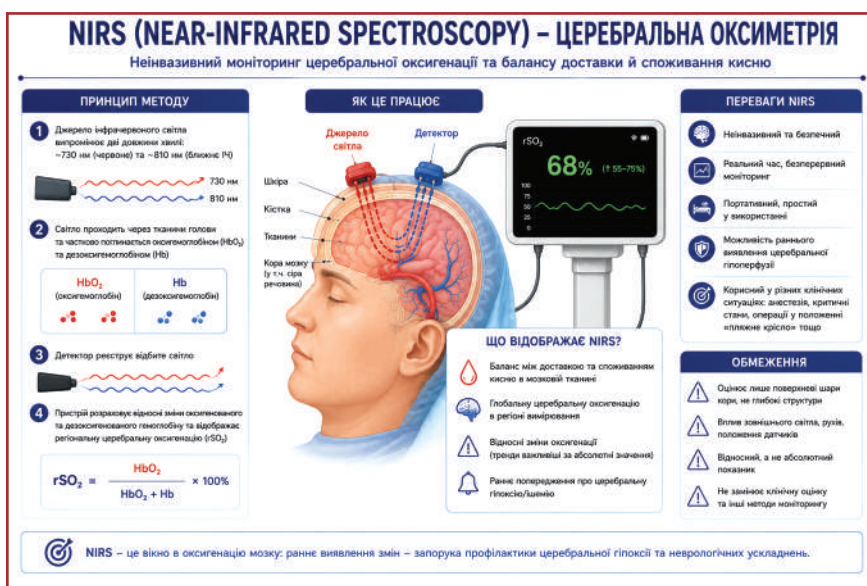


Рисунок 5. Принцип роботи церебрального оксиметра

тиляції легень, адекватної міорелаксації та нерухомості операційного поля, що створює оптимальні умови роботи для хірургічної бригади, особливо під час тривалих і технічно складних реконструктивних втручань. Разом з тим застосування ізольованої загальної анестезії часто супроводжується необхідністю застосування більших доз гіпнотичних та опіоїдних препаратів, що потенційно може збільшувати ризик гемодинамічної нестабільності, післяопераційної нудоти і блювання, респіраторної депресії, порушувати тайм-менеджмент операційної, подовжувати відновлення після анестезії.

Поєднання загальної анестезії з регіонарними методами розглядається як сучасний мультимодальний підхід до анестезіологічного забезпечення. Виконання блокади плечового сплетення дозволяє істотно знизити інтраопераційну потребу в інгаляційних і внутрішньовенних анестетиках, мінімізувати застосування опіоїдів і забезпечити ефективне післяопераційне знеболювання. Завдяки цьому комбінована анестезія створює умови для реалізації концепції малоопіоїдної або опіоїд-зберігаючої анестезії без втрати переваг загальної анестезії, зокрема надійної протекції прохідності дихальних шляхів та адекватної міорелаксації.

Ізольована регіонарна анестезія також є ефективною альтернативою загальній анестезії в окремих категорій пацієнтів. Вона забезпечує високоякісну інтраопераційну аналгезію, виражений післяопераційний аналгетичний ефект і сприяє зменшенню потреби в системних аналгетиках. Блокада може виконуватись як одноразовою ін'єкцією місцевого анестетика (single-shot), так і з використанням периневрального катетера для проведення тривалої безперервної аналгезії, що є особливо доцільним після травматичних реконструктивних втручань або тотальної артропластики плечового суглоба. Разом з тим виконання оперативних втручань в умовах ізольованої регіонарної анестезії має певні обмеження. Пацієнт залишається принаймні частково притомним, а тривале перебування у вимушеному напівсидячому положенні нерідко супроводжується розвитком диском-

форту, відчуттям оніміння чи болю в ділянці попереку і/або сідниць, особливо під час операцій тривалістю понад 60–90 хв. Унаслідок цього виникає природне бажання змінити положення тіла, що може ускладнювати роботу хірурга і негативно впливати на безпеку і якість виконання операції. Крім того, регіонарна анестезія не завжди забезпечує повноцінну міорелаксацію, що також може обмежувати комфортність виконання окремих етапів оперативного втручання. Саме тому регіонарна анестезія в більшості випадків поєднується із седацією різної глибини, метою якої є забезпечення фізичного та психологічного комфорту пацієнта, поліпшення переносимості вимушеного положення і запобігання небажаним рухам під час операції.

Водночас застосування седації зі збереженням спонтанним диханням потребує особливої уваги анестезіолога, оскільки поглиблення седативного ефекту може супроводжуватися розвитком обструкції верхніх дихальних шляхів, гіповентиляції та епізодів десатурації. У зв'язку з цим безпечне проведення таких втручань потребує ретельного моніторингу не лише показників гемодинаміки та оксигенації, а й глибини седації, індивідуального підбору комбінації седативних та аналгетичних препаратів, які забезпечують достатній рівень комфорту без пригнічення захисних рефлексів, а також моніторингу спонтанної вентиляції за допомогою капнометрії та капнографії в режимі реального часу.

Додаткові відомості щодо ролі анестезіологічної стратегії наведені в дослідженні Acikel et al., у якому оцінювався вплив загальної та регіонарної анестезії на показники церебральної оксигенації під час артроскопічних втручань на плечовому суглобі в ППК. Автори встановили, що пацієнти, які перебували під загальною анестезією з проведенням штучної вентиляції легень, демонстрували більш виражене зниження показників регіонарної церебральної сатурації після переведення у вертикалізоване положення. Натомість у групі міждрабинчастої блокади зі збереженням спонтанним диханням зміни церебральної оксигенації були менш вираженими, а показники rSO_2 залишалися стабільними упродовж оперативного втручання [16].

Щодо пошуку оптимальної анестезіологічної тактики під час артроскопічних втручань на плечовому суглобі в ППК значний інтерес становить застосування тотальної внутрішньовенної анестезії як альтернативи традиційній збалансованій загальній анестезії (комбінації внутрішньовенних та інгаляційних анестетиків). Підставою для цього є дані експериментальних і клінічних досліджень, які свідчать, що пропофол може меншою мірою впливати на механізми церебральної авторегуляції порівняно з інгаляційними анестетиками. У ретроспективному когортному дослідженні Barreira



Рисунок 6. Переваги й недоліки загальної та регіонарної анестезії

et al. (2023) проаналізовано результати лікування 150 пацієнтів, яким виконували артроскопічні втручання на плечовому суглобі в ППК. Пацієнтів було розподілено на дві різні групи: у першій застосовували тотальну внутрішньовенну анестезію пропофолом, тоді як у другій використовували традиційну збалансовану загальну анестезію, що включала комбінацію внутрішньовенних та інгаляційних анестетиків з інтубацією трахеї та проведенням штучної вентиляції легень. Усім пацієнтам в обох групах виконували міждрабинчасту блокаду плечового сплетення, що дозволило мінімізувати вплив післяопераційного болю на досліджувані клінічні показники. За результатами дослідження встановлено, що застосування TIVA асоціювалося зі статистично значущим скороченням часу раннього післяопераційного відновлення. Тривалість перебування пацієнтів у палаті пробудження становила $53,2 \pm 32,9$ хв проти $65,8 \pm 41,3$ хв у групі традиційної загальної анестезії ($p = 0,037$). Крім того, час від завершення оперативного втручання до переведення пацієнта з операційної також був меншим у групі TIVA ($6,5 \pm 3,5$ хв проти $8,4 \pm 6,3$ хв; $p = 0,021$). Варто відзначити, що автори також аналізували інтраопераційні показники гемодинаміки. Незважаючи на тенденцію до підтримання дещо вищого середнього артеріального тиску в групі TIVA ($87,1 \pm 11,4$ мм рт.ст. проти $85,0 \pm 9,3$ мм рт.ст.), статистично значущих відмінностей між групами отримано не було ($p = 0,22$) [17]. Незважаючи на те, що автори обговорюють потенційні переваги TIVA щодо кращого збереження церебральної авторегуляції та мозкового кровотоку, у дослідженні не проводився безпосередній моніторинг церебральної оксигенації, церебральної перфузії або показників авторегуляції. Відсутність оцінки регіонарної церебральної сатурації не дозволяє зробити остаточні висновки щодо впливу вибору анестетичної методики на ризик розвитку церебральної десатурації. Це обґрунтовує необхідність проведення проспективних досліджень з комплексним моніторингом системної гемодинаміки, церебральної оксигенації та післяопераційної когнітивної функції, що дозволить більш об'єктивно оцінити переваги різних методів анестезіологічного забезпечення в даній категорії пацієнтів.

Деякі автори відзначають, що підвищений ризик епізодів артеріальної гіпотензії-брадикардії асоціювався з виконанням блокад плечового сплетення в поєднанні із загальною анестезією, імовірно, через синергічний вплив на симпатичну нервову систему. На нашу думку, наведені результати слід розглядати з урахуванням сучасного розвитку технологій регіонарної анестезії. Широке впровадження ультразвукової навігації суттєво підвищило точність візуалізації нервових структур, що дало змогу виконувати блокади більш селективно та використовувати менші об'єми місцевих анестетиків без втрати клінічної ефективності. Теоретично це може сприяти зменшенню ступеня небажаної симпатичної блокади та, відповідно, знизити ймовірність розвитку гемодинамічних порушень, зокрема артеріальної гіпотензії та брадикардії. Водночас це припущення потребує подальшого підтвердження в проспективних клінічних дослідженнях, оскільки вплив ультразвук-керованих

методик на частоту зазначених ускладнень залишається недостатньо вивченим.

Індукція анестезії та початкові позиційні маніпуляції — періоди підвищеного ризику щодо виникнення епізодів артеріальної гіпотензії-брадикардії, що вимагають особливо ретельного моніторингу [10].

Регіонарна анестезія верхньої кінцівки (міждрабинчастий блок/надключичний блок/блок шийного сплетення) дозволяє:

- зменшити інтраопераційну потребу в системних анестетиках;
- знизити частоту гемодинамічних коливань;
- забезпечити ефективний післяопераційний контроль болю.

5. Вентиляційна стратегія

Положення «пляжного крісла» зазвичай покращує вентиляційно-перфузійні співвідношення і функціональну залишкову ємність легень, проте фіксація голови та плечового пояса може ускладнювати доступ до дихальних шляхів. Рекомендовано контролювану вентиляцію з моніторингом EtCO₂ і SpO₂, особливо при комбінованій анестезії та тривалій операції.

Під час оперативних втручань у ППК забезпечення адекватної вентиляції має значення не лише для підтримання нормального газообміну, але й для збереження нормальної церебральної перфузії та оксигенації. Останніми роками вентиляційну стратегію розглядають як один з небагатьох факторів, який анестезіолог може активно модифікувати для зменшення ризику розвитку церебральної десатурації. На відміну від анатомічних і позиційних чинників, параметри штучної вентиляції можуть змінюватися протягом усієї операції відповідно до клінічної ситуації, що робить їх важливим інструментом інтраопераційного контролю. Особливу увагу цьому питанню приділено в систематичному огляді та метааналізі Tantry et al., які проаналізували результати 20 клінічних досліджень із загальною кількістю 786 пацієнтів, оперованих у ППК. Метою роботи було визначити ефективність різних профілактичних заходів щодо запобігання церебральній десатурації, серед яких оцінювалися гемодинамічна підтримка, вибір вазопресорів, застосування моніторингу церебральної оксигенації, а також різні підходи до вентиляції легень [18]. За результатами аналізу автори дійшли висновку, що одним з найбільш ефективних заходів профілактики церебральної десатурації є підтримання фізіологічних або помірно підвищених значень парціального тиску вуглекислого газу. У дослідженнях, включених до метааналізу, підтримання EtCO₂ на рівні близько 40–42 мм рт.ст. супроводжувалося вищими показниками регіонарної церебральної сатурації порівняно з пацієнтами, у яких використовувалися традиційно нижчі значення EtCO₂. Водночас вентиляція з розвитком гіпокапнії асоціювалася зі збільшенням частоти епізодів церебральної десатурації після переведення пацієнтів у вертикалізоване положення.

Позитивний вплив підтримання нормокапнії або легкої гіперкапнії пояснюється особливостями регуляції мозкового кровообігу. Парціальний тиск вуглекислого

газу є одним з найпотужніших фізіологічних регуляторів тонуусу церебральних судин. Незначне підвищення рівня CO_2 приводить до дилатації мозкових артерій, збільшення церебрального кровотоку та поліпшення доставки кисню до нервової тканини. І навпаки, навіть помірне зниження PaCO_2 викликає вазоконстрикцію церебральних судин, що супроводжується зменшенням мозкового кровотоку (рис. 7).

В умовах ППК, коли церебральний перфузійний тиск додатково знижується внаслідок гравітаційного градієнта між серцем і головним мозком, цей механізм може набувати особливого клінічного значення. Варто відзначити, що автори не розглядають вентиляційну стратегію ізольовано від інших компонентів анестезіологічного забезпечення. Ефективність підтримання нормальних значень EtCO_2 значною мірою залежить від одночасного забезпечення адекватного середнього артеріального тиску, підтримання серцевого викиду і своєчасної корекції гемодинамічних порушень.

6. Профілактика ускладнень

Систематичний огляд і метааналіз підтверджують, що превентивні заходи знижують частоту інтраопераційних епізодів церебральної десатурації в пацієнтів, оперованих у положенні «пляжного крісла» [18]. В окремих дослідженнях оцінювали профілактику артеріальної гіпотензії шляхом підняття ніг, проте отримані дані свідчать про відсутність суттєвого впливу цієї маніпуляції на інцидентність інтраопераційної гіпотензії [2]. Застосування вазопресорів для корекції артеріальної гіпотензії в положенні «пляжного крісла» є ефективною стратегією, але рішення повинно балансувати між корекцією системного тиску та ризиком надмірної вазоконстрикції, яка може знизити мозковий кровотік [8]. Деяким авторам вдалось показати, що своєчасна інтер-

венція (корекція артеріального тиску, корекція об'єму, застосування вазопресорів) може швидко нормалізувати rSO_2 і потенційно знизити ризик тривалих неврологічних наслідків [4]. Позиційні корекції (зменшення кута підняття тулуба або тимчасове повернення в більш горизонтальне положення) ефективні для відновлення rSO_2 і зниження ризику прогресування церебральної десатурації [7]. Автори акцентують увагу на необхідності міждисциплінарної комунікації між анестезіологом і хірургом щодо оптимального кута положення та моментів, критичних для гемодинаміки [2].

Основні стратегії зменшення ризику ускладнень:

- індивідуалізація цільових показників MAP на рівні мозку;
- ретельний моніторинг rSO_2 , SpO_2 , MAP, EtCO_2 ;
- своєчасне корегування гіпотензії вазопресорами;
- комбіновані методи анестезії;
- надійне й безпечне позиціонування пацієнта на операційному столі;
- позиційні корекції — зменшення кута підняття тулуба або тимчасове повернення в більш горизонтальне положення.

Національні оглядові публікації також підтверджують доцільність інтеграції цих підходів у стандарт анестезіологічного забезпечення операцій на плечовому суглобі та верхній кінцівці в положенні «пляжного крісла» [18].

Поряд із профілактикою гемодинамічних порушень не менш важливе значення має їх своєчасна корекція після виникнення. На нашу думку, одним з найефективніших початкових заходів при розвитку інтраопераційної артеріальної гіпотензії в пацієнтів, оперованих у ППК, є негайне зменшення ступеня вертикалізації операційного стола або тимчасове повернення пацієнта до більш горизонтального положення. Такий підхід

сприяє швидкому поліпшенню венозного повернення, збільшенню переднавантаження та серцевого викиду, що, відповідно, забезпечує більш швидке відновлення системної гемодинаміки й потенційно покращує церебральну перфузію. У нашій клінічній практиці цей маневр нерідко дозволяє досягти стабілізації гемодинамічних показників ще до реалізації повного фармакологічного ефекту вазопресорної терапії. З практичної точки зору доцільно розглядати зміну положення пацієнта не лише як елемент позиціонування, але і як один з компонентів комплексного алгоритму лікування інтраопераційної гемодинамічної нестабільності. Після досягнення прийнятних показників системної гемодинаміки та церебральної оксигенації пацієнт може бути повторно переведений у необхідне для виконання оперативного втручання положен-



Рисунок 7. Роль вуглекислого газу в регуляції тонуусу мозкових судин

ня з дотриманням принципів етапної вертикалізації. Тому, на нашу думку, репозиціонування пацієнта слід розглядати як перший немедикаментозний етап корекції інтраопераційної гемодинамічної нестабільності в ППК.

Водночас досвід нашої клініки свідчить, що невід'ємною складовою підготовки до оперативних втручань у ППК є завчасна готовність до негайної фармакологічної корекції гемодинамічних порушень. Із цією метою розчини вазопресорів доцільно готувати до початку операції та тримати безпосередньо на робочому анестезіологічному місці. Такий організаційний підхід дозволяє мінімізувати часову затримку між виявленням артеріальної гіпотензії та початком її корекції.

На нашу думку, клінічне значення має не лише глибина зниження артеріального тиску або показників церебральної оксигенації, але і їх тривалість. Саме тому основною метою анестезіологічного забезпечення повинна бути не лише профілактика розвитку гемодинамічних порушень, а й максимально швидке відновлення адекватної системної та церебральної перфузії в разі їх виникнення. Можна припустити, що скорочення тривалості епізодів інтраопераційної артеріальної гіпотензії потенційно зменшує ризик церебральної гіпоперфузії та асоційованих з нею післяопераційних неврологічних ускладнень. Разом з тим наведені положення ґрунтуються переважно на клінічному досвіді та сучасних патофізіологічних уявленнях і потребують підтвердження в проспективних клінічних дослідженнях.

Висновки

1. Положення «пляжного крісла» забезпечує оптимальний хірургічний доступ до плечового суглоба та проксимальних відділів верхньої кінцівки, проте супроводжується значними гемодинамічними змінами, що можуть впливати на церебральну перфузію.

2. Інтраопераційна гіпотензія та зниження регіональної сатурації є найбільш поширеними ризиками під час анестезії в положенні «пляжного крісла», особливо в пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи та цереброваскулярними захворюваннями.

3. Моніторинг системної та церебральної гемодинаміки (NIRS) дозволяє своєчасно виявляти потенційні порушення та запобігати серйозним неврологічним ускладненням.

4. Комбіновані методи анестезії (загальна анестезія + регіонарні блокади) зменшують потребу в системних анестетиках, зменшують ризик гемодинамічних коливань і забезпечують ефективний післяопераційний контроль болю.

5. Профілактика ускладнень включає індивідуалізацію цільових показників MAP на рівні мозку, своєчасну корекцію гіпотензії вазопресорами, адекватне позиціонування пацієнта на операційному столі, а також використання сучасного моніторингу.

6. Системний аналіз літератури підтверджує, що дотримання цих принципів значно підвищує безпеку пацієнта, знижує частоту неврологічних ускладнень і покращує результати післяопераційного відновлення.

Перспективи подальших досліджень. Стандартизація протоколів ведення пацієнтів у положенні «пляжного крісла», включно з чіткими алгоритмами моніторингу, цільовими значеннями артеріального тиску та критеріями застосування вазопресорів, може знизити ризики й покращити безпеку [8]. Для подальшого уточнення клінічної ролі моніторингу rSO_2 необхідні проспективні багатоцентрові дослідження з оцінкою не лише інтраопераційних змін, а й віддалених неврологічних результатів [4]. Існуючі дослідження мають обмеження (різні дизайни, невеликі вибірки, відсутність рандомізованих контрольованих досліджень), що зумовлює потребу в масштабних проспективних роботах для формування суворих рекомендацій [8]. Сучасні джерела підкреслюють потребу в стандартизованих протоколах позиціонування та ведення пацієнтів у положенні «пляжного крісла», а також у проспективних дослідженнях, що оцінюють вплив цих заходів на клінічні неврологічні кінцеві точки [2].

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

Використання штучного інтелекту. Під час підготовки ілюстративного матеріалу автори використовували генеративний штучний інтелект для створення авторських графічних схем. Усі наукові дослідження, інтерпретація даних, перевірка вірогідності й остаточне редагування виконані авторами.

Список літератури

1. Лизогуб М.В. та ін. Особливості проведення анестезії у напівсидячому положенні (огляд літератури). *Ортопедія, травматологія та протезування*. 2021. № 4. С. 79–84. <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872021479-84>.
2. Nam S, Yoo S, Kim SH, Park S-K, Lim Y-J, Kim J-T. Limited Effect of leg elevation in preventing intraoperative hypotension during total shoulder arthroplasty in the beach chair position: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*. 2025;25(472). doi: 10.1186/s12871-025-03299-1.
3. Meta F, Ulrich MN, Simon KN, Taglieri AJ, Camp CL. Basics of Shoulder Arthroscopy Part I: Beach-Chair Patient Positioning and Operating Room Setup. *Journal Arthroscopy Techniques*. 2024;13(10):103082. doi: 10.1016/j.eats.2024.103082.
4. Thanaboriboon C, Vanichvithya P, Jinaworn P. What Is the Risk of Intraoperative Cerebral Oxygen Desaturation in Patients Undergoing Shoulder Surgery in the Beach Chair Position? *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2021;479(12):2677–2687. doi: 10.1097/CORR.0000000000001864.
5. van Erp JHJ, Ostendorf M, Lansdaal JR. Shoulder surgery in beach chair position causing perioperative stroke: Four cases and a review of the literature. *Journal of Orthopaedics*. 2019;16(6):493–495. DOI: 10.1016/j.jor.2019.05.009.
6. Groene P, Schaller T, Zeuzem-Lampert C, et al. Postoperative cognitive dysfunction after beach chair positioning compared to supine position in orthopaedic surgery in the elderly. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2024;144(2):575–581. 2024. PMID: 37889318. DOI: 10.1007/s00402-023-05109-0.
7. Tantry TP, Muralishankar BG, Karanth H, et al. Prophylactic measures to prevent cerebral oxygen desaturation events in elective

beach-chair position shoulder surgeries: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol.* 2021;74(5):422-438. doi: 10.4097/kja.21069. PMID: 34167290.

8. Murphy GS, Greenberg SB, Szocol JW. Safety of Beach Chair Position Shoulder Surgery: A Review of the Current Literature. *Anesth Analg.* 2019;129(1):101-118. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004133.

9. Aguirre JA, Etzensperger F, Brada M, et al. The beach chair position for shoulder surgery in intravenous general anesthesia and controlled hypotension: Impact on cerebral oxygenation, cerebral blood flow and neurobehavioral outcome. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2019;53:40-48. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.09.035.

10. Choi JW, Kim DK, Jeong HJ, et al. Risk factors associated with hypotensive-bradycardic events during open shoulder surgery in the beach chair position. *Korean J Anesthesiol.* 2021;74(1):38-44. doi: 10.4097/kja.19493. PMID: 32013327.

11. Лизогуб К.І., Лизогуб М.В., Арутюнян З.А. Зміни церебральної оксигенації за різних кутів нахилу тіла в «положенні пляжного крісла» як предиктор ранніх післяопераційних когнітивних порушень. *Ортопедія, травматологія та протезування.* 2026. № 1. С. 70-75. <https://doi.org/10.15674/0030-59872026170-75>.

12. Antony J, Singh G, Yadav B, Abraham MA, George SP. Effect of Beach-Chair Position on Cerebral Blood Flow in Patients Undergoing Shoulder Surgery — A Preliminary Observational Study. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care.* 2022;9(1):16-20. DOI: 10.1055/s-0041-1732830.

13. Green NH, Lee LA. Modern and Evolving Understanding of Cerebral Perfusion and Autoregulation. *Adv Anesth.* 2012;30(1):97-129. doi: 10.1016/j.aan.2012.08.003.

14. Yoshitaka Kawaguchi et al. Impact of Hydrostatic Pressure Variations Caused by Height Differences in Supine and Prone Positions on Fractional Flow Reserve Values in the Coronary Circulation. *Journal of Interventional Cardiology.* 2019: 4532862. doi: 10.1155/2019/4532862.

15. Hansen ML, Hyttel-Sørensen S, Jakobsen JC, et al.; European Society for Paediatric Research NIRS SIG. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring (NIRS) in children and adults: a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Res.* 2024;96(4):856-867. doi: 10.1038/s41390-022-01995-z. PMID: 35194162.

16. Acikel A, Topcu I, Ozturk T, Keles GT, Ozalp T. The effect of regional and general anaesthesia on cerebral oxygenation in shoulder arthroscopy. *Ann Clin Anal Med.* 2024;15(5):324-328. DOI: 10.4328/ACAM.22076.

17. Barrera L, Sharareh B, Tamma P, Shah A. Total intravenous anesthesia compared to traditional general anesthesia in shoulder arthroscopy with interscalene block in the beach chair position. *JSES International.* 2023;7(4):648-652. DOI: 10.1016/j.jseint.2023.04.009.

18. Lyzohub KI, Lyzohub MV. Systemic and cerebral hemodynamic changes in patients undergoing shoulder arthroscopy in the beach chair position. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics.* 2024;(1):38-42. <https://doi.org/10.15674/0030-59872024138-42>.

Отримано/Received 18.06.2026

Рецензовано/Revised 26.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 10.08.2026

Information about authors

Andrii Strokhan, PhD in Medicine, Deputy Chief Medical Officer, Feofaniya Clinical Hospital, Associate Professor, Shpyk National Healthcare University Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.strokan@gmail.com; phone: +380 (50) 468-17-62; <https://orcid.org/0000-0002-4544-7143>

Ruslan Sedletskyi, Anesthesiologist, Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: mr.dr.russel@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0581-0266>

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. A.M. Strokhan — work concept and design, critical review, final approval of the article; Ruslan Sedletskyi — work concept and design, data collection and analysis, writing the article.

A.M. Strokhan^{1,2}, R.Ye. Sedletskyi³

¹Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

²Shpyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Anesthetic management of upper extremity surgery in the beach chair position: a review of current approaches

Abstracts. The review summarizes current approaches to anesthetic management of upper extremity surgery in the beach chair position. Although this position facilitates surgical access, it is associated with significant hemodynamic changes, including reduced venous return, cardiac output, and mean arterial pressure at the level of the brain, thereby increasing the risk of intraoperative hypotension and cerebral oxygen desaturation. Recommended strategies include gradual patient positioning, individualized adjustment of mean arterial pressure accounting for the hydrostatic gradient,

the use of near-infrared spectroscopy for cerebral oxygenation monitoring, combined anesthesia techniques incorporating general and regional anesthesia, optimization of fluid management, and readiness for early vasopressor support. Evidence regarding the impact of preventive measures on long-term neurological outcomes remains limited, highlighting the need for standardized prospective multicenter studies.

Keywords: beach chair position; regional anesthesia; upper limb surgery; cerebral oximetry; postoperative cognitive dysfunction

Hemocoagulation disorders in burn injury (review). Part 1

Abstract. Background. In cases of severe, extensive burns, the compensatory hemocoagulation mechanisms are disrupted, triggering processes of microcoagulation, and hemostasis disorders take the form of disseminated intravascular coagulation (DIC). **Evidence collection.** A retrospective literature review was conducted using a spatial-vector descriptive model, supplemented by a manual selection of the articles cited therein. A total of 36 contemporary sources published within the last 10 years were selected, of which 88.9 % were published within the last 5 years. **Evidence synthesis.** The fibrinolytic system plays a vital role in maintaining vascular patency by regulating thrombus formation and mediating its lysis. Burn injury triggers early fibrinolytic activation and a pro- and anti-inflammatory imbalance. A higher degree of fibrinolytic activity has been documented with increasing burn size and depth, followed by the development of fibrinolytic inhibition, which intensifies with increasing time to hospital admission. Increased thrombogenesis and fibrinolytic activity are observed throughout the inpatient treatment of burn patients, as elevated concentrations of plasmin- α_2 -antiplasmin, D-dimers and fibrin monomers have been detected during this period. It has been hypothesised that patients with burn injuries may exhibit three early fibrinolytic phenotypes, which may be associated with mortality to varying degrees. These include: hypofibrinolytic or fibrinolytic shutdown, normal or physiological, and hyperfibrinolytic. Secondary hyperfibrinolysis and pro- and anti-inflammatory imbalance typically occur in the early stages of severe burns, and both are closely associated with a poor prognosis. This process is accompanied by a rapid increase in D-dimer levels, a decrease in fibrinogen (consumption coagulopathy) and prolonged thrombin time. Burn-induced coagulopathy and DIC are independent pathologies. Sepsis-induced DIC is the most common challenge in the differential diagnosis of patients with burns and usually manifests 5–10 days after severe burn injury. DIC is divided into two distinct categories: compensated latent and uncompensated overt one.

Keywords: burn disease; coagulopathy; fibrinolysis; fibrinogen/fibrin degradation products; disseminated intravascular coagulation; diagnostic criteria

Introduction

In cases of severe, extensive burns, the compensatory hemocoagulation mechanisms are disrupted, triggering processes of microcoagulation, and hemostasis disorders follow the pattern of disseminated intravascular coagulation (DIC syndrome), defined as a condition in which the vascular endothelium, blood and its components lose the ability to compensate for and restore the hemostatic response to injury, leading to multiple organ dysfunction as a result of thrombosis and hemorrhage.

Evidence collection

Literary sources were included in the study if they: 1) were published in Ukrainian, English or Chinese; 2) reported hemocoagulation disorders associated with burn disease and its com-

plications; 3) provided information on the prevalence of coagulopathy in thermal burns and 4) used an observational study design (cohort or cross-sectional). The search for scientific literature was conducted using the CrossRef, Scopus, Google Scholar, Mesh and PubMed databases, covering the period from 2016 to 2026. A retrospective literature review was conducted using a spatial-vector descriptive model, supplemented by a manual selection of the articles cited therein. A total of 36 contemporary sources published within the last 10 years were selected, of which 88.9 % were published within the last 5 years.

Evidence synthesis

The fibrinolytic system plays an important role in maintaining vascular patency by controlling thrombus formation and mediating its lysis [1].

The process of fibrinolysis is divided into two types: primary, or physiological, localised (the normal process that lyses a thrombus following vascular healing) and secondary, or pathological, generalised (the cleavage of clots resulting from pathological disorders, the action of medicinal products, etc.). Secondary hyperfibrinolysis and pro-/anti-inflammatory imbalance usually occur in the early stages of severe burns, and both are associated with a poor prognosis [2].

Early changes in fibrinolysis are of great importance for patients with severe burn injury [3]. Burn injury may be unique in this respect, as there is a strong correlation between the severity of lesions and the incidence of abnormal fibrinolysis. The activation of fibrinolysis may be associated with systemic inflammatory responses following burn injury, and establishing the relation between them should be promising and significant. Burn injury causes early fibrinolytic activation and a pro-/anti-inflammatory imbalance (within the first 24 hours following severe burns). A higher degree of fibrinolytic activity has been documented with an increase in the size and depth of the burn and the subsequent development of fibrinolytic inhibition, which intensifies with increasing time to hospital admission [1, 4–7].

In burn injury, tissue plasminogen activator (the primary activator of fibrinolysis) increases in parallel with plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Plasminogen concentrations decrease, reflecting plasmin activation. Concurrently with increased plasmin formation, the concentration of the main plasmin inhibitor (α_2 -antiplasmin) decreases, as it forms complexes with plasmin to inactivate it [5].

Anticoagulant activity mediated by antithrombin and protein C is reduced in all patients with burn disease. It is believed that hyperfibrinolysis and systemic coagulopathy in patients with traumatic shock occur through the activation of protein C by thrombomodulin, characterised by a significant increase in soluble thrombomodulin in blood plasma and a decrease in protein C on the first day following mechanical trauma. However, it has been established that in patients with severe burns, thrombomodulin levels remain within the normal range 12–24 hours after exposure to the thermal factor. This may indicate differences in the pathophysiological mechanism of fibrinolytic pathway activation in patients with burns and mechanical trauma, and the process of fibrinolytic system activation may differ at the pathophysiological level [4, 5].

An increase in thrombus formation and fibrinolytic activity is observed throughout the inpatient treatment of individuals with burns, as elevated concentrations of plasmin- α_2 -antiplasmin, D-dimers (DDi) and fibrin monomers have been detected during this period. It appears that these processes alter the microstructure of the clot, leading to the formation of a weaker fibrin clot [8–10].

Patients with severe burns are considered *a priori* to be hyperfibrinolytic, given the elevated levels of tissue-type plasminogen activator on the first day following the burn. However, the initial activation of fibrinolysis is counterbalanced by a sustained increase in PAI-1 levels. Similar changes occur in patients with severe trauma and sepsis. It is believed that the rise in PAI-1 levels is an acute-phase response to both the trauma itself and the formation and deposition of fibrin [5].

Given the early activation of both pro- and antifibrinolytic mechanisms at the onset of the post-burn period, patients may develop specific fibrinolytic morphophysiological characteristics that may influence the outcome of the pathological condition. It has been hypothesised that patients with burn injuries can exhibit three early fibrinolytic phenotypes, which may be associated with mortality to varying degrees. These include: hypofibrinolytic or fibrinolytic shut-down (SD), normal or physiological, and hyperfibrinolytic (HF) [1, 6, 11, 12]. Different forms of coagulopathy with specific fibrinolytic phenotypes reflect differences in vascular permeability, endothelial activation and the development of tissue hypoperfusion [3].

Upon admission, HF can be identified within 1–2 hours of injury, whilst the delayed SD phenotype within 4 hours of the burn using thromboelastography [6].

On admission, 30.4 % of patients had the SD phenotype, 60.0 % had the physiological phenotype and 9.6 % had the HF phenotype. Patients with maladaptive SD or HF phenotypes were approximately 20 % more likely to have a larger total body surface area (TBSA) burn than those with the physiological phenotype ($p = 0.047$). Burns > 20 % TBSA were detected in a higher proportion of patients with pathological fibrinolysis (a combination of HF and SD) than burns covering a smaller area (54.8 versus 31.5 %; $p = 0.01$) [1, 6, 12].

An increase in the proportion of SD and a decrease in the percentage of the HF phenotype were observed during the first few hours following the burns. It was suggested that the development of the SD phenotype may be associated with tissue reperfusion during resuscitation following burn injury. Although SD at admission was not associated with increased mortality, delayed SD at 4 hours or later was characterised by an approximately eight-fold increase in mortality, regardless of the HF phenotype at admission [1].

The percentage of patients with the HF phenotype who survived decreased over time, whereas in those with SD it increased [1, 6].

Some patients have a greater innate resistance to tissue plasminogen activator. This may provide some protection against heart failure during the early post-burn period, but may also contribute to the development of delayed SD [6]. Following burn injury, a maladaptive fibrinolytic phenotype was associated with elevated levels of interleukins 6 and 10, as well as with mortality [12]. An increase in the international normalised ratio is observed in both hypofibrinolytic and hyperfibrinolytic phenotypes [1, 6].

The urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) is a single-chain glycoprotein that binds to the cell membrane via a C-terminal glycosylphosphatidylinositol moiety. uPAR plays a significant role in fibrinolysis, where it helps regulate thrombus lysis; it is also crucial for maintaining normal blood flow and preventing excessive thrombus formation [13]. The urokinase receptor system is a key regulator of the interaction between inflammation, coagulation and fibrinolysis. uPAR and its ligand, namely urokinase-activated plasminogen (uPA), form a cell-surface-integrated multimolecular complex that performs pleiotropic functions (the ability to influence several physiological processes or phenotypic traits, often unrelated to one an-

other), thereby influencing the development of inflammatory, immune, coagulation and fibrinolytic reactions. uPAR is predominantly expressed in immune cells and is released from the cell surface via inflammatory stimulation to form soluble uPAR (suPAR), which can mediate similar processes by competing with uPAR for its ligand. The concentration of suPAR depends on the level of immune system activation and is currently recognised as a stable marker of immune activation and cellular inflammation [2, 13].

The soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is involved in fibrinolysis and inflammation. suPAR is a non-specific marker of inflammation that reflects the level of immune system activation. Circulating suPAR levels correlated significantly with fibrinolytic activity, D-dimers, uPA, pro- and anti-inflammatory cytokines, the tumor necrosis factor α /interleukin-10 ratio, and platelet activation. The level of suPAR in the blood 48 hours after a burn is a valid prognostic biomarker for patients with severe burns. Activated platelets and their released products can significantly induce uPAR expression on the endothelial surface and serve as a source of suPAR in plasma. Megakaryocytes also express uPAR [2].

The uPA-uPAR system mediates the extrinsic fibrinolytic pathway. uPAR has no catalytic effect, but acts as a factor in localising plasminogen and uPA on the cell surface, thereby increasing the local concentration of the enzyme. The catalytic efficiency of uPA bound to uPAR is significantly higher than that of soluble uPA. Under the influence of proteases and inflammation, uPAR is cleaved from the cell surface, forming suPAR, which partially or significantly inhibits the binding of uPA to uPAR. In this case, suPAR acts as a competitive soluble receptor, attenuating the role of uPA as a cell-surface-bound plasminogen activator. DDi levels may reflect the extent of secondary hyperfibrinolysis. D-dimers are negatively correlated with suPAR, low levels of which in the blood may reflect secondary hyperfibrinolysis.

Burn injury can trigger the proliferation of immature myeloid cells in the bone marrow. Gr-1⁺ immature myeloid cells in the bone marrow are responsible for an increase in suPAR levels. However, severe burn injury can also lead to myelosuppression [2].

Secondary hyperfibrinolysis and pro- and anti-inflammatory imbalance typically occur in the early stages of severe burns, and both are closely associated with a poor prognosis. This process is accompanied by a sharp increase in D-dimer levels, a decrease in fibrinogen (consumptive coagulopathy) and prolonged thrombin time [2, 6].

Thromboelastography allows for the real-time assessment of whole blood coagulation function, including fibrinolysis, and offers an advantage over other tests in evaluating the balance between coagulation and fibrinolysis. A state of hypercoagulation and increased fibrinolysis is identified within the first 7 days following burn injuries using viscoelastic testing, which is not detected by standard coagulation tests. The identification and potential modification of fibrinolysis phenotypes based on early thromboelastographic monitoring may be useful in the management of patients with thermal injuries [1]. When used in combination with traditional coagulation markers, viscoelastic hemostatic tests enable more effective identification of specific coagulation phenotypes.

These early changes reflect the evolving balance between profibrinolytic and antifibrinolytic mechanisms [6, 7, 11].

Elevated levels of DDi have been documented, reflecting the breakdown of fibrin or fibrinogen. Excessive activation of coagulation, combined with relatively suppressed fibrinolysis, leads to diffuse fibrin deposition, resulting in multiple organ dysfunction syndrome. Higher levels of fibrinolytic activation are associated with an increase in burn extent, multiple organ dysfunction syndrome and death [1, 6].

Trigger factors for burns showed a significant correlation with D-dimer levels, which were higher in cases of flame burns. Elevated DDi may reflect more extensive tissue destruction and more significant endothelial and microvascular damage, particularly in electrical and blast-related mechanisms, which are known to cause marked coagulation activation that is disproportionate to the obvious skin damage [14].

D-dimers are specific degradation products of fibrin, which form part of a thrombus. They are formed during the lysis of a blood clot under the influence of plasmin and non-specific fibrinolytics. The concentration of DDi in blood serum is proportional to the activity of fibrinolysis and the amount of fibrin being broken down. D-dimer is the most important marker of active thrombus lysis. Coagulopathy was frequently observed in patients with extensive burns, characterised by a significant increase in D-dimer levels during the first 28 days following the burn [1, 15].

Elevated DDi levels confirm the presence of early activation of the coagulation and fibrinolytic systems in patients with burns, highlighting its potential role as a biomarker of the systemic pathophysiological response following thermal injury [16]. Hypoxia-induced procoagulant signalling and hemolysis-related depletion of nitric oxide may enhance thrombin generation and fibrin turnover, thereby increasing blood D-dimer levels. However, early burn-induced coagulopathy (BIC) is heterogeneous, and the elevation in DDi may be influenced by several variables, both burn-related and non-burn-related [14].

In the early stages, D-dimer levels in adult patients with severe burns were mostly above the upper limit of normal, reflecting early activation of coagulation and fibrinolysis pathways caused by tissue damage and systemic inflammation during the acute phase of burn injury, particularly during the first 48 hours following the burn [4, 14, 17].

Although numerous studies have shown that D-dimer levels were elevated in burn patients after hospitalisation, given the local tissue damage and severe inflammatory response following burns, increased DDi is not specific and may be due to excessive fibrin clot formation, whereas local fibrin degradation leads to elevated levels of fibrinogen/fibrin degradation products (FDPs) [18].

The results of the current correlation analysis showed that increased D-dimer is dependent on various variables associated with venous thromboembolism; however, the association with these variables is primarily a marker of underlying systemic damage rather than a direct cause. The red blood cell distribution width and the coefficient of variation, which characterise the degree of anisocytosis, are accompanied by a greater increase in these parameters in the group with elevated D-dimer than in the group with normal D-dimer levels [14].

Elevated D-dimer reflects systemic inflammatory and coagulation responses involving hematological, immunological and organ dysfunction in acute burn injury [16].

In the group with increased D-dimer levels, a higher white blood cell count was observed compared to the group with normal D-dimer content ($p = 0.023$), further confirming the link between hypercoagulation and systemic inflammatory response. Based on correlation analysis, it was hypothesised that elevated D-dimer may be associated with impaired immune regulation and systemic organ dysfunction following acute burn injury. Increased DDi inversely correlated with burn-related anaemia (hemoglobin, red blood cell count and hematocrit; $r = -0.552$). In line with the negative correlation coefficients, hemoglobin, red blood cell count and hematocrit levels showed a tendency to decrease with increasing D-dimer. Higher DDi in acute burn injury correlates with a state of immune dysregulation [14]. Activation of the coagulation cascade is almost always present in infections, and the body's systemic inflammatory response is indicated by elevated levels of D-dimer in the plasma [16]. The percentage of basophils showed a general upward trend alongside rising DDi, and also demonstrated a significant positive correlation ($r = 0.688$) between the two. Conversely, the percentage of immunoglobulins and absolute immunoglobulin showed a gradual downward trend alongside rising D-dimer levels, which is also confirmed by a negative correlation coefficient for both parameters ($r = -0.472$ and $r = -0.497$, respectively), confirming the state of impaired immune regulation following burn injury [14].

Elevated DDi correlates with liver and kidney dysfunction after burn injury. Based on correlation analysis, liver function parameters, including aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, showed a very significant positive correlation ($r = 0.725$ and $r = 0.711$, respectively; $p = 0.001$) with D-dimer levels. A trend towards lower aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase was observed from the group with lower DDi to the group with higher D-dimer. This may indicate liver dysfunction following burn injury. Urea also showed a tendency to increase with rising D-dimer, with the lowest levels in the group with D-dimer of 500–1000 ng/ml and the highest in the group with DDi $\geq 10,000$ ng/ml [14].

Fibrinogen/fibrin degradation products and D-dimers are commonly used clinical markers for assessing fibrinolytic activity. Levels of both FDP and D-dimer were significantly elevated in patients with severe burns during the shock phase, with higher values in the group of deceased patients, although this was not statistically significant ($p > 0.05$) [18].

FDPs are formed as a result of fibrinogen degradation, and elevated levels indicate increased fibrinolysis. Fibrinogen/fibrin degradation products are fragments of the fibrinogen protein formed during its degradation by the enzyme plasmin. They are markers of fibrinolysis (the dissolution of blood clots) and increase during active blood clotting. Elevated FDP is used to confirm the presence of DIC [16]. An increase in the mean level of fibrin degradation products is also proportional to the severity of the burn (4.83, 8.12 and 15.48 $\mu\text{g/ml}$ for mild, moderate and severe burns, respectively). During the first two weeks following the burn, only 7 % of patients had a minimal increase in FDP (mean

$6.77 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$), whilst 93 % had levels at least four times higher than their maximum normal concentration (mean $41.33 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$) [19]. PAF is currently included in modern diagnostic criteria for DIC, as it not only indicates active fibrinolysis but also generally characterises the state of coagulation or fibrin formation [16, 19].

BIC and DIC are distinct pathologies. BIC encompasses trauma-induced DIC and secondary coagulopathy caused by anaemia, hemodilution, hypothermia and acidosis, i.e. it shares common features with the consequences of mechanical trauma and sepsis, such as activation of coagulation, reduced levels of anticoagulants and inhibition of fibrinolysis, making it indistinguishable from DIC. Severe BIC may progress to trauma-induced disseminated intravascular coagulation [20]. Burns covering more than 6 % TBSA usually cause systemic hypercoagulation, whereas severe burns covering more than 40 % TBSA predominantly cause consumption coagulopathy [8, 9].

All forms of DIC share common characteristics. Firstly, in most cases of DIC, thrombosis and bleeding coexist. Secondly, DIC is a dynamic process. Thirdly, damage to endothelial cells and activation of the systemic coagulation system form the basis of DIC. Fourthly, DIC is a triggering factor for multiple organ dysfunction syndrome [21].

DIC is a clinical and laboratory syndrome characterised by uncontrolled activation of intravascular blood coagulation, leading to a loss of normal hemostatic localisation, with a concomitant increased risk of microvascular and macrovascular thrombosis. A prolonged state of consumption and demand for coagulation resources is accompanied by DIC, which is very common in patients receiving infusion therapy, with hypothermia, hypoperfusion, acidosis and activation of the inflammatory cascade. Activation of the coagulation process leads to the formation of thrombin and fibrin, causing thrombosis of small and medium-sized vessels, consumption coagulopathy and organ dysfunction [5, 22, 23].

Over the years, many different terms have been used to describe coagulopathy in patients with severe burns. One of these is “systemic hypercoagulable state in burn patients”, which is characterised by elevated levels of activated factor VII, the thrombin-antithrombin complex, PDF and PAI-1, combined with reduced levels of antithrombin and other natural anticoagulants [5].

Burn-related blood clotting abnormalities develop immediately following a burn injury or upon admission to the emergency department [23, 24].

The key laboratory indicators of intravascular activation of the hemostatic system and the development of DIC are thrombocytopenia and intravascular platelet aggregation, a decrease in antithrombin III levels, and an increase in activated partial thromboplastin time (aPTT). A decrease in aPTT 1–2 days after a burn in patients with a thermal injury index exceeding 90 may indicate the onset of the first phase of DIC, whilst aPTT elevated 3–5 days after thermal injury indicates an increased risk of bleeding, which may be fatal in patients with extensive burns, particularly those requiring surgical intervention [5, 22, 23, 25]. A reduction in plasma recalcification time 1–2 days after a burn injury demonstrates excessive hemostatic activity. A decrease in antithrombin III levels was observed in 70 % of patients during the first

3 days following the burn. This led to an intensification of the coagulation cascade, increasing the risk of venous thrombosis to 30 %. Accelerated blood clotting is observed within 1–2 days, and on days 3–4, consumption coagulopathy develops. Microthrombus formation and microcirculatory obstruction can develop throughout the circulatory system, predominantly in target organs (shock organs) — the brain, heart, lungs, kidneys, liver, gastrointestinal tract, etc. [21, 24, 25].

Sepsis-induced DIC is the most common challenge in the differential diagnosis of patients with burns and usually manifests 5–10 days after severe burn injury. Clinical symptoms are mild in the early stages and gradually progress in the middle and late stages [21]. DIC is characterised by abdominal distension, tachypnoea, vasomotor signs of hypotension and neurological deficits [26, 27]. Some clinical manifestations observed in patients with burns and DIC include thrombophlebitis (occurring in unusual locations), acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury (decreased kidney function), central nervous system disorders (loss of consciousness and seizures), as well as a grey discolouration of the fingertips, toes or earlobes, and skin infarction and necrosis [23, 25].

Currently, most authors explicitly refer to “disseminated intravascular coagulopathy in burns” based on the typical hematological changes observed in DIC, in accordance with the more stringent criteria for it [5, 23].

The risk of developing DIC correlates directly with the severity and extent of burns [25]. Results from individual studies have shown that 30 % of patients with a TBSA > 25 % developed overt DIC within the first 24 hours of burn injury, with DIC occurring in 53.3 % of those who did not survive, compared to 6.7 % of survivors [5, 20].

DIC syndrome in severe burns is virtually identical to that seen in patients with sepsis, characterised by intravascular activation of coagulation and antifibrinolytic pathways, consumption of clotting factors, and depletion of coagulation-regulating proteins, leading to widespread fibrin deposition in the microvasculature [23, 28]. Increased consumption (depletion) of coagulation factors in DIC leads to their deficiency. Consumption coagulopathy results in the formation of microclots, which exacerbates tissue hypoperfusion and leads to organ failure [21, 28].

Coagulation disorders in patients with severe burns were most pronounced after one week; they may be caused by extensive burn injury (TBSA), excessive fluid therapy and sepsis, and may subsequently progress to DIC and even lead to death [20, 29].

Confirmed DIC syndrome is defined as a condition in which the vascular endothelium, blood and its components lose the ability to compensate for and restore homeostasis in response to injury, leading to multiple organ dysfunction as a result of thrombosis and hemorrhage [23].

DIC syndrome is divided into two distinct categories: compensated latent DIC and uncompensated overt DIC [30, 31]. Subclinical DIC (hypercoagulation, hypo-/hyperfibrinolysis) is a common occurrence in patients with burn injuries, and its severity increases exponentially with the severity of lesion. Presenting DIC occurs particularly frequently in critically ill patients with third-degree burns and extensive TBSA [19, 25, 30].

The use of different diagnostic criteria for DIC in patients with severe burns has resulted in a wide range of estimates of its occurrence (from 0.09 to 91.1 %) [5, 8, 9, 23, 24].

There are several diagnostic criteria for sepsis-associated DIC, including the standards of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM), the sepsis-induced coagulopathy (SIC) criteria, the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) guidelines for overt DIC, and the Japanese Society on Thrombosis and Haemostasis criteria for DIC [21, 31, 32].

The ISTH criteria is a scoring system for diagnosing overt DIC. They analyse four parameters: platelets, D-dimers, prothrombin time and fibrinogen; the scores can be easily calculated using an online calculator. A total score of ≥ 5 points confirms the syndrome, whilst < 5 points indicates subclinical DIC. The ISTH criteria are most widely used to diagnose the uncompensated phase, i.e. overt DIC syndrome [21, 31–33].

The JAAM acute-phase criteria are used to diagnose the compensated phase of DIC. Three parameters are assessed (platelet count, fibrinogen/fibrin degradation products or D-dimers, and prothrombin index). A score of 3 is required to confirm DIC. All global coagulation tests, the criteria for systemic inflammatory response syndrome adopted in the JAAM standards, and their cut-off values were validated in parallel using scores on the Sequential Organ Failure Assessment and mortality rates. Patients with DIC had consistently higher Sequential Organ Failure Assessment scores during the first week following injury. The diagnostic threshold for compensated DIC according to the JAAM system was significantly higher than that of the other two [20, 31, 34].

A new assessment system known as SIC has now been proposed for the diagnosis of early sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. The diagnostic and prognostic value of antithrombin was analysed.

The JAAM DIC criteria showed the highest rate of its diagnosis, whilst the risk of mortality in patients with SIC demonstrated a proportional increase with higher scores on the ISTH scale and the Chinese DIC assessment system. Low antithrombin activity (< 70 %) in patients with sepsis following a diagnosis of SIC predicted a very high 28-day mortality rate, almost twice that of the group with normal antithrombin activity (≥ 70 %). A trend towards reduced antithrombin activity following clinical interventions correlated with increased mortality. Adding antithrombin to the SIC scoring system may enhance its prognostic value [35, 36]. The reported incidence of SIC was approximately 60 % in patients with sepsis, which is twice that seen in cases of overt DIC. SIC had previously been diagnosed in almost all patients with overt DIC. The reported mortality rate for SIC was ≥ 30 %. Stratification of patients and their inclusion based on the presence of coagulopathy should be a mandatory requirement for any clinical trial targeting the coagulation system in sepsis. Early and simple diagnosis of DIC using a tool such as the SIC scoring system will allow for the adequate stratification of patients with sepsis according to the presence of coagulopathy and their subsequent appropriate inclusion in future clinical trials [32, 34].

In sepsis post burn injury, the progression of coagulopathy to DIC is associated with a poor prognosis [23]. Burn

patients with overt disseminated intravascular coagulation are at greater risk of developing organ failure and increased mortality. Early testing for blood coagulation may be useful for diagnosing and monitoring the progression of hemostatic disorders following severe burns, and the judicious use of blood products can help to prevent this [1, 6, 20, 29].

Other types of hemocoagulation disorders associated with burn injury will be discussed in Part 3 of this article.

References

1. Pusateri AE, Le TD, Keyloun JW, et al. Early abnormal fibrinolysis and mortality in patients with thermal injury: a prospective cohort study. *BJS Open*. 2021 Mar 5;5(2):zrab017. doi: 10.1093/bjsopen/zrab017.
2. Lin JC, Chen XD, Xu ZR, et al. Association of the Circulating Supar Levels with Inflammation, Fibrinolysis, and Outcome in Severe Burn Patients. *Shock*. 2021 Dec 1;56(6):948-955. doi: 10.1097/SHK.0000000000001806.
3. Dobson GP, Morris JL, Letson HL. Pathophysiology of Severe Burn Injuries: New Therapeutic Opportunities From a Systems Perspective. *Journal of Burn Care & Research*. 2024 Jul/Aug;45(4):1041-1050. doi: 10.1093/jbcr/irae049.
4. Shen T, Ma Q, Chu Z, et al. Multicenter retrospective analysis of early coagulation characteristics and risk factors for prognosis of adult patients with severe burns. *Zhonghua Shao Shang Yu Chuang Mian Xiu Fu Za Zhi*. 2025 Sep 20;41(9):857-66. doi: 10.3760/cma.j.cn501225-20250530-00250 (in Chinese).
5. Glas GJ, Levi M, Schultz MJ. Coagulopathy and its management in patients with severe burns. *J Thromb Haemost*. 2016 May;14(5):865-74. doi: 10.1111/jth.13283.
6. Pusateri AE, Moffatt LT, Ho DH, et al. Fibrinolytic Dysfunction and Endotheliopathy after Major Thermal Injury: Considerations Needed for New Approaches to Burn Shock Resuscitation. *Shock*. 2025 Jan 1;63(1):11-18. doi: 10.1097/SHK.0000000000002473.
7. Slob J, Loer SA, Seppé SHA, et al. Can viscoelastic haemostatic tests in burn patients help to predict outcome? — A case report and narrative review of the literature. *Burns Open*. 2024 Nov;8(4):100354. doi: 10.1016/j.burnso.2024.06.005.
8. Nikolaidou E, Lazaridou A, Iasonidou C, et al. It Is Written in the Clot: Coagulation Assessment in Severe Burn Injury. *Eur Burn J*. 2025;6(3):37. doi: 10.3390/ejb6030037.
9. Nikolaidou E, Kakagia D, Kaldoudi E, et al. Coagulation Disorders And Mortality In Burn Injury: A Systematic Review. *Ann Burns Fire Disasters*. 2022 Jun 30;35(2):103-115. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9416686>.
10. Guilabert P, Martin N, Usúa G, et al. Coagulation Alterations in Major Burn Patients: A Narrative Review. *J Burn Care Res*. 2023 Mar 2;44(2):280-292. doi: 10.1093/jbcr/irac177.
11. Takahashi K, Yamakawa K, Siletz AE, et al. Hyperfibrinolysis: a crucial phenotypic abnormality of posttraumatic fibrinolytic dysfunction. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Sep 11;8(7):102568. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102568.
12. Chow ASP, Le T, Pusateri A, Pinto D, et al. A Maladaptive Fibrinolytic Phenotype Is Associated with Inflammatory Cytokines and Mortality After Burn Injury. *J Burn Care Res*. 2025 Apr 1;46(Suppl 1):S48-9. doi: 10.1093/jbcr/iraf019.060.
13. Ifthikhar A, Mahmood N, Rabbani SA. The Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) as a Mediator of Physiological and Pathological Processes: Potential Therapeutic Strategies. *Cancers (Basel)*. 2025 Oct 14;17(20):3309. doi: 10.3390/cancers17203309.
14. Paramita A, Hariani L, Zarasade L, et al. Elevated D-dimer is Associated with Anemia, Immune Dysregulation, and Hepatic-Renal Dysfunction in Acute Burn Patients. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2026;18:97-106. doi: 10.18585/inabj.v18i1.3925.
15. Li N, Tan J, Feng X, et al. Early coagulation disorder and the predictive value of D-dimer for deep vein thrombosis in major burn patients. *Burns*. 2025;51(3):107398. doi: 10.1016/j.burns.2025.107398.
16. Begum N, Hasan M, Ahmed T, Kalam MA. An Observational Study on Levels of Serum Fibrin Degradation Product (FDP), D-Dimer and Procalcitonin in Burn Sepsis. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*. 2023;41(3):193-197. doi: 10.3329/jbcps.v41i3.66896.
17. Huang S, Wang D, Ma Q, et al. Early coagulation changes as predictors of adverse outcomes in patients with severe burn and inhalation injuries. *Burns*. 2025 Mar;51(2):107373. doi: 10.1016/j.burns.2025.107373.
18. Ma QM, Liu XB, Wu GS, et al. Retrospective cohort study on the coagulation characteristics of adult patients with extensively severe burn in shock stage and its alarming value. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2021 Feb 20;37(2):150-156. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20200907-00402 (in Chinese).
19. Barua P, Iqbal MK, Haque M. Postburn elevation in fibrin degradation product is related to burn severity. *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*. 2020;19(1):43-46. doi: 10.3329/cmshmcj.v19i1.48802.
20. Hayakawa M, Seki Y, Ikezoe T, et al. Clinical practice guidelines for management of disseminated intravascular coagulation in Japan 2024: Part 4 — Trauma, burn, obstetrics, acute pancreatitis/liver failure, and others. *Int J Hematol*. 2025 May;121(5):633-652. doi: 10.1007/s12185-025-03918-0.
21. Yang H, Ma X, Li X. The diagnosis of DIC: a current overview. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jan 31;12:1502628. doi: 10.3389/fmed.2025.1502628.
22. Teruel Leyva L, Guevara Álvarez AK, Loza Chiriboga JS, et al. Hematological alterations in major burn patients: a bibliographic review. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2025 Mar 18;5:1646. doi: 10.56294/saludcyt20251646.
23. Arrozi MY, Suriyanto RA, Widagdo H. Case Study: Disseminated intravascular coagulation at autopsy of a child with severe burns resulting in death. *Sains Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2023;14(1):35-43. doi: 10.30659/sainsmed.v14i1.30098.
24. Koami H, Sakamoto Y, Matsuoka A, Shinada K. Thromboelastometric Analysis of the Correlation Between Burn-Induced Coagulopathy and Severity of Burn Injury. *Cureus*. 2024 Feb 19;16(2):e54489. doi: 10.7759/cureus.54489.
25. Kovalenko OM, Kozinets GP, Tsygankov VP, Kovalenko AO. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in burn patients. *Khirurgiia Ukrainy*. 2018;1:75-79. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KhU_2018_1_13 (in Ukrainian).
26. Dai T, Liang S, Li B, et al. Circulating Platelet-Neutrophil Aggregates as Novel Biomarker for Coagulopathy Diagnosis and Disseminated Intravascular Coagulation Prediction in Sepsis. *Mediators Inflamm*. 2026;2026(1):e5580762. doi: 10.1155/mi/5580762.
27. Saini PS, Aggarwal A, Saini T. Differentiation of antimicrobial toxicity and sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in an orthopedic burn patient in India: a case report. *J Trauma Inj*. 2025 Mar;38(1):44-50. doi: 10.20408/jti.2024.0040.
28. Unar A, Bertolino L, Patauner F, et al. Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis: A Clinically Focused Overview. *Cells*. 2023 Aug 22;12(17):2120. doi: 10.3390/cells12172120.

29. Zhang TN, Ba T, Li F, et al. Coagulation dysfunction of severe burn patients: A potential cause of death. *Burns*. 2023 May;49(3):678-687. doi: 10.1016/j.burns.2022.05.003.

30. Toenges R, Steiner M, Weber CF, Miesbach W. Investigation of acquired dysfibrinogenemia in adult patients with sepsis using fibrinogen function vs. concentration ratios: a cross-sectional study. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 13;10:1294301. doi: 10.3389/fmed.2023.1294301.

31. Yamakawa K, Okamoto K, Seki Y, et al. Clinical practice guidelines for management of disseminated intravascular coagulation in Japan 2024. Part 1: sepsis. *Int J Hematol*. 2025 May;121(5):592-604. doi: 10.1007/s12185-024-03896-9.

32. Iba T, Levi M, Thachil J, et al. Communication from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis on sepsis-induced coagulopathy in the management of sepsis. *J Thromb Haemost*. 2023 Jan;21(1):145-153. doi: 10.1016/j.jth.2022.10.022.

33. Khyts A. COVID-19: interim recommendations for the detection and correction of coagulopathies. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2020;3(137):13-14. Available from: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2020/05/tromb.pdf> (in Ukrainian).

34. Matsuoka T, Yamakawa K, Umemura Y, et al. The transition of the criteria for disseminated intravascular coagulation and the targeted patients in randomized controlled trials over the decades: a scoping review. *Thromb J*. 2024 Dec 23;22(1):112. doi: 10.1186/s12959-024-00681-w.

35. Wei Q, Wang M, Peng X, Yang J, Niu T. Comparison of Three Different Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Criteria and Diagnostic and Prognostic Value of Antithrombin Investigation in Patients with Confirmed Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024 Jan-Dec;30:10760296241271334. doi: 10.1177/10760296241271334.

36. Wada H, Matsumoto T, Shiraki K. "Communication from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis on sepsis-induced coagulopathy in the management of sepsis": Comment from Wada et al. *J Thromb Haemost*. 2023 Jun;21(6):1677-1678. doi: 10.1016/j.jth.2023.02.024.

Received 28.07.2026

Revised 11.08.2026

Accepted 30.08.2026

Information about authors

Olha V. Kravets, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Vasyl V. Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Vladyslav A. Sedinkin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dnepr_vlad@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8894-1598>

Yuliia O. Ploshchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ploshchenkoyulia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0538-0164>

Olha V. Pylypenko, Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: kvasha.olia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9836-0968>

Mariia V. Zinenko, Resident Doctor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: masha.zinenko9@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-3200-0246>

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

Authors' contribution. O. Kravets, V. Sedinkin — conceptualization, original draft; V. Yekhalov, O. Pylypenko — data analysis and interpretation, writing the article; Yu. Ploshchenko — review and editing; M. Zinenko — translation.

Use of artificial intelligence. During the preparation of this work, the authors used the generative artificial intelligence tool Gemini Pro to translate the initial draft and improve the quality and readability of the English text. Following the use of this service, the authors reviewed and edited the material and take full responsibility for the content of the publication.

Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А., Площенко Ю.О., Пилипенко О.В., Зіненко М.В.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Розлади гемокоагуляції при опіковій хворобі (огляд). Частина 1

Резюме. Актуальність. При тяжких поширених опіках виникає зрив компенсаторних гемокоагуляційних механізмів, які запускають процеси мікрозгортання крові, а розлади гемостазу перебігають за типом дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ). **Збір доказів.** Ретроспективний відбір літератури проведено з використанням просторово-векторної описової моделі, доповненої ручним вибором статей, на які було надано посилання. Загалом обрано 36 сучасних джерел, опублікованих протягом останніх 10 років, з яких 88,9 % — за останні 5 років. **Синтез доказів.** Фібринолітична система відіграє важливу роль у підтриманні прохідності судин, контролюючи утворення тромбу й опосередковуючи його лізис. Опікова травма викликає ранню фібринолітичну активацію та про-/протизапальний дисбаланс. Було задокументовано вищий ступінь фібринолітичної активності зі збільшенням розміру і глибини опіку й подальшим розвитком фібринолітичного інгібування, що посилюється зі зростанням часу до моменту госпіталізації. Посилення тромбоутворення та фібринолітичної активності спостерігається протягом усього стаціонарного лікування комбустіологічних пацієнтів, оскільки за цей час виявлено підвищення концентрації плазміну- α_2 -антиплазміну,

Д-димерів і фібринового мономеру. Висунуто гіпотезу, що пацієнти з опіковою травмою можуть демонструвати три ранні фібринолітичні фенотипи, різною мірою пов'язані зі смертністю. До них належать: гіпофібринолітичний або фібринолітичного вимкнення, нормальний або фізіологічний і гіперфібринолітичний. Вторинний гіперфібриноліз та про-/протизапальний дисбаланс зазвичай виникають на ранній стадії тяжких опіків, і обидва тісно пов'язані з поганим прогнозом. Цей процес супроводжується різким підвищенням рівнів Д-димерів, зниженням фібриногену (коагулопатія споживання) та подовженням тромбінового часу. Опік-індукована коагулопатія та ДВЗ-синдром є незалежними патологіями. Спричинений сепсисом ДВЗ-синдром є найпоширенішою проблемою диференціально-діагностичного процесу в пацієнтів з опіками, що зазвичай проявляється через 5–10 днів після тяжкого опікового ураження. ДВЗ-синдром поділяють на дві окремі категорії: компенсований неявний та некомпенсований явний.

Ключові слова: опікова хвороба; коагулопатія; фібриноліз; продукти деградації фібриногену/фібрину; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові; критерії діагностики

A. Shabani, F. Selmani

University Clinical Center of Kosovo, Prishtina, Republic of Kosovo

Comparative outcomes of silicone oil vs. C₃F₈ gas tamponade in stage 3–4 macular hole surgery

Abstract. Background. This study investigated the influence of tamponade type on the rate of macular hole closure and visual recovery after pars plana vitrectomy in patients with macular holes larger than 400 μ m. **Materials and methods.** This prospective study included 12 patients treated between January 2024 and July 2025 at the University Clinical Center of Kosovo in Prishtina. All of them underwent pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling and tamponade using either silicone oil ($n = 7$) or perfluoropropane gas ($n = 5$). **Results.** The rate of macular hole closure was 85.7 % in the silicone oil group and 60.0 % in the gas group. Although no significant difference was observed between the groups due to the small sample size, the silicone oil group demonstrated a higher closure rate. Postoperatively, all patients showed significant improvement in visual acuity, with higher values observed in the silicone oil group compared to the gas group. Silicone oil tamponade after vitrectomy appears to be effective for macular hole closure and visual recovery. **Conclusions.** These results support the clinical relevance of silicone oil as an effective tamponade option in the surgical management of large and advanced-stage macular holes and highlight the importance of individualized treatment selection.

Keywords: intraocular tamponade; pars plana vitrectomy; visual outcomes; best-corrected visual acuity; post-operative stabilization

Introduction

Full-thickness macular holes (FTMH) are one of the leading causes of persistent central vision loss, significantly affecting the quality of life of patients of working age and the elderly population [1]. The formation of a macular hole is accompanied by a full-thickness defect of the neurosensory retina in the foveal region, resulting in disruption of foveal architecture and irreversible functional changes in the absence of surgical treatment. Despite significant advances in ophthalmic surgery, the management of stage III–IV macular holes, particularly those with a large minimum diameter, remains a clinical challenge [2].

The introduction of optical coherence tomography (PPV) combined with internal limiting membrane (ILM) peeling has substantially increased the rate of anatomical closure of macular holes. In a systematic review and meta-analysis, Quiroz-Reyes et al. [3] demonstrated that modified ILM techniques, including the inverted ILM flap, were associated with higher anatomical success rates and better functional outcomes in large and refractory macular holes. The authors emphasized that even with optimal surgical technique, the final outcome largely depends on postoperative stabilization of the macular region.

One of the key components of FTMH surgical management remains the choice of intraocular tamponade. In clinical practice, air, gases with different durations of action (SF₆, C₂F₆, C₃F₈), and silicone oil are used; however, consensus regarding their relative effectiveness has not yet been reached. In a systematic review, Derveniz et al. [4] found no significant differences in anatomical closure rates among gas tamponades with different durations of action, while comparisons between gas and silicone oil remained methodologically limited due to study heterogeneity and the small number of direct comparative trials. The choice of tamponade in cases of large (> 400 μ m), chronic, or persistent macular holes remains an important issue. Arda et al. [5] have shown that the larger the diameter of macular holes, the worse the success of macular hole surgeries and the worse the visual recovery from patients after the surgeries. The stability of tamponade could play a key role in these challenging cases.

The effectiveness of silicone oil as an alternative tamponade was demonstrated in a study by Innauer et al. [6], who showed that the use of silicone oil after repeat vitrectomy procedures was associated with macular holes closure and visual acuity improvement. These results indicated the usefulness of silicone oil in the cases discussed; however, no

information was published regarding the use of silicone oil as the primary tamponade.

Al-Shehri et al. [7] published a study in which patients after vitrectomy with silicone oil demonstrated thinning of the macular and sub-foveal choroid layers, which was partially reversible after several weeks. These findings suggest the importance of selecting the appropriate tamponade with a balance between the need for macular stability and the risk of thinning of macular layers. The importance of macular morphology as a predictor of visual function after macular hole surgery was also published in several recent studies. Zhao et al. [8] have published a study that demonstrated that the incorporation of macular morphology data from optical coherence tomography (OCT) imaging devices into the models for visual function can improve the accuracy of the models in the prediction of visual function after macular hole surgeries. Furthermore, Confalonieri et al. [9] have published another study that indicates another area of potential improvement in the treatment of FTMH — the use of intraoperative OCT devices to assess the effects of macular manipulation during the surgery. Even with the use of these different technologies in the management of FTMH, the final outcome of the surgeries still largely depends on the stability of the tamponade after the surgery.

Thus, the aim of this study was to perform a comparative evaluation of anatomical efficacy and functional outcomes of surgical treatment of stage III–IV FTMH using silicone oil and C₃F₈ gas tamponade following PPV. To achieve this aim, the following objectives were defined: to analyse the rate of anatomical macular hole closure based on optical coherence tomography findings depending on the type of intraocular tamponade; to assess changes in best-corrected visual acuity (BCVA) after surgical treatment in the silicone oil and C₃F₈ gas groups; and to compare anatomical and functional outcomes in order to determine the clinical feasibility of each tamponade in patients with large macular holes.

Materials and methods

This prospective study was conducted at the ophthalmology clinic of the University Clinical Center of Kosovo from January 2024 to July 2025 in accordance with the Declaration of Helsinki [10]. All patients provided written informed consent for participation and clinical data processing. The study included 12 patients (12 eyes) consecutively admitted for surgical treatment. Patients were selected using a non-randomized approach based on clinical feasibility and disease severity. Inclusion criteria were stage III or IV full-thickness macular hole (FTMH) confirmed by clinical and OCT findings, with a minimum diameter > 400 μm [11]. Stage III FTMH was defined as a full-thickness defect with subretinal fluid cuff and partial posterior vitreous detachment, while stage IV involved a large macular hole with complete posterior vitreous detachment and a Weiss ring. Exclusion criteria included inflammatory ocular diseases, severe retinal comorbidities, previous macular surgery, and inability to maintain postoperative positioning.

The mean patient age was 64.8 ± 6.3 years; 8 patients (66.7 %) were women and 4 (33.3 %) were men. All macular holes were unilateral, with a mean minimum diameter of 612 ± 98 μm. Stage III and IV holes accounted for 58.3 and

41.7 % of cases, respectively. According to tamponade type, patients were divided into a silicone oil group (7 eyes) and a C₃F₈ gas group (5 eyes). All patients underwent standard three-port 23-gauge PPV according to established FTMH surgical protocols [12]. The procedure included vitrectomy, ILM staining with brilliant blue dye, and central ILM peeling. Final tamponade was performed using silicone oil or C₃F₈ gas according to macular hole characteristics and intraoperative findings. Postoperative face-down positioning was recommended for all patients.

Macular anatomy was evaluated using spectral-domain OCT (REVO NX and REVO FC, Optopol Technology, Poland) before surgery and during follow-up examinations [13]. OCT assessment included macular hole size, subretinal fluid, and morphological restoration. The primary anatomical outcome was complete macular hole closure with restoration of neurosensory retinal layer continuity [14]. Functional outcomes were assessed by changes in BCVA measured in decimal values before and after surgery. Due to the small sample size and non-normal distribution of variables, descriptive and nonparametric analyses were applied. Results were presented as mean ± standard deviation and percentages. The Wilcoxon signed-rank test was used for paired comparisons, and Fisher’s exact test was applied for categorical variables. Statistical significance was defined as p < 0.05.

Results

In the silicone oil group, complete anatomical closure of the macular hole was achieved in 6 of 7 eyes (85.7 %). In the C₃F₈ gas tamponade group, macular hole closure was observed in 3 of 5 eyes (60.0 %). Thus, patients treated with silicone oil demonstrated a higher rate of anatomical success compared with those receiving gas tamponade (Table 1).

The comparative anatomical outcomes after surgery demonstrated a higher rate of macular hole closure in the silicone oil group compared with the C₃F₈ gas tamponade group. Complete macular hole closure was achieved in 85.7 % of eyes treated with silicone oil, while closure was observed in 60.0 % of eyes receiving C₃F₈ gas tamponade. The proportion of eyes without anatomical closure was 14.3 % in the silicone oil group and 40.0 % in the gas tamponade group. Fisher’s exact test did not reveal a statistically significant difference between the groups (p > 0.05), which may be related to the small sample size [15]. Nevertheless, the results demonstrate a clinically relevant tendency toward higher anatomical efficacy and greater stability of macular hole closure with silicone oil tamponade.

Preoperative OCT examinations in all patients confirmed the presence of a full-thickness macular hole with disruption

Table 1. Anatomical outcomes after surgical intervention according to the type of tamponade, n (%)

Outcome	Silicone oil (n = 7)	C ₃ F ₈ (n = 5)	p-value*
Closed	6 (85.7)	3 (60.0)	p > 0.5
Not closed	1 (14.3)	2 (40.0)	p > 0.5

Notes: * — statistical difference between groups. Source (here and in Tables 2, 3, Fig. 1–3): compiled by the authors.

of all layers of the neurosensory retina. In most cases, irregular defect margins, widening of the foveal region, and the presence of subretinal fluid were observed, corresponding to the clinical features of stage III–IV disease. Postoperative OCT assessments in patients with anatomically successful outcomes demonstrated complete approximation of the macular hole edges and formation of a continuous foveal configuration. During follow-up, a subset of patients showed gradual remodelling of the outer retinal layers, particularly the ellipsoid zone, which may have potential implications for subsequent functional recovery.

In the silicone oil group, morphological outcomes were more homogeneous. Complete anatomical closure of the macular hole was associated with better stability of foveal architecture and a lower incidence of residual subretinal changes. In contrast, in the C_3F_8 gas tamponade group, incomplete approximation of the macular hole edges or persistence of a foveal defect was observed in some cases, limiting the poten-

tial for full functional recovery. Representative OCT images demonstrating macular morphology before surgery and after PPV with silicone oil tamponade are presented in Fig. 1.

In the preoperative period, OCT clearly visualizes a full-thickness defect of the neurosensory retina with disruption of the foveal contour, an increased minimum hole diameter, and disorganization of both inner and outer retinal layers, reflecting severe morphological damage to the macula. Following surgical intervention with silicone oil tamponade, complete anatomical closure of the macular hole is observed, with restoration of continuity of the neurosensory retina and formation of a more regular foveal profile. In most of the presented scans, smoothing of the former defect margins, reduction or complete absence of sub-foveal cavities, and a tendency toward reorganization of the outer retinal layers are noted, indicating a stable postoperative macular configuration.

The clinical significance of these morphological changes lies in the fact that the use of silicone oil provides prolonged intraocular tamponade and stabilization of the macular region, even in cases of large and chronic macular holes. The presented OCT findings confirm the effectiveness of this approach in achieving anatomical success in clinically complex situations [16] and provide a morphological basis for subsequent functional recovery. Representative OCT images illustrating macular morphology before surgery and after PPV with C_3F_8 gas tamponade are shown in Fig. 2.

Preoperative OCT scans show typical features of large full-thickness macular holes. After retinal macular hole surgery with the use of C_3F_8 gas tamponade, OCT scans reveal the anatomical closure of macular holes, restoration of the neurosensory retina, and formation of the foveal depression. In most cases, there is a decrease in the thickness of the area of the macula where the retinal defect used to be present, the edges of the retinal defect have approximated each other, and the overall shape of the macula has stabilized, all of which indicates the effectiveness of gas tamponade in facilitating healing of the macular retinal defect.

The variable outcomes noted after the application of C_3F_8 gas indicate the importance of patient positioning after retinal surgery and the characteristics of gas tamponade as a surgical technique. Despite the effectiveness of C_3F_8 gas tamponade in retinal surgery, not all patients are good candidates for the procedure, and careful consideration of each patient's suitability for the procedure must be made prior to performing retinal surgery with the use of C_3F_8 gas.

The functional effectiveness of surgical treatment was assessed based on changes

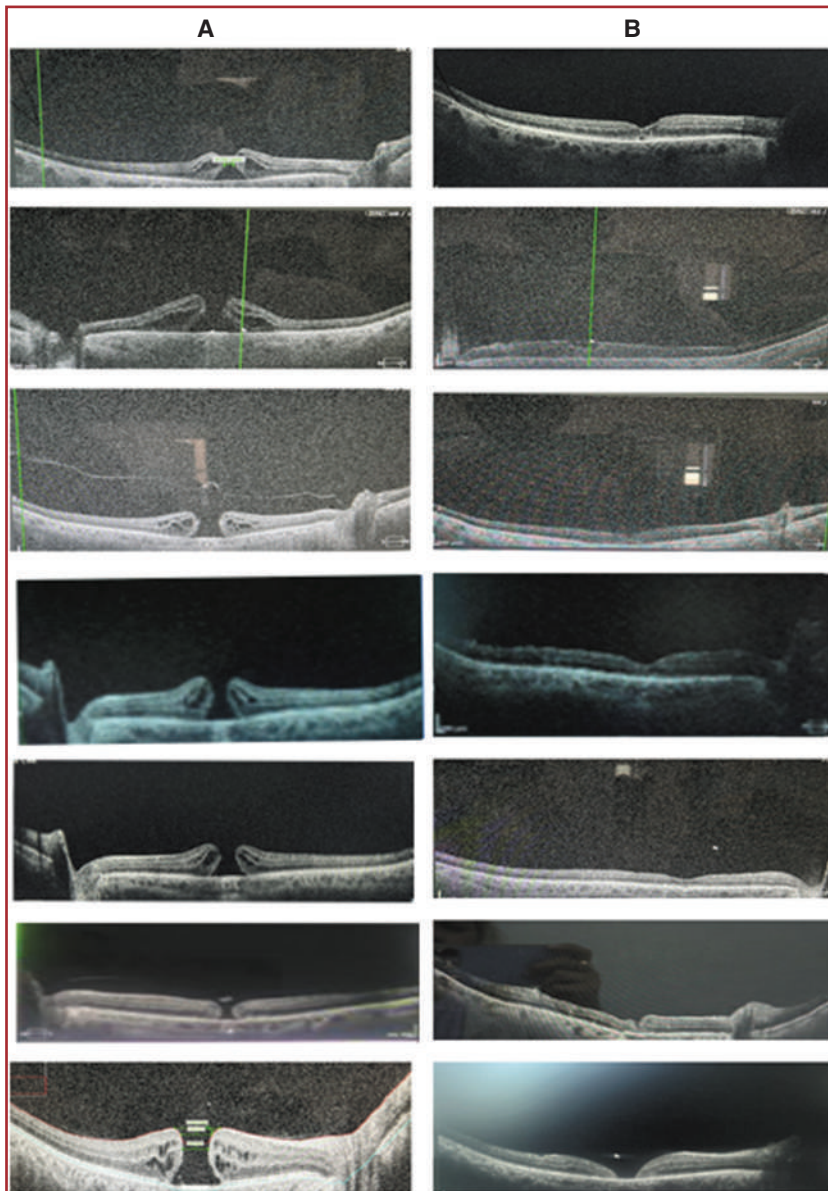


Figure 1. Representative OCT images of the macular region before (A) surgery and after (B) PPV

in BCVA measured before and after the surgical intervention. Analysis of baseline visual acuity values (Table 2) showed that, prior to surgery, both groups were characterized by comparably low BCVA levels, with no statistically significant intergroup differences, thereby providing appropriate conditions for subsequent comparison of postoperative functional outcomes.

Prior to surgery, the vast majority of patients exhibited marked impairment of visual function, with most BCVA values falling within the lowest range (0.01–0.05). All patients had a BCVA ≤ 0.2 , and no cases with a baseline visual acuity ≥ 0.3 were observed. Mean preoperative BCVA values were comparable between the groups, measuring 0.18 ± 0.07 in the silicone oil group and 0.20 ± 0.06 in the C₃F₈ gas tamponade group; no statistically significant intergroup differences were detected at baseline ($p > 0.05$). The absence of cases with preoperative BCVA ≥ 0.3 confirms the severity of functional impairment in the studied cohort and underscores the clinical complexity of managing patients with large stage III–IV macular holes.

Following surgical intervention, improvement in visual function was observed in both groups, reflecting a functional response of the macular region to successful anatomical closure of the macular hole. To provide a more detailed assessment of postoperative BCVA changes, a separate analysis of outcomes was performed in each group according to the type of intraocular tamponade (Table 3).

The analysis of the collected data revealed a statistically significant difference in the changes in BCVA within each group after the treatment ($p < 0.05$) [17]. The mean BCVA within the silicone oil group increased to 0.45 ± 0.15 after surgery compared to 0.38 ± 0.14 in the C₃F₈ gas tamponade group. Additionally, a higher percentage of patients in the silicone oil group had higher ranges of visual acuity (0.3–0.4) after surgery. Furthermore, the

outcomes of patients who had undergone C₃F₈ gas tamponade surgery were more variable both in their visual outcomes and in the changes in the macular holes that were observed via OCT imaging before and after the procedures.

Fig. 3 presents the percentage of patients who achieved various levels of visual acuity after surgery (expressed as a percentage of the total patients in that group who achieved those values for BCVA), with visual acuity expressed as a percentage of normal vision. This graph makes clear some of the differences in the visual outcomes between the groups according to the type of tamponade gas that was used during surgery.

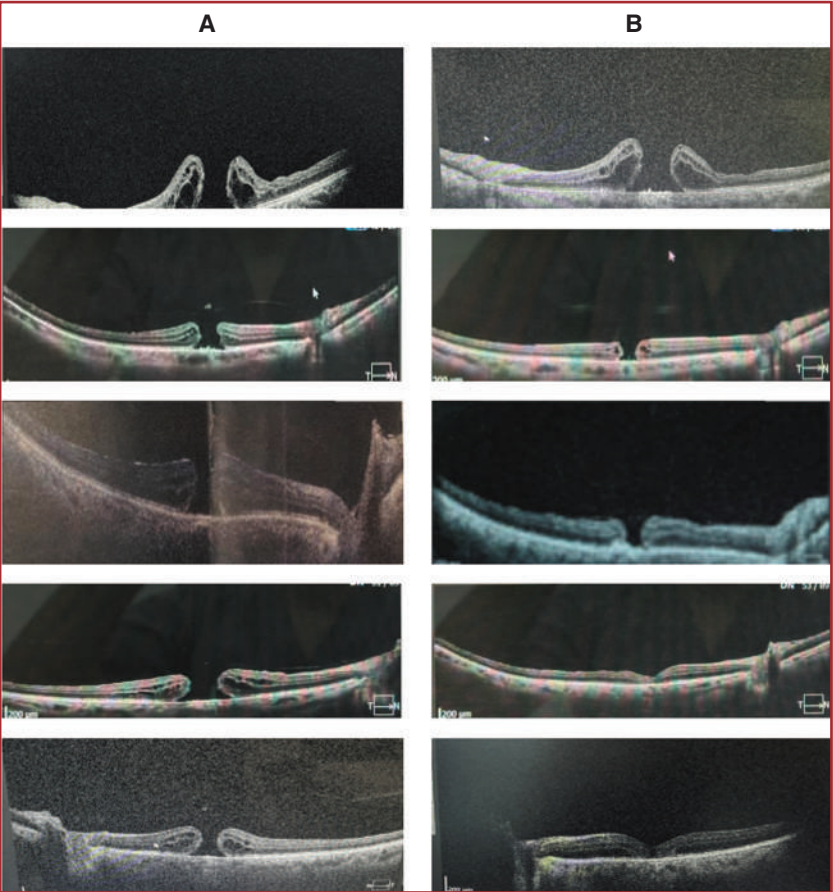


Figure 2. OCT findings before (A) and after (B) surgery with C₃F₈ gas tamponade

Table 2. BCVA before surgical intervention

Vision before the intervention	0.01–0.05 S.C.	0.1–0.2 S.C.	0.3–0.4 S.C.	0.5–0.6 S.C.
Number of cases	8	4	0	0

Note: S.C. — uncorrected visual acuity (sine correctione).

Table 3. BCVA after surgical intervention

Vision after the intervention	0.01–0.05 S.C.	0.1–0.2 S.C.	0.3–0.4 S.C.	0.5–0.6 S.C.
Silicone oil	2	2	3	0
Gas (C ₃ F ₈)	2	2	1	0
Wilcoxon signed-rank test (within-group)	p < 0.05			

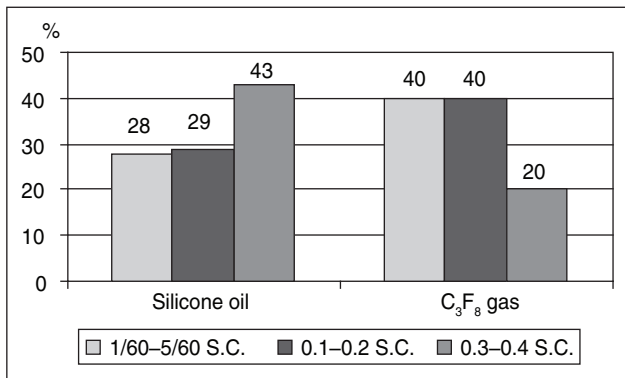


Figure 3. Comparative dynamics of maximum corrected visual acuity in the silicone oil and C₃F₈ gas groups

The obtained data demonstrate differences in functional outcomes between the analysed groups despite achieving anatomical closure of the macular hole in all cases. Patients treated with silicone oil more frequently achieved BCVA values within the 0.3–0.4 range and showed fewer cases of low visual acuity (1/60–5/60) before and after surgery. These findings correspond with OCT results demonstrating restoration of macular architecture after silicone oil tamponade [18]. In contrast, the C₃F₈ gas group showed a higher proportion of patients with low BCVA values (1/60–5/60 and 0.1–0.2), indicating greater variability in functional recovery. Thus, anatomical closure alone does not always ensure proportional visual improvement, particularly in large and advanced macular holes [19].

The results suggest that tamponade type may influence functional outcomes after macular hole surgery. Silicone oil was associated with more consistent functional recovery compared with C₃F₈ gas, although the differences did not reach statistical significance. The relationship between anatomical and functional outcomes indicates that, while macular hole closure generally contributes to visual improvement, additional factors such as preoperative retinal condition and restoration of macular structures may affect final BCVA. Silicone oil demonstrated a higher tendency toward anatomical closure and more homogeneous functional outcomes compared with C₃F₈ gas. These findings support the effectiveness of PPV for stage III–IV FTMH and highlight the importance of selecting tamponade type according to individual macular hole characteristics, providing a basis for further investigation in ophthalmic surgery.

Discussion

The results of this prospective study provide a comprehensive assessment of the influence of intraocular tamponade type on anatomical and functional outcomes after PPV for FTMH stage III–IV. The findings indicate that silicone oil tamponade is associated with higher rates of anatomical and functional success compared with C₃F₈ gas tamponade.

A key finding was the higher rate of complete anatomical closure in the silicone oil group (85.7 %) compared with the C₃F₈ group (60.0 %). Although statistical significance was not reached due to the limited sample size, the difference remains clinically relevant. Radke et al. [20] similarly demonstrated that long-lasting tamponade supports better macular

hole edge approximation and stable foveal reconstruction, particularly in large FTMH cases. These results are consistent with Li et al. [21] and Sadeghi et al. [22], who emphasized that postoperative macular stabilization and prolonged tamponade contact may determine anatomical success in large or refractory holes. However, evidence regarding the superiority of different tamponade types remains inconsistent. Cundy et al. [23] reported no significant differences between gas tamponades of different durations but highlighted the lack of high-quality comparisons between gas and silicone oil, especially for advanced FTMH. Therefore, the present findings contribute additional evidence supporting silicone oil use in complex cases.

Functional outcomes also showed a positive tendency. Patients treated with silicone oil demonstrated more predictable BCVA improvement, with a greater proportion reaching functional ranges of 0.3–0.4, whereas outcomes in the C₃F₈ group were more variable. This corresponds with Nowosielska [24], who reported that anatomical closure does not always result in proportional visual improvement. OCT analysis further demonstrated more consistent restoration of foveal morphology in the silicone oil group. Nicolosi et al. [25] confirmed that recovery of OCT structural parameters is an important predictor of visual outcomes after vitrectomy and macular hole closure, emphasizing the role of postoperative morphological stability.

Patient positioning after surgery is another important factor affecting outcomes. The effectiveness of C₃F₈ tamponade depends on compliance with postoperative positioning protocols, as reported by Szeto et al. [26] and Ghoraba et al. [27]. In contrast, silicone oil provides a stable tamponade effect independent of patient adherence, which may be particularly beneficial for elderly patients who have difficulty maintaining positioning requirements. The current results also support Li et al. [28], who identified silicone oil as a reasonable option for large, chronic, or recurrent macular holes, even when subsequent oil removal is required. The priority in such cases is achieving stable anatomical closure. Furthermore, advances such as intraoperative OCT, described by Tao [29], may improve surgical precision; however, postoperative success remains strongly influenced by tamponade stability and its interaction with macular healing processes [30].

Thus, silicone oil and C₃F₈ gas demonstrate comparable anatomical efficacy in stage III–IV macular hole surgery. Nevertheless, silicone oil appears to provide greater anatomical stability and more favorable functional outcomes, particularly in complex cases requiring prolonged macular support.

Conclusions

In this prospective study, the anatomical efficacy and functional outcomes of PPV for stage III–IV FTMH using silicone oil or C₃F₈ gas tamponade were comparatively evaluated. The results demonstrated that both tamponade methods provided high anatomical effectiveness and contributed to visual improvement, while highlighting the potential advantages of silicone oil in complex macular hole cases.

Complete anatomical closure was achieved in 85.7 % (6/7) of eyes in the silicone oil group and 60.0 % (3/5) in

the C₃F₈ group. Although the silicone oil group showed a higher closure rate, the difference was not statistically significant (Fisher's exact test, $p > 0.05$), likely due to the limited sample size. Both groups demonstrated significant postoperative BCVA improvement (Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.05$). Mean BCVA increased from 0.18 ± 0.07 to 0.45 ± 0.15 in the silicone oil group and from 0.20 ± 0.06 to 0.38 ± 0.14 in the C₃F₈ group. Patients treated with silicone oil more frequently achieved BCVA values within the 0.3–0.4 range, whereas the gas group showed greater variability. OCT-confirmed anatomical closure was generally associated with visual improvement; however, functional recovery depended not only on hole closure but also on preoperative macular condition and restoration of outer retinal structures.

The findings support silicone oil as an effective alternative tamponade for large and complex FTMH, particularly when prolonged and stable macular support is required. However, the small sample size and absence of randomization limit the generalizability of the results. Further studies with larger populations, longer follow-up, and detailed OCT evaluation of photoreceptor recovery are required to clarify the optimal selection of tamponade in clinical practice.

References

1. Stewart C, Bhangu JS, Awad M, Williams G. Spontaneous resolution of a full-thickness macular hole: a complex history. *Cureus*. 2025 April;17(4):e82999. doi: 10.7759/cureus.82999.
2. Abdul-Kadir MA, Lim LT. Update on surgical management of complex macular holes: a review. *Int J Retina & Vitreous*. 2021 Dec;7(1):75. doi: 10.1186/s40942-021-00350-4.
3. Quiroz-Reyes MA, Quiroz-Gonzalez EA, Quiroz-Gonzalez MA, Lima-Gomez V. Effect of internal limiting membrane surgical techniques on the idiopathic and refractory management of macular holes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Retina & Vitreous*. 2024 Jun;10(1):44. doi: 10.1186/s40942-024-00564-2.
4. Derveniz N, Derveniz P, Sandinha T, Murphy DC, Steel DH. Intraocular tamponade choice with vitrectomy and internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalm Retina*. 2022 June;6(6):457-468. doi: 10.1016/j.oret.2022.01.023.
5. Arda H, Maier M, Schultheiß M, Haritoglou C. Advances in management strategies for large and persistent macular hole: An update. *Surv Ophthalmol*. 2024 Jul-Aug;69(4):539-546. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.03.010.
6. Innauer F, Gabriel M, Mayer-Xanthaki C, Haas A. Closure rates and patterns after light silicone oil tamponade for persistent full-thickness macular holes. *Graefe's Arch Clin & Exp Ophthalmol*. 2023 Aug;261(12):3481-3488. doi: 10.1007/s00417-023-06215-w.
7. Al-Shehri AM, Aljohani S, Aldihan KA, Alrashedi MJ, Al-rasheed S, Schatz P. Effect of silicone oil versus gas tamponade on macular layer microstructure after pars plana vitrectomy for macula on rhegmatogenous retinal detachment. *BioMed Central Ophthalmol*. 2024 Mar;24(1):119. doi: 10.1186/s12886-024-03377-x.
8. Zhao Y, Zhao Z, Jiang R, Sackewitz L, Liang Q, et al. Dynamic structural recovery parameters enhance prediction of visual outcomes after macular hole surgery. *Transl Vision Sci Tech*. 2025 Dec;14(12):29. doi: 10.1167/tvst.14.12.29.
9. Confalonieri F, Haave H, Bragadottir R, Stene-Johansen I, Lumi X, et al. Intraoperative optical coherence tomography in the management of macular holes: state of the art and future perspectives. *Biomed*. 2022 Nov;10(11):2873. doi: 10.3390/biomedicines10112873.
10. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants. *JAMA*. 2025 Oct;333(1):71-74. doi: 10.1001/jama.2024.21972.
11. Marlow ED, Mahmoud TH. Current management strategies for atypical macular holes. *Taiwan J Ophthalmol*. 2020 Jul-Sep;11(3):221-231. doi: 10.4103/tjo.tjo_26_20.
12. Sanisoglu H, Sevim MS, Aktas B, Sevim S, Nohutcu A. Outcomes of 23-gauge pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling with brilliant blue in macular hole. *Clin Ophthalmol*. 2011 Aug;5:1177-1183. doi: 10.2147/OPTH.S22381.
13. Darwish A. Post-operative role of OCT and OCTA in the evaluation of idiopathic macular hole surgery, anatomic versus functional success. A review article. *Med Res Arch*. 2025 Nov;13(10). doi: 10.18103/mra.v13i10.7015.
14. Rossi T, Bacherini D, Caporossi T, Telani S, Iannetta D, et al. Macular hole closure patterns: an updated classification. *Graefe's Arch Clin & Exp Ophthalmol*. 2020 Sep;258(12):2629-2638. doi: 10.1007/s00417-020-04920-4.
15. Neugut AI, Fojo T. The statistical significance revolution. *J Nat Cancer Inst Cancer Spectrum*. 2024 Jun;8(3):pkae035. doi: 10.1093/jncics/pkae035.
16. Bekboeva KB, Medvedev MA. The effect of scleroplasty operations in myopia on the functional condition of the visual analyzer. *Eurasian Health J*. 2020;5-6:31-37.
17. Niedzielska-Krycia A, Krycia K, Dereń-Szumelda J, Gór-ska A, Sirek S, Wyględowska-Promieńska D. Idiopathic macular hole — literature review. *OphthaTherapy*. 2024 Jun;11(2):119-126. doi: 10.24292/01.OT.210524.
18. Davidović S, Živković M, Risimić D, Rapajić M, Teodorović S, Barišić S. Macular parameters change during silicone oil tamponade for retinal detachment surgery. *Medicine*. 2023 Feb;59(2):334. doi: 10.3390/medicina59020334.
19. Suk S, Venediktova O. Prediction of visual function in patients with diabetic macular edema in type 2 diabetes. *Med Sci Ukraine*. 2025 Mar;21(1):27-36. doi: 10.32345/2664-4738.1.2025.04.
20. Radke NV, Ruamviboonsuk P, Steel DH, Tian T, Hunyor AP, et al. Controversies, consensus, and guidelines on macular hole surgery by the Asia-Pacific Vitreo-Retina Society (APVRS) and the Asia-Pacific Academy of Professors in Ophthalmology (AAPPO). *Eye & Vision*. 2025 Jul;12(1):30. doi: 10.1186/s40662-025-00446-0.
21. Li K, Zhou Y, Yang W, Jiang Q, Xu X. Modified internal limiting membrane flap technique for large chronic macular hole: two case reports. *Medicine*. 2022 Jan;101(1):e28412. doi: 10.1097/MD.00000000000028412.
22. Sadeghi E, Colorado-Zavala MF, Almuhtaseb H, Venkatesh R, Parolini B, Chhablani J. Anatomical and functional changes after internal limiting membrane peeling. *Surv Ophthalmol*. 2025 May-Jun;70(3):357-368. doi: 10.1016/j.survophthal.2025.01.008.
23. Cundy O, Lange CA, Bunce C, Bainbridge JW, Solebo AL. Face-down positioning or posturing after macular hole surgery. *The Cochrane Database System Rev*. 2023 Nov;11(11):CD008228. doi: 10.1002/14651858.CD008228.pub3.
24. Nowosielska A. Predicting visual recovery in long-standing macular holes: surgical strategies and role of optical coherence tomography biomarkers. *Med Sci Monitor: Int Med J Exp & Cli Res*. 2025 Mar;31:e946109. doi: 10.12659/MSM.946109.

25. Nicolosi C, Vicini G, Bacherini D, Giattini D, Lombardi N, et al. Non-invasive retinal imaging modalities for the identification of prognostic factors in vitreoretinal surgery for full-thickness macular holes. *Diagnostics*. 2023 Feb;13(4):589. doi: 10.3390/diagnostics13040589.

26. Szeto SKH, Lam JTW, Yu AHY, Pang CMK, Lin TPH, et al. Macular hole closure by internal limiting membrane flap without gas tamponade versus conventional surgery: a comparative study. *Ophthalm Retina*. 2025 Nov;9(11):1034–1043. doi: 10.1016/j.oret.2025.06.005.

27. Ghoraba HH, Ellakwa AF, Ghali AA. Long term result of silicone oil versus gas tamponade in the treatment of traumatic macular holes. *Clin Ophthalmol*. 2012 Jan;6:49–53. doi: 10.2147/OPTH.S22061.

28. Li JQ, Brinken R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S. Silicone oil tamponade for persistent macular holes. *Eye*. 2021 Oct;35(8):2206–2212. doi: 10.1038/s41433-020-01228-9.

29. Tao YK. Intraoperative optical coherence tomography in ophthalmology: technologies and applications. *Taiwan J Ophthalmol*. 2025 Jul-Sep;15(3):378–388. doi: 10.4103/tjo.TJO-D-25-00076.

30. Saydakhmetova ChT, Seydakhmetova AT. Analysis of metabolism of the macular zone at stages of age-related macular degeneration. *Eurasian Health J*. 2017 Dec;5(5):132–139.

Received 03.07.2026

Revised 11.08.2026

Accepted 27.08.2026

Information about authors

Ardian Shabani, Researcher, Department of Ophthalmology, University Clinical Center of Kosovo, Prishtina, Republic of Kosovo, e-mail: ard.shab3@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-9041-240X>
Fatbardha Selmani, Researcher, Department of Ophthalmology, University Clinical Center of Kosovo, Prishtina, Republic of Kosovo, e-mail: ft.selmani@outlook.com; <https://orcid.org/0009-0006-9685-7982>

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 did not have financial support.

Authors' contribution. A. Shabani — conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, original draft, review and editing; F. Selmani — conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, original draft, review and editing.

Use of artificial intelligence. AI-assisted tools were not used in the preparation of this manuscript.

Shabani A., Selmani F.

University Clinical Center of Kosovo, Prishtina, Republic of Kosovo

Порівняльні результати застосування силіконової олії та газової тампонади C₃F₈ під час хірургічного втручання з приводу макулярної діри 3–4-ї стадії

Резюме. Актуальність. Вивчено вплив типу тампонади на швидкість закриття макулярної діри й відновлення зору після вітректомії pars plana в пацієнтів із дірами розміром понад 400 мкм. **Матеріали та методи.** Це проспективне дослідження охопило 12 осіб, які проходили лікування в період із січня 2024 року до липня 2025 року в Університетському клінічному центрі Косово в Приштині. Усім пацієнтам було виконано вітректомію pars plana з видаленням внутрішньої пограничної мембрани і тампонадою за допомогою силіконової олії (n = 7) або газу перфторпропану (n = 5). **Результати.** Частота закриття макулярних дір становила 85,7 % у групі силіконової олії та 60,0 % у групі газу. Хоча через невеликий розмір вибірки між групами не було виявлено статистично значущої різниці, у

групі використання силіконової олії зафіксовано вищу частоту закриття. Після операції в усіх пацієнтів спостерігалось значне поліпшення гостроти зору, причому в групі силіконової олії показники були вищими, ніж у групі газу. Тампонада силіконовою олією після вітректомії виявилася ефективною щодо закриття макулярної діри й відновлення зору. **Висновки.** Отримані дані підтверджують клінічну доцільність застосування силіконової олії як ефективного варіанта тампонади при хірургічному лікуванні великих макулярних дір та дір на пізній стадії і підкреслюють важливість індивідуального підбору терапії.

Ключові слова: внутрішньоочна тампонада; вітректомія pars plana; результати щодо гостроти зору; найкраща скоригована гострота зору; післяопераційна стабілізація

O. Eshonov¹, A. Yarashev², O. Kurbanov¹, T. Ashurov¹, I. Toshev¹

¹Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sina, Bukhara, Uzbekistan

²Bukhara Branch of the Republican Research Center of Emergency Medical Care, Bukhara, Uzbekistan

Clinical and laboratory rationale for lymphotropic decongestant therapy in the comprehensive treatment of patients with traumatic brain injury and stroke

Abstract. Background. This study aimed to assess the effect of lymphotropic decongestant therapy on neurological recovery and inflammatory responses in patients with severe traumatic brain injury (TBI) or haemorrhagic stroke.

Materials and methods. Seventy-five patients were involved in the study (38 with TBI and 37 with stroke), of whom 42 were assigned to the control group and 33 to the intervention group. Over a 10-day period, neurological status was assessed using the Glasgow Coma Scale (GCS); inflammatory activity was monitored via the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); and cerebral oedema was evaluated using serial multislice computed tomography. Patients in the intervention group received standard intensive care treatment supplemented with submastoid lymphotropic injections containing dexamethasone, lidocaine, and glucose. **Results.** Among patients with TBI, the intervention produced a 44.0 % increase in GCS score (9.1 to 13.1, $p = 0.001$), compared to 10.9 % in controls. The NLR decreased by 35.4 % (4.8 to 3.1, $p < 0.001$). In stroke patients, GCS improved by 44.0 % (9.1 to 13.1, $p = 0.003$), compared to 37.8 % in controls, while NLR decreased by 28.6 % (3.5 to 2.5, $p = 0.002$). Lymphocyte count increased by 66.7 % in TBI and 56.3 % in stroke patients receiving the intervention. **Conclusions.** Radiological assessment showed faster restoration of cerebral sulci, ventricular decompression, and reopening of basal cisterns by day 5. By day 10, near-complete recovery was observed, with midline shift reduced from 8–10 to 2–3 mm. These findings suggest that lymphotropic decongestant therapy may help optimise neuro-intensive care protocols and improve neurological recovery in patients with severe TBI and stroke.

Keywords: inflammatory status; neurological recovery; immune modulation; brain injury; dysregulation

Introduction

The importance of this study lies in the increasing global burden of traumatic brain injury and haemorrhagic stroke and the persistent challenges of managing cerebral oedema and systemic inflammation in neurocritical care. Despite advances in neuroimaging and intensive care, secondary brain injury remains a major cause of mortality and long-term disability, highlighting the need for therapies that accelerate oedema resolution, modulate inflammation and improve neurological outcomes.

Zhong et al. [1] reported 20.84 million new cases of traumatic brain injury worldwide in 2021, with 37.93 million people living with its consequences and 5.48 million disability-adjusted life years lost. Although age-standardised incidence has declined, the absolute number of cases continues to rise, particularly in Eastern and Central Europe. In Italy, Amidei et al. [2] reported a standardised incidence of 77.3 per 100,000, with a marked increase among individu-

als over 70 years. Damara et al. [3] further showed that the COVID-19 pandemic altered injury patterns and increased trauma-related mortality in low- and middle-income countries. These findings demonstrate the substantial and continuing burden of acute brain injury.

The association between traumatic brain injury and subsequent cerebrovascular events is also important for long-term prognosis. Al-Salihi et al. [4], in a meta-analysis of 13 cohort studies, reported a 2.3-fold increase in overall stroke risk and an almost fivefold increase in haemorrhagic stroke risk after traumatic brain injury. Moderate-to-severe injury was associated with a 3.6-fold higher stroke risk, emphasising the importance of long-term monitoring.

Secondary brain injury involves complex inflammatory and oxidative pathways. Mavroudis et al. [5] demonstrated that acute elevations of IL-6, IL-1 β and TNF- α are associated with early post-concussion symptoms, while Cao et al. [6] showed that microglial activation and leukocyte infiltra-

tion contribute to blood-brain barrier disruption after stroke. These findings highlight the importance of controlling inflammatory responses following acute brain injury.

Current approaches to cerebral oedema also have limitations. Cook et al. [7] found hypertonic saline preferable to mannitol for reducing intracranial pressure in traumatic brain injury and intracerebral haemorrhage, whereas corticosteroids showed significant benefit mainly in bacterial meningitis. Although osmotic therapy remains effective for acute intracranial pressure control, evidence of improved long-term functional outcomes remains limited.

Lymphotropic therapy represents a promising adjunctive approach in neurocritical care. Kuldashev et al. [8], in 615 patients with traumatic brain injury, reported that regional lymphotropic antibiotic therapy maintained therapeutic tissue concentrations for up to 24 hours and improved control of secondary brain injury. Eshonov [9] found that daily submastoid administration of dexamethasone, lidocaine and antibiotics accelerated recovery of consciousness and cerebral oedema resolution, while Aripov [10] emphasised the need for differentiated treatment of severe traumatic brain injury throughout the acute and recovery phases.

Despite growing evidence regarding inflammation and lymphatic mechanisms in neurological recovery, the effects of lymphotropic decongestant therapy on cerebral oedema regression and immune modulation remain insufficiently studied. Systematic data integrating neurological recovery, inflammatory biomarker dynamics and radiological treatment response are limited.

The present study aimed to investigate the clinical and laboratory effects of submastoid lymphotropic decongestant therapy in patients with traumatic brain injury and haemorrhagic stroke. The objectives were to assess changes in consciousness and inflammatory markers, evaluate the association between therapy and radiological regression of cerebral oedema, and determine the safety profile of submastoid lymphotropic administration.

Materials and methods

This prospective comparative clinical study was conducted in the neuro-intensive care unit at the Bukhara branch of the Emergency Medical Care Centre, Uzbekistan, between November 2023 and August 2025. A quasi-controlled design was used. The protocol was approved by the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Protocol No. 7, November 9, 2023). The treatment method was covered by invention patent FAP 20240232/1, "Method for the treatment of cerebral oedema and neuroinflammation in patients with traumatic brain injury and haemorrhagic stroke", and Ministry of Justice Patent No. FAP 2937, "Treatment of brain edema and neuroinflammation in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke".

Patients were assessed at admission (stage 1), day 5 (stage 2), and day 10 (stage 3). The cohort included 75 patients requiring neurocritical care: 38 (50.7 %) with traumatic brain injury and 37 (49.3 %) with haemorrhagic stroke. Age ranged from 37 to 68 years (mean 58.2 ± 2.0); 43 patients (57.3 %) were men and 32 (42.7 %) women.

Inclusion criteria were neuroimaging-confirmed traumatic brain injury or spontaneous haemorrhagic stroke; ad-

mission within 24 hours of symptom onset; GCS 6–13; age 18–70 years; haemodynamic stability; absence of contraindications; and availability for 10-day follow-up. Exclusion criteria included hypersensitivity to study-drug components; severe hepatic or renal failure; malignant or haematological disorders affecting inflammatory markers; active infection requiring targeted therapy; immunodeficiency or immunosuppressive treatment; pregnancy or lactation; participation in another trial; emergency decompression within 6 hours; or lack of informed consent.

Patients were allocated non-randomly according to admission time and availability of the clinical protocol. The control group ($n = 42$) received standard neurocritical care, while the intervention group ($n = 33$) received the same treatment supplemented with lymphotropic decongestant therapy. Both groups were further stratified into traumatic brain injury and haemorrhagic stroke subgroups.

Standard therapy included 20% mannitol or hypertonic saline for intracranial pressure control, clinically indicated antibacterial therapy, membrane-stabilising and metabolic agents, antiplatelet or rheological agents, neuroprotective therapy, and symptomatic and supportive care, including seizure prophylaxis, glucose and haemodynamic control, positioning, and nursing care.

The intervention group additionally received a 5.0-ml submastoid solution containing 1.0 ml of 2% lidocaine hydrochloride (20 mg), 1.0 ml dexamethasone sodium phosphate (4 mg), and 3.0 ml of 10% glucose. The solution was prepared aseptically and administered bilaterally once daily for five consecutive days using a 23-gauge needle. Injections were performed in the retromastoid triangle, 1.5–2.0 cm posterior to the mastoid process and at a depth of 2.0–2.5 cm, directed towards regional lymphatic structures. The combination was intended to provide local anaesthetic and membrane-stabilising effects (lidocaine), anti-inflammatory and anti-oedematous effects (dexamethasone), and osmotic/metabolic support (glucose). The submastoid route was selected because of its proximity to cervical lymphatic structures draining the cranial cavity.

Consciousness was assessed using the Glasgow Coma Scale [11] (eye opening 1–4, verbal response 1–5, motor response 1–6; total 3–15). Neurological assessment additionally included pupils and light reactions, motor function, pathological and brainstem reflexes, and seizure or abnormal.

MSCT was performed at stages 1–3 using a SOMATOM Perspective scanner (Siemens Healthineers, Germany). Routine scans used 5-mm slices and 1–2-mm slices for detailed assessment. Radiological parameters included haemorrhage volume and localisation, midline shift, ventricular configuration, basal cistern patency, sulcal effacement, perilesional oedema, and mass effect or herniation risk. Serial imaging assessed oedema regression through restoration of sulci, ventricles, and basal cisterns.

At each stage, 5 ml of venous blood was collected between 07:00 and 09:00 into EDTA tubes and processed within two hours. Complete blood counts with differential leukocyte counts were performed using a Mindray BC-5300 analyser (Mindray Bio-Medical Electronics, China), with manual verification where indicated. Analysed parameters included

total leukocyte count, neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, and basophils.

The neutrophil-to-lymphocyte ratio index (NLRI) was calculated using formula (1):

$$NLRI = \frac{\% \text{ segmented neutrophils}}{\% \text{ lymphocytes}}, \quad (1)$$

where NLRI is the neutrophil-to-lymphocyte ratio index; the percentage of segmented neutrophils is the proportion of segmented neutrophils in the blood, and the percentage of lymphocytes is the proportion of lymphocytes in the blood.

The primary outcomes were changes in consciousness, assessed by GCS scores between stage 1 and stage 3; NLRI dynamics as an indicator of systemic inflammatory modulation; and radiological regression of cerebral oedema based on MSCT findings.

Secondary outcomes included neurological recovery at stage 2, changes in leukocyte populations, particularly neutrophils and lymphocytes, between-group differences in treatment response, and safety based on adverse events associated with lymphotropic therapy.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 26.0. Continuous normally distributed variables are presented as mean ± SD, and categorical variables as frequencies and percentages. Normality was assessed using the Shapiro-Wilk test [12], with $p > 0.05$ indicating normality. Between-group comparisons used the independent samples t-test [13], within-group longitudinal comparisons used the paired t-test [14], and categorical variables were analysed using Fisher’s exact test [15].

Percentage changes (Δ%) were calculated relative to baseline according to formula (2):

$$\Delta\% = \frac{\text{Value at Stage X} - \text{Value at Stage 1}}{\text{Value at Stage 1}} \times 100, \quad (2)$$

where Δ% — percentage change relative to the baseline level; the value at stage X is the indicator measured at the relevant stage, and the value at stage 1 is the baseline value of the indicator.

All study procedures complied with the ethical standards for research involving human participants set out in the WMA Declaration of Helsinki [16], as well as local legislative requirements. Prior to inclusion in the study, patients or their legal representatives were provided with full information in

their native language regarding the study’s aims, procedures, potential benefits, and possible risks. Written informed consent was obtained from all participants or their representatives before any study-specific interventions were carried out.

Patient confidentiality was ensured by assigning unique numerical identifiers, and all personal medical information was stored in password-protected databases accessible only to authorised study personnel. Data anonymisation protocols guaranteed that individual patients could not be identified in any published or presented materials.

Results

Baseline characteristics of the study cohort and initial neurological status. The analytical sample included 75 patients with acute neurological conditions, with a mean baseline Glasgow Coma Scale score of 9.3 ± 2.1 , indicating moderate to severe neurological impairment requiring intensive neurocritical care. Baseline MSCT documented the severity, localisation, and distribution of intracranial haemorrhagic lesions in both diagnostic groups; comparative findings are presented in Table 1.

As shown in Table 1, haemorrhagic strokes predominantly presented as hemispheric (frontal and lobar) haematomas (29 cases, 78.3 %), while brainstem, intraventricular, and subarachnoid haemorrhages were less frequent (10.8, 5.4, and 5.4 %, respectively). In patients with traumatic brain injury, subdural haematomas were most prevalent (63.1 %), followed by parenchymal contusions and haematomas (26.3 %) and brainstem haemorrhages (10.5 %). The frequency of cerebral contusions without an indication for surgery varied. These findings reflect the typical lesion distribution in spontaneous haemorrhagic stroke and traumatic brain injury, providing a basis for assessing lesion severity and localisation in subsequent comparative analyses.

Dynamics of neurological and inflammatory parameters in traumatic brain injury. To assess these dynamics in a control group of patients with traumatic brain injury, an analysis was conducted of Glasgow Coma Scale scores and the percentages of segmented neutrophils and lymphocytes. The NLRI was also calculated according to formula (1) over a 10-day observation period. Comparing these parameters at three stages — on admission (stage 1), on day 5 (stage 2) and on day 10 (stage 3) — makes it possible to evaluate spontaneous neurological recovery alongside changes in systemic inflammatory status. The data are presented in Fig. 1.

Table 1. Distribution of intracranial haemorrhagic lesions in patients with stroke and TBI

Diagnosis	Type of lesion	Number of cases	% of group
Haemorrhagic stroke (n = 37)	Hemispheric (frontal) haematomas	29	78.3
	Brainstem haemorrhages	4	10.8
	Intraventricular haemorrhages	2	5.4
	Subarachnoid haemorrhages	2	5.4
Traumatic brain injury (n = 38)	Subdural haematomas	24	63.1
	Contusions/parenchymal haematomas	10	26.3
	Brainstem haemorrhages	4	10.5
	Cerebral contusions without surgical indication	Variable	—

Source (here and in Fig. 1–6, Table 2): compiled by the authors.

As shown in Fig. 1, the control group showed gradual neurological recovery, with GCS increasing from 10.1 ± 1.8 at admission to 11.1 ± 1.6 on day 5 (+9.9 %) and 11.2 ± 1.5 on day 10 (+10.9 %).

Inflammatory imbalance persisted: neutrophils increased from 60 to 65 % (+8.3 %), lymphocytes from 16 to 18 % (+12.5 %) after an initial decline, while NLRI peaked at 4.1 on day 5 and decreased to 3.6 by day 10 (−2.7 %). Thus, neurological recovery occurred alongside persistent inflammatory dysregulation, supporting the potential value of targeted anti-inflammatory interventions.

Neurological recovery with lymphotropic therapy in traumatic brain injury. To assess the effect of lymphotropic therapy on neurological recovery and inflammatory status in patients with traumatic brain injury, GCS scores, neutrophil and lymphocyte percentages, and NLRI were assessed at admission (stage 1), day 5 (stage 2), and day 10 (stage 3). These data enabled evaluation of neurological recovery and immune response dynamics over the 10-day observation period (Fig. 2).

As shown in Fig. 2, the intervention group demonstrated marked neurological and inflammatory improvement. GCS increased from 9.1 ± 2.0 at admission to 11.3 ± 1.7 on day 5 (+24.2 %) and 13.1 ± 1.4 on day 10 (+44.0 %). Lympho-

cytes increased from 12 to 20 % (+66.7 %, $p < 0.001$), while NLRI decreased from 4.8 to 3.1 ($\Delta\% = -35.4\%$, $p < 0.001$); neutrophils increased moderately from 58 to 62 % (+6.9 %). These changes, including the greater GCS improvement than in controls (+44.0 vs +10.9 %), indicate accelerated neurological recovery and improved immune balance, potentially related to enhanced oedema resolution and lymphatic drainage.

Neurological recovery and immune status in haemorrhagic stroke. To assess neurological recovery and inflammatory status in the haemorrhagic stroke control group, GCS scores, neutrophil and lymphocyte percentages, and NLRI were assessed at admission (stage 1), day 5 (stage 2), and day 10 (stage 3). These data enabled evaluation of neurological improvement and immune response dynamics over the 10-day period (Fig. 3).

As shown in Fig. 3, the haemorrhagic stroke control group showed neurological improvement, with GCS increasing from 8.2 ± 1.9 at admission to 10.1 ± 1.7 on day 5 (+23.2 %) and 11.3 ± 1.6 on day 10 (+37.8 %).

Neutrophils increased from 50 to 58 % (+16 %), while lymphocytes increased from 14 to 22 % (+57.1 %). NLRI decreased to 2.3 on day 5 ($\Delta\% = -36.1\%$) but rose to 3.3 by day 10 ($\Delta\% = -8.3\%$), indicating persistent inflammatory dysregulation despite neurological recovery and supporting the need for additional immunomodulatory therapy.

Neurological recovery and immune modulation in haemorrhagic stroke. To assess the effect of lymphotropic therapy on neurological recovery and inflammatory status in patients with haemorrhagic stroke, GCS scores, neutrophil and lymphocyte percentages, and NLRI were assessed at admission (stage 1), day 5 (stage 2), and day 10 (stage 3). These data enabled evaluation of functional recovery and immune response dynamics (Fig. 4).

As shown in Fig. 4, the haemorrhagic stroke intervention group demonstrated marked neurological improvement, with GCS increasing from 9.1 ± 2.1 at admission to 10.2 ± 1.8 on day 5 (+12.1 %) and 13.1 ± 1.5 on day 10 (+44.0 %), exceeding the control group (+37.8 %). Neutrophils increased from 56 to 62 % (+10.7 %), lymphocytes from 16 to 25 % (+56.3 %, $p < 0.001$), while NLRI decreased from 3.5 to 2.5 ($\Delta\% = -28.6\%$, $p = 0.002$) without the rebound seen in controls. These findings indicate improved immune balance and support the potential of lymphotropic therapy to enhance neurological recovery and control systemic inflammation.

Effectiveness of lymphotropic therapy according to neurological out-

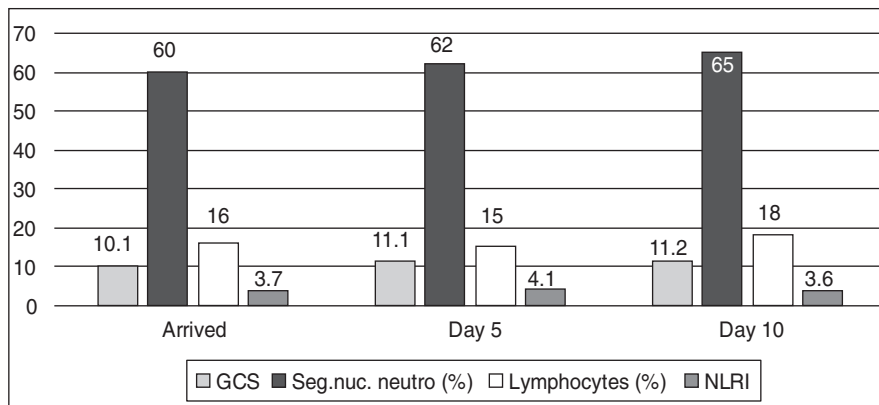


Figure 1. Longitudinal assessment of the GCS and inflammatory indicators in the control group of patients with TBI

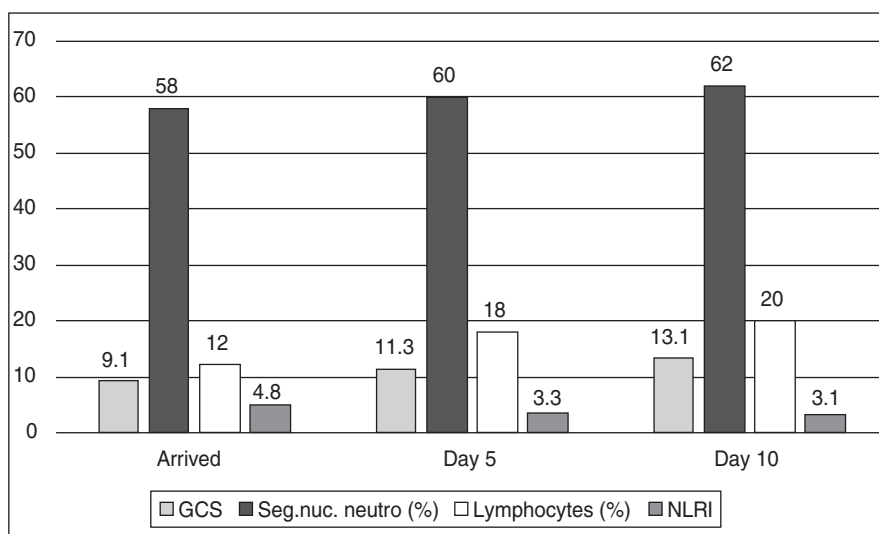


Figure 2. Neurological recovery and immune modulation in patients with TBI receiving lymphotropic therapy

comes. To assess treatment effectiveness, neurological and inflammatory indicators on day 10 were compared across all study groups, with results presented in Table 2.

Analysis of Table 2 demonstrated a significant advantage of lymphotropic therapy. On day 10, GCS was 13.1 in both intervention groups versus 11.2 in the traumatic brain injury control group ($p = 0.001$) and 11.3 in the haemorrhagic stroke control group ($p = 0.003$), with a 44.0 % improvement versus +10.9 and +37.8 %, respectively.

NLRI reduction was also greater in the intervention groups: 35.4 versus 2.7 % in traumatic brain injury and 28.6 versus 8.3 % in haemorrhagic stroke. Thus, lymphotropic therapy was associated with greater neurological recovery and inflammatory modulation, with comparable outcomes across both intervention groups.

Comparative dynamics of cerebral oedema resolution and recovery. Serial MSCT examinations were used to assess cerebral oedema resolution and correlate structural changes with neurological recovery. Comparative results for the intervention and control groups are presented in Fig. 5, 6.

As shown in Fig. 5, the intervention group demonstrated rapid structural recovery. At admission, a large left hemispheric haematoma caused complete sulcal effacement, ventricular compression, loss of basal cistern visibility, and an 8–10 mm midline shift. By day 5, sulcal restoration and partial cisternal reopening were evident; by day 10, brain architecture was almost restored, with normalised ventricles and cisternal patency and a reduced midline shift of 2–3 mm. These changes corresponded to GCS improvement from 9.1 to 13.1 and NLRI reduction from 3.5 to 2.5, indicating accelerated oedema resolution and neurological recovery (Fig. 6).

Fig. 6 shows slower structural recovery in the control group. At admission, extensive right frontotemporal contusions, subdural collections, sulcal effacement, and ventricular compression were observed. By day 10, oedema had only partially resolved, with incomplete

sulcal and ventricular restoration; GCS increased from 10.1 to 11.2 and NLRI from 3.7 to 3.6. Compared with standard therapy, lymphotropic treatment was associated with faster oedema regression, greater neurological recovery, and improved inflammatory balance in acute traumatic brain injury and haemorrhagic stroke.

Safety and tolerability of submastoid lymphotropic therapy. Throughout the five-day protocol, no adverse reactions were recorded in any of the 33 intervention patients (18 with traumatic brain injury and 15 with haemorrhagic stroke). No local or systemic complications, infections, hyperglycaemic crises, gastrointestinal bleeding, or other glucocorticoid-related effects were observed, indicating good tolerability and supporting the feasibility of submastoid lymphotropic therapy as an adjunctive neurocritical care treatment.

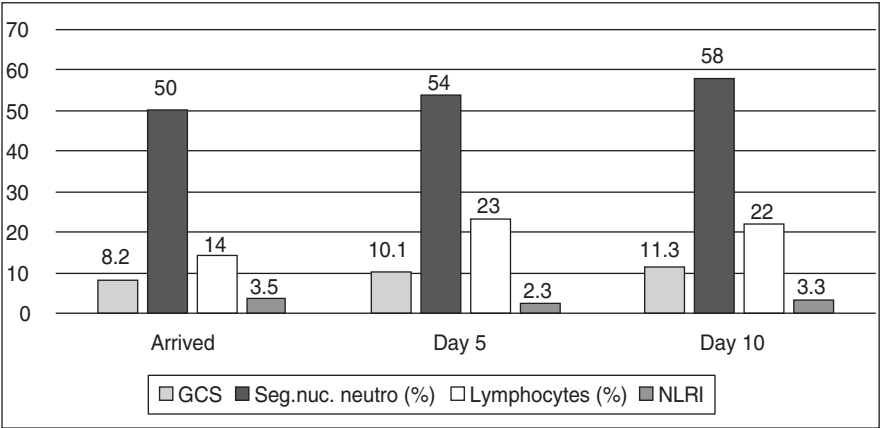


Figure 3. Dynamics of consciousness level and immune response in patients with haemorrhagic stroke receiving standard treatment

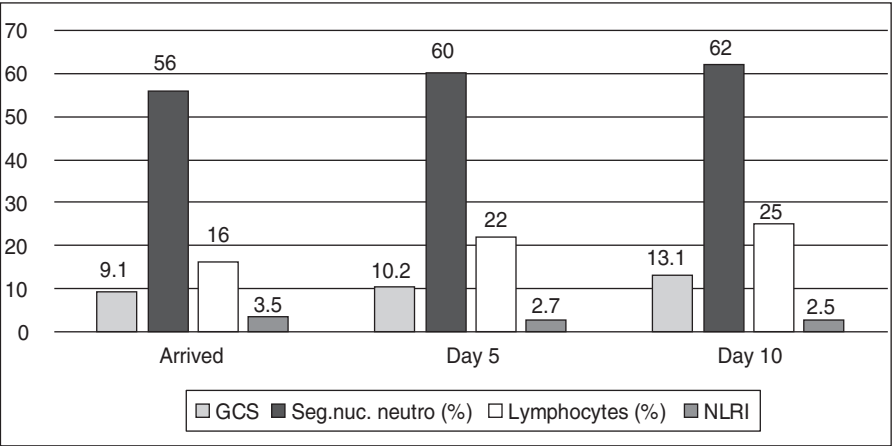


Figure 4. Accelerated neurological recovery and immune modulation in patients with haemorrhagic stroke in the intervention group

Table 2. Comparative outcomes and analysis of between-group differences on day 10

Group	n	GCS (final value, points)	Δ% GCS	NLRI (final value)	Δ% NLRI	p-value (compared to control)*
TBI control	20	11.2 ± 1.5	+10.9	3.6	–2.7	–
TBI intervention	18	13.1 ± 1.4	+44.0	3.1	–35.4	0.001
HS control	22	11.3 ± 1.6	+37.8	3.3	–8.3	–
HS intervention	15	13.1 ± 1.5	+44.0	2.5	–28.6	0.003

Notes: * — p -value calculated using the independent samples t -test when comparing intervention and control groups at stage 3; statistically significant results ($p < 0.05$) are shown in bold.

Discussion

This study demonstrated that submastoid lymphotropic decongestant therapy was associated with improved neurological recovery, inflammatory balance, and cerebral oedema resolution over 10 days. GCS improvement reached 44.0 % in both intervention groups versus +10.9 and +37.8 % in controls, while NLRI decreased by 35.4 % in traumatic brain injury and 28.6 % in haemorrhagic stroke, with lymphocyte increases of 66.7 and 56.3 %, respectively. MSCT confirmed substantial restoration of brain architecture by day 10.

These findings are consistent with evidence that acute brain injury disrupts lymphatic drainage. Bolte et al. [17] showed that traumatic brain injury impairs drainage to deep cervical lymph nodes within 2 hours, with dysfunction persisting for up to one month. Unlike the spontaneous recovery observed over up to two months in their model, substantial recovery occurred within 10 days in the present study, suggesting a potential therapeutic effect of lymphotropic intervention.

Meningeal lymphatics are also important for haemorrhagic product clearance. Chen et al. [18] demonstrated that erythrocyte drainage peaks 4 hours after subarachnoid haemorrhage, whereas lymphatic ablation promotes clot accumulation and pro-inflammatory microglial activation

($p < 0.0001$). Consistently, the haemorrhagic stroke intervention group showed lymphocyte expansion to 25 % and sustained NLRI reduction of 28.6 % ($p = 0.002$). Liu et al. [22] and related studies [19–21] further showed that impaired cervical lymphatic drainage delays subdural haematoma resorption and suppresses LYVE-1, FOXC2 and VEGF-C. In the present study, lymphotropic therapy was associated with sulcal and cisternal restoration by day 5 and near-complete structural recovery by day 10, including reduction of midline shift from 8–10 to 2–3 mm.

Neuroprotective signalling may partly explain these effects [23]. Fang et al. [24] demonstrated that PACAP reduces intracranial pressure and brain water content after subarachnoid haemorrhage through PAC1/AC/cAMP/PKA signalling, SUR1 phosphorylation, and preservation of AQP4 polarity ($p < 0.001$). The rapid oedema resolution observed in the present study may therefore involve related mechanisms of AQP4 regulation and blood-brain barrier protection. Given the multifactorial nature of cerebral oedema, including AQP4, TNF- α , VEGF, matrix metalloproteinases, SUR1-TRPM4 and NKCC1 pathways [25], the observed effects may reflect complementary actions of dexamethasone, lidocaine, and regional lymphatic delivery [26–28].

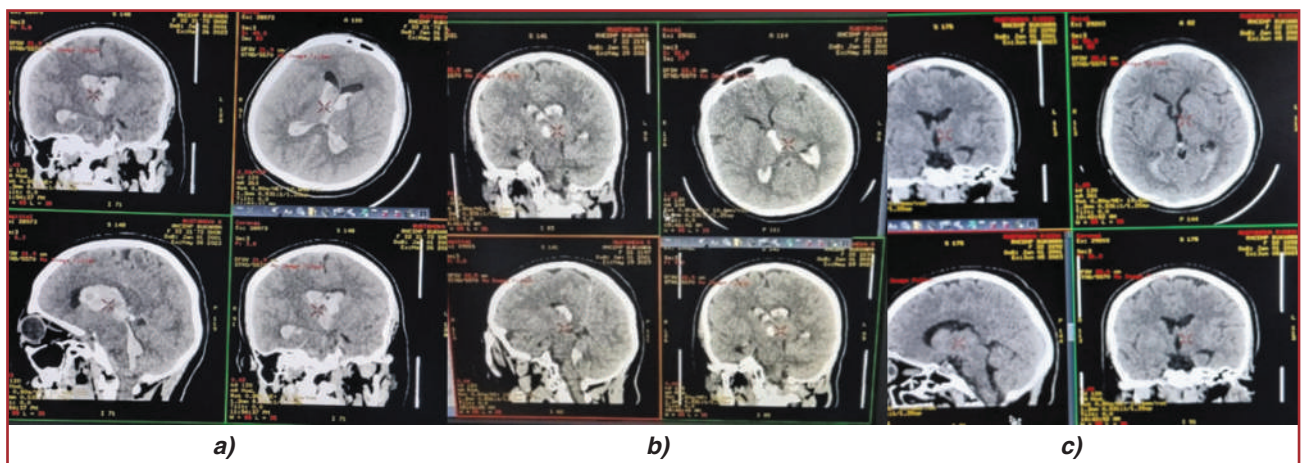


Figure 5. Serial MSCT scans of a patient with haemorrhagic stroke in the intervention group: a) on admission; b) on day 5; c) on day 10

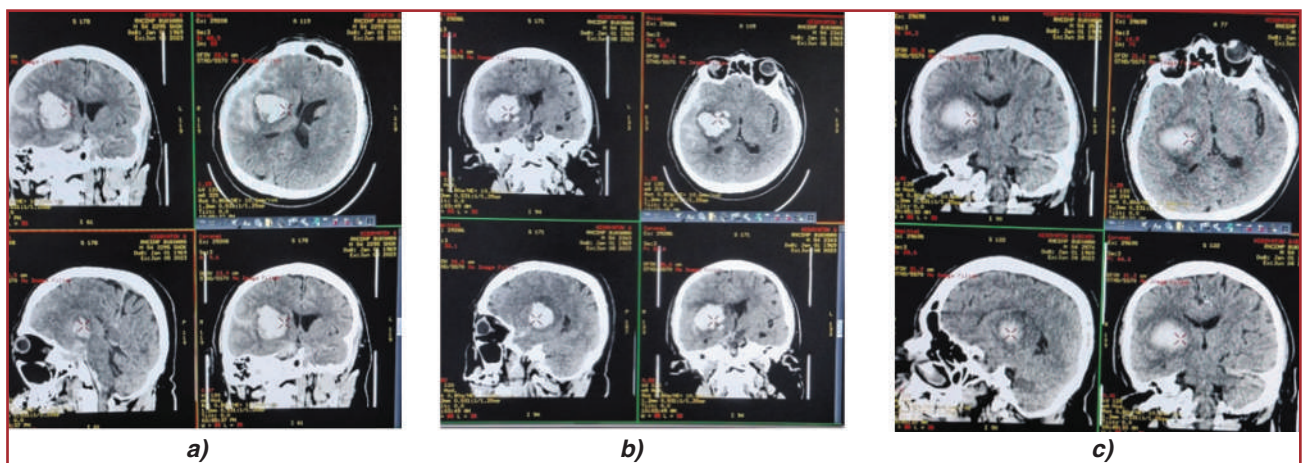


Figure 6. Serial MSCT scans of a patient with traumatic brain injury in the control group: a) on admission; b) on day 5; c) on day 10

Inflammatory indices are important prognostic markers after traumatic brain injury. Wu et al. [29] associated elevated SIRI (OR = 9.56, $p < 0.001$) and NLR (OR = 3.26) with tracheostomy, while $GCS \leq 8$ predicted pneumonia (AOR = 4.374). In the present study, NLR decreased from 4.8 to 3.1 (−35.4 %, $p < 0.001$) in the traumatic brain injury intervention group, alongside GCS improvement from 9.1 ± 2.0 to 13.1 ± 1.4 . Alimohammadi et al. [32] found that $\Delta\text{NLR} > 1$ predicted unfavourable outcome (OR = 1.71, $p = 0.034$), whereas controls in the present study showed minimal NLR change ($3.7 \rightarrow 3.6$, −2.7 %). These findings are also consistent with Mishra et al. [33], who identified elevated admission NLR as a predictor of unfavourable six-month GOS (mean difference −5.18; 95% CI −10.04 to −0.32; $p = 0.04$; AUC = 0.706), although longer follow-up is needed to confirm long-term effects.

Similar associations were observed in haemorrhagic stroke. Shrestha et al. [34] reported higher NLR in patients with unfavourable intracerebral haemorrhage outcomes (9.09 ± 4.92 vs 4.88 ± 3.06), while Hu et al. [35] found that $\text{NLR} > 6$ predicted unfavourable outcomes at 1 and 6 months (OR = 2.202 and 1.978, respectively). In the present study, NLRI decreased from 3.5 to 2.5 (−28.6 %, $p = 0.002$) without the rebound observed in controls ($2.3 \rightarrow 3.3$). Prandin et al. [37] found that $\text{NLR} < 4.30$ after thrombectomy was associated with favourable mRS outcomes (RR = 0.76, $p = 0.001$; AUC = 0.784), while Zhu et al. [38] identified prognostically relevant NLR and SIRI thresholds of 2.689 and 1.778, respectively. The final NLR values in the intervention groups (3.1 and 2.5) were below the former threshold, with the haemorrhagic stroke group also approaching the latter NLR threshold.

The observed lymphocyte dynamics further support modulation of the inflammatory response [39]. Alsbrook et al. [40] described early neutrophil infiltration after ischaemic stroke and later IL-17 and $\gamma\Delta$ T-cell activation in intracerebral haemorrhage. In the present study, lymphocytes increased from 12 to 20 % in traumatic brain injury (+66.7 %, $p < 0.001$) and from 16 to 25 % in haemorrhagic stroke (+56.3 %, $p < 0.001$), suggesting improved immune regulation during the critical early phase. Population-level findings by Le Bail et al. [41] further linked higher NLR with stroke prevalence (OR = 1.31) and mortality (HR = 1.56; 95% CI 1.2–2.02). However, the present 10-day design does not allow conclusions regarding long-term survival.

Experimental evidence also supports lymphatic modulation. Liu et al. [42] demonstrated that IL-33 restores AQP4 function, lymphatic drainage, and neurological function after traumatic brain injury, while Liao et al. [43] showed that ketoprofen, 9-cis-retinoic acid, and VEGF-C promote meningeal lymphatic restoration and oedema absorption. The rapid structural recovery observed in the present study, including sulcal restoration by day 5 and reduction of midline shift from 8–10 to 2–3 mm, is consistent with enhanced lymphatic drainage.

Thus, the findings indicate that submastoid lymphotropic therapy is associated with faster neurological recovery, cerebral oedema resolution, and inflammatory normalisation in traumatic brain injury and haemorrhagic stroke. The con-

cordance of clinical, radiological, and inflammatory changes supports lymphatic and immune modulation as potential components of adjunctive neurocritical care. However, larger controlled studies with longer follow-up are required to confirm its effects on long-term functional outcomes and survival.

Conclusions

Submastoid lymphotropic therapy was associated with accelerated neurological recovery, improved inflammatory balance, and faster cerebral oedema resolution in traumatic brain injury and haemorrhagic stroke. In traumatic brain injury, GCS increased by 44.0 % (9.1 ± 2.0 to 13.1 ± 1.4 , $p = 0.001$) versus +10.9 % in controls, while NLRI decreased by 35.4 % (4.8 to 3.1 , $p < 0.001$) versus −2.7 %. In haemorrhagic stroke, GCS similarly increased by 44.0 % (9.1 ± 2.1 to 13.1 ± 1.5 , $p = 0.003$) versus +37.8 %, while NLRI decreased by 28.6 % (3.5 to 2.5 , $p = 0.002$) versus −8.3 %. Lymphocytes increased by 66.7 % in traumatic brain injury and 56.3 % in haemorrhagic stroke (both $p < 0.001$). MSCT showed earlier oedema resolution, with sulcal and cisternal restoration by day 5 and near-complete architectural recovery by day 10, including midline shift reduction from 8–10 to 2–3 mm. No local or systemic adverse reactions were recorded.

These findings support submastoid lymphotropic therapy as a potentially well-tolerated adjunctive intervention in acute neurocritical care. Serial NLR and differential leukocyte monitoring may help assess inflammatory status and treatment response.

Limitations included non-randomised allocation, 10-day follow-up, and absence of molecular biomarkers. Future studies should include larger multicentre randomised trials, three- and six-month functional follow-up using the Glasgow Outcome Scale and modified Rankin Scale, dose optimisation, molecular biomarker analysis, and evaluation of combination therapy with other neuroprotective interventions.

References

1. Zhong H, Feng Y, Shen J, et al. Global Burden of Traumatic Brain Injury in 204 Countries and Territories From 1990 to 2021. *Am J Prev Med*. 2025 Apr;68(4):754–763. doi: 10.1016/j.amepre.2025.01.001.
2. Amidei CB, Salmaso L, Fedeli U, Saia M. Traumatic brain injury incidence and mortality: a large population-based study. *J Neurol*. 2024 Jul;271(7):4430–4440. doi: 10.1007/s00415-024-12386-1.
3. Damara FA, Muchamad GR, Anton A, Ramdhani AN, Channell IC, Faried A. Epidemiological Pattern of Traumatic Brain Injury in the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2022 May;161:e698–e709. doi: 10.1016/j.wneu.2022.02.081.
4. Al-Salihi MM, Al-Jebur MS, Elazim AA, et al. Association Between Stroke and Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *NeuroSci*. 2025 Mar;6(1):21. doi: 10.3390/neurosci6010021.
5. Mavroudis I, Ciobica A, Balmus IM, Burlui V, Romila L, Iordache A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Inflammatory Biomarkers in Mild Traumatic Brain Injury. *Biomedicines*. 2024 Jan;12(2):293. doi: 10.3390/biomedicines12020293.

6. Cao Y, Yue X, Jia M, Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke. *Heliyon*. 2023 Jul;9(7):e17986. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986.
7. Cook AM, Jones GM, Hawryluk GWJ, et al. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care*. 2020 Jun;32(3):647-666. doi: 10.1007/s12028-020-00959-7.
8. Kuldashev K, Kuldasheva Ya, Khakimova Z, Mamazhanov K, Uralov Sh. Diagnosis and surgical treatment of intracranial hypertension of traumatic genesis and intracranial infectious and inflammatory complications in combined traumatic brain injury. *J Dent Craniofac Res*. 2022;2(3):36-39.
9. Eshonov OSh. New possibilities of lymphotropic therapy for crania-brain injury. *Probl Biol Med*. 2022;6.1(141):472-475.
10. Aripov DM. Epidemiology of traumatic brain injury. *Mod Educ Dev*. 2025;30(1):539-544.
11. Jain S, Margetis K, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jun.
12. González-Estrada E, Villaseñor JA, Acosta-Pech RG. Shapiro-Wilk test for multivariate skew-normality. *Comput Stat*. 2022;37(3):1985-2001. doi: 10.1007/s00180-021-01188-y.
13. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(2):486-489. doi: 10.5812/ijem.3505.
14. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. Cham: Springer; 2015. doi: 10.1007/978-3-319-18539-2.
15. Jung SH. Stratified Fisher's exact test and its sample size calculation. *Biom J*. 2014 Jan;56(1):129-140. doi: 10.1002/bimj.201300048.
16. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>.
17. Bolte AC, Dutta AB, Hurt ME, et al. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis. *Nat Commun*. 2020 Sep;11(1):4524. doi: 10.1038/s41467-020-18113-4.
18. Chen J, Wang L, Xu H, et al. Meningeal lymphatics clear erythrocytes that arise from subarachnoid hemorrhage. *Nat Commun*. 2020 Jun;11(1):3159. doi: 10.1038/s41467-020-16851-z.
19. Kalyev K, Umetaliev Yu. Epidemiological characteristics of severe traumatic brain injury. *Eurasian Health J*. 2024;16(5):89-96. doi: 10.54890/1694-8882-2024-5-89.
20. Lavano A, Guzzi G, De Rose M, Romano M, Della Torre A, et al. Minimally invasive motor cortex stimulation for Parkinson's disease. *J Neurosurg Sci*. 2017 Feb;61(1):77-87. doi: 10.23736/S0390-5616.16.03246-X.
21. Mancini F, Guzzi G, Castrioto CF, Cavallo MA, Conti A, Conti C, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease in practice: results of the survey by the Italian Neurosurgery Society. *J Neurosurg Sci*. 2022 Dec;66(6):526-534. doi: 10.23736/S0390-5616.22.05751-4.
22. Liu X, Gao C, Yuan J, et al. Subdural haematomas drain into the extracranial lymphatic system through the meningeal lymphatic vessels. *Acta Neuropathol Commun*. 2020 Feb;8(1):16. doi: 10.1186/s40478-020-0888-y.
23. Karimov Zh, Shamshiev A, Mamytov M. Peritumoural oedema volume as a predictor of neurological and functional outcomes in patients with gliomas. *Eurasian Health J*. 2026;18(1):126-144. doi: 10.54890/1694-8882-2026-1-126.
24. Fang Y, Shi H, Ren R, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide attenuates brain edema by protecting blood-brain barrier and glymphatic system after subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurotherapeutics*. 2020 Sep;17(4):1954-1972. doi: 10.1007/s13311-020-00925-3.
25. Zusman BE, Kochanek PM, Jha RM. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: A Historical Framework for Current Therapy. *Curr Treat Options Neurol*. 2020 Mar;22(3):9. doi: 10.1007/s11940-020-0614-x.
26. Akhmetzhanova Z, Kamkhen V, Jaxybayeva A, Akshulakov S, Imanova A. Changes in NR2b antibody levels in the blood of patients depending on their condition: Acute or chronic cerebral ischaemia. *Acta Med Lituan*. 2026;33(1):99-115. doi: 10.15388/Amed.2026.33.1.8.
27. Olgati P, Messina A, Oliva V, Luca M, Luca A, et al. Impact of selected second and third generation antipsychotics on cognitive dysfunction in schizophrenia-spectrum disorders: Systematic review and network meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2026;41:144-165. doi: 10.1097/YIC.0000000000000607.
28. Saduakassova KZ, Svyatova GS. Population features of alleles and genotypes frequency distribution of polymorphic genetic markers of antipsychotic medications pharmacokinetics in the Kazakh population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2022;189(3-4):100-107. doi: 10.1002/ajmg.b.32893.
29. Wu H, Wang H, Yang X, et al. Multistage investigation of predictive factors for tracheostomy in brain injury: a bibliometric, descriptive, and retrospective analysis. *Front Neurol*. 2025;16:1648046. doi: 10.3389/fneur.2025.1648046.
30. Efremov A. Potential of anti-inflammatory therapy in schizophrenia: Current approaches and prospects: Literature review. *Int J Appl Pharm*. 2026 Mar-Apr;18(2):21-29. doi: 10.22159/ijap.2026v18i2.57215.
31. Efremov A. Some aspects of the use of hypnotherapy and dehypnosis for the remission of psychosomatic diseases. *J Adv Pharm Educ Res*. 2020 Oct-Dec;10(4):158-161.
32. Alimohammadi E, Foroushani AZ, Moradi F, et al. Dynamics of neutrophil-to-lymphocyte ratio can be associated with clinical outcomes of children with moderate to severe traumatic brain injury: A retrospective observational study. *Injury*. 2022 Mar;53(3):999-1004. doi: 10.1016/j.injury.2021.09.052.
33. Mishra RK, Galwankar S, Gerber J, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of outcome following traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis. *J Neurosci Rural Pract*. 2022 Oct-Dec;13(4):618-635. doi: 10.25259/JNRP-2022-4-21.
34. Shrestha G, Gurung A, Sedhain G, et al. Prediction of the outcome of intracerebral hemorrhage by blood neutrophil to lymphocyte ratio: a prospective observational study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Nov;86(11):6472-6476. doi: 10.1097/MS9.0000000000002554.
35. Hu Z, Zhu W, Fan C, Jiang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and systemic inflammation response index as biomarkers for the clinical outcomes of intracerebral hemorrhagic stroke patients: a prospective cohort study. *Front Neurol*. 2025 Jul;16:1616128. doi: 10.3389/fneur.2025.1616128.
36. Kostianeva SS, Konareva-Kostianeva MI, Atanassov MA. Relationship between visual field changes and optical coherence tomography measurements in advanced open-angle glaucoma. *Folia Med*. 2016 Sep;58(3):174-181. doi: 10.1515/folmed-2016-0027.
37. Prandin G, Valente M, Zhang L, et al. The impact of inflammatory markers on clinical outcomes in acute ischemic stroke patients following mechanical thrombectomy: A multicentre study. *J Neurol Sci*. 2025 Aug;475:123587. doi: 10.1016/j.jns.2025.123587.
38. Zhu F, Wang Z, Song J, Ji Y. Correlation analysis of inflammatory markers with the short-term prognosis of acute ischaemic

stroke. *Sci Rep.* 2024 Aug;14:17772. doi: 10.1038/s41598-024-66279-4.

39. Spaska A, Grytsuliak B, Dolynko N. Pathological and vascular changes in the rat testicle after experimental trauma. *Clin Exp Reprod Med.* 2025 Jun;52(2):178–187. doi: 10.5653/cerm.2024.07080.

40. Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023 Aug;23(8):407–431. doi: 10.1007/s11910-023-01282-2.

41. Le Bail A, Jardine CG, Cottenceau V, Petit L, Biais M, Carrie C. Ability of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict secondary neurological impairment in patients with mild to moderate head injury:

A retrospective study. *Am J Emerg Med.* 2021 Nov;50:46–50. doi: 10.1016/j.ajem.2021.06.030.

42. Liu M, Huang J, Liu T, et al. Exogenous interleukin 33 enhances the brain's lymphatic drainage and toxic protein clearance in acute traumatic brain injury mice. *Acta Neuropathol Commun.* 2023 May;11(1):61. doi: 10.1186/s40478-023-01555-4.

43. Liao J, Zhang M, Shi Z, et al. Improving the function of meningeal lymphatic vessels to promote brain edema absorption after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2023 Feb;40(3–4):383–394. doi: 10.1089/neu.2022.0150.

Received 09.07.2026

Revised 03.09.2026

Accepted 08.09.2026

Information about authors

Olim Eshonov, Full Doctor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sina, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: eshonovolim2@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-9023-1632>

Akmal Yarashev, PhD, Department of Neuroreanimation, Bukhara Branch of the Republican Research Center of Emergency Medical Care, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: akmalarashev@outlook.com; <https://orcid.org/0009-0007-6996-3234>

Obid Kurbanov, Full Doctor, Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sina, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: obid-kurbanov@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-0003-2518>

Temur Ashurov, PhD, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sina, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: temurashurov@outlook.com; <https://orcid.org/0009-0009-6911-5395>

Izzat Toshev, Master, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sina, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: izzattoshev@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-8867-6140>

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 was conducted without external funding.

Ethical norms. The study protocol received official approval from the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Protocol No. 7, 9 November 2023). All study procedures complied with the ethical standards for research involving human participants set out in the WMA Declaration of Helsinki, as well as local legislative requirements.

Authors' contribution. O. Eshonov — conceptualization, study design, methodology, and supervision; A. Yarashev — data collection, investigation, and clinical assessment; O. Kurbanov — data analysis, statistical analysis, and interpretation of results; T. Ashurov — literature review, methodology validation, and preparation of tables and figures; I. Toshev — manuscript drafting, critical revision, editing, and final approval of the manuscript. All authors contributed to the study, approved the final version, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Eshonov O.¹, Yarashev A.², Kurbanov O.¹, Ashurov T.¹, Toshev I.¹

¹Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sina, Bukhara, Uzbekistan

²Bukhara Branch of the Republican Research Center of Emergency Medical Care, Bukhara, Uzbekistan

Клінічне і лабораторне обґрунтування лімфотропної деконгестантної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів із черепно-мозковою травмою та інсультом

Резюме. Мета: оцінити вплив лімфотропної деконгестантної терапії на неврологічне відновлення й запальні реакції в пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ) або геморагічним інсультом. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 75 пацієнтів (38 із ЧМТ та 37 з інсультом), з яких 42 були віднесені до контрольної групи, а 33 — до групи втручання. Протягом 10-денного періоду неврологічний статус вивчали за шкалою коми Глазго (ШКГ), запальну активність контролювали за співвідношенням нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), а набряк головного мозку оцінювали за допомогою серійної багатопланової комп'ютерної томографії. Пацієнти групи втручання отримували стандартну інтенсивну терапію, доповнену лімфотропними ін'єкціями в субмастоїдний відрізок, що містили дексаметазон, лідокаїн і глюкозу. **Результати.** Серед хворих із ЧМТ втручання привело до збільшення оцінки за ШКГ на 44,0 % (з 9,1 до 13,1, $p = 0,001$) порівняно з 10,9 %

у контрольній групі. NLR знизився на 35,4 % (з 4,8 до 3,1, $p < 0,001$). У пацієнтів з інсультом оцінка за ШКГ поліпшилася на 44,0 % (з 9,1 до 13,1, $p = 0,003$) порівняно з 37,8 % у контрольній групі, тоді як NLR знизився на 28,6 % (з 3,5 до 2,5, $p = 0,002$). Кількість лімфоцитів збільшилася на 66,7 % в осіб із ЧМТ та на 56,3 % у пацієнтів з інсультом, які отримували втручання. **Висновки.** Радіологічне обстеження показало швидше відновлення мозкових борозен, декомпресію шлуночків та повторне відкриття базальних цистерн до 5-го дня. На 10-ту добу спостерігалось майже повне відновлення, зменшення середньої лінії зменшилося з 8–10 до 2–3 мм. Ці дані свідчать про те, що лімфотропна деконгестантна терапія може допомогти оптимізувати протоколи нейроінтенсивної терапії та поліпшити неврологічне відновлення пацієнтів із тяжкою ЧМТ та інсультом. **Ключові слова:** запальний статус; неврологічне відновлення; імунomodуляція; травма головного мозку; порушення регуляції

E. Nikolaev¹, M. Vylcheva²¹Clinic of General Surgery, Military Medical Academy, Varna, Bulgaria²Military Medical Academy, Varna, Bulgaria

Innovations in haemorrhage control techniques for penetrating abdominal trauma in military and civilian settings

Abstract. Background. The relevance of the study is conditioned by high mortality from intra-abdominal haemorrhage and the dependence of treatment results on the availability and effectiveness of local haemostasis techniques under different organisational conditions of medical care. This study purposed to theoretically substantiate the application of innovative techniques of local control of intra-abdominal haemorrhage. **Materials and methods.** The study was of a theoretical and analytical nature and was based on the analytical review and structural-logical synthesis of scientific sources, reflecting the clinical and organisational experience of military and civilian medicine, with reference to educational and scientific materials used in Bulgaria, in particular, in Varna. **Results.** The analysis showed that innovative local haemostasis techniques differed significantly in their mechanisms of action, anatomical targets and permissible application times, affecting their effectiveness and safety at different levels of care. Temporary vascular occlusion required strict time limits because of the risk of ischemic organ damage, while prolonged mechanical compression and local thrombus formation carried increased risks of infection and recurrent bleeding. Hybrid technologies expanded bleeding-control capabilities but required highly trained personnel and clear coordination of successive care stages. **Conclusions.** The findings theoretically support a differentiated approach to selecting local haemostasis techniques according to available resources, organisational conditions and level of medical care. The practical significance lies in integrating innovative solutions into clinical algorithms for military and civilian medicine. The results may assist surgeons, disaster medicine specialists and emergency-care protocol developers in standardising approaches to controlling massive intra-abdominal haemorrhage.

Keywords: clinical outcomes; surgical technologies; vascular occlusion; level of equipment; haemostatic agents; standardisation of approaches

Introduction

Control of intra-abdominal haemorrhage in penetrating abdominal injuries depends on interacting clinical, organisational and resource factors that determine whether effective haemostasis can be achieved at each stage of care. Increasingly complex injury patterns, polytrauma and unequal resources have produced multiple local haemostatic approaches with different mechanisms, anatomical targets and training requirements. However, the absence of a unified staged-care framework leaves their rational, reproducible and safe selection unresolved. Research on massive blood loss in combat settings has mainly examined primary bleeding control and temporary haemostasis during casualty evacuation. Jarrassier et al. [1] described initial haemorrhage control as part of a system integrating clinical decisions with organisational and resource constraints. Kyle et al. [2]

linked local control in penetrating abdominal trauma to the injury mechanism, haemodynamic status and timing of surgery, while showing that organisational capacity determines whether the selected strategy can be implemented. Thus, local haemostasis functions as part of staged treatment rather than as an isolated manoeuvre. Studies covering prehospital, transport and hospital care further developed this systems perspective. Remondelli et al. [3] emphasised temporary haemostatic techniques as a bridge to definitive care in resource-limited settings. Adams et al. [4] showed that interventions for non-compressible abdominal haemorrhage must correspond to staff competence and the feasibility of timely transfer between care phases. Dilday and Holcomb [5] similarly incorporated local bleeding control into an integrated surgical and resuscitation algorithm. In acute care surgery, Moparthi et al. [6] stressed rapid recognition of life-threaten-

ing haemorrhage, coordinated surgical decisions and adaptation of protocols to available resources.

The possible extension of local haemorrhage control to prehospital care was examined by Lammers et al. [7], who assessed the transfer of military experience to civilian health-care and identified early stabilisation and temporary haemostasis as potential determinants of prehospital mortality. Lenormand [8] connected the historical rise of fragmentation and combined abdominal injuries with the growing importance of temporary haemostasis and staged organisational decisions. König [9] likewise treated local bleeding control as an element of system preparedness and rapid decision-making during large-scale incidents.

At the operative stage, Kostov et al. [10] presented abdomino-pelvic packing within damage control surgery as part of multimodal haemorrhage management requiring strictly timed re-exploration. Evrev et al. [11] highlighted delayed diagnosis and treatment complexity in anticoagulated patients with retroperitoneal or abdominal bleeding. Chernopolsky [12] examined intra-abdominal abscesses as consequences of inadequate contamination control and limited postoperative monitoring. Together, these studies indicate that the safety of temporary haemostatic methods depends on their integration with definitive surgery, interstage coordination and postoperative surveillance.

Taken together, the cited studies reflected the clinical patterns of penetrating abdominal trauma, the organisational conditions of care delivery in combat and hospital settings, the development of staged approaches and the expansion of pre-hospital interventions, as well as the safety implications of using temporary haemostatic solutions. At the same time, the analysed literature did not establish a unified approach to comparing innovative techniques of local bleeding control in terms of mechanism of action, anatomical area of application, critical time limits and personnel training requirements within a common staged treatment model. Systematic linkage of safety risk profiles to interstage coordination and logistics also remained limited, which complicates the integration of individual technological solutions into standardised algorithms of military and civilian medical care.

This study purposed to systematise innovative techniques for the local control of intra-abdominal haemorrhage in penetrating injuries. To achieve the stated aim, the following objectives were addressed: analysis of the evolution of approaches to intra-abdominal haemorrhage control and the development of staged treatment models; comparative characterisation of innovative techniques of local haemostasis according to mechanisms of action, clinical outcomes and safety risk profiles; and synthesis of organisational and logistical factors involved in integrating these techniques into military and civilian medical care systems.

Materials and methods

The present study was theoretical and analytical and is based on the systematisation and synthesis of scientific ideas about the local control of intra-abdominal haemorrhage in penetrating injuries of the abdomen. By design, it was an analytical review using a structural and logical approach, which implies a comparative analysis of clinical ideas and organisational models of care. The research was prepared

at the Military Medical Academy and the Naval Hospital in Varna, Bulgaria, which served as an institutional platform for the theoretical interpretation of military and civilian experience in the medical care of severe injuries. The observation period is 1990–2025, which corresponds to the chronological scope of scientific and regulatory sources included in the methodology. It was determined by the need to follow the dynamics of surgical, organisational and technological solutions against the backdrop of changes in the structure of injuries and models of medical care.

Data collection involved a targeted analysis of scientific sources on penetrating abdominal trauma and the control of non-compressible haemorrhage, considering the clinical, organisational and tactical aspects of medical care. The conceptual framework was based on damage control surgery [13] and damage control resuscitation [14], which define the principles of staged bleeding control and physiological stabilisation. The evidence base was expanded using data on damage control technologies in civilian traumatology [15] and temporary stabilisation in polytrauma [16]. Hospital standards for managing penetrating abdominal trauma were derived from [17], while the historical development of trauma surgery and specialised emergency care was examined using [18]. Treatment algorithms and organisational principles were clarified according to the “Advanced trauma life support” manual [19] and the North Atlantic Treaty Organization “Emergency war surgery” handbook [20]. Sources were included if they directly addressed local control of intra-abdominal haemorrhage and described a clinical, organisational or methodological solution. This selection combined military and civilian experience and reflected different organisational models of care.

Theoretical analysis was used to clarify concepts of local haemorrhage control, staged treatment and the physiological basis of temporary haemostasis. It also traced changes in bleeding-control approaches associated with evolving injury patterns and organisational models without using empirical clinical data. Generalisation enabled individual findings to be integrated into a conceptual model linking the clinical, organisational and safety aspects of haemostatic techniques. Content analysis focused on their mechanisms of action, anatomical targets, maximum safe duration, application at different stages of care and characteristic risks.

Comparative analysis was used to evaluate intra-abdominal packing, haemostatic agents, balloon occlusion, temporary vascular occlusion, and minimally invasive and hybrid surgical-endovascular interventions according to their mechanisms, anatomical targets and organisational requirements. Their applicability in military and civilian practice was compared with consideration of resource availability, technological infrastructure, time before definitive intervention and postoperative monitoring capacity. The structural-logical method organised the findings within a staged-care model and identified relationships among clinical outcomes, organisational factors and potential risks. A systems approach treated local intra-abdominal haemorrhage control as a component of multilevel severe-trauma management, ensuring consistency and avoiding a fragmented description of individual techniques.

The practical applicability of each method was assessed according to its haemostatic effect, safe temporary use be-

fore definitive treatment, sensitivity to resource limitations, personnel training requirements and potential influence on postoperative complications. The categories “high”, “moderate” and “limited” indicated applicability under specific conditions based on available resources, time before definitive intervention and the need for specialised training. This framework enabled comparison of local haemostatic methods within staged treatment without relying on quantitative clinical indicators.

The clinical, organisational, and safety features of local bleeding control techniques were compared within the framework of an integrated medical care model for interpretation of the results. Data synthesis was performed without extrapolation to specific clinical groups in accordance with the theoretical and analytical purpose of the study. This made it possible to formulate theoretically valid conclusions about the possibilities of inclusion of various local haemostasis techniques into the military and civilian medical care systems.

Results

The development of methods for intra-abdominal haemorrhage control in penetrating trauma. Control of intra-abdominal haemorrhage in penetrating injuries developed within the framework of the general evolution of surgical tactics for the management of severe abdominal trauma, taking into account changes in the patterns of injuries and medical care conditions. The initial concepts were based on the single-stage radical tactic, which provided for complete abdominal exploration, final haemostasis, and anatomical repair of damaged structures. In this regard, Marietta and Burns [17] emphasised that penetrating abdominal trauma

is characterised by high morbidity and mortality rates and the risk of missed injuries, which leads to late complications. This actualised the need to maximise the volume of surgical control during a single operation in the early period. At the same time, the control of bleeding was considered as a separate, final stage of treatment rather than an element of a multistage process.

In this connection, the main classical variants of the surgical control of intra-abdominal haemorrhage in penetrating injuries are presented, highlighting their key principles, clinical indications, and characteristic limitations (Table 1). The tabular form of data presentation makes it possible to systematise the stages of the development of the surgical tactic and to trace the logic of its transformation depending on the clinical and organisational conditions. The separate presentation of civilian and military limitations makes it possible to trace the influence of the operational environment on the choice of a surgical tactic. This structure forms the analytical basis for a deeper understanding of the reasons for the transition from single-stage radical interventions to a staged control of bleeding.

Analysis of the data presented in Table 1 showed a regular change in priorities in the surgical control of intra-abdominal haemorrhage in penetrating trauma. The synthesis of clinical experience indicated that classical radical operations showed an acceptable effectiveness only in patients with a stable physiological status, which significantly limited their use in the conditions of massive blood loss and combined injuries. The transition to temporary and staged methods of control of bleeding was caused by the need to reduce the mortality rate associated with prolonged operative interventions in conditions of shock, coagulopathy, and metabolic disorders.

Table 1. Evolution of classical approaches to the surgical control of intra-abdominal haemorrhage in penetrating trauma under civilian and military conditions

Stage of approach development	Key principles of surgical bleeding control	Main clinical indications	Limitations in civilian settings	Limitations in military settings
Classical radical surgery	Immediate laparotomy, complete abdominal exploration, definitive haemostasis and anatomical reconstruction	Isolated penetrating injuries in haemodynamically stable patients	High risk of complications in polytrauma; prolonged operative time	Practically unfeasible due to limited time, personnel and equipment
Extended emergency laparotomy	Active surgical haemostasis through ligation, suturing or resection of damaged structures	Active intra-abdominal haemorrhage with signs of haemodynamic instability	Limited efficacy in severe coagulation disorders	Increased mortality with delayed evacuation and prolonged surgery
Temporary surgical haemostasis	Abdominal packing, temporary suturing without definitive reconstruction	Massive blood loss, haemorrhagic shock	Requires repeat operations and intensive care resources	Limited capacity for multistage treatment in field conditions
Transition to staged approaches	Focus on rapid bleeding control and stabilisation of vital functions	Combined and multiple injuries with critical homeostatic disturbances	Outcomes dependent on the organisation of interstage care	Highly dependent on logistics and availability of evacuation routes

Notes: laparotomy — surgical access to abdominal organs; haemodynamic instability — a condition characterised by critical disturbances in blood pressure and organ perfusion; staged approaches — a surgical strategy in which treatment is divided into sequential phases with deferred definitive reconstruction. Source (here and in Tables 2–6): compiled by the authors based on Jaunoo and Harji [13]; Malgras et al. [14]; Roberts et al. [15]; Volpin et al. [16]; Marietta and Burns [17]; Richardson et al. [18]; American College of Surgeons [19]; North Atlantic Treaty Organization [20].

These restrictions were most pronounced in the military field, where time and logistics determined the volume and nature of the surgical care.

The further transformation of approaches to the treatment of penetrating abdominal trauma with massive bleeding was associated with the integration of surgical and resuscitative tactics into a single staged care model. Fadden [21] emphasised that the development of modern trauma-oriented tactics was based on the parallel use of surgical and resuscitative care aimed at the fastest elimination of life-threatening conditions and restoration of physiological equilibrium. Damage control surgery and damage control resuscitation appeared as the principles, which, at that time, were justifiably considered necessary to correct the local causes of bleeding (the place of the injury) and systemic disorders. Determining the goals, mechanisms of action and scope of tasks of these principles became important for further improvement of the treatment of critical patients. In this connection, the comparative description of these principles made it possible to concretise their functional significance in the algorithm of intra-abdominal haemorrhage control (Table 2).

The analysis of the data, presented in Table 2, showed the conceptual unity of damage control surgery and damage control resuscitation in the framework of staged treatment for severe abdominal injuries. Based on the analysis of the information, it can be concluded that damage control surgery was aimed at quickly eliminating life-threatening conditions by temporarily surgically controlling bleeding and contamination. At the same time, damage control resuscitation was aimed at stabilising systemic physiological disorders — coagulopathy, hypotension, metabolic acidosis. Differentiation of the functional purpose of these concepts contributed to a decrease in the time of primary surgical interventions and an increase in the efficiency of accompanying resuscitative measures. The concomitant use of these concepts made it possible to create a coherent methodological basis for protocols of care for patients with penetrating abdominal trauma.

Despite the successes achieved in the development of staged concepts, a number of unsolved questions still remain in the scientific ideas of intra-abdominal haemorrhage control, including the issue of choosing the optimal surgical tactics in severe penetrating wounds. A theoretical analysis of the evolution of staged concepts has shown that the proposed conceptual schemes did not always take into account changes in the mechanisms of injury, variability in evacuation times and limited material and technical resources at different levels of care. All this reduced the universality of the application of single-stage radical intervention algorithms and classical schemes of definitive bleeding control in various clinical situations, especially in a military setting. In such conditions, the further development of bleeding control concepts objectively required new technical and technological solutions in the interests of local bleeding control in the framework of staged treatment.

Modern innovative methods for local control of intra-abdominal haemorrhage. Trauma surgery has seen a fast development in technological methods for local intra-abdominal haemorrhage control since the late 20th century and especially in the first quarter of the 21st century. According to Wang et al. [22], advances in materials science and bioengineering led to new local tissue management methods, including haemostatic agents and controlled compression devices, which broadened surgical haemostasis. This was helped by an increase in injury complexity, combined injury frequency, and medical care organization at various levels. In clinical practice, intra-abdominal packing systems for mechanical compression of the bleeding focus, haemostatic agents for local thrombosis, balloon devices for temporary vessel or cavity occlusion, and mini-invasive and hybrid surgical-endovascular techniques were introduced. Different modes of action, anatomical application zones, and material and staff resource needs make standardisation challenging. In this case, a systematic description of unique local haemostasis strategies was needed to compare them in a tiered treatment paradigm.

Table 2. Comparative characteristics of the principles of damage control surgery and damage control resuscitation in penetrating abdominal trauma

Comparison criterion	Damage control surgery	Damage control resuscitation
Strategic goal	Temporary surgical control of bleeding and contamination with minimisation of operative time	Stabilisation of physiological parameters and correction of traumatic coagulopathy
Primary focus	Local source of bleeding and injured organs	Systemic disturbances of haemostasis, perfusion and metabolism
Key interventions	Abdominal packing, temporary haemostasis, limited resection without definitive reconstruction	Early use of blood components, restriction of crystalloid infusion, permissive hypotension
Temporal orientation	Short-term primary intervention with deferral of definitive treatment	Continuous process from the pre-hospital phase to stabilisation
Resource requirements	Minimally required surgical instruments; possibility of repeat interventions	Access to blood components; coagulation monitoring
Clinical indications	Haemodynamic instability; massive intra-abdominal haemorrhage	Haemorrhagic shock; coagulopathy; hypothermia; acidosis

Notes: *damage control surgery — a staged surgical strategy aimed at rapid temporary control of bleeding and contamination; damage control resuscitation — a resuscitative strategy focused on early correction of coagulopathy and perfusion deficits; permissive hypotension — maintenance of reduced arterial pressure until definitive haemostasis is achieved to minimise blood loss.*

In this case, a classification strategy that reflects the functional objective of innovative local bleeding control approaches and their healthcare system implementation seems justified. This methodology lets you synthesise technical solutions regardless of a clinical series and systematise approaches by identifying features. For this, local intra-abdominal haemorrhage control strategies are characterised by mechanism, anatomical application zone, and medical care. Several functional groupings can be created to classify these novel approaches by mechanism of action, primary anatomical use, and necessary medical care. For parenchymal organs and diffuse venous bleeding at forward and hospital stages, intra-abdominal packing methods compress the bleeding source under regulated pressure. In hospitals and specialised centers, next-generation haemostatic agents stimulate local thrombus formation mechanically and biochemically in the liver, spleen, and retroperitoneal space. Adaptable for forward and hospital stages, balloon technologies temporarily occlude retroperitoneal cavities or big veins. However, temporary vascular occlusion procedures, which reduce regional blood flow in major abdominal vessels, are only used in hospitals. Finally, advanced facilities use minimally invasive (localised interventions with minimal surgical trauma for parenchymal and vascular structures) and hybrid treatments (surgical and endovascular interventions for complex organ and vascular injuries), which require advanced infrastructure and interdisciplinary support.

Comparing innovative local bleeding control strategies should take into account their application settings, the period before surgery, and medical staff training. These criteria vary every organization and medical care level, making technology standardisation difficult. Systematic comparison of these qualities allows approaches' functional capacities to be represented without clinical context. Here, a comparative analysis of innovative local haemostasis approaches is offered,

taking into account application conditions, time constraints, and staff training (Table 3).

Based on the summary characteristics presented in Table 3, the significant influence of clinical and organisational factors on the effectiveness of innovative local haemostasis methods was identified. This differentiation allowed attributing the methods to those which are used for temporary stabilisation of the patient in the conditions of limited resources or to carry out technically complex interventions in controlled conditions. The military practice prioritises methods for rapid achievement of the haemostatic effect with minimal instrumental and personnel resources, whereas in civilian practice — the methods which are applied in the conditions of specialised care and performed by trained multidisciplinary teams.

The systematisation of innovative techniques and tools of local control of intra-abdominal haemorrhage made it possible to clearly understand their functional purpose in the structure of staged medical care. The systematised approaches formed the basis for a rational combination of surgical, endovascular and resuscitation methods in accordance with the conditions of their application. The logic of the presentation emphasised the need for a further systematic analysis of clinical effectiveness and safety of innovative technologies in the framework of a unified treatment system.

Clinical outcomes and safety aspects of innovative bleeding control. The analysis of clinical effectiveness of innovative bleeding control techniques in penetrating abdominal injury was carried out on the basis of a comparative evaluation of performance indicators characterising the results of treatment in different organisational conditions. These indicators included the rate of survivors, complications, and volume of transfusion therapy, which reflected not only the immediate result of surgical intervention but also the effect of logistical factors in the staged care system. The military

Table 3. Comparative effectiveness of innovative methods for local haemostasis based on conditions of use, time to definitive treatment, and personnel training requirements

Local haemostasis method	Effectiveness in military settings	Effectiveness in civilian settings	Optimal time to definitive intervention	Personnel training requirements
Intra-abdominal tamponade systems	High for rapid temporary stabilisation under limited resources	Moderate as part of damage control surgery	Short interval	Basic surgical training
Next-generation haemostatic agents	Moderate, limited by logistics and conditions of use	High for parenchymal organ injuries	Medium interval	Specialised training
Balloon technologies for local haemorrhage control	High as a temporary bridge to surgical treatment	High within comprehensive algorithms	Short-medium interval	Specialised training
Temporary vascular occlusion methods	Moderate, dependent on technical capability	High under controlled conditions	Time-limited interval	Advanced training required
Minimally invasive approaches	Limited due to equipment constraints	High when technical resources are available	Medium interval	Advanced training required
Hybrid methods	Limited in field conditions	Very high in specialised centres	Variable	High interdisciplinary skill level

Notes: effectiveness is presented as a generalised clinical suitability of the method under specific conditions; optimal time to definitive intervention reflects the permissible duration for temporary local haemostasis without increased risk of complications; personnel training level is determined by the requirement to possess specialised surgical or endovascular skills; damage control surgery — a staged surgical strategy for temporary bleeding control.

and civil practice differ in the availability of resources, time before definitive surgical bleeding control, and possibilities of postoperative monitoring, which predetermines the variation in the clinical effectiveness of innovative methods. Favalaro and Pasalic [23] pointed out that contemporary laboratory diagnostics of haemostasis is of particular importance for early detection of disorders of coagulation and management of bleeding and thrombotic risk, which, in the conditions of limited laboratory control, significantly increases the uncertainty of clinical decisions. The synthesis of these differences allowed identifying the characteristic features of effectiveness and safety of local bleeding control in different organisational environments.

The variability of clinical risks of using innovative local bleeding control methods in military and civil practice is caused by a complex of temporal, resource and organisational factors. In the military environment, the short time of the available time window, the need for rapid evacuation and the limited availability of specialised equipment increases the risk of complications in the case of prolonged use of temporary bleeding control methods. In contrast, in the civil environment, the availability of modern monitoring capabilities and the possibility of repeated interventions reduce the acute risk but increase the requirements for the management of infectious complications and delayed bleeding.

Taking into account the differences in the organisational and logistical structures, a comparative analysis of the clinical efficacy of innovative methods of local bleeding control in the conditions of military and civilian hospitals was carried out. This type of analysis made it possible to carry out a comparative assessment of the indicators of lethality, complications, volume of blood loss and transfusion therapy, stability of the hemodynamic parameters and the postoperative period. In this connection, a comparative analysis of the clinical efficacy of treatment is presented, taking into account the organisational characteristics of medical care at different stages (Table 4).

The analysis of the data presented in Table 4 indicates the presence of systemic differences in the clinical efficacy

of innovative methods of local bleeding control, depending on the organisational and logistical structure of treatment. In the military field hospital, the leading factor was the time of achievement of primary haemostasis, which determined the lethality and volume of blood transfusion. In the conditions of the civilian hospital, the more favourable results of treatment were due to the possibility of controlled staged treatment and long-term postoperative follow-up. The frequency of complications was determined by the duration of temporary methods of bleeding control and the timing of performing radical surgery. The data presented confirm that the clinical efficacy of innovative methods of bleeding control is developed at the intersection of medical and organisational factors, which is fundamentally important for the development of a staged system of medical care.

The application of innovative methods of bleeding control was not only accompanied by clinically significant results but also by the appearance of certain risks for the safety of patients, depending on the type of method and conditions of its application. Rabello et al. [24] note that the implementation of innovations in the control of bleeding should provide a balance between the effectiveness of bleeding control and the risk of excessive interference in the physiological regulation of blood circulation. The leading role was played by the type of impact on the tissues, the duration of temporary measures and the time limits for the performance of radical surgery. The systematisation of these parameters made it possible to move from a descriptive analysis of the results of treatment to a risk analysis. In this connection, a systematisation of the safety profile of local methods of bleeding control is presented, taking into account their mechanism of action and time limits (Table 5).

The analysis of the data presented in Table 5 indicates a clear dependence of the safety risk profile on both the mechanism of action and the duration of application of innovative methods of bleeding control. Methods based on temporary vascular occlusion were associated with the strictest time limitations, due to the risk of ischaemic organ injury. Mechanical compression and local thrombus-indu-

Table 4. Comparative clinical efficacy of innovative methods of local bleeding control in penetrating abdominal wounds in military and civilian conditions

Evaluation parameter	Military conditions	Civilian conditions
Survival	Determined by the speed of initial bleeding control and the duration of the evacuation interval	Dependent on access to specialised care and the timeliness of definitive intervention
Complication rate	Increases with prolonged time to definitive treatment and limited monitoring capabilities	Reduced under staged treatment and controlled postoperative observation
Volume of transfusion therapy	Often substantial at early stages, dependent on the effectiveness of temporary haemostasis	Tends to decrease due to early and stable control of bleeding
Haemodynamic stability	Achieved primarily through temporary local bleeding control methods	Maintained through comprehensive surgical and resuscitative support
Postoperative course	Limited opportunities for extended monitoring and complication management	Enables staged monitoring and correction of postoperative complications

Notes: survival refers to the integrated preservation of vital functions during the acute and early postoperative period; transfusion therapy denotes the use of blood components to compensate for blood loss; military conditions refer to care provided with limited resources and the necessity for evacuation; civilian conditions refer to inpatient care with access to specialised equipment and postoperative monitoring.

cing technologies required careful monitoring within the study, owing to the likelihood of infectious complications and recurrent bleeding if the permissible application time was exceeded. Hybrid approaches were characterised by a complex risk profile, determined by the multi-component nature of the interventions and the increased demands for coordinated staging of treatment. The synthesis of these findings emphasised the necessity of a context-dependent selection of techniques, with strict adherence to temporal and organisational limits for their use.

The systematisation of the clinical efficacy and safety profile of innovative methods of bleeding control made it possible to develop a comprehensive assessment of their appropriateness in different organisational and logistical structures of medical care. The systematised data allowed correlation of the potential clinical effect of the methods with their risks and systemic limitations. This made it possible to comprehensively represent the relationship between the efficacy and safety of local bleeding control.

Perspectives on the implementation of innovative methods of bleeding control. The implementation of innovative methods of bleeding control in clinical practice should take into account the systemic differences in the organisational and logistical structure of military and civilian medicine, determined by the level of medical care, resource provision and regulation of time before radical surgery. In military contexts, these parameters are determined by the staged nature of evacuation and limited access to specialised equipment, whereas in civilian medicine, they are related to the availability of inpatient care and extended clinical monitoring. Synchronisation of the above-mentioned conditions is considered an essential precondition for safe, repeated, and protocol-guided application of advanced local haemostasis techniques.

In this connection, a comparative description of the conditions for implementation of advanced bleeding control techniques in military and civil medical practice was conducted. It allowed systematising organisational, time, and resource factors. Comparative description of the conditions enabled the unification of the protocol-dependent approaches at different levels of care. In this regard, the main conditions for the implementation of advanced bleeding control techniques, depending on the specifics of military and civil medical practice, are presented in Table 6.

Table 6 shows the key differences in advanced bleeding control implementation circumstances by organisational type of care. In military practice, these were speed, simplicity, and method universality under resource- and time-deficit conditions. First and foremost, civil practice requires dependable haemostasis, long-term monitoring, and efficient inter-functional interaction. Different levels of care have different specialisations and technical equipment, which affects staff composition. The prerequisites for enhanced bleeding control techniques demonstrate the need for a distinct unifying strategy in terms of care, resources, and timelines.

The organizational-logistical factors of implementing sophisticated bleeding control measures into the medical service system affect their efficiency. Medical unit equipment, staff training, and inter-phase interaction affect procedure repeatability and safety. Due to their organisational differences, the military and civil medical services require different conditions. The fundamental organisational and logistical conditions for implementing improved bleeding control strategies are described in connection to care level and inter-phase interaction. The successful deployment of these advanced bleeding control measures across care levels depends on important organisational and logistical circum-

Table 5. Safety risk profile of innovative methods of local bleeding control in penetrating wounds of the abdominal cavity

Type of innovative technique	Primary mechanism of action	Potential complications	Critical time limitations
Intra-abdominal tamponade systems	Mechanical compression of the bleeding source	Infectious complications, abdominal compartment syndrome, recurrent haemorrhage	Limited duration of tamponade before repeat revision
Next-generation haemostatic agents	Local stimulation of thrombus formation and mechanical sealing	Local tissue reactions, risk of secondary bleeding with unstable clot	Duration limited to the stabilisation period before definitive haemostasis
Balloon technologies for local haemorrhage control	Temporary occlusion of cavities or vessels	Ischaemic injury, reperfusion-related disturbances, vascular wall damage	Strictly defined safe occlusion interval
Temporary vascular occlusion methods	Controlled interruption of blood flow	Acute organ ischaemia, metabolic disturbances following reperfusion	Short allowable occlusion time with immediate transition to definitive intervention
Minimally invasive approaches	Localised effect with minimal trauma	Incomplete bleeding control, delayed complications	Dependent on the time to open or the combined corrective intervention
Hybrid methods	Combination of surgical and endovascular interventions	Technical complications of multi-component procedures	Dependent on the coordination of stages and the duration of the combined intervention

Notes: critical time limitations refer to the maximum permissible duration of temporary methods without a significant increase in complication risk; ischaemic complications denote impaired organ perfusion with resulting functional and structural changes; reperfusion disturbances indicate metabolic and vascular alterations following restoration of blood flow.

stances. Medical units must be well-equipped and standardised with haemostatic agents, tamponade systems, and temporary vascular occlusion devices adapted to each care level's clinical needs. Professional readiness is also important: while forward and hospital stages require basic training in local haemostasis, staged care, and safety limitations, hospitals and specialised centers require highly specialised surgical, anaesthesiology, and endovascular skills. Multidisciplinary cooperation between surgical and nursing professionals and strong inter-phase coordination allow safe clinical information transfer and determine forward and hospital transition points. This continuity of care requires reliable logistics and transportation during evacuation, intensive clinical and instrumental monitoring at advanced stages, and strong protocol regulation with explicit operational algorithms across all healthcare levels.

The concept for advanced bleeding control approaches in military and civil medical practice unified clinical, organisational, and safety components. The standardised training protocols and inter-hospital exchanges ensure that the proposed technologies can be used in any health care system architecture and are reproducible and safe. The generalising consequences allow connecting new technology technical skills to health care system capabilities. A holistic scientific strategy for incorporating novel local bleeding control technologies into the health care system was designed to harmoniously blend research outputs and assure their consistent incorporation into the research process.

Discussion

The findings clarified the role of emerging local intra-abdominal haemorrhage control technologies within staged healthcare systems. Their effectiveness depended not only on technical characteristics but also on application conditions, the time available before definitive surgery and personnel training. Inadequate consideration of logistical and inter-stage factors reduced the reproducibility of haemostasis and

increased safety risks. The relationship between the duration of temporary haemostasis and complications confirmed that local bleeding control should be integrated into military and civilian treatment systems [25–27]. Injectable haemostatic materials have been developed to adapt their physicochemical properties to active bleeding and complex wounds. Wang and Yang [28] examined their polymerisation, adhesion and biocompatibility, while Du et al. [29] reviewed nanostructured materials designed to accelerate thrombus formation and tissue fixation. However, intra-abdominal effectiveness depends on material properties, anatomical access, cavity control, strict time limits and compatibility with staged care. Therefore, promising microlevel haemostatic mechanisms must be evaluated alongside organisational feasibility.

Zhong et al. [30] emphasised the versatility and ease of using topical haemostatic agents in surgery. Nevertheless, their effectiveness in intra-abdominal haemorrhage remains limited without direct visualisation and control of the bleeding source. Banasiewicz et al. [31] similarly supported combining topical haemostasis with surgical bleeding control and transfusion management. Neurosurgical studies also examined the balance between haemostatic efficacy and tissue compression [32, 33], while Schonauer et al. [34] summarised extensive clinical experience with topical agents. However, anatomical differences restrict the direct transfer of neurosurgical methods to abdominal trauma. Autologous platelet concentrates have primarily been studied in planned procedures involving limited tissue injury [35, 36]. Campana et al. [37] demonstrated their potential efficacy and safety in anticoagulated dental patients. Although platelet haemostasis may be biologically beneficial, its use in intra-abdominal bleeding is restricted by delivery difficulties, poor retention within the cavity and staged-care time constraints [38]. Brown and Solomon [39] confirmed the general efficacy and usability of topical agents, but their practical value in penetrating abdominal trauma depends on anatomical control and coordination between treatment stages.

Table 6. Comparative requirements for integrating innovative bleeding control techniques into military and civilian clinical protocols

Integration criterion	Military clinical protocols	Civilian clinical protocols
Level of medical care	Forward care, stabilisation phase, specialised treatment phase	Emergency care, inpatient care, specialised centre
Primary integration goal	Rapid temporary bleeding control and preparation for evacuation	Achievement of stable haemostasis with minimised complications
Resource availability	Limited equipment, mobile kits, a minimal set of devices	Extensive technical resources, access to specialised technologies
Personnel requirements	Generalist training with emphasis on speed and simplicity of application	Specialist training with interdisciplinary interaction
Temporal constraints	Strictly limited time until evacuation or transition to the next phase	Flexible timeframes with potential for extended monitoring
Criteria for transition to definitive intervention	Stabilisation of vital functions and readiness for transport	Achievement of a controlled physiological state and optimal conditions for reconstruction
Protocol flexibility	High adaptability to changing conditions and available resources	Standardised algorithms with lower variability

Notes: the level of medical care reflects the organisational phase of treatment; resource availability indicates access to equipment and consumables; temporal constraints denote the maximum permissible interval for applying temporary bleeding control methods without a significant increase in complication risk.

Thonon et al. [40] described coagulation tests as auxiliary decision-making tools in emergency care. Ramli et al. [41] used haemostatic and inflammatory markers to stratify thrombotic risk, but such criteria have limited value during acute severe haemorrhage, when mechanical source control and care organisation are priorities. Wilhelm et al. [42] demonstrated the interaction between coagulation and immune responses after trauma; however, these systemic mechanisms cannot compensate for inadequate local haemostasis and become more clinically relevant during later treatment [43, 44]. Guo et al. [45] reviewed advanced haemostatic materials with improved adhesion, biocompatibility and haemostatic properties. Despite this progress, their effectiveness depends on targeted delivery, anatomical stability and staged-care conditions [46]. Moore et al. [47] further demonstrated the systemic nature of trauma-induced coagulopathy. Therefore, local haemostatic techniques must account for coagulation disorders, although correcting coagulopathy cannot replace direct control of the bleeding source.

The efficiency of local control of intra-abdominal haemorrhage is determined not by the separate technical and material characteristics of innovative solutions but by how much they are adapted to the anatomical situation, time, and organisational structure of staged medical care. The studied methods indicate that the overwhelming majority of modern haemostatic agents and diagnostic techniques have an auxiliary character and cannot compensate for the absence of timely mechanical control of the bleeding source. An additional factor was the inclusion of local methods in a system of phased treatment with a strictly structured interphase interaction, which made it possible to reduce the risk of complications and increase the reproducibility of the clinical effect. In this regard, local haemostasis was considered a structural component of a certain model of medical care for the wounded, the effectiveness of which directly depended on the organisational capabilities of the medical service system.

Conclusions

The theoretical and analytical study established principles for integrating innovative local haemostatic methods into the staged treatment of penetrating abdominal injuries. Combining mechanisms of action, organisational conditions and safety limitations within a single framework enabled a systematic evaluation of their role in casualty care. Most methods provided temporary bleeding control, whereas sustained haemostasis was achievable only with selected techniques and required adequate organisational support and trained personnel. Effectiveness depended on the interaction between clinical and organisational factors. In military settings, priority was given to methods producing rapid primary haemostasis, reducing massive transfusion requirements and improving early evacuation outcomes. Military hospitals and civilian institutions required approaches supporting controlled staged treatment and prolonged postoperative management, which were associated with fewer late complications. Exceeding the recommended time limits for temporary methods markedly increased adverse outcomes.

Safety risks varied according to the mechanism and duration of application. Temporary vascular occlusion had

the strictest time limits because of the risk of ischaemic injury, whereas prolonged mechanical compression and local thrombus-inducing agents increased infectious risks. Hybrid methods expanded bleeding-control options but required specialised training and effective coordination between care stages. Consequently, method selection should reflect available resources, organisational conditions and the time before definitive surgery. The absence of a primary clinical sample and statistically analysed empirical data was the main limitation, reflecting the study's theoretical-analytical design. Future research should evaluate the clinical efficacy of individual techniques and determine how interstage logistics and personnel training affect the safety and reproducibility of local haemostasis across different models of medical care.

References

1. Jarrassier A, Boutonnet M, Duranteau J, et al. Initial management of haemorrhagic war casualties: tactical priorities and innovative approaches in modern and future warfare. *Crit Care*. 2025 Nov 28;29(1):509. doi: 10.1186/s13054-025-05752-6.
2. Kyle E, Grice S, Naumann DN. Penetrating abdominal trauma. *Br J Surg*. 2024 Aug 2;111(8). doi: 10.1093/bjs/znae206.
3. Remondelli MH, Rhee J, Barzanji NK, et al. Advancements in prehospital, en-route, and damage control casualty care and areas of future research for large-scale combat operations. *Curr Trauma Rep*. 2025 Feb 20;11(1):7. doi: 10.1007/s40719-025-00284-4.
4. Adams D, McDonald PL, Holland S, et al. Management of non-compressible torso hemorrhage of the abdomen in civilian and military austere environments: a scoping review. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2024 Feb 14;9(1). doi: 10.1136/tsaco-2023-001189.
5. Dilday J, Holcomb JB. Strategies to control hemorrhage in the trauma patient. In: Aseni P, Grande AM, Leppäniemi A, Chiara O, eds. *The High-risk Surgical Patient*. Cham: Springer; 2023. 867-881. doi: 10.1007/978-3-031-17273-1_78.
6. Moparathi KP, Javed H, Kumari M, et al. Acute care surgery: navigating recent developments, protocols, and challenges in the comprehensive management of surgical emergencies. *Cureus*. 2024 Jan 14;16(1). doi: 10.7759/cureus.52269.
7. Lammers D, Henry R, Betzold R, et al. Pushing advanced hemorrhage control interventions forward: reducing prehospital mortality from traumatic hemorrhage through further adoption of effective military prehospital strategies. *J Trauma Acute Care Surg*. 2025 Aug;99(3 Suppl 1). doi: 10.1097/TA.0000000000004674.
8. Lenormand P. Fragments in the cavity: reassessing conventional warfare through abdominal wounding (late nineteenth to early twenty-first century). *Crit Mil Stud*. 2025 Sep 12;11(4):425-448. doi: 10.1080/23337486.2025.2527993.
9. König T. The changing face of traumatic injury: increasing experiences of penetrating gun and knife injuries and their treatment. In: Williams R, Kemp V, Porter K, Healing T, Drury J, eds. *Major Incidents, Pandemics and Mental Health: The Psychosocial Aspects of Health Emergencies, Incidents, Disasters and Disease Outbreaks*. Cambridge: Cambridge University Press; 2024. 99-106. doi: 10.1017/9781009019330.017.
10. Kostov S, Kornovski Y, Yordanov A, et al. Damage control surgery in obstetrics and gynecology: abdomino-pelvic packing in multimodal hemorrhage management. *J Clin Med*. 2025 Oct 13;14(20):7207. doi: 10.3390/jcm14207207.
11. Evrev D, Sekulovski M, Gulinač M, Dobrev H, Velikova T, Hadjidekov G. Retroperitoneal and abdominal bleeding in antico-

agulated COVID-19 hospitalized patients: case series and brief literature review. *World J Clin Cases*. 2023 Mar 6;11(7):1528-1548. doi: 10.12998/wjcc.v11.i7.1528.

12. Chernopolsky PM. Intraabdominal abscesses [dissertation abstract on the Internet]. Varna: Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov"; 2023. Available from: <https://www.mu-varna.bg/BG/Research/Documents/2023%20-%20proceduri/dmn/plamen%20chernopolski/avtoreferat.pdf>.

13. Jaunoo SS, Harji DP. Damage control surgery. *Int J Surg*. 2009 Apr;7(2):110-113. doi: 10.1016/j.ijssu.2009.01.008.

14. Malgras B, Prunet B, Lesaffre X, et al. Damage control: concept and implementation. *J Visc Surg*. 2017 Dec;154 Suppl 1. doi: 10.1016/j.jvisc.2017.08.012.

15. Roberts DJ, Bobrovitz N, Zygun DA, et al. Evidence for use of damage control surgery and damage control interventions in civilian trauma patients: a systematic review. *World J Emerg Surg*. 2021 Mar 11;16(1):10. doi: 10.1186/s13017-021-00352-5.

16. Volpin G, Pfeifer R, Saveski J, Hasani I, Cohen M, Pape HC. Damage control orthopaedics in polytraumatized patients-current concepts. *J Clin Orthop Trauma*. 2021 Jan;12(1):72-82. doi: 10.1016/j.jcot.2020.10.018.

17. Marietta M, Burns B. Penetrating abdominal trauma. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459123/>.

18. Richardson JD, Spain DA, Livingston DH. Trauma and acute care surgery: the evolution of a specialty. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022 Feb 1;92(2):242-249. doi: 10.1097/TA.0000000000003456.

19. American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced trauma life support: student course manual. 10th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2018. Available from: <https://cirugia.famed.unam.mx/wp-content/uploads/2018/07/Advanced-Trauma-Life-Support.pdf>.

20. North Atlantic Treaty Organization. Emergency war surgery. Washington (DC): US Government Printing Office; 1975. Available from: <https://theswissbay.ch/pdf/Books/Survival/Bush%20Medicine/%28MM%29%20NATO%20Emergency%20War%20Surgery.pdf>.

21. Fadden S. Trauma resuscitation and the damage control approach. *Surgery (Oxf)*. 2024 Jul;42(7):479-486. doi: 10.1016/j.mp-surg.2024.04.005.

22. Wang C, Shirzaei Sani E, Shih CD, et al. Wound management materials and technologies from bench to bedside and beyond. *Nat Rev Mater*. 2024 Aug;9(8):550-566. doi: 10.1038/s41578-024-00693-y.

23. Favaloro EJ, Pasalic L. Innovative diagnostic solutions in hemostasis. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Nov 11;14(22):2521. doi: 10.3390/diagnostics14222521.

24. Rabello G, Monteiro R, Meneghini B, Jatene FB. When innovation meets patient blood management — a new way to see bleeding. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2025 Jan-Mar;47(1):103691. doi: 10.1016/j.htct.2024.07.002.

25. Tutenko MI, Rudyk DV, Aslanian SA, Chub SL, Besedinsky MS. Recurrent variceal bleeding in alcoholic liver cirrhosis (a case report). *Gastroenterol (Ukraine)*. 2024 Sep 13;58(3):222-225. doi: 10.22141/2308-2097.58.3.2024.627.

26. Rudyk DV, Tutenko MI, Chub SL, Besedinsky MS. Three cases of fatal postoperative thromboembolic complications in patients with liver cirrhosis and bleeding from esophageal varicose veins after COVID-19. *Wiad Lek*. 2024 Sep 3;77(8):1627-1632. doi: 10.36740/WLek202408114.

27. Brancato G, Donati M, Gandolfo L, Privitera A, Ciancio F. Extraperitoneal prosthesis repair in the surgical treatment of inguinal hernias. *Chir Ital*. 2002 Mar-Apr;54(2):219-225.

28. Wang H, Yang L. Applications of injectable hemostatic materials in wound healing: principles, strategies, performance requirements, and future perspectives. *Theranostics*. 2023 Aug 21;13(13):4615-4635. doi: 10.7150/thno.86930.

29. Du J, Wang J, Xu T, Yao H, Yu L, Huang D. Hemostasis strategies and recent advances in nanomaterials for hemostasis. *Molecules*. 2023 Jul 7;28(13):5264. doi: 10.3390/molecules28135264.

30. Zhong Y, Hu H, Min N, Wei Y, Li X, Li X. Application and outlook of topical hemostatic materials: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021 Apr;9(7):577. doi: 10.21037/atm-20-7160.

31. Banasiewicz T, Machala W, Wysocki MB, et al. Principles of minimize bleeding and the transfusion of blood and its components in operated patients — surgical aspects. *Pol Przegl Chir*. 2023 Sep 20;95(5):14-39. doi: 10.5604/01.3001.0053.8966.

32. Latka K, Kolodziej W, Domisiewicz K, et al. Outpatient spine procedures in Poland: clinical outcomes, safety, complications, and technical insights into an ambulatory spine surgery center. *Healthcare (Basel)*. 2023 Nov 10;11(22):2944. doi: 10.3390/healthcare11222944.

33. Latka K, Kolodziej W, Pawus D, Bielecki M, Latka D. Performance of successful ambulatory cervical spine surgery: safety, efficacy, and early experiences of first 100 cases in Poland. *Br J Neurosurg*. 2025 Dec;39(6):807-812. doi: 10.1080/02688697.2024.2378825.

34. Schonauer C, Mastantuoni C, Somma T, de Falco R, Capabianca P, Tessitore E. Topical hemostatic agents in neurosurgery, a comprehensive review: 15 years update. *Neurosurg Rev*. 2022 Apr;45(2):1217-1232. doi: 10.1007/s10143-021-01684-1.

35. Faenza M, Molle M, Mazzarella V, Crisci E, Pieretti G, Nicoletti MM. Reconstruction of the columella with interposition of nasogianian flaps: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2024 Feb;115:109238. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.109238.

36. Molle M, Uderzo S, D'Addato C, Gesuete FP, Nicoletti GF, Ferraro GA. Is quality of life after breast reduction influenced by different surgery's technique? A prospective study. *Aesthetic Plast Surg*. 2024 Dec;48(23):4973-4978. doi: 10.1007/s00266-024-04050-w.

37. Campana MD, Aliberti A, Acerra A, et al. The effectiveness and safety of autologous platelet concentrates as hemostatic agents after tooth extraction in patients on anticoagulant therapy: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Med*. 2023 Aug 17;12(16):5342. doi: 10.3390/jcm12165342.

38. Leshchysyn IM, Markulan LY, Okhotska OI, Susak YM, Byk PL. Quality of life in patients with chronic slow-transit constipation according to the PAC-QOL scale one year after surgical treatment: comparison with preoperative data and reference values. *Wiad Lek*. 2025 Apr 30;78(4):726-734. doi: 10.36740/WLek/203846.

39. Brown KGM, Solomon MJ. Topical haemostatic agents in surgery. *Br J Surg*. 2024 Jan 3;111(1). doi: 10.1093/bjs/znad361.

40. Thonon H, Van Nieuwenhove M, Thachil J, Lippi G, Hardy M, Mullier F. Hemostasis testing in the emergency department: a narrative review. *Semin Thromb Hemost*. 2025 Jun;51(5):506-523. doi: 10.1055/s-0044-1787661.

41. Ramli NN, Ibrahima S, Mohd Noor NH, et al. Hemostasis and inflammatory parameters as potential diagnostic biomarkers for VTE in trauma-immobilized patients. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 2;13(1):150. doi: 10.3390/diagnostics13010150.

42. Wilhelm G, Mertowska P, Mertowski S, et al. The crossroads of the coagulation system and the immune system: interactions and

connections. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 8;24(16):12563. doi: 10.3390/ijms241612563.

43. Spaska A, Grytsuliak B, Dolynko N. Pathological and vascular changes in the rat testicle after experimental trauma. *Clin Exp Reprod Med.* 2025 Jun;52(2):178–187. doi: 10.5653/cerm.2024.07080.

44. Spaska A. Correlation of the anatomical variations of pancreatic blood vessels and occurrence of diseases of pancreas. *Pol Merkur Lekarski.* 2025 Jan–Feb;53(1):100–107. doi: 10.36740/Merkur202501114.

45. Guo Y, Wang M, Liu Q, Liu G, Wang S, Li J. Recent advances in the medical applications of hemostatic materials. *Theranostics.* 2023 Jan 1;13(1):161–196. doi: 10.7150/thno.79639.

46. Sydorova N, Kazmirchuk K, Kolisnyk O, Tsaralunha V, Kobirnichenko Y, Sydorova L. Calculation of integral indicators of the metabolic status and filtration function of kidneys in patients with a combat mine-explosive injury who lost significant body weight due to limb amputation. *Acta Med Lituan.* 2025 Feb 18;32(1):64–77. doi: 10.15388/Amed.2025.32.1.2.

47. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Apr 29;7(1):30. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3.

Received 18.07.2026

Revised 01.09.2026

Accepted 06.09.2026

Information about authors

Evgeni Nikolaev, Researcher, Clinic of General Surgery, Military Medical Academy, Varna, Bulgaria; e-mail: evgenin406@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-8876-834X>
Mirela Vylcheva, Master, Doctor, Military Medical Academy, Varna, Bulgaria; e-mail: vylcheva_mir@outlook.com; <https://orcid.org/0009-0001-6917-0038>

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 present study received no external funding.

Authors' contribution. E. Nikolaev — conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, data curation, writing original draft; M. Vylcheva — resources, validation, review & editing, supervision. Both authors read and approved the final manuscript.

Use of artificial intelligence. AI-assisted tools were not used in the preparation of this manuscript.

Nikolaev E.¹, Vylcheva M.²

¹Clinic of General Surgery, Military Medical Academy, Varna, Bulgaria

²Military Medical Academy, Varna, Bulgaria

Інновації в методах зупинки кровотечі при проникній травмі живота у військових та цивільних умовах

Резюме. Актуальність. Актуальність дослідження зумовлена високою смертністю від внутрішньочеревної кровотечі та залежністю результатів лікування від наявності й ефективності методів місцевого гемостазу за різних організаційних умов медичної допомоги. **Мета:** теоретично обґрунтувати застосування інноваційних методів місцевого контролю внутрішньочеревної кровотечі. **Матеріали та методи.** Дослідження мало теоретичний та аналітичний характер і базувалося на аналітичному огляді та структурно-логічному синтезі наукових джерел, що відображають клінічний та організаційний досвід військової і цивільної медицини, з посиланням на навчальні й наукові матеріали, що використовуються в Болгарії, зокрема у місті Варна. **Результати.** Показано, що інноваційні методи місцевого гемостазу суттєво відрізняються за механізмами дії, анатомічними мішенями й допустимим часом застосування, що впливає на їх ефективність і безпеку на різних рівнях медичної допомоги. Тимчасова судинна оклюзія вимагала суворих часових обмежень через ризик ішемічного

пошкодження органів, тоді як надмірна механічна компресія та місцеве утворення тромбу супроводжувалися підвищеним ризиком інфікування й повторної кровотечі. Гібридні технології розширили можливості контролю кровотечі, але вимагали високої кваліфікації персоналу і чіткої координації послідовних етапів догляду. **Висновки.** Отримані результати теоретично підтверджують диференційований підхід до вибору методів локального гемостазу відповідно до наявних ресурсів, організаційних умов та рівня медичної допомоги. Практичне значення полягає в інтеграції інноваційних рішень у клінічні алгоритми для військової та цивільної медицини. Результати можуть допомогти хірургам, спеціалістам з медицини катастроф та розробникам протоколів невідкладної допомоги у стандартизації підходів до контролю масивної внутрішньочеревної кровотечі.

Ключові слова: клінічні результати; хірургічні технології; судинна оклюзія; рівень обладнання; гемостатичні засоби; стандартизація підходів

УДК 616.12-008.64-06:[616-008.9:616.98:578.834]

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.6.2026.2063>

Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Хомяков Д.В., Іркін О.І., Корнацький Ю.В.

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

Поліорганна недостатність у невідкладних кардіологічних хворих із COVID-19: від клініко-лабораторних маркерів до госпітальних наслідків

Резюме. Актуальність. Клінічні прояви COVID-19 варіюють від безсимптомного перебігу до тяжкої пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому. Водночас пацієнти із супутньою серцево-судинною патологією мають суттєво вищий ризик розвитку несприятливих подій та летальних наслідків. **Мета дослідження:** оцінити частоту розвитку, фактори ризику, можливості профілактики синдрому поліорганної недостатності (СПОН) та його вплив на госпітальні ускладнення у пацієнтів із невідкладними серцево-судинними станами та супутньою коронавірусною хворобою (COVID-19). **Матеріали та методи.** У проспективне когортне одноцентрове дослідження було включено 139 пацієнтів із гострим серцево-судинним станом, у яких також було діагностовано COVID-19. Середній вік обстежених становив $67,9 \pm 12,7$ року, серед них було 70 (50,4 %) чоловіків. Невідкладними серцево-судинними станами, що призвели до госпіталізації, були гострий коронарний синдром (49,6 %), ускладнений гіпертензивний криз (23,7 %), гостра серцева недостатність (17,3 %) або порушення ритму. СПОН діагностували у 38 (27,3 %) пацієнтів на основі наявності щонайменше двох із трьох критеріїв: респіраторна недостатність (зниження $SpO_2 < 92$ %), порушення функції нирок (підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л) або порушення функції печінки (підвищення рівнів АЛТ та АСТ ≥ 3 разів від верхньої межі норми). Первинною кінцевою точкою дослідження була госпітальна летальність залежно від наявності чи відсутності СПОН. Також оцінювали асоційовані зі СПОН клініко-лабораторні фактори ризику, інші госпітальні ускладнення та тривалість перебування у стаціонарі. **Результати.** Розвиток СПОН суттєво підвищував летальність до 28,9 % (11/38) проти 9,9 % (10/101) у контрольній групі ($p < 0,01$). Найвища летальність, асоційована зі СПОН, спостерігалася у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю (44,4 %; 4/9) та гострим інфарктом міокарда (26,7 %; 4/15). СПОН частіше зустрічався у чоловіків і був пов'язаний із коморбідною патологією (ХХН, ХІХС, ХСН), початковою гіпоксією, системним запаленням та гіперкоагуляцією. Пацієнти зі СПОН мали значно більше госпітальних ускладнень, зокрема гострий психоз/делірій (31,6 проти 8,9 %, $p < 0,01$), та потребували більш інтенсивної підтримки: високопоточної оксигенотерапії (68,4 проти 30,7 %, $p < 0,001$), неінвазивної вентиляції легень (36,8 проти 10,9 %, $p < 0,001$) та інотропної терапії (34,2 проти 6,9 %, $p < 0,001$). **Висновки.** СПОН ускладнює перебіг невідкладних серцево-судинних станів у понад 25 % випадків COVID-19. Його розвиток асоціюється з тяжчим госпітальним перебігом, вищою потребою в інтенсивній терапії та підвищеною госпітальною летальністю.

Ключові слова: невідкладна серцево-судинна патологія; COVID-19; синдром поліорганної недостатності

Вступ

Клінічні прояви COVID-19 можуть коливатися від безсимптомного перебігу до тяжкої пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому. Водночас наявність супутньої серцево-судинної патології асоціюється

зі значно вищим ризиком несприятливих клінічних подій та летального наслідку [1, 2]. Важливе місце серед причин летальних наслідків у цієї категорії пацієнтів посідає розвиток синдрому поліорганної недостатності (СПОН).

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

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

Для кореспонденції: Хомяков Дмитро Валентинович, аспірант відділу інтенсивної терапії та реанімації ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, Київ, 03680, Україна; e-mail: dr.khomiakov.d@gmail.com; тел.: +380 (44) 275-65-44, +380 (66) 616-28-61

For correspondence: Dmytro Khomiakov, PhD student Department of Intensive Care and Resuscitation, SI NSC "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Sviatoslava Khorobroho st., Kyiv, Ukraine, 5, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: dr.khomiakov.d@gmail.com; phone: +380 (44) 275-65-44, +380 (66) 616-28-61

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

СПОН — це неспецифічний та потенційно небезпечний для життя стан, що характеризується прогресуючою дисфункцією двох або більше систем органів у критично хворих пацієнтів. Ця дисфункція виникає внаслідок тяжкого захворювання, травми чи інфекції та прогресує до такої міри, що організм не може підтримувати гомеостаз без зовнішнього втручання [3]. СПОН є основною причиною смерті у відділеннях інтенсивної терапії. Втім, порушення фізіологічних функцій при СПОН є потенційно оборотними та при своєчасному виявленні та лікуванні можуть бути усунені [4, 5].

Метою даного дослідження було визначення частоти розвитку, факторів ризику, можливостей профілактики СПОН та його впливу на госпітальні ускладнення у пацієнтів із невідкладними серцево-судинними станами (НССС) та супутньою коронавірусною хворобою (COVID-19).

Матеріали та методи

У дослідження було включено 139 пацієнтів із НССС, у яких COVID-19 було діагностовано до госпіталізації або під час стаціонарного лікування. Період включення пацієнтів тривав з 29.09.2020 до 14.02.2022 року.

Причинами госпіталізації були НССС, серед яких переважав гострий коронарний синдром (ГКС) — 69 (49,6 %) випадків, зокрема гострий інфаркт міокарда (ГІМ) — у 47 пацієнтів. Ускладнений гіпертензивний криз був причиною госпіталізації у 33 (23,7 %) хворих, гостра серцева недостатність — у 24 (17,3 %), тахісistolічна форма фібриляції передсердь — у 9 (6,5 %), тромбоемболія легеневої артерії — у 2 (1,4 %), синкопальний стан — у 2 (1,4 %) пацієнтів.

Середній вік обстежених становив 67,9 ± 12,7 року, серед них було 70 (50,4 %) чоловіків. Основні клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів подано в табл. 1.

За даними клініко-анамнестичного аналізу, група обстежених пацієнтів із невідкладними серцево-судин-

ними станами та супутнім COVID-19 характеризувалася високою частотою серцево-судинної коморбідності. У переважної більшості хворих виявляли артеріальну гіпертензію — 121 (87,1 %), більше ніж у половини — стабільну ішемічну хворобу серця — 82 (59,0 %). Майже третина пацієнтів мала хронічну серцеву недостатність — 43 (30,9 %) та персистуючу або постійну форму фібриляції передсердь — 40 (28,8 %). Крім того, у кожного п'ятого пацієнта реєстрували цукровий діабет — 29 (20,9 %) або перенесений інфаркт міокарда — 28 (20,1 %).

Усім пацієнтам при госпіталізації проводили експрес-тест на визначення антигену SARS-CoV-2; у сумнівних випадках додатково виконували ПЛР-тестування. У 79 (56,8 %) хворих COVID-19 був лабораторно підтверджений ще до госпіталізації, у 31 (22,3 %) пацієнта респіраторна симптоматика почалася ще на догоспітальному етапі, але діагноз було підтверджено тільки при надходженні до стаціонару. У середньому ці пацієнти надійшли через 5,3 ± 3,6 доби від початку респіраторних симптомів. У решти осіб (20,9 %) розвиток гострої респіраторної інфекції та верифікація діагнозу COVID-19 відбулися в період стаціонарного лікування.

На момент госпіталізації середній рівень систолічного артеріального тиску становив 137,3 ± 28,0 мм рт.ст., частота серцевих скорочень — 82,7 ± 17,1 уд/хв. Оскільки основною причиною госпіталізації були невідкладні серцево-судинні стани, вираженість респіраторних проявів COVID-19 у пацієнтів була неоднорідною. Середній рівень SpO₂ становив 91,6 ± 10,3 %; при цьому більшість хворих мала SpO₂ < 95 %, а майже у кожного четвертого пацієнта відзначалося значне зниження сатурації — SpO₂ < 90 %. Основні клініко-лабораторні характеристики пацієнтів на момент госпіталізації наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Основні клініко-лабораторні характеристики хворих на момент госпіталізації

Характеристика	Значення
Систолічний АТ, мм рт.ст.	137,3 ± 28,0
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	84,1 ± 15,4
ЧСС, уд/хв	82,7 ± 17,1
SpO ₂ , %	91,6 ± 10,3
Початкові лабораторні показники	
Загальний гемоглобін, г/л	135,6 ± 19,1
Кількість лейкоцитів, ×10 ⁹ /л	8,0 ± 4,2
Гранулоцити, %	74,2 ± 12,8
Лімфоцити, %	20,7 ± 11,1
Кількість тромбоцитів, ×10 ⁹ /л	213,6 ± 81,1
С-реактивний білок, мг/л	27,8 ± 30,1
D-димер, мг/л	811,9 ± 1386,4
Глюкоза, ммоль/л	7,2 ± 3,1
Креатинін, мкмоль/л	110,7 ± 66,1
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	63,3 ± 20,3
ЛДГ, од/л	681,4 ± 414,0
Фібриноген, г/л	3,8 ± 1,3

Таблиця 1. Основні клініко-анамнестичні характеристики обстежених хворих

Характеристика	Кількість хворих, n (%)
Артеріальна гіпертонія	121 (87,1)
Цукровий діабет	29 (20,9)
Стабільна ішемічна хвороба серця	82 (59,0)
Інфаркт міокарда в анамнезі	28 (20,1)
Реваскуляризація міокарда в анамнезі	18 (12,9)
Хронічна серцева недостатність в анамнезі	43 (30,9)
Ішемічний інсульт в анамнезі	13 (9,4)
Хронічне обструктивне захворювання легень	13 (9,4)
Відома хронічна хвороба нирок	14 (10,1)
Персистуюча/постійна фібриляція передсердь	40 (28,8)

У обстежених пацієнтів початкові клініко-лабораторні показники, зокрема підвищені рівні С-реактивного білка, D-димеру та фібриногену, свідчили про наявність системного запалення та високий ризик ускладненого перебігу COVID-19. Підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові є неспецифічним та могло як свідчити про пошкодження легеневої тканини або інших органів внаслідок респіраторної інфекції, так і відображати ураження серця при невідкладній серцево-судинній патології. Попри те що хронічну хворобу нирок в анамнезі було зазначено лише у 14 (10,1 %) пацієнтів, при госпіталізації зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² виявили у 64 (46,0 %) хворих, а ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² — у 7 (5,1 %) пацієнтів. Поєднання невідкладної серцево-судинної патології, інфекції COVID-19 із системною запальною відповіддю, гіпоксемії різного ступеня, численних супутніх захворювань та частих порушень функції нирок у обстежених хворих створювало передумови для розвитку ускладнень під час госпіталізації, зокрема розвитку СПОН.

Лікування НССС проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також протоколами МОЗ України [6–8]. Лікування COVID-19 проводили відповідно до протоколу МОЗ [9]. Використовували антикоагулянтну (94,2 % пацієнтів) та гормональну (61,9 % пацієнтів) терапію (переважно дексаметазон, середня доза — 7,1 ± 3,5 мг), оксигенотерапію. Антибіотики призначалися 59,0 % пацієнтів. Проведена на госпітальному та догоспітальному етапах терапія подана в табл. 3.

Критерієм для діагностики СПОН у дослідженні була наявність щонайменше двох із трьох ознак: дихальна недостатність, що визначалася як SpO₂ < 92 % [10]; гостре ураження нирок — підвищення рівня креатиніну на ≥ 26,5 мкмоль/л [11]; порушення функції печінки — підвищення рівня АЛТ або АСТ у ≥ 3 рази від верхньої межі норми [12].

Первинною кінцевою точкою дослідження була госпітальна летальність залежно від наявності або відсутності СПОН. Вторинними кінцевими точками були

потреба у високопотоківій оксигенотерапії, неінвазивній вентиляції легень та інотропній підтримці, розвиток госпітальних ускладнень, а також тривалість перебування у стаціонарі. Додатково оцінювали частоту розвитку СПОН та клініко-анамнестичні й лабораторні характеристики, асоційовані з його виникненням.

Результати

СПОН (згідно з визначеними критеріями) був діагностований у 38 (27,3 %) хворих. Основні клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів залежно від розвитку СПОН наведено в табл. 4.

Пацієнти із розвитком СПОН частіше мали в анамнезі хронічну ішемічну хворобу серця та хронічну хворобу нирок. Розвиток СПОН під час перебування в стаціонарі спостерігали у 10 (71,4 %) з 14 пацієнтів, які мали задокументовану хронічну хворобу нирок до надходження. Була також відмічена тенденція до більшої

Таблиця 3. Терапія на догоспітальному та госпітальному етапах

Характеристика	Кількість хворих, n (%)
Догоспітальний етап	
Гормональна терапія	13 (9,4)
Антибіотикотерапія	20 (14,4)
Антикоагулянти	38 (27,3)
Антитромбоцитарна терапія	46 (33,1)
Статини	42 (30,2)
Противірусна терапія	6 (4,3)
Госпітальний етап	
Гормональна терапія	86 (61,9)
Антибіотикотерапія	82 (59,0)
Антикоагулянти	131 (94,2)
Антитромбоцитарна терапія	76 (54,7)
Блокатор протонної помпи	103 (87,8)
Інгібітор АПФ/БРА	118 (84,9)
Статини	102 (73,4)

Таблиця 4. Основні клініко-анамнестичні характеристики обстежених хворих залежно від розвитку СПОН

Характеристика	СПОН (n = 38), n (%)	Без СПОН (n = 101), n (%)	p
Вік, роки	71,03 ± 11,96	66,73 ± 12,80	Нд
Чоловіча стать	24 (63,16)	46 (45,54)	< 0,1
Стабільна ішемічна хвороба серця	28 (73,68)	54 (53,47)	< 0,05
Інфаркт міокарда в анамнезі	10 (26,32)	18 (17,82)	Нд
Реваскуляризація міокарда в анамнезі	7 (18,42)	11 (10,89)	Нд
Хронічна серцева недостатність в анамнезі	16 (42,11)	27 (26,73)	< 0,1
Ішемічний інсульт в анамнезі	4 (10,53)	9 (8,91)	Нд
Хронічне обструктивне захворювання легень	4 (10,53)	9 (8,91)	Нд
Відома хронічна хвороба нирок	10 (26,32)	4 (3,96)	< 0,01
Персистуюча/постійна фібриляція передсердь	11 (28,95)	29 (28,71)	Нд
Артеріальна гіпертонія	35 (92,11)	86 (85,15)	Нд
Цукровий діабет	9 (23,68)	20 (19,8)	Нд

кількості чоловіків та пацієнтів з анамнезом хронічної серцевої недостатності серед даної категорії хворих.

Серед причин госпіталізації пацієнтів обох груп провідне місце посідав гострий коронарний синдром, який діагностували приблизно у половини хворих. Найвищу частоту розвитку СПОН спостерігали серед пацієнтів із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю — у 9 пацієнтів (37,5 %). У цій когорті розвиток СПОН спостерігали майже вдвічі частіше, ніж у пацієнтів з НС та ускладненим гіпертензивним кризом. Однак найбільше хворих із розвитком СПОН при надходженні мали діагноз гострого інфаркту міокарда (15 з 38 (39,5 %) пацієнтів), зважаючи на абсолютну більшість хворих з цим діагнозом (рис. 1).

Пацієнти, у яких розвинувся СПОН, уже під час госпіталізації мали гірші клініко-лабораторні показники. Зокрема, рівень насичення артеріальної крові киснем (SpO_2) у цій когорті був вірогідно нижчим, ніж у хворих без поліорганної недостатності ($88,84 \pm 9,15$ % проти $92,68 \pm 10,56$ %, $p < 0,05$). У хворих зі СПОН відзначали також вірогідно вищі рівні лейкоцитів, С-реактивного білка, D-димеру, креатиніну, лактатдегідрогенази та фібриногену. Такі зміни свідчили про більш виражену системну запальну відповідь, активацію коагуляційного каскаду та ранні прояви органної дисфункції. Водночас значущих міжгрупових відмінностей за показниками систолічного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень виявлено не було. Основні клініко- лабора-

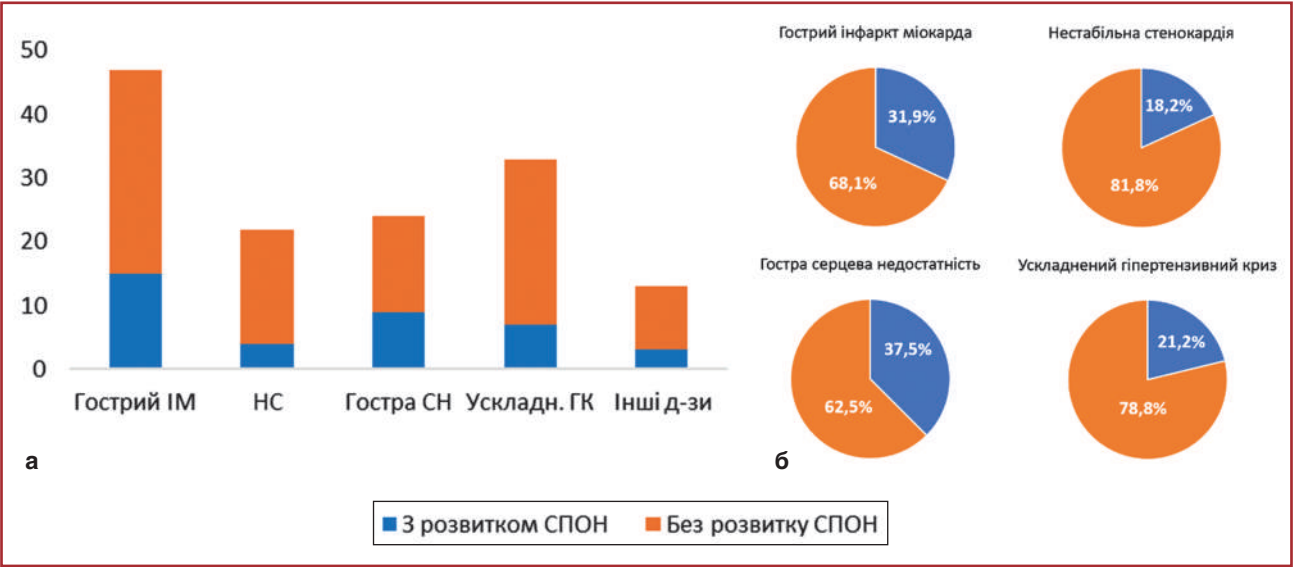


Рисунок 1. Залежність розвитку СПОН від діагнозу при надходженні: абсолютна кількість хворих (зокрема, зі СПОН) (а) та відносна частота розвитку СПОН (б) залежно від діагнозу при надходженні

Таблиця 5. Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів на етапі госпіталізації залежно від подальшого розвитку СПОН

Характеристика	СПОН (n = 38)	Без СПОН (n = 101)	p
Систол. АТ, мм рт.ст.	131,32 ± 25,19	139,49 ± 28,72	Нд
Діастол. АТ, мм рт.ст.	80,92 ± 12,94	82,20 ± 15,26	Нд
ЧСС, уд/хв	84,11 ± 21,32	82,20 ± 15,26	Нд
SpO ₂ , %	88,84 ± 9,15	92,68 ± 10,56	< 0,05
Лабораторні показники			
Загальний гемоглобін, г/л	136,16 ± 18,47	135,36 ± 19,50	Нд
Кількість лейкоцитів, ×10 ⁹ /л	9,55 ± 4,74	7,41 ± 3,89	< 0,01
Кількість тромбоцитів, ×10 ⁹ /л	210,24 ± 99,06	214,93 ± 73,48	Нд
С-реактивний білок, мг/л	36,91 ± 35,60	24,07 ± 26,99	< 0,05
D-димер, мг/л	1,24 ± 1,87	0,61 ± 1,06	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	7,45 ± 2,89	7,07 ± 3,16	Нд
Креатинін, мкмоль/л	135,29 ± 114,72	101,16 ± 27,18	< 0,01
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	59,18 ± 25,61	64,75 ± 17,50	Нд
ЛДГ, од/л	816,13 ± 433,14	620,93 ± 393,47	< 0,05
Фібриноген, г/л	4,24 ± 1,37	3,65 ± 1,18	< 0,05

торні характеристики пацієнтів залежно від розвитку СПОН наведено в табл. 5.

Таким чином, розвиток СПОН у госпіталізованих кардіологічних хворих із супутнім COVID-19 у нашому дослідженні частіше спостерігався серед чоловіків, асоціювався з наявністю обтяженого коморбідного анамнезу (ХХН, ХІХС та ХСН), найчастіше ускладнював перебіг гострого інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності, а також розвивався у хворих із початково нижчим рівнем сатурації кисню та вираженішими лабораторними ознаками системного запалення та гіперкоагуляції.

Серед госпіталізованих пацієнтів із серцево-судинною патологією та COVID-19, у яких діагностували СПОН, відзначали більшу кількість ускладнень у госпітальному періоді захворювання (табл. 6). Зокрема, у цій когорті вірогідно частіше спостерігали розвиток гострого психозу або делірію протягом стаціонарного лікування — у 12 (31,6 %) хворих проти 9 (8,9 %) осіб у групі без ознак цього синдрому ($p < 0,01$). Пацієнти зі СПОН також суттєво частіше потребували інтенсивної респіраторної та гемодинамічної підтримки. Так, високопотокową оксигенотерапію (інтенсивність потоку > 10 л/хв) застосовували у 26 (68,4 %) пацієнтів цієї групи порівняно з 31 (30,7 %) хворим без СПОН ($p < 0,001$). Крім того, майже кожен третій пацієнт із поліорганою дисфункцією потребував проведення неінвазивної вентиляції легень — 14 (36,8 %) проти 11 (10,9 %) відповідно ($p < 0,001$), а також призначення інотропної підтримки — 13 (34,2 %) проти 7 (6,9 %) осіб у групі порівняння ($p < 0,001$). Гостре ушкодження нирок було зареєстровано у 21 (55,3 %) пацієнта зі СПОН, тоді як у групі без СПОН таких випадків задокументовано не було. Водночас цей показник не підлягав міжгруповому статистичному порівнянню, оскільки ниркова дисфункція безпосередньо входила до критеріїв верифікації СПОН і слугувала одним із компонентів формування досліджуваної групи. За частотою виникнення венозних тромбоемболій, гострого ішемічного інсульту, клінічно значущих кровотеч, набряку легень або кардіогенного шоку статистично значущих відмінностей між групами виявлено не було ($p > 0,05$). Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі виявилася вірогідно більшою при розвитку вказаного ускладнення і становила $15,5 \pm 9,3$ доби проти $11,9 \pm 6,4$ доби у пацієнтів без СПОН ($p < 0,05$).

Первинною кінцевою точкою дослідження була госпітальна летальність пацієнтів залежно від розвитку СПОН. Протягом госпітального періоду помер 21 пацієнт, загальна госпітальна летальність серед хворих із серцево-судинною патологією та супутнім COVID-19 становила 15,1 %. Розвиток СПОН асоціювався із суттєвим зростанням показника летальності, яка досягла 28,9 % (11 померлих із 38) проти 9,9 % (10 летальних випадків зі 101) у групі порівняння ($p < 0,01$). Найвищі показники госпітальної летальності на тлі розвитку СПОН відзначали серед пацієнтів із гострою серцевою недостатністю та гострим інфарктом міокарда, у яких вона становила 44,4 % (4 випадки з 9) та 26,7 % (4 випадки з 15) відповідно. У структурі причин смерті хворих із розвитком СПОН домінувала гостра серцево-легенева недостатність, що виникла внаслідок прогресування вірусної інфекції та/або декомпенсації кардіальної патології — 10 (90,9 %) спостережень; ще 1 (9,1 %) пацієнт помер через масивну тромбоемболію легеневої артерії. У групі без СПОН безпосередніми причинами летальних наслідків були гостра серцево-легенева недостатність — 5 (50,0 %) випадків, ускладнення гострого періоду інфаркту міокарда (зокрема, розрив міокарда та аритмогенний шок) — 4 (40,0 %) випадки, а також гострий ішемічний інсульт — 1 (10,0 %) випадок. Для порівняння, госпітальна летальність серед пацієнтів із невідкладними серцево-судинними станами, госпіталізованих у той самий період, але без супутньої коронавірусної інфекції, виявилася вірогідно нижчою та становила 6,4 % ($p = 0,012$).

Попередня вакцинація проти COVID-19 була проведена у 21 (15,1 %) пацієнта, які були включені у дослідження. Вакциновані пацієнти за основними клініко-анамнестичними характеристиками суттєво не відрізнялися від загальної групи. Наявність вакцинації асоціювалася зі зниженням частоти основних ускладнень госпітального періоду, зокрема гострого ушкодження нирок, $p = 0,046$. Крім того, у вакцинованих пацієнтів спостерігалася тенденція до нижчої госпітальної летальності, $p = 0,076$. Шанси розвитку СПОН у вакцинованих були нижчими, ніж у невакцинованих пацієнтів, однак ця різниця не досягла статистичної значущості: OR = 0,40; 95% ДІ 0,11–1,43. Ускладнення госпітального періоду залежно від наявності вакцинації подано на рис. 2.

Таблиця 6. Перебіг госпітального періоду захворювання

Ускладнення	СПОН (n = 38), n (%)	Без СПОН (n = 101), n (%)	p
Венозні тромбоемболії	3 (7,89)	1 (0,99)	Нд
Гострий ішемічний інсульт	0	2 (1,98)	Нд
Клінічно значуща кровотеча	3 (7,89)	1 (0,99)	Нд
Набряк легень/кардіогенний шок	6 (15,79)	10 (9,9)	Нд
Гострий психоз/делірій	12 (31,58)	9 (8,91)	$< 0,01$
Високопотокową оксигенотерапія (> 10 л/хв)	26 (68,42)	31 (30,69)	$< 0,001$
Неінвазивна вентиляція легень	14 (36,84)	11 (10,89)	$< 0,001$
Інотропна терапія	13 (34,21)	7 (6,93)	$< 0,001$
Летальність	11 (28,94)	10 (9,9)	$< 0,01$

Обговорення

У проведеному дослідженні встановлено, що синдром поліорганної недостатності є частим і клінічно значущим ускладненням у пацієнтів із невідкладними серцево-судинними станами та супутньою інфекцією COVID-19. СПОН було діагностовано у 27,3 % хворих, що свідчить про високу схильність цієї категорії пацієнтів до розвитку органної дисфункції за поєднання гострої серцево-судинної патології, системного запалення та гіпоксемії.

Пацієнти з розвитком СПОН мали більш обтяжений клініко-анамнестичний профіль: у цій групі частіше виявляли стабільну ішемічну хворобу серця та хронічну хворобу нирок, а також спостерігалася тенденція до більшої частки пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю в анамнезі. Важливість зазначених супутніх захворювань підтверджують результати систематичного огляду та метааналізу Lee та співавт., у якому серцево-судинні захворювання, серцева недостатність і хронічна хвороба нирок у пацієнтів із COVID-19 асоціювалися з тяжчим перебігом захворювання та вищим ризиком несприятливих клінічних наслідків [13]. Найвищу частоту розвитку СПОН залежно від початкового діагнозу спостерігали серед пацієнтів, госпіталізованих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю (37,5 %) та гострим інфарктом міокарда (31,9 %). Отримані результати дають підстави припустити, що попереднє ураження серцево-судинної системи, зниження функціонального резерву нирок і гостра декомпенсація серцевої патології можуть визначати підвищену вразливість до розвитку поліорганної дисфункції у гострому періоді захворювання.

Важливо, що вже на момент госпіталізації пацієнти, у яких надалі розвинувся СПОН, характеризувалися гіршими клініко-лабораторними показниками. У них відзначали нижчий рівень SpO_2 , а також вищі рівні лейкоцитів, С-реактивного білка, D-димеру, креатиніну, лактатдегідрогенази та фібриногену. Такі зміни відображають поєднання системної запальної відповіді, активації коагуляційного каскаду, тканинного ушкодження, гіпоксемії та ранніх проявів органної дисфункції, що відмічалася в попередніх дослідженнях [14, 15].

Розвиток СПОН асоціювався з тяжчим госпітальним перебігом захворювання. У пацієнтів цієї групи частіше спостерігали гострий психоз або делірій, а також частіше виникала потреба у високопотоківій оксигенотерапії, неінвазивній вентиляції легень та інотропній підтримці. Крім того, у пацієнтів зі СПОН відзначалася більша тривалість перебування у стаціонарі. Подібні дані наведені й в інших дослідженнях, які свідчать, що розвиток СПОН асоціюється з тяжчим клінічним перебігом, більшою потребою в органній підтримці, тривалішим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії та несприятливим прогнозом [16].

Одним із ключових результатів дослідження була асоціація розвитку СПОН із підвищеною госпітальною летальністю. У пацієнтів зі СПОН летальність була майже втричі вищою, ніж у хворих без ознак цього синдрому. Це відповідає сучасним уявленням про СПОН як один із ключових предикторів несприятливого перебігу критичних станів, що асоціюється зі значним підвищенням ризику госпітальної летальності [17]. Серед пацієнтів зі СПОН найвищу госпітальну летальність спостерігали при поєднанні СПОН із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю (44,4 %) та гострим інфарктом міокарда (26,6 %). Підтвердженням отриманих результатів є дані міжнародних реєстрів, які свідчать, що поєднання COVID-19 із гострою серцевою недостатністю або гострим інфарктом міокарда супроводжується суттєвим погіршенням клінічного прогнозу та високою госпітальною летальністю [18, 19].

Частота розвитку СПОН у нашому дослідженні була збісною з даними інших авторів. У нашій когорті СПОН розвинувся у 38 із 139 пацієнтів, що становило 27,3 %. У ретроспективному дослідженні Суй та співавт. поліорганну дисфункцію було діагностовано у 109 із 526 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 — у 20,7 % випадків [20]. Дещо вища частота СПОН у нашому дослідженні може бути пов'язана з клінічною специфікою когорти, яка включала пацієнтів із невідкладною серцево-судинною патологією, що проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії, а також із відмінностями у критеріях визначення органної дисфункції.

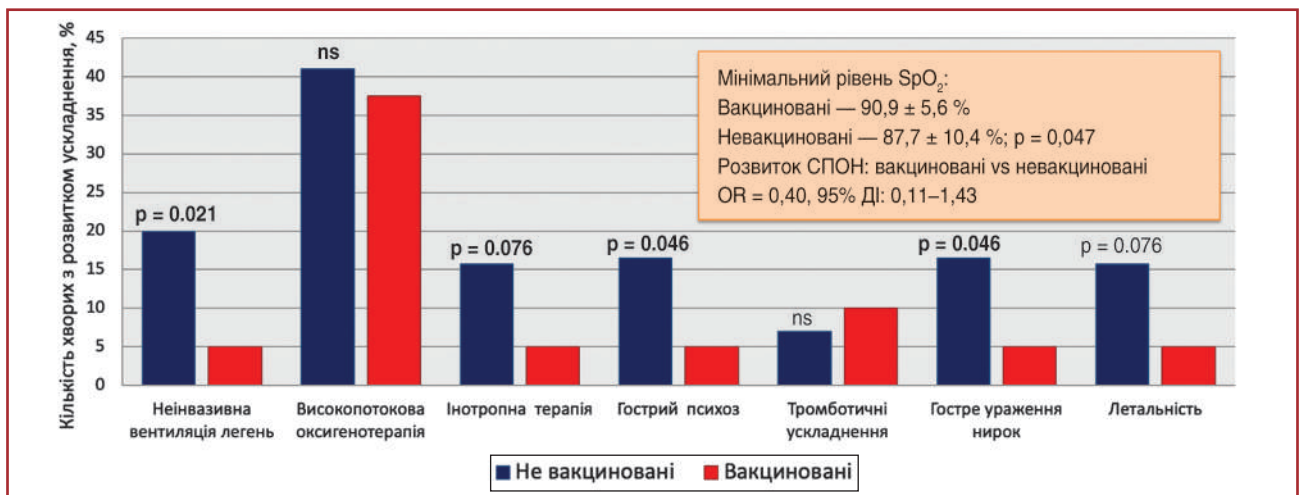


Рисунок 2. Ускладнення госпітального періоду захворювання у хворих з НС та супутнім COVID-19 залежно від проведення вакцинації

Розвиток СПОН у нашому дослідженні асоціювався з тяжчим госпітальним перебігом, зокрема з більшою потребою у респіраторній та гемодинамічній підтримці. Подібні результати отримали Berg та співавт., які показали, що гостра серцева недостатність у критично хворих пацієнтів із COVID-19 асоціювалася з більш вираженою органною дисфункцією за шкалою SOFA та вищою госпітальною летальністю [21].

Отримані нами дані щодо несприятливого прогнозу при поєднанні COVID-19 із гострою серцевою недостатністю або гострим інфарктом міокарда також відповідають результатам попередніх досліджень. За даними Rey та співавт., летальність серед пацієнтів із COVID-19, у яких розвинулася гостра серцева недостатність, становила 46,8 % порівняно з 19,7 % серед пацієнтів без цього ускладнення [22]. У дослідженні Milovančev та співавт. 30-денна летальність серед пацієнтів із гострим коронарним синдромом та COVID-19 становила 26,5 проти 6,7 % у хворих із гострим коронарним синдромом без COVID-19 [23]. Таким чином, поєднання гострої декомпенсації або гострого інфаркту міокарда з COVID-19 та поліорганною дисфункцією визначає особливо несприятливий госпітальний прогноз.

Однією з переваг дослідження є аналіз реальної клінічної когорти пацієнтів із невідкладною серцево-судинною патологією та супутнім COVID-19, які проходили лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії кардіологічного профілю. Ця категорія хворих є особливо складною, оскільки тяжкість їхнього стану визначалася не лише перебігом COVID-19, а й гострою серцево-судинною патологією, високою частотою коморбідних станів і потребою у респіраторній та гемодинамічній підтримці.

На окрему увагу заслуговують результати аналізу вакцинації. У вакцинованих пацієнтів рідше реєстрували гостре ураження нирок. Крім того, у них спостерігалися нижча госпітальна летальність і нижчі шанси розвитку СПОН, однак ці відмінності не досягли статистичної значущості. На можливий зв'язок вакцинації з нижчим ризиком несприятливого перебігу COVID-19 вказують також результати сучасних досліджень. Так, Martínez-Sánchez та співавт. серед 413 госпіталізованих пацієнтів із тяжким COVID-19 встановили незалежний зв'язок попередньої вакцинації з нижчими шансами розвитку гострого ураження нирок (OR 0,25; 95% ДІ 0,14–0,45) та 28-денної летальності (OR 0,19; 95% ДІ 0,06–0,54) [24]. У дослідженні Maleki та співавт. повна вакцинація також була пов'язана з нижчими шансами госпітальної смерті (OR 0,24; 95% ДІ 0,10–0,54) та потреби в лікуванні у відділенні інтенсивної терапії (OR 0,25; 95% ДІ 0,13–0,48) [25]. Однак невелика кількість вакцинованих пацієнтів у нашій когорті ($n = 21$) не дозволяє зробити остаточних висновків щодо зв'язку вакцинації з ризиком розвитку СПОН і госпітальною летальністю, тому отримані результати потребують підтвердження у дослідженнях із більшою кількістю пацієнтів.

Обмеження дослідження. Дані були отримані в одному спеціалізованому центрі, а кількість пацієнтів, особливо у підгрупі зі СПОН, була відносно невеликою, що

могло обмежувати можливість виявлення статистично значущих відмінностей між окремими підгрупами. З огляду на ретроспективний дизайн, деякі клінічні та лабораторні показники могли бути недоступними або оцінюватися не в усіх пацієнтів. Крім того, досліджувана когорта складалася з пацієнтів кардіологічного профілю з невідкладними серцево-судинними станами, що ускладнювало окрему оцінку кардіоваскулярного компонента органної дисфункції. У зв'язку з цим стандартизовані шкали SOFA або MODS не застосовувалися; натомість використовували адаптовані критерії СПОН з оцінкою ураження дихальної, ниркової та гепатобіліарної систем. Це обмежує можливість прямого порівняння отриманих результатів з іншими дослідженнями. Також слід враховувати гетерогенність досліджуваної популяції та невелику кількість вакцинованих пацієнтів.

Висновки

СПОН є частим ускладненням невідкладної серцево-судинної патології на тлі COVID-19 і розвивається більш ніж у 25 % пацієнтів. Його виникнення асоціюється з тяжчим госпітальним перебігом, більшою потребою в інтенсивній терапії та підвищеною госпітальною летальністю. Отримані результати підкреслюють необхідність ранньої ідентифікації пацієнтів високого ризику, зокрема осіб із хронічною хворобою нирок, ішемічною хворобою серця, гіпоксемією та лабораторними ознаками вираженої системної запальної відповіді.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити особливості розвитку і перебігу гострого коронарного синдрому та обґрунтувати підходи до вторинної профілактики у хворих з високим кардіоренально-метаболічним ризиком в умовах пандемії COVID-19», номер державної реєстрації 0121U111517.

Внесок авторів. Пархоменко О.М. — концепція дослідження, огляд літератури, редагування тексту статті; Лутай Я.М. — концепція дослідження, спостереження за пацієнтами, формування бази даних, пошук та аналіз літературних джерел, написання та редагування тексту статті; Хомяков Д.В. — спостереження за пацієнтами, формування та аналіз бази даних, пошук та аналіз літературних джерел, написання та редагування тексту статті; Іркін О.І. — концепція дослідження, спостереження за пацієнтами; Корнацький Ю.В. — обстеження та лікування хворих.

Список літератури

1. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Sep;17(9):543–558. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32690910.
2. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Aug 26;15(8). doi: 10.1371/journal.pone.0238215. PMID: 32845926.

3. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995 Oct;23(10):1638-1652. doi: 10.1097/00003246-199510000-00007. PMID: 7587228.
4. Gourd NM, Nikitas N. Multiple organ dysfunction syndrome. *J Intensive Care Med.* 2020 Dec;35(12):1564-1575. doi: 10.1177/0885066619871452. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455133.
5. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7 Suppl). doi: 10.1097/00003246-200107001-00032. PMID: 11445742.
6. Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko YuM, Sychoy OS. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnostryky ta likuvannia. 4-te vyd., pererobl. i dopovn. Kyiv: MORION; 2020. 240 p. [In Ukrainian].
7. Ministry of Health of Ukraine. Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta kardioreabilitatsii "Hostryi koronarnyi syndrom z elevatsiiei sehmenta ST". Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 14 veresnia 2021 roku № 1936. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021_1936_ykpmg_gkszelev.pdf. [In Ukrainian].
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.
9. Ministry of Health of Ukraine. Protokol "Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)". Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 2 kvitnia 2020 roku № 762, u redaktsii nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 22 liutoho 2022 roku № 358. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf. [In Ukrainian].
10. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/357004>.
11. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013 Feb 4;17(1):204. doi: 10.1186/cc11454. PMID: 23394211.
12. Da BL, Kushner T, El Halabi M, et al. Liver injury in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 correlates with hyperinflammatory response and elevated interleukin-6. *Hepatol Commun.* 2021 Feb;5(2):177-188. doi: 10.1002/hep4.1631. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33230491.
13. Lee AC, Li WT, Apostol L, Ma J, Taub PR, Chang EY, et al. Cardiovascular, cerebrovascular, and renal co-morbidities in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:3755-3764. doi: 10.1016/j.csbj.2021.06.038. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34221254.
14. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020 Oct;26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839624.
15. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2020 Sep 9;9:1107. doi: 10.12688/f1000research.26186.2. PMID: 33163160.
16. Asim M, Amin F, El-Menyar A. Multiple organ dysfunction syndrome: contemporary insights on the clinicopathological spectrum. *Qatar Med J.* 2020 Sep 22;2020(2):13. doi: 10.5339/qmj.2020.13.
17. Marshall JC. Measuring organ dysfunction: controversy and evolution. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2020 Feb;115(Suppl 1):15-20. doi: 10.1007/s00063-020-00660-9. PMID: 32077983.
18. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, et al. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. *JACC Heart Fail.* 2021 Jan;9(1):65-73. doi: 10.1016/j.jchf.2020.11.003. PMID: 33384064.
19. Kite TA, Ludman PF, Gale CP, Wu J, Caixeta A, Mansourati J, et al.; International COVID-ACS Registry Investigators. International prospective registry of acute coronary syndromes in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2021 May 25;77(20):2466-2476. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.309. PMID: 34016259.
20. Cui J, Yuan B, Li Y, Li Z, Yuan Y. The clinical characters and prognosis of COVID-19 patients with multiple organ dysfunction. *Medicine (Baltimore).* 2021 Oct 15;100(41). doi: 10.1097/MD.00000000000027400. PMID: 34731113.
21. Berg DD, Alviar CL, Bhatt AS, Baird-Zars VM, Barnett CF, Daniels LB, et al. Epidemiology of acute heart failure in critically ill patients with COVID-19: an analysis from the Critical Care Cardiology Trials Network. *J Card Fail.* 2022 Apr;28(4):675-681. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.12.020. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35051622.
22. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniasta ÁM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2020 Dec;22(12):2205-2215. doi: 10.1002/ejhf.1990. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32833283.
23. Milovančev A, Petrović M, Popadić V, Miljković T, Klačnja S, Djuran P, et al. Characteristics and outcomes of patients with acute coronary syndrome and COVID-19. *J Clin Med.* 2022 Mar 24;11(7):1791. doi: 10.3390/jcm11071791. PMID: 35407403.
24. Martínez-Sánchez FD, Bastida-Castro LA, Torres-Cuevas JL, Vasquez-Vasquez JA, Diaz-Jarquín A, Moreno-Novales R, et al. COVID-19 and acute kidney injury outcomes in hospitalized patients following SARS-CoV-2 vaccination: a case-control study. *Can J Kidney Health Dis.* 2024;11:20543581241297369. doi: 10.1177/20543581241297369. PMID: 39529655.
25. Maleki B, Sadeghian AM, Ranjbar M. Impact of vaccination against SARS-CoV-2 on mortality risk, ICU admission rate, and hospitalization length in hospitalized COVID-19 patients: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2025;25:144. doi: 10.1186/s12879-025-10530-4. PMID: 39885405.

Отримано/Received 14.07.2026

Рецензовано/Revised 03.09.2026

Прийнято до друку/Accepted 14.09.2026

Information about authors

Oleksandr M. Parkhomenko, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Intensive Care and Resuscitation, SI National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: aparkhomenko@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-3563-9627>

Yaroslav M. Lutai, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Intensive Care and Resuscitation, SI National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ymlutay@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1776-8003>

Dmytro V. Khomiakov, PhD student, Department of Intensive Care and Resuscitation, SI National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.khomiakov.d@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4444-344X>

Oleh I. Irkin, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Intensive Care and Resuscitation, SI National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: irkin.oleg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7597-5193>

Yurii V. Kornatskyi, MD, PhD, Head of the Specialized Intensive Care Unit, SI National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: kornyura@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-3767-9232>

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 was conducted within the framework of the research project "Studying the features of the development and course of acute coronary syndrome and substantiating approaches to secondary prevention in patients with high cardiorenal and metabolic risk during the COVID-19 pandemic", state registration number 0121U111517.

Authors' contribution. O.M. Parkhomenko — study concept, literature review, editing the manuscript; Ya.M. Lutai — study concept, patient follow-up, database development, literature search and analysis, writing and editing the manuscript; D.V. Khomiakov — patient follow-up, database formation and analysis, literature search and analysis, writing and editing the manuscript; O.I. Irkin — study concept, patient follow-up; Yu.V. Kornatskyi — examination and treatment of patients.

O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutai, D.V. Khomiakov, O.I. Irkin, Yu.V. Kornatskyi

SI National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Multiple organ dysfunction syndrome in emergency cardiovascular patients with COVID-19: from clinico-laboratory markers to hospital outcomes

Abstract. Background. Clinical manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) range from asymptomatic course to severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome. At the same time, patients with concomitant cardiovascular disease have a significantly higher risk of adverse events and death. The aim of this study was to evaluate the incidence, risk factors, potential for prevention of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and its effect on in-hospital complications in patients with emergency cardiovascular conditions and concurrent COVID-19. **Materials and methods.** This prospective cohort single-center study included 139 participants with acute cardiovascular conditions who were also diagnosed with COVID-19. Their mean age was 67.9 ± 12.7 years, 70 (50.4 %) of them were men. Emergency cardiovascular conditions leading to hospitalization included acute coronary syndrome (49.6 %), hypertensive emergency (23.7 %), acute heart failure (17.3 %), or arrhythmias. MODS was diagnosed in 38 (27.3 %) patients based on the presence of at least two out of three criteria: respiratory failure (decreased $\text{SpO}_2 < 92$ %), renal dysfunction (increase in creatinine level $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$), or liver dysfunction (ALT and AST levels elevated ≥ 3 times the upper limit of normal). The primary endpoint was in-hospital mortality depending on ab-

sence or presence of MODS. Also, MODS-associated clinical and laboratory risk factors, other in-hospital complications and length of stay were evaluated. **Results.** MODS development significantly increased mortality, to 28.9 % (11/38) versus 9.9 % (10/101) in the control group ($p < 0.01$). The highest MODS-associated mortality occurred in patients with acute heart failure (44.4 %; 4/9) and acute myocardial infarction (26.7 %; 4/15). MODS was more prevalent in men and was related to comorbidities (chronic kidney disease, coronary artery disease, chronic heart failure), baseline hypoxia, systemic inflammation, and hypercoagulation. Patients with MODS had significantly more hospital complications, including acute psychosis/delirium (31.6 vs. 8.9 %, $p < 0.01$) and required more intensive support: high-flow oxygen (68.4 vs. 30.7 %, $p < 0.001$), non-invasive ventilation (36.8 vs. 10.9 %, $p < 0.001$), and inotropic therapy (34.2 vs. 6.9 %, $p < 0.001$). **Conclusions.** MODS complicates emergency cardiovascular diseases in over 25 % of COVID-19 cases. Its development is associated with a more severe hospital course, a higher need for intensive care, and increased in-hospital mortality.

Keywords: acute cardiovascular pathology; COVID-19; multiple organ dysfunction syndrome

Рабощук О.В., Хитрий Г.П., Мошківський В.М., Космач Є.І., Вовк М.С.
Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Тепла свіжа цільна кров в анестезіологічному забезпеченні: гемодинаміка та гемостаз

Резюме. Метою було порівняння періопераційного середнього артеріального тиску (САТ), показників гемостазу та лактату при трансфузійній терапії з теплою свіжою цільною кров'ю (СЦК) та без неї. **Матеріали та методи.** Ретроспективно проаналізовано 92 поранених чоловічої статі з проникаючою бойовою травмою живота та геморагічним шоком у чотирьох закладах другого рівня медичного забезпечення у 2022–2024 рр.: 48 отримали ≥ 2 одиниці СЦК у поєднанні з компонентами крові, 44 — терапію без СЦК. САТ оцінювали у восьми періопераційних точках; лабораторні показники — до операції та перед евакуацією. Застосовували міжгрупові порівняння та багатофакторну лінійну регресію. **Результати.** Тяжкість травми за Injury Severity Score (ISS) була вищою у групі СЦК ($30,0 \pm 6,5$ проти $25,0 \pm 4,7$ бала; $p < 0,001$). Статистично значущих міжгрупових відмінностей САТ у жодній часовій точці не виявлено, зокрема після корекції на ISS. Перед евакуацією кількість тромбоцитів у групі СЦК була вищою ($139,4 \pm 42,0 \times 10^9/\text{л}$ проти $108,9 \pm 49,7 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,002$), міжнародне нормалізоване відношення — нижчим ($1,38 \pm 0,28$ проти $1,72 \pm 0,32$; $p < 0,001$), концентрація лактату — нижчою ($2,75 \pm 0,45$ проти $3,45 \pm 0,92$ ммоль/л; $p < 0,001$). Кліренс лактату становив $34,0 \pm 11,0$ % проти $12,1 \pm 20,4$ %; скоригована різниця — 21,6 відсоткового пункту (95% довірчий інтервал 13,9–29,4; $p < 0,001$). Частота застосування норадреналіну становила 25,0 проти 31,8 % ($p = 0,5$); серед його реципієнтів кумулятивна доза була нижчою у групі СЦК ($48,0 \pm 22,0$ проти $78,0 \pm 28,0$ мкг/кг; $p = 0,005$). Міжгрупові відмінності лабораторних показників зберігали статистичну значущість після корекції на вихідні значення та клінічні коваріати. Сумарний об'єм препаратів крові статистично значуще не відрізнявся. **Висновки.** Застосування СЦК асоціювалося зі сприятливішими показниками гемостазу та лактату без виявлених відмінностей САТ. Ретроспективний дизайн обмежує причинну інтерпретацію.

Ключові слова: бойова травма; травматична кровотеча; тепла свіжа цільна кров; анестезіологічне забезпечення; періопераційна гемодинаміка; ресусcitaція контролю пошкоджень

Вступ

Посттравматична кровотеча залишається однією з основних причин смерті тяжкопоранених із потенційно оборотними ушкодженнями. Впровадження стратегії damage control resuscitation (DCR) у військову медицину сприяло зниженню ранньої летальності серед цієї категорії поранених [1, 2]. Відповідно до принципів DCR, ключовим напрямом лікування масивної кровотечі є якомога раніший початок ресусcitaції препаратами крові, спрямований одночасно на підтримання тканинної перфузії та запобігання травма-індукованої коагулопатії. При цьому пріоритет надається препаратам крові, а не кристалоїдним розчинам [1].

У клінічних умовах середній артеріальний тиск (САТ) залишається одним з основних показників гемодинамічної відповіді на ресусcitaцію. Переваги препаратів крові над кристалоїдами щодо відновлення та підтримання САТ при геморагічному шоку продемонстровані в експериментальних дослідженнях: цільна кров дозволяє досягти цільового САТ меншим об'ємом та забезпечує більш стійкий гемодинамічний ефект порівняно з фізіологічним розчином або розчином Рінгера [3]. Водночас дані щодо відмінностей між теплою свіжою цільною кров'ю (СЦК) та компонентною трансфузійною терапією (КТТ) за їх впливом на періопераційну динаміку САТ під час damage control лапаротомії на

другому рівні медичного забезпечення (Role 2) залишаються обмеженими.

Одним із можливих механізмів гемодинамічних переваг цільної крові може бути збереження ендотеліального глікокаліксу. Його пошкодження при геморагічному шоку супроводжується підвищенням судинної проникності та зменшенням ефективного внутрішньосудинного об'єму. Плазмомісні продукти в експериментальних моделях асоціюються з меншим пошкодженням ендотеліального бар'єра порівняно з кристалічними розчинами [4, 5]. Чи має цей механізм клінічне значення при порівнянні теплої СЦК із КТТ на Role 2, залишається недостатньо вивченим.

Іншим ключовим напрямом DCR є запобігання та рання корекція коагулопатії. Індукована травмою коагулопатія виникає у близько чверті тяжкопоранених та асоціюється з істотним зростанням смертності [6, 7]. Її розвиток починається внаслідок тяжкого тканинного пошкодження та посилюється гіперперфузією, гіпотермією, ацидозом і ятрогенною гемодилуцією. Важливу роль у цьому процесі відіграють тромбоцити, оскільки послідовна активація факторів коагуляції відбувається на фосфоліпідній поверхні активованих тромбоцитів, яка слугує матрицею для формування коагуляційних комплексів [8]. Тому для ефективного гемостазу має значення не лише кількість тромбоцитів, а й збереження їх функціональної активності. Тромбоцитопенія може виникати внаслідок як споживання тромбоцитів у процесі гемостазу, так і їх розведення інфузійними розчинами та компонентами крові, що не містять тромбоцитів [9, 10]. Зниження кількості тромбоцитів у тяжкопоранених асоціюється зі збільшенням смертності та потреби в трансфузії [9].

Компонентна трансфузійна терапія із застосуванням еритроцитарних компонентів та свіжозамороженої плазми (СЗП) залишається найбільш доступним варіантом гемотрансфузії в Україні. Рекомендоване співвідношення компонентів 1 : 1 : 1 передбачає також застосування тромбоцитарного концентрату, доступність якого на передових етапах медичного забезпечення суттєво обмежена складністю його зберігання та логістики [11]. Трансфузія еритроцитарних компонентів і плазми без тромбоцитів не дозволяє повною мірою відтворити склад втраченої крові та може сприяти розвитку дилуційної коагулопатії й тромбоцитопенії [10, 11]. Тепла СЦК, заготовлена із застосуванням системи «ходячого банку крові» та перелита невдовзі після забору, містить еритроцити, плазму, фактори зсідання та нативні тромбоцити у фізіологічно наближених пропорціях, що робить її практичним способом одночасного заміщення основних компонентів втраченої крові на етапі Role 2 [12, 13].

Таким чином, потенційні переваги СЦК при травматичній кровотечі можуть стосуватися як підтримання гемодинаміки та тканинної перфузії, так і збереження гемостатичного потенціалу. Водночас недостатньо клінічних даних, які безпосередньо порівнюють застосування теплої свіжої цільної крові в поєднанні з компонентною терапією з КТТ без включення СЦК за цими показниками в умовах бойової травми.

Мета дослідження: порівняти застосування СЦК у поєднанні з компонентною терапією та КТТ без СЦК за періопераційним САТ, показниками коагуляції та тканинної перфузії у поранених із бойовою травмою живота та геморагічним шоком.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне когортне дослідження 92 поранених чоловічої статі віком 22–58 років ($39,1 \pm 6,7$ року) із проникаючою бойовою травмою живота та геморагічним шоком, які проходили лікування у чотирьох закладах другого рівня медичного забезпечення Збройних Сил України у 2022–2024 рр. Дані отримано з анестезіологічних карт, операційних протоколів, журналів трансфузії та евакуаційної документації. Усім пораним виконували невідкладну експлоративну лапаротомію за принципами damage control surgery в умовах загальної анестезії з інтубацією трахеї та штучною вентиляцією легень.

Робота є вторинним аналізом когорти поранених, які проходили лікування на етапі Role 2, з окремо визначеними метою та кінцевими точками дослідження. Основним кінцевим показником був САТ у заздалегідь визначених періопераційних точках T0–T7. Вторинними показниками були кількість тромбоцитів, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), лактат і його кліренс, застосування та кумулятивна доза норадреналіну, а також об'єми трансфузійної терапії.

Критерії включення: проникаюча бойова травма живота з внутрішньочеревною кровотечею; Injury Severity Score (ISS) ≥ 16 балів; Assessment of Blood Consumption (ABC) ≥ 2 бали. Критерії виключення: смерть до початку першої трансфузії; отримання лише 1 одиниці теплої СЦК; відсутність повної серії вимірювань артеріального тиску (АТ) з інтервалом 5 хв або лабораторних показників, необхідних для оцінки визначених кінцевих точок.

За фактично проведеною трансфузійною терапією сформовано дві групи: група СЦК ($n = 48$) — поранені, які отримали ≥ 2 одиниці теплої СЦК у поєднанні з іншими препаратами крові; група КТТ ($n = 44$) — поранені, які отримували препарати крові без застосування теплої СЦК. В обох групах за клінічними показаннями могли застосовувати еритроцитарну масу, СЗП та консервовану цільну кров. Рішення про застосування теплої СЦК приймала команда ПХГ відповідно до Наказу МОЗ України від 11.07.2022 року № 1192. Тепла свіжа цільна кров була групоспецифічною за системами ABO та RhD. Консервована цільна кров була групи O, RhD-негативною; титр анти-A та анти-B антитіл у ній не визначали. Забір донорської крові та контейнери із зібраною цільною кров'ю показано на рис. 1.

Тяжкість фізіологічних порушень оцінювали за Revised Trauma Score (RTS). Реєстрували ЧСС, неінвазивний АТ, ЕКГ, оральну температуру та застосування вазопресорів. Визначали гемоглобін, кількість тромбоцитів, МНВ та лактат венозної крові. Аналізували також час до початку трансфузії та об'єми інфузійно-трансфузійної терапії. При розрахунку еквівалентних об'ємів еритроцитарних і плазмових компонентів як теплу свіжу цільну кров, так і консервовану цільну кров

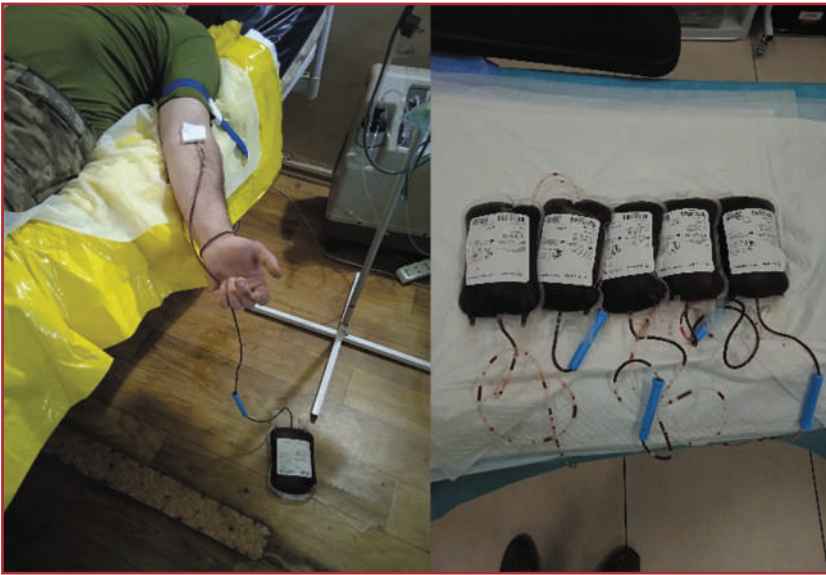


Рисунок 1. Заготівля донорської цільної крові: А — забір крові в донора; Б — контейнери із зібраною цільною кров'ю

враховували як 45 % еритроцитарної та 55 % плазмової складової відповідно.

Анестезіологічне забезпечення

Усім пораненим оперативне втручання за принципами damage control surgery проводили в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії з інтубацією трахеї, штучною вентиляцією легень та міорелаксацією. Індукцію анестезії здійснювали кетаміном у дозі 1,0–2,0 мг/кг.

Для підтримання анестезії застосовували одну з двох схем. За першою схемою кетамін вводили шляхом безперервної інфузії зі швидкістю 1,5–2,0 мг/кг/год, забезпечуючи гіпнотичний та анагетичний компоненти анестезії. За другою схемою як основний гіпнотичний компонент застосовували натрію оксидат у дозі 50–70 мг/кг після інтубації з подальшим введенням 25–50 мг/кг з інтервалом 40–60 хв, тоді як анагезію забезпечували інфузією кетаміну зі швидкістю 0,2 мг/кг/год.

Застосовану схему підтримання анестезії враховували як категоріальну коваріату під час багатофакторного аналізу лабораторних кінцевих точок.

Оцінка гемодинаміки

Неінвазивний АТ вимірювали автоматично з інтервалом 5 хв від початку анестезіологічного забезпечення до 30 хв після завершення операції. Одночасно реєстрували ЕКГ.

САТ порівнювали у восьми заздалегідь визначених точках: Т0 — перед індукцією; Т1 — одразу після швидкої послідовної індукції та інтубації; Т2 — через 5 хв після інтубації; Т3 — після входження до черевної порожнини; Т4 — через 15 хв після лапаротомії; Т5 — через 30 хв після лапаротомії; Т6 — після завершення операції; Т7 — через 30 хв після завершення операції.

Точки Т0–Т2 характеризували гемодинамічну відповідь на індукцію, інтубацію та початок ШВЛ; Т3–Т5 — основний хірургічний етап; Т6–Т7 — ранній післяопераційний період.

Вазопресорна підтримка

Застосування норадреналіну оцінювали за часткою поранених, які його отримували, та кумулятивною дозою від індукції до завершення операції. Дозу нормалізували до маси тіла (мкг/кг) та аналізували в усій когорті й окремо серед поранених, які отримували норадреналін.

Лабораторні показники

Кількість тромбоцитів, МНВ та лактат венозної крові визначали до операції та перед евакуацією з Role 2. Зміну кількості тромбоцитів і МНВ розраховували як різницю між значенням перед евакуацією та доопераційним значенням.

Зразки крові для визначення лактату отримували з центрального венозного катетера та аналізували біля ліжка

пораненого за допомогою аналізатора Accutrend Plus із тест-смужками BM-Lactate (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Кліренс лактату розраховували за формулою:

$$\text{Кліренс лактату (\%)} = \frac{[(\text{лактат до операції} - \text{лактат перед евакуацією}) / \text{лактат до операції}] \times 100}{1}$$

Статистичний аналіз

Розподіл кількісних даних оцінювали за критерієм Шапіро — Вілка і подавали як середнє $\pm$ SD або медіану [Q1–Q3]. Категоріальні дані — як n (%). Міжгрупові порівняння виконували за t-критерієм Стюдента або U-критерієм Манна — Вітні та за критерієм χ^2 або точним критерієм Фішера. Усі тести двобічні; $p < 0,05$ вважали значущим.

САТ у точках Т0–Т7 порівнювали між групами окремо в кожній часовій точці за t-критерієм Стюдента або U-критерієм Манна — Вітні залежно від розподілу даних. З огляду на описовий характер цих порівнянь корекцію на множинність не застосовували. Додатково для кожної часової точки міжгрупову різницю САТ оцінювали за допомогою лінійної регресії з корекцією на ISS.

Скориговані ефекти щодо кількості тромбоцитів, МНВ та рівня лактату перед евакуацією оцінювали за допомогою багатофакторної лінійної регресії з урахуванням відповідного вихідного значення, ISS, систолічного АТ при надходженні, часу до першої трансфузії еритроцитовмісних компонентів та варіанта анестезіологічного забезпечення. Для кліренсу лактату враховували вихідний рівень лактату та ті самі коваріати. Застосування норадреналіну порівнювали як категоріальний показник; кумулятивну дозу — в усій когорті (нуль за відсутності препарату) та окремо серед реципієнтів. Попередній розрахунок вибірки не проводили. Статистичний аналіз виконували у Python 3 із використанням бібліотек pandas, NumPy, SciPy та statsmodels. Аналіз проводили за повними випадками; імпутацію відсутніх даних не застосовували.

Етичні аспекти

Дослідження схвалено комісією з питань етики Української військово-медичної академії (протокол № 13 від 17 серпня 2026 року). Ретроспективний аналіз проводили із використанням знеособлених даних стандартної медичної документації. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Результати

До скринінгу включено 125 записів. Виключено 33 записи: 2 — через смерть поранених до початку першої трансфузії, 4 — через отримання лише однієї одиниці теплої свіжої цільної крові та 27 — через відсутність повної серії вимірювань АТ або лабораторних показників, необхідних для оцінки кінцевих точок. До аналізу включено 92 поранених чоловічої статі: 48 — у групу СЦК та 44 — у групу КТТ (рис. 2). Протягом перших 24 год після надходження на Role 2 померли 5 поранених у групі СЦК та 7 у групі КТТ. Ці випадки залишалися в аналізі за наявності даних для кінцевих точок.

За основними демографічними, клінічними, гемодинамічними та лабораторними показниками при надходженні групи статистично не відрізнялися (табл. 1). Водночас тяжкість травми за ISS була вищою у групі СЦК ($30,0 \pm 6,5$ проти $25,0 \pm 4,7$ бала; $p < 0,001$). Температура тіла при надходженні та перед евакуацією, а також до початку першої еритроцитовмісної трансфузії між групами не відрізнялися.

Динаміка середнього артеріального тиску

Середні значення САТ у групі СЦК були дещо вищими на всіх восьми етапах спостереження, однак статистично значущих міжгрупових відмінностей у жодній

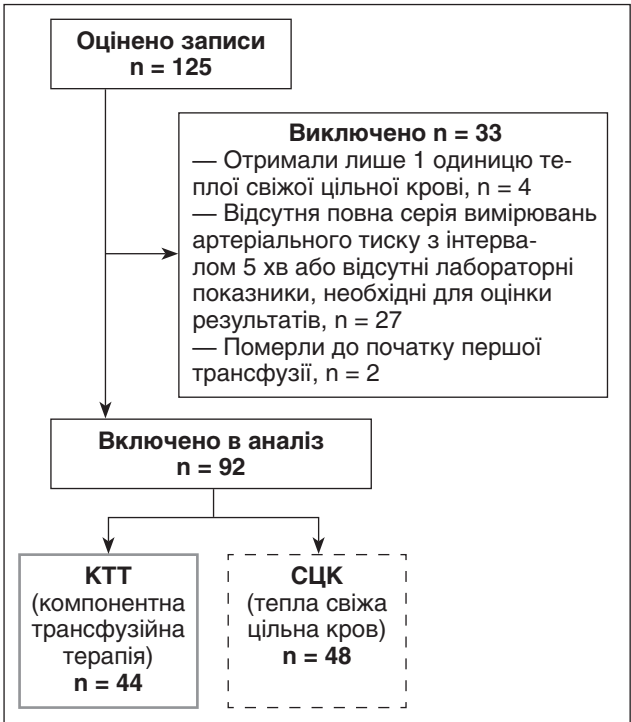


Рисунок 2. Формування досліджуваної когорти

Таблиця 1. Вихідні характеристики досліджуваних груп

Показник	КТТ (n = 44)	СЦК (n = 48)	p
Вік, роки	39,0 ± 7,2	39,1 ± 6,2	0,94
ISS, бали	25,0 ± 4,7	30,0 ± 6,5	< 0,001
Абдомінальний AIS, бали	3,57 ± 0,85	3,54 ± 0,74	0,87
ABC, бали	2,84 ± 0,71	2,85 ± 0,74	0,93
Кровотеча III класу за ATLS, n (%)	30 (68,2)	31 (64,6)	0,83*
Кровотеча IV класу за ATLS, n (%)	14 (31,8)	17 (35,4)	—
Розрахункова крововтрата, мл	2340 ± 755	2505 ± 904	0,34
ЧСС при надходженні, уд/хв	120,0 ± 13,3	118,8 ± 14,9	0,68
Систолічний АТ, мм рт.ст.	97,9 ± 16,5	96,0 ± 14,7	0,56
САТ, мм рт.ст.	67,6 ± 8,1	67,3 ± 7,9	0,84
Гемоглобін, г/л	103,6 ± 15,8	101,3 ± 13,2	0,45
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	184,0 ± 36,0	179,0 ± 58,0	0,62
МНВ	1,19 ± 0,31	1,28 ± 0,21	0,11
Лактат, ммоль/л	3,97 ± 0,88	4,23 ± 0,71	0,14
Оральна температура при надходженні, °C	36,04 ± 0,34	36,10 ± 0,36	0,37
Оральна температура перед евакуацією, °C	36,43 ± 0,38	36,36 ± 0,36	0,39
Час від надходження на Role 2 до першої еритроцитовмісної трансфузії, хв	20,0 ± 8,5	18,3 ± 10,1	0,74

Примітки: дані подані як середнє ± стандартне відхилення або n (%); КТТ — компонентна трансфузійна терапія; СЦК — тепла свіжа цільна кров у поєднанні з компонентною терапією; ISS — Injury Severity Score; AIS — Abbreviated Injury Scale; ABC — Assessment of Blood Consumption; ATLS — Advanced Trauma Life Support; ЧСС — частота серцевих скорочень; АТ — артеріальний тиск; САТ — середній артеріальний тиск; МНВ — міжнародне нормалізоване відношення; * — значення p характеризує загальний розподіл III–IV класів кровотечі за ATLS.

із точок T0–T7 не виявлено. Після корекції на ISS результати залишалися статистично незначущими в усіх часових точках. В обох групах найбільше зниження САТ спостерігалося після індукції анестезії та інтубації (T1), після чого відбувалося його поступове відновлення (рис. 3).

Таким чином, незважаючи на більшу тяжкість травми у групі СЦК, показники САТ протягом періопераційного періоду залишалися зіставними з групою КТТ.

Вазопресорна підтримка

Частота застосування норадреналіну між групами не відрізнялася: 12 із 48 (25,0 %) пацієнтів групи СЦК та 14 із 44 (31,8 %) групи КТТ ($p = 0,50$). У загальній когорті кумулятивна доза норадреналіну становила відповідно $12,0 \pm 23,5$ та $24,8 \pm 39,8$ мкг/кг ($p = 0,068$). Серед пацієнтів, які отримували норадреналін, його кумулятивна доза була нижчою у групі СЦК ($48,0 \pm 22,0$ проти $78,0 \pm 28,0$ мкг/кг; $p = 0,005$). З огляду на невелику чисельність цієї підгрупи останній результат розглядали як додатковий аналіз.

Інфузійно-трансфузійна терапія

Від моменту поранення до надходження на рівень надання медичної допомоги Role 2 об'єми інфузійно-трансфузійної терапії не відрізнялися. На рівні Role 2 застосування теплої СЦК супроводжувалося меншими об'ємами еритроцитарної маси та СЗП, тоді як об'єм консервованої цільної крові не відрізнявся між групами. Водночас еквівалентні об'єми еритроцитів і плазми, а також сумарний об'єм препаратів крові від моменту поранення до евакуації статистично не відрізнялися між

групами (табл. 2). У двох поранених групи КТТ зареєстровано легкі алергічні трансфузійні реакції у вигляді кропив'янки, що виникли під час проведення трансфузійної терапії, у часовому зв'язку з переливанням СЗП. Реакції не мали тяжкого перебігу та не перешкоджали подальшому проведенню трансфузійної терапії. Інших трансфузійних реакцій або ускладнень протягом перебування поранених на рівні Role 2 не зареєстровано.

Лабораторні показники

Доопераційні показники гемоглобіну, кількості тромбоцитів, МНВ та лактату між групами статистично не відрізнялися. Перед евакуацією у групі СЦК кількість тромбоцитів була вищою, МНВ і концентрація лактату — нижчими, а кліренс лактату — більшим порівняно з групою КТТ. Після корекції на вихідні показники та клінічні фактори ці відмінності зберігалися (табл. 3).

Обговорення

У цьому дослідженні порівнювали застосування СЦК у поєднанні з компонентною терапією та КТТ без застосування СЦК у поранених із бойовою травмою живота та геморагічним шоком. Статистично значущих міжгрупових відмінностей САТ у жодній із часових точок T0–T7 не виявлено, зокрема після корекції на ISS. Водночас застосування СЦК асоціювалося з кращим збереженням кількості тромбоцитів, нижчим МНВ, нижчим рівнем лактату та більшим його кліренсом перед евакуацією.

Підтримання адекватного САТ є одним із ключових завдань ресусцитації при геморагічному шоку. Трансфузія крові відновлює не лише кисень-транспортну здатність, а й реологічні властивості крові, що може впливати на системну гемодинаміку та мікроциркуляцію [16]. У нашому дослідженні найбільше зниження САТ в обох групах спостерігалося після індукції анестезії та інтубації з подальшим поступовим відновленням. Значення САТ на етапах T0–T7 були дещо вищими у групі СЦК, однак статистично значущих відмінностей не виявлено. Таким чином, СЦК не продемонструвала переваги щодо безпосереднього підвищення САТ, однак періопераційна гемодинаміка не відрізнялася між групами, незважаючи на більшу тяжкість травми у групі СЦК.

Прямих клінічних досліджень впливу СЦК порівняно з КТТ саме на періопераційну динаміку САТ недостатньо. В експериментальному дослідженні Coisy та співавт. [3] для досягнення цільового САТ потребувався приблизно вдвічі менший об'єм цільної крові, ніж фізіологічного розчину, а через годину САТ залишався вищим у групі цільної крові. Ці результати

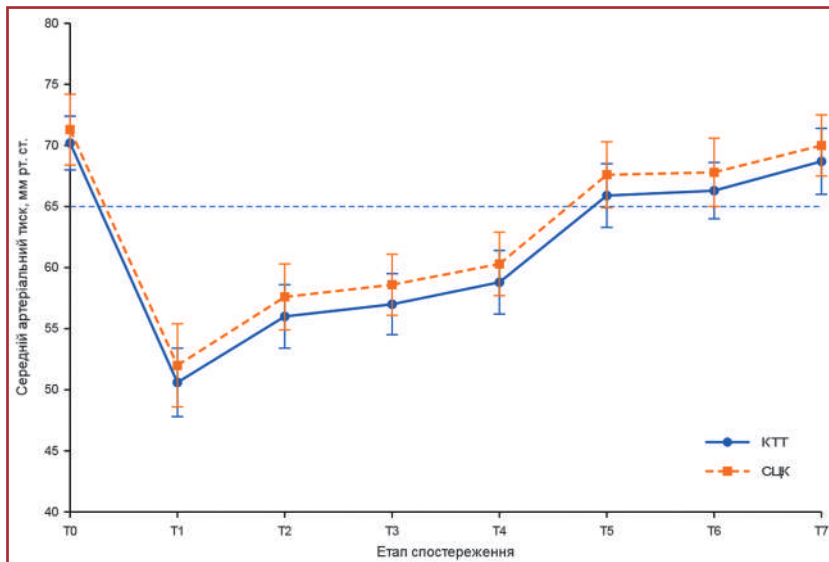


Рисунок 3. Динаміка середнього артеріального тиску на етапах періопераційного спостереження у групах СЦК та КТТ. Дані подані як середнє значення та 95% довірчі інтервали. T0 — перед індукцією; T1 — після швидкої послідовної індукції та інтубації; T2 — через 5 хв після інтубації; T3 — після входження до черевної порожнини; T4 — через 15 хв після лапаротомії; T5 — через 30 хв після лапаротомії; T6 — після завершення операції; T7 — через 30 хв після завершення операції. Пунктирна лінія відповідає САТ 65 мм рт.ст. СЦК — тепла свіжа цільна кров; КТТ — компонентна трансфузійна терапія; САТ — середній артеріальний тиск

не можна безпосередньо переносити на нашу когорту, оскільки там цільну кров порівнювали з кристалоїдом. Проте вони підтверджують можливість стійкішого гемодинамічного ефекту цільної крові, потенційно пов'язаного з відновленням циркулюючого об'єму, в'язкості та кисень-транспортної здатності крові [3, 15].

Додатковим можливим механізмом є збереження ендотеліального глікокаліксу. Kozar та співавт. [4] в експериментальній моделі геморагічного шоку продемонстрували його часткове відновлення після ресусцитації свіжою плазмою, але не розчином Рінгера. Chirpman та співавт. [5] також показали меншу вираженість ен-

Таблиця 2. Об'єми інфузійно-трансфузійної терапії

Показник	КТТ (n = 44)	СЦК (n = 48)	Р
Від поранення до Role 2			
Кристалоїди, мл	1721 ± 533	1532 ± 897	0,23
Колоїди, мл	558 ± 202	527 ± 187	0,45
Еритроцитарна маса, мл	142 ± 119	138 ± 77	0,85
СЗП, мл	140 ± 79	128 ± 94	0,51
Консервована цільна кров, мл*	40,0 ± 127,8	45,8 ± 135,6	0,83
Еквівалентний об'єм еритроцитарних компонентів, мл	160,0 ± 127,0	158,6 ± 86,5	0,95
Еквівалентний об'єм СЗП, мл	162,0 ± 97,7	153,2 ± 107,1	0,68
Сумарний об'єм препаратів крові, мл	322,0 ± 188,4	311,8 ± 156,6	0,78
Role 2 — евакуація			
Еритроцитарна маса, мл	949 ± 243	479 ± 218	< 0,001
Консервована СЗП, мл	1172 ± 190	572 ± 253	< 0,001
Тепла свіжа цільна кров, мл	—	1228 ± 280	—
Консервована цільна кров, мл*	280,5 ± 436,8	219,6 ± 404,6	0,49
Еквівалентний об'єм еритроцитарних компонентів, мл	1075,2 ± 307,1	1130,4 ± 300,9	0,39
Еквівалентний об'єм СЗП, мл	1326,3 ± 306,3	1368,2 ± 327,0	0,53
Сумарний об'єм препаратів крові, мл	2401,5 ± 516,5	2498,6 ± 543,0	0,38
Від поранення до евакуації з Role 2			
Кумулятивний об'єм усіх препаратів крові, мл	2723,5 ± 579,3	2810,4 ± 619,9	0,49

Примітки: дані подані як середнє ± стандартне відхилення. КТТ — компонентна трансфузійна терапія; СЦК — тепла свіжа цільна кров у поєднанні з компонентною терапією; СЗП — свіжозаморожена плазма; * — об'єм консервованої цільної крові наведено в розрахунку на всю групу, включаючи нульові значення у поранених, які її не отримували; для розрахунку еквівалентних об'ємів приймали, що цільна кров містить 45 % еритроцитарної та 55 % плазмової складової; еквівалентний об'єм еритроцитарних компонентів розраховували як об'єм еритроцитарної маси + 0,45 × об'єм цільної крові; еквівалентний об'єм СЗП — як об'єм СЗП + 0,55 × об'єм цільної крові.

Таблиця 3. Лабораторні показники до операції та перед евакуацією з Role 2

Показник	КТТ (n = 44)	СЦК (n = 48)	р	Скоригована різниця СЦК–КТТ (95% ДІ)	р скор.
Тромбоцити до операції, ×10 ⁹ /л	184,0 ± 36,0	179,0 ± 58,0	0,62	—	—
Тромбоцити перед евакуацією, ×10 ⁹ /л	108,9 ± 49,7	139,4 ± 42,0	0,002	+29,8 (11,0–48,5)	0,002
Зміна тромбоцитів, ×10 ⁹ /л	–75,1 ± 41,2	–39,6 ± 45,9	< 0,001	—	—
МНВ до операції	1,19 ± 0,31	1,28 ± 0,21	0,11	—	—
МНВ перед евакуацією	1,72 ± 0,32	1,38 ± 0,28	< 0,001	–0,38 (–0,50...–0,25)	< 0,001
Зміна МНВ	+0,53 ± 0,32	+0,10 ± 0,25	< 0,001	—	—
Лактат до операції, ммоль/л	3,97 ± 0,88	4,23 ± 0,71	0,14	—	—
Лактат перед евакуацією, ммоль/л	3,45 ± 0,92	2,75 ± 0,45	< 0,001	–0,91 (–1,21...–0,61)	< 0,001
Кліренс лактату, %	12,1 ± 20,4	34,0 ± 11,0	< 0,001	+21,6 (13,9–29,4)	< 0,001

Примітки: дані подані як середнє ± стандартне відхилення; зміна дорівнює різниці значення перед евакуацією та доопераційного значення; скориговані ефекти для СЦК порівняно з КТТ оцінювали з урахуванням вихідного значення відповідного лабораторного показника, ISS, систолічного АТ при надходженні, часу до першої еритроцитовмісної трансфузії та варіанта анестезіологічного забезпечення; для кліренсу лактату додатково враховували вихідний рівень лактату; КТТ — компонентна трансфузійна терапія; СЦК — тепла свіжа цільна кров у поєднанні з компонентною терапією; МНВ — міжнародне нормалізоване відношення; ISS — Injury Severity Score; АТ — артеріальний тиск; ДІ — довірчий інтервал.

дотеліального пошкодження при застосуванні СЦК порівняно з кристалоїдами та старими еритроцитами. Збереження ендотеліального бар'єра потенційно може зменшувати втрату рідини з внутрішньосудинного простору та сприяти підтриманню гемодинаміки. Однак маркери пошкодження глікокаліксу в нашому дослідженні не визначали, тому цей механізм залишається лише біологічно обґрунтованим припущенням.

Доповнює оцінку гемодинамічного ефекту аналіз вазопресорної підтримки. Застосування вазопресорів при геморагічному шоку залишається дискусійним; вони можуть використовуватися при недостатній відповіді на об'ємну ресусcitaцію, але не повинні замінювати корекцію гіповолемії [11]. У нашому дослідженні частота застосування норадреналіну між групами не відрізнялася. Водночас серед пацієнтів, які його отримували, кумулятивна доза була нижчою у групі СЦК. У поєднанні з відсутністю міжгрупових відмінностей за САТ ця знахідка може вказувати на ефективніше відновлення циркулюючого об'єму при застосуванні СЦК. Однак через невелику кількість пацієнтів, які отримували норадреналін, цей результат слід трактувати обережно.

Поряд із гемодинамічними показниками важливою знахідкою було краще збереження кількості тромбоцитів у групі СЦК. Вихідні значення між групами не відрізнялися, однак перед евакуацією зниження кількості тромбоцитів було меншим при застосуванні СЦК; ця асоціація зберігалася після статистичної корекції. Цей результат має патофізіологічне обґрунтування: еритроцитарні компоненти та СЗП практично не містять тромбоцитів, тоді як СЦК одночасно забезпечує еритроцити, плазму та нативні тромбоцити. Навіть відтворення крові окремими компонентами у співвідношенні 1 : 1 : 1 супроводжується нижчою концентрацією тромбоцитів порівняно з нативною цільною кров'ю [10]. У дослідженні *ex vivo* Rossetto та співавт. [15] додавання еритроцитів і плазми призводило до дозозалежного зниження кількості тромбоцитів та погіршення тромбоцитозалежних показників ROTEM і агрегації, тоді як цільна кров краще зберігала ці параметри.

Краще збереження тромбоцитарної ланки супроводжувалося відмінностями й у показниках коагуляції. За відсутності вихідної міжгрупової різниці перед евакуацією МНВ було нижчим у групі СЦК, а його приріст — меншим. Це узгоджується з попереднім досвідом застосування СЦК при травмі. Kauvar та співавт. описали поліпшення коагуляційних показників після трансфузії СЦК, а Леерг та співавт. при безпосередньому порівнянні цільної крові з компонентною терапією також виявили нижче МНВ після ресусcitaції у групі цільної крові [17, 18]. Особливо важливо, що в нашому дослідженні еквівалентний об'єм плазми між групами статистично не відрізнявся, тому нижче МНВ у групі СЦК навряд чи можна пояснити лише більшою кількістю перелитої плазми.

Імовірним поясненням цих змін є одночасне надходження з СЦК плазми, еритроцитів, факторів зсідання та тромбоцитів у більш фізіологічному співвідношенні, що може зменшувати гемодилуцію та сприяти збереженню гемостатичного потенціалу. Саме цей принцип

лежить в основі гемостатичної ресусcitaції, тоді як компонентна терапія намагається відтворити склад цільної крові шляхом переливання окремих компонентів.

Поряд із підтриманням гемодинаміки та корекцією коагулопатії важливим завданням ресусcitaції залишається відновлення тканинної перфузії. САТ є важливим гемодинамічним орієнтиром, однак нормалізація артеріального тиску не завжди свідчить про повноцінне відновлення тканинної перфузії, тому його доцільно оцінювати разом із метаболічними показниками. У нашому дослідженні СЦК асоціювалася з нижчим рівнем лактату перед евакуацією та більшим його кліренсом порівняно з КТТ. Це доповнює результати аналізу САТ, оскільки гемодинамічні показники можуть залишатися відносно стабільними за наявності тканинної гіперперфузії. Попередні дані у поранених із бойовою травмою живота також свідчать, що лактат є інформативним маркером метаболічних порушень і пов'язаний із прогнозом та потребою у вазопресорній підтримці [14].

Більший кліренс лактату при застосуванні СЦК може відображати швидше відновлення тканинної перфузії. Це узгоджується з патофізіологією геморагічного шоку, при якому зниження доставки кисню супроводжується метаболічними порушеннями та може посилювати травматичну коагулопатію [7]. Динамічна оцінка лактату в цьому контексті є інформативнішою за одноразове визначення його концентрації, оскільки відображає відповідь на проведену ресусcitaцію [15].

Результати слід інтерпретувати з урахуванням ретроспективного спостережного дизайну та відсутності рандомізації. Вибір трансфузійної стратегії визначався клінічними умовами та доступністю СЦК, а не протоколом дослідження. Вищий ISS у групі СЦК створює ризик залишкового конфаундингу, навіть після статистичної корекції. Летальність не була заздалегідь визначеною кінцевою точкою; протягом перших 24 год після надходження на рівень Role 2 померли 5 поранених у групі СЦК та 7 у групі КТТ. Ці випадки залишалися в аналізі за наявності даних для кінцевих точок, тому оцінка виживання в цій роботі обмежена. Невелика кількість пацієнтів, які отримували норадреналін, обмежує інтерпретацію аналізу його кумулятивної дози. Ми не визначали функціональну активність тромбоцитів, в'язкопружні характеристики згустка та маркери пошкодження ендотеліального глікокаліксу, тому запропоновані механізми залишаються гіпотетичними.

Висновки

У поранених із бойовою травмою живота та геморагічним шоком статистично значущих відмінностей САТ між групою теплої свіжої цільної крові та групою трансфузійної терапії без її застосування не виявлено в жодній із восьми періопераційних часових точок, незважаючи на вищий ISS у групі СЦК. Водночас застосування СЦК асоціювалося з більшою кількістю тромбоцитів перед евакуацією ($139,4 \pm 42,0 \times 10^9/\text{л}$ проти $108,9 \pm 49,7 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,002$), нижчим МНВ ($1,38 \pm 0,28$ проти $1,72 \pm 0,32$; $p < 0,001$), нижчим рів-

нем лактату ($2,75 \pm 0,45$ проти $3,45 \pm 0,92$ ммоль/л; $p < 0,001$) та вищим кліренсом лактату ($34,0 \pm 11,0$ проти $12,1 \pm 20,4$ %; $p < 0,001$). Ці відмінності зберігалися після статистичної корекції на вихідні клінічні фактори.

Отримані результати свідчать, що включення СЦК до трансфузійної терапії асоціюється з більш сприятливими показниками гемостазу та тканинної перфузії без статистично значущих відмінностей САТ у жодній із восьми періопераційних часових точок, незважаючи на вищий ISS у групі СЦК.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконано без зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Рабошук О.В. — концепція дослідження, збір та аналіз даних, написання рукопису; Хитрий Г.П. — наукове керівництво, критичне рецензування та затвердження остаточної версії рукопису; Мошківський В.М., Космач Є.І., Вовк М.С. — збір та аналіз даних, критичний перегляд рукопису щодо важливого інтелектуального змісту. Усі автори затвердили остаточну версію рукопису та погоджуються нести відповідальність за всі аспекти роботи.

Штучний інтелект. Модель ChatGPT (OpenAI) використано виключно для перевірки граматики та пунктуації. Автори перевірили та затвердили остаточний текст рукопису.

Список літератури

1. Joint Trauma System. Damage Control Resuscitation. CPG ID 18. 2019 Jul 12 [cited 2026 Sep 3]. Available from: https://jts.health.mil/assets/docs/cpgs/Damage_Control_Resuscitation_12_Jul_2019_ID18.pdf.
2. Cannon JW, Khan MA, Raja AS, Cohen MJ, Como JJ, Cotton BA, et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;82(3):605–617. doi: 10.1097/TA.0000000000001333.
3. Coisy F, Grau-Mercier L, Chevallier T, Aubert C, Coquet L, Bertrand P, et al. Whole blood vs saline for MAP restoration in anesthetized piglets after non-traumatic hemorrhagic shock. *Sci Rep*. 2025. doi: 10.1038/s41598-025-12273-3.
4. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1289–1295. doi: 10.1213/ANE.0b013e318210385c.
5. Chipman AM, Wu F, Kozar RA. Fibrinogen inhibits microRNA-19b, a novel mechanism for repair of haemorrhagic shock-induced endothelial cell dysfunction. *Blood Transfus*. 2021;19(5):420–427. doi: 10.2450/2020.0504-20.

6. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003;54(6):1127–1130. doi: 10.1097/01.TA.0000069184.82147.06.
7. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):30. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3.
8. Vulliamy P, Kornblith LZ, Kutcher ME, Cohen MJ. Alterations in platelet behavior after major trauma: adaptive or maladaptive? *Platelets*. 2021;32(3):295–304. doi: 10.1080/09537104.2020.1718633.
9. Brown LM, Call MS, Knudson MM, Cohen MJ. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients. *J Trauma*. 2011;71(2 Suppl 3):S337–S342. doi: 10.1097/TA.0b013e318227f67c.
10. Mays JA, Hess JR. Modelling the effects of blood component storage lesions on the quality of haemostatic resuscitation in massive transfusion for trauma. *Blood Transfus*. 2017;15(2):153–157. doi: 10.2450/2017.0310-16.
11. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23(1):98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3.
12. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Holcomb JB. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma*. 2009;66(4 Suppl):S69–S76. doi: 10.1097/TA.0b013e31819d85fb.
13. Beckett A, Callum J, da Luz LT, Schmid J, Funk C, Glassberg E, et al. Fresh whole blood transfusion capability for Special Operations Forces. *Can J Surg*. 2015;58(3 Suppl 3):S153–S156. doi: 10.1503/cjs.012614.
14. Sobko IV, Raboshchuk OV, Verba AV, et al. Blood lactate as a predictor of treatment outcomes and the need for medical resources in combat abdominal trauma. *Emerg Med (Ukraine)*. 2024;20(8):793–803. doi: 10.22141/2224-0586.20.8.2024.1817.
15. Tsai AG, Hofmann A, Cabrales P, Intaglietta M. Perfusion vs. oxygen delivery in transfusion with “fresh” and “old” red blood cells: the experimental evidence. *Transfus Apher Sci*. 2010;43(1):107–113. doi: 10.1016/j.transci.2010.05.011.
16. Rossetto A, Wohlgemut JM, Brohi K, Davenport R. Comparison of whole blood versus red blood cells and plasma to correct trauma-induced coagulopathy ex vivo. *Transfusion*. 2025;65(3):624–636. doi: 10.1111/trf.18143.
17. Kauvar DS, Holcomb JB, Norris GC, Hess JR. Fresh whole blood transfusion: a controversial military practice. *J Trauma*. 2006;61(1):181–184. doi: 10.1097/01.ta.0000222671.84335.64.
18. Leeper CM, Yazer MH, Triulzi DJ, Neal MD, Gaines BA. Whole blood is superior to component transfusion for injured children: a propensity matched analysis. *Ann Surg*. 2020;272(4):590–594. doi: 10.1097/SLA.0000000000004378.

Отримано/Received 08.07.2026

Рецензовано/Revised 16.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2026

Information about authors

Oleksandr Raboshchuk, MD, Lieutenant Colonel, Medical Service, Armed Forces of Ukraine; Senior Lecturer, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: olexandrfromua@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0408-2651>

Gryhorii Khytryi, MD, DSc, Professor, Colonel, Medical Service, Armed Forces of Ukraine; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: grigrit51@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7888-1771>

Volodymyr Moshkivskiy, Lieutenant Colonel of the Medical Service; Senior Lecturer, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: vovamvm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9635-074X>

Yevhenii Kosmach, Major of the Medical Service; PhD student, Department of Military Surgery, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: kosmach1993@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-5254-0932>

Mykhailo Vovk, PhD in Medicine, Lieutenant Colonel of the Medical Service; Senior Lecturer, Department of Military Surgery, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: maikl77red@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9684-5697>

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 was conducted without external funding.

Authors' contribution. O.V. Raboshchuk — study concept, data collection and analysis, manuscript writing; G.P. Khytryi — scientific supervision, critical review, and approval of the final manuscript version; V.M. Moshkivskiy, Y.I. Kosmach, M.S. Vovk — data collection and analysis, critical review of the manuscript for important intellectual content. All authors approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work.

Use of artificial intelligence. The ChatGPT model (OpenAI) was used exclusively for checking grammar and punctuation. The authors reviewed and approved the final text of the manuscript.

O.V. Raboshchuk, G.P. Khytryi, V.M. Moshkivskiy, Y.I. Kosmach, M.S. Vovk
Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Warm fresh whole blood in anesthetic management: hemodynamics and hemostasis

Abstract. Background. This study compared perioperative mean arterial pressure (MAP), hemostatic parameters, and lactate measures between transfusion strategies with and without warm fresh whole blood (WFWB). **Materials and methods.** This retrospective cohort included 92 male casualties with penetrating combat abdominal trauma and hemorrhagic shock at four Role 2 facilities in 2022–2024: 48 received ≥ 2 WFWB units plus blood components and 44 received transfusion therapy without WFWB. MAP was assessed at eight perioperative time points; laboratory parameters were measured preoperatively and before evacuation. Analyses included between-group comparisons and multivariable linear regression. **Results.** Injury Severity Score was higher in the WFWB group (30.0 ± 6.5 vs 25.0 ± 4.7 ; $p < 0.001$). No statistically significant between-group MAP differences were detected at any time point, including after adjustment for injury severity. Before evacuation, the WFWB group had higher platelet counts (139.4 ± 42.0 vs $108.9 \pm 49.7 \times 10^9/L$; $p = 0.002$), lower international normalized

ratios (1.38 ± 0.28 vs 1.72 ± 0.32 ; $p < 0.001$), and lower lactate concentrations (2.75 ± 0.45 vs 3.45 ± 0.92 mmol/L; $p < 0.001$). Lactate clearance was 34.0 ± 11.0 % versus 12.1 ± 20.4 %; the adjusted difference was 21.6 percentage points (95% confidence interval 13.9–29.4; $p < 0.001$). Norepinephrine use was 25.0 versus 31.8 % ($p = 0.50$); among its recipients, cumulative dose was lower in the WFWB group (48.0 ± 22.0 vs 78.0 ± 28.0 $\mu\text{g/kg}$; $p = 0.005$). Between-group differences in laboratory indicators remained statistically significant after adjustment for baseline values and clinical covariates. Total blood product volumes did not differ statistically significantly. **Conclusions.** WFWB use was associated with more favorable hemostatic and lactate parameters without detected MAP differences. The retrospective design limits causal interpretation.

Keywords: combat trauma; traumatic hemorrhage; warm fresh whole blood; anesthetic management; perioperative hemodynamics; damage control resuscitation

Ameer Isam Al Aasam¹, Shymaa Abbood Najim Al Wadèes²,
Jasim Mohammed Hashim¹, Raid MR Umran¹, Alaa Jumaah Manji Nasrawi¹

¹Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

²Al-Zahraa Teaching Hospital, Al Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Lung ultrasound versus routinely ordered chest radiography in the diagnosis of pneumonia in children: a cross-sectional study at Al-Zahraa Teaching Hospital, Najaf, Iraq

Abstract. Background. A chest radiograph is ordered almost reflexively for children admitted with suspected pneumonia, although its sensitivity for small consolidations is imperfect and it delivers ionizing radiation to a young chest. Data on lung ultrasound as a bedside alternative in routine practice in low- and middle-income settings, and particularly from Iraq, remain sparse. We compared the yield of bedside lung ultrasound with that of the chest radiograph ordered as part of routine care. **Materials and methods.** Cross-sectional study of children admitted to the pediatric service of Al-Zahraa Teaching Hospital, Najaf, between May and July 2014. Each child had the chest radiograph requested by the admitting team, reported by a radiologist, and a lung ultrasound performed with a high-frequency linear transducer by a pediatrician who had completed one week of focused training and was blinded to the radiograph and its report. Both were recorded as positive or negative for consolidation. Paired proportions were compared with the exact McNemar test, agreement with Cohen's kappa, and sensitivity against a composite imaging reference standard (consolidation on either modality). **Results.** Sixty-six children formed the primary analysis population; median age 6.0 months (interquartile range 2.5–17.7), with 42 (63.6 %) under one year. Lung ultrasound demonstrated consolidation in 48 children (72.7 %, 95% confidence interval (CI) 61.0–82.0) and chest radiography in 32 (48.5 %, 95% CI 36.8–60.3); the paired difference of 24.2 percentage points (95% CI 12.3–36.2) was significant (exact McNemar $p < 0.001$). Eighteen children were positive on ultrasound alone and two on radiography alone (agreement 69.7 %, $\kappa = 0.40$, 95% CI 0.18–0.62). Against the composite reference, sensitivity was 96.0 % (95% CI 86.5–98.9) for ultrasound and 64.0 % (95% CI 50.1–75.9) for radiography. Consolidations had a median largest diameter of 11.0 mm (interquartile range 8.3–16.0); 70.8 % measured 15 mm or less. Lesions missed by radiography were smaller than those it detected (median 9.0 versus 13.5 mm, $p = 0.016$). **Conclusions.** In a hospitalized population dominated by infants, lung ultrasound performed by a pediatrician with one week of training identified consolidation in about half again as many children as the routinely ordered chest radiograph, chiefly small subpleural lesions the film did not resolve. It is a reasonable first-line imaging test in this setting, with the radiograph reserved for children whose sonographic findings do not explain the clinical picture.

Keywords: lung ultrasound; chest radiography; pneumonia; children; point-of-care ultrasound; Iraq

Introduction

Pneumonia remains the single largest infectious cause of death in children under five years of age. Global estimates for the Millennium Development Goal period put the burden at roughly 138 million episodes and 0.9 million deaths in 2015, with the great majority occurring in low- and middle-income countries [1]. In Iraq, as in much of the region, acute lower respiratory tract infection accounts for a substantial share

of pediatric admissions, and the imaging pathway for these children has changed very little in several decades.

For a child admitted with fever, cough and tachypnea, the chest radiograph is ordered so routinely that the decision is rarely examined. Both the British Thoracic Society and the joint Pediatric Infectious Diseases Society/Infectious Diseases Society of America guidelines explicitly advise against routine radiography in children well enough to be managed

as outpatients, and reserve it for those admitted to hospital or with an uncertain clinical picture [2, 3]. Even when a film is obtained, it is an imperfect reference. Interobserver agreement among pediatric radiologists is substantial for alveolar infiltrate ($\kappa \approx 0.69$) but only fair to moderate for interstitial change and air bronchograms [4], and small or retrocardiac consolidations are readily missed on a single anteroposterior projection taken in a crying infant. The film also delivers ionizing radiation, requires transport of a sick child to a radiology suite, and in many district hospitals is simply not available after hours.

Lung ultrasound emerged from adult critical care, where Lichtenstein and Mezière showed that a small number of sonographic profiles could separate the main causes of acute respiratory failure at the bedside [5], and it was subsequently codified in international consensus recommendations for point-of-care use [6]. Its application to children followed quickly. Copetti and Cattarossi reported that ultrasound identified consolidation in seven children whose radiographs were normal [7], and Iuri and colleagues found that ultrasound matched radiography for subpleural consolidation while detecting pleural fluid far more often [8]. Larger prospective series from Italy and Poland confirmed high concordance with radiography and better detection of pleural involvement [9, 11, 13], and four successive meta-analyses have converged on a pooled sensitivity of about 94–96 % and a specificity of about 92–95 % for lung ultrasound in childhood pneumonia [12, 18, 19, 20]. A further systematic review of pediatric lung imaging reached the same conclusion [22]. A randomized trial in a pediatric emergency department showed that substituting ultrasound for radiography reduced radiograph use by 38.8 % without a single missed case of pneumonia [15].

Two caveats temper this literature. First, a majority of the early studies used the chest radiograph itself as the reference standard, which structurally limits the apparent sensitivity of ultrasound and inflates its apparent false-positive rate: a small subpleural consolidation seen sonographically and not on the film is counted as an error rather than as a finding [19, 21]. Second, accuracy is operator-dependent, and the gap between novice and advanced sonographers is measurable [20]. Data generated by clinicians working in ordinary service conditions, rather than by dedicated research sonographers in referral centers, are therefore still needed, and almost none come from Iraq.

We set out to compare, in children admitted to a teaching hospital in Najaf with clinically suspected pneumonia, what bedside lung ultrasound showed against what the chest radiograph ordered as part of their routine care showed, and to describe the sonographic characteristics of the consolidations found.

Materials and methods

Study design and setting

This was a hospital-based cross-sectional study of diagnostic test performance conducted in the pediatric department of Al-Zahraa Teaching Hospital, Najaf, Iraq, between May and July 2014. Al-Zahraa is a public teaching hospital affiliated with the Faculty of Medicine, University of Kufa, and serves as the main referral center for pediatric admissions

in Najaf governorate and the surrounding districts. The study is reported in accordance with the STARD 2015 recommendations for diagnostic accuracy studies [23].

Participants

Children admitted to the pediatric wards with a clinical suspicion of pneumonia were enrolled consecutively during the study period. Clinical suspicion was defined pragmatically, as it is in practice: an acute respiratory illness with cough or difficulty in breathing, accompanied by fever and/or tachypnea for age, in a child considered by the admitting team to require inpatient care and a chest radiograph. Age-specific respiratory rate thresholds followed the World Health Organization definitions [24]. Children of any age from the neonatal period to adolescence were eligible. Children whose chest radiograph or ultrasound could not be completed within 24 hours of admission were not included.

Data collection

A single structured data collection form was completed for each child by the attending pediatric team. The form recorded age, sex, residence (urban or rural), an assessment of household socioeconomic status, a history of recurrent respiratory illness, predisposing conditions (congenital heart disease, bronchopulmonary dysplasia, asthma, sickle cell disease, neuromuscular disease, gastroesophageal reflux disease, tracheo-esophageal fistula and immunodeficiency or immunosuppression), duration of the current illness, a preceding upper respiratory tract infection, previous hospitalization and antibiotic exposure, and the mode of onset.

The examination section recorded general appearance, axillary temperature, respiratory rate, heart rate, oxygen saturation by pulse oximetry in room air, and a structured account of the work of breathing (nasal flaring, use of accessory muscles, head bobbing, grunting, apnea, cyanosis and chest wall retraction) together with auscultatory findings (reduced air entry, rhonchi, wheeze, fine or coarse crackles, dullness, distant breath sounds, pleural friction rub and bronchial breathing, each with site).

Index tests

Chest radiography. An anteroposterior chest radiograph was obtained as part of routine clinical care, using the department's standard equipment and technique. Every film was read by a radiologist in the usual clinical workflow and a formal radiology report was available for each child. The report was transcribed onto the study form as positive or negative for pneumonia, and the specific features described were ticked: increased bronchopulmonary markings, hilar enlargement, retrocardiac consolidation, opacity (with site and size), mediastinal shift, pleural effusion and pneumothorax. The dichotomous verdict recorded on the form was used for all analyses.

Lung ultrasound. Lung ultrasound was performed at the bedside, on the same day as the radiograph, with a high-frequency linear-array transducer (11L-D, nominal frequency range 4.6–15 MHz) on a GE Voluson system. All examinations were carried out by a single pediatrician who had completed one week of focused training in lung ultrasound before the study began, and who was blinded to the chest

radiograph and to its report at the time of scanning. Each hemithorax was examined systematically in the anterior, lateral and posterior regions, with the child held or positioned by a parent or nurse, using longitudinal and transverse intercostal scanning. A positive examination was defined as a subpleural hypoechoic area of tissue-like (hepatized) lung with an irregular deep margin — that is, sonographic consolidation. For each consolidation the two largest orthogonal dimensions, the side and the zone were recorded, along with the presence of sonographic air bronchograms, posterior enhancement, pleural effusion, empyema and pneumothorax. No lower size threshold was applied. Representative images are shown in Fig. 1.

The two index tests were therefore interpreted independently. The radiologist reported the film in the routine clinical workflow, and the pediatrician performed and interpreted the ultrasound without sight of the film or its report, so the sonographic verdict could not have been influenced by the radiographic one.

Reference standard

No independent gold standard was available. Computed tomography is not justifiable in unselected children with suspected pneumonia, and microbiological confirmation is achieved in only a minority of pediatric cases. We therefore pre-specified, as in a number of previous studies of lung ultrasound, a composite imaging reference standard: within

this clinically defined cohort, a child was classified as having pneumonic consolidation if consolidation was demonstrated by either modality. Sensitivity for each test was estimated against this composite. The limitations of this approach — chiefly that it is not independent of the index tests and that it does not permit estimation of specificity — are set out explicitly in the Discussion. As a secondary analysis, and to allow comparison with the older literature, we also report the performance of ultrasound using the chest radiograph as the reference standard.

Analysis population

Of 72 data collection forms retrieved, one was blank and was discarded. Of the remaining 71, three had no chest radiograph verdict recorded and were excluded from the paired analysis as missing index-test data. In two further children the imaging established a diagnosis other than pneumonia (an elevated right hemidiaphragm with an intact diaphragm confirmed sonographically, and pulmonary and pleural deposits in a child under treatment for Ewing sarcoma); these two were excluded from the primary accuracy analysis and are described narratively. The primary analysis population therefore comprised 66 children (Fig. 2).

Statistical analysis

Continuous variables are summarized as mean with standard deviation (SD) where the distribution was approxi-

mately symmetrical, and as median with interquartile range (IQR) otherwise; categorical variables as counts and percentages. The proportion of children in whom each modality demonstrated consolidation was compared using the exact McNemar test for paired binary data, with a 95% confidence interval (CI) for the paired difference in proportions. Agreement between the two modalities was quantified with Cohen's kappa and its 95% confidence interval. Binomial proportions and derived accuracy measures are reported with Wilson score 95% confidence intervals. Consolidation sizes in children with and without a positive radiograph were compared with the Mann-Whitney U test. A two-sided p value below 0.05 was taken as significant. Analyses were performed in Python 3 using the pandas, SciPy and statsmodels libraries.

Ethics

The study protocol was approved by the scientific and ethical committee of the Faculty of Medicine, University of Kufa, and by the administration of Al-Zah-

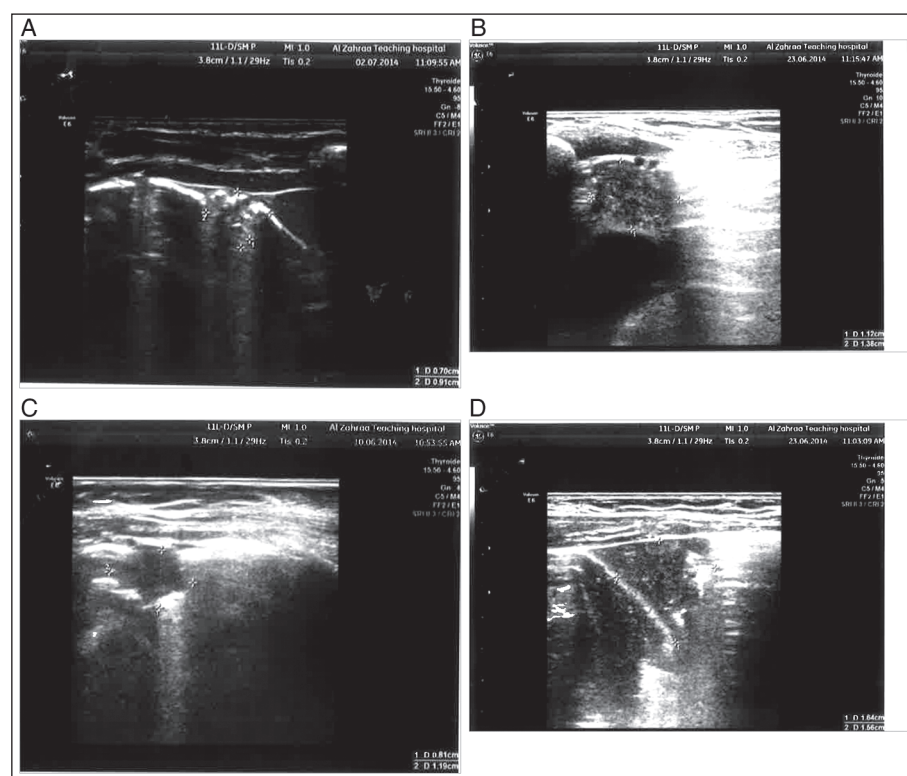


Figure 1. Representative lung ultrasound images from children in this series, obtained with an 11L-D linear-array transducer. In each panel the calipers mark the two orthogonal dimensions of the consolidation recorded on the data collection form: a) 0.70×0.91 cm; b) 1.12×1.38 cm; c) 0.81×1.19 cm; d) 1.64×1.66 cm. Each shows a subpleural area of tissue-like (hepatized) lung with an irregular deep margin replacing the normal pleural line artifact, with punctate and branching hyperechoic foci within the consolidated lung consistent with sonographic air bronchograms

raa Teaching Hospital. Informed verbal consent was obtained from a parent or guardian of each child before the ultrasound examination. Lung ultrasound carries no known risk and no additional radiograph was performed for the purposes of the study; every radiograph analyzed had been requested on clinical grounds. Data were recorded without personal identifiers and analyzed in aggregate.

Results

Participants

The flow of participants is shown in Fig. 2. The 66 children in the primary analysis population had a median age of 6.0 months (IQR 2.5–17.7, range 30 days to 10 years). The population was strikingly young: 12 children (18.2 %) were under two months of age and 42 (63.6 %) were under one year. Thirty-seven (56.1 %) were boys and 28 (42.4 %) girls, with sex not recorded on one form. Urban and rural residence were evenly split (33 each), and 38 families (57.6 %) were classified as being of low socioeconomic status.

The clinical picture was that of a moderately unwell but not critically ill inpatient population. The median duration of symptoms before admission was 7 days (IQR 4–9). A preceding upper respiratory tract infection was reported in 40 children (60.6 %), and 48 (72.7 %) had been hospitalized previously, with 41 (62.1 %) having received antibiotics before this admission. Twenty-eight children (42.4 %) had a history of recurrent respiratory illness and 27 (40.9 %) had at least one predisposing condition, most often asthma ($n = 8$), gastroesophageal reflux disease ($n = 5$) or neuromuscular disease ($n = 5$). Mean axillary temperature was 38.3 °C (SD 0.36) and 59 children (89.4 %) were febrile at 38 °C or above. The mean respiratory rate was 53.6 breaths/min (SD 5.9) and the mean heart rate 127.4 beats/min (SD 14.9). Median oxygen saturation was 95 % (IQR 93–97), with four children saturating below 92 % in room air. Crackles were the commonest auscultatory finding, present in 52 children (78.8 %), followed by rhonchi in 43 (65.2 %); focal signs were much less frequent, with bronchial breathing in four children (6.1 %) and reduced air entry in six (9.1 %). Baseline characteristics are given in Table 1.

Detection of consolidation

Lung ultrasound demonstrated consolidation in 48 of 66 children (72.7 %, 95% CI 61.0–82.0), whereas the routinely ordered chest radiograph was reported as positive in 32 (48.5 %, 95% CI 36.8–60.3). The paired difference of 24.2 percentage points (95% CI 12.3–36.2) was statisti-

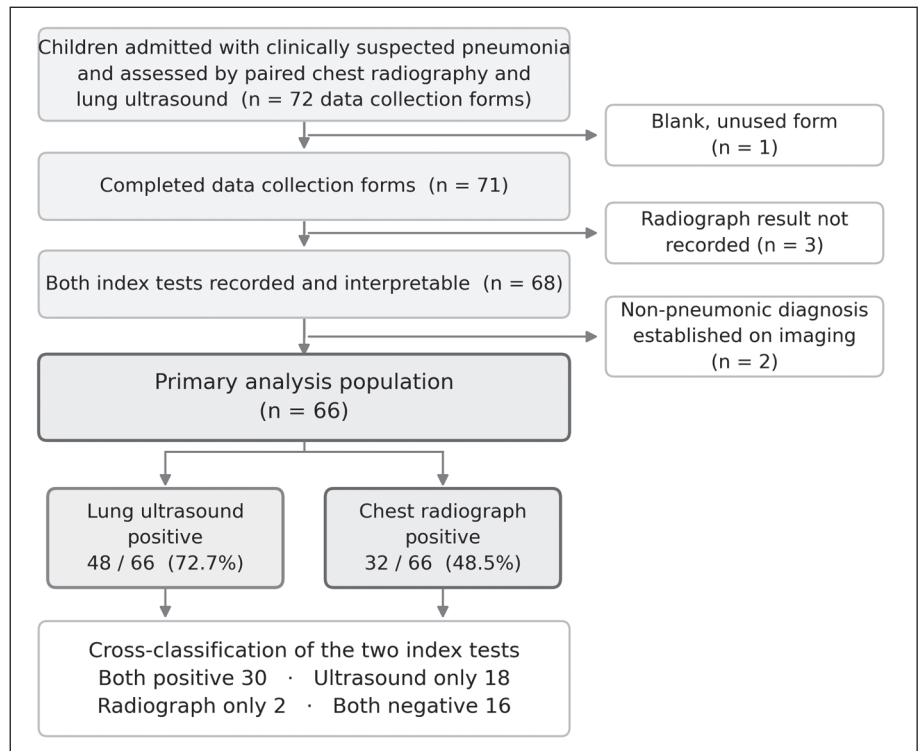


Figure 2. Flow of participants through the study, following the STARD 2015 recommendations. Of 72 data collection forms retrieved, one was blank. Three of the remaining 71 had no chest radiograph verdict recorded, and in two further children the imaging established a diagnosis other than pneumonia. The primary analysis population comprised 66 children

cally significant on the exact McNemar test ($p < 0.001$). The cross-classification is given in Table 2: 30 children were positive on both modalities, 16 negative on both, 18 positive on ultrasound alone, and 2 positive on radiography alone. Overall agreement was 69.7 %, corresponding to a kappa of 0.40 (95% CI 0.18–0.62), which is conventionally described as fair to moderate.

Against the composite imaging reference standard, 50 of the 66 children (75.8 %) were classified as having consolidation. Sensitivity was 96.0 % (95% CI 86.5–98.9) for lung ultrasound and 64.0 % (95% CI 50.1–75.9) for chest radiography. Using the chest radiograph as the reference standard instead, lung ultrasound had a sensitivity of 93.8 % (95% CI 79.9–98.3), a specificity of 47.1 % (95% CI 31.5–63.3), a positive predictive value of 62.5 % (95% CI 48.4–74.8), a negative predictive value of 88.9 % (95% CI 67.2–96.9) and an overall concordance of 69.7 % (95% CI 57.8–79.4). These figures are set out in Table 3. The apparently poor specificity in this secondary analysis is a direct consequence of the 18 children in whom ultrasound found consolidation and the film did not, and should be read in that light rather than as evidence of sonographic over-diagnosis.

The advantage of ultrasound was most marked in infants. Among children under two months, consolidation was found in 8 of 12 by ultrasound (67 %) compared with 5 of 12 by radiography (42 %); between two and eleven months the figures were 24 of 30 (80 %) versus 13 of 30 (43 %). In the eight children aged five years or more the two modalities agreed exactly, each identifying consolidation in seven (88 %). Detection rates by age group are shown in Fig. 3.

Sonographic characteristics of the consolidations

The 48 positive ultrasound examinations are described in Table 4. The largest recorded dimension of the consolidation had a median of 11.0 mm (IQR 8.3–16.0, range 6–44 mm), and 34 of the 48 lesions (70.8 %) measured 15 mm or less in their largest dimension. Sonographic air

bronchograms were present in 38 (79.2 %). Lesions were confined to the right hemithorax in 28 children, were bilateral in 13 and were confined to the left in 6, with the side not recorded in one; 14 children (29.2 %) had consolidation at more than one site.

The size distribution explains much of the discordance between the two tests. Consolidations that the radiograph

Table 1. Baseline demographic, historical and clinical characteristics of the 66 children in the primary analysis population

Characteristic	Value
Age, median (IQR), months	6.0 (2.5–17.7)
Age group, n (%)	
— < 2 months	12 (18.2)
— 2–11 months	30 (45.5)
— 1–4 years	16 (24.2)
— ≥ 5 years	8 (12.1)
Male sex, n (%) ^a	37 (56.1)
Rural residence, n (%)	33 (50.0)
Low socioeconomic status, n (%)	38 (57.6)
History of recurrent respiratory illness, n (%)	28 (42.4)
Any predisposing condition, n (%)	27 (40.9)
— asthma	8 (12.1)
— gastroesophageal reflux disease	5 (7.6)
— neuromuscular disease	5 (7.6)
— bronchopulmonary dysplasia	4 (6.1)
— congenital heart disease	3 (4.5)
— sickle cell disease	3 (4.5)
— immunodeficiency or immunosuppression	3 (4.5)
Preceding upper respiratory tract infection, n (%)	40 (60.6)
Previous hospitalization, n (%)	48 (72.7)
Antibiotics before admission, n (%)	41 (62.1)
Symptom duration, median (IQR), days	7 (4–9)
Axillary temperature, mean (SD), °C ^b	38.3 (0.36)
Temperature ≥ 38 °C, n (%)	59 (89.4)
Respiratory rate, mean (SD), breaths/min ^c	53.6 (5.9)
Heart rate, mean (SD), beats/min ^d	127.4 (14.9)
Oxygen saturation, median (IQR), % ^e	95 (93–97)
Oxygen saturation < 92 %, n	4
Crackles, n (%)	52 (78.8)
Rhonchi, n (%)	43 (65.2)
Wheeze, n (%)	5 (7.6)
Reduced air entry, n (%)	6 (9.1)
Bronchial breathing, n (%)	4 (6.1)

Notes: percentages are of the 66 children unless stated; missing data: ^a — sex not recorded in 1; ^b — temperature in 1; ^c — respiratory rate in 2; ^d — heart rate in 5; ^e — oxygen saturation in 7.

Table 2. Cross-classification of chest radiography and lung ultrasound for the detection of consolidation (n = 66)

	Ultrasound positive	Ultrasound negative	Total
Radiograph positive	30	2	32
Radiograph negative	18	16	34
Total	48	18	66

Notes: exact McNemar test for the paired difference in positivity, $p < 0.001$; observed agreement 69.7 %; Cohen's $\kappa = 0.40$ (95% CI 0.18–0.62).

Table 3. Detection rates and diagnostic performance measures

Measure	Lung ultrasound	Chest radiography
Consolidation detected, n/N	48/66	32/66
Detection rate, % (95% CI)	72.7 (61.0–82.0)	48.5 (36.8–60.3)
Sensitivity against composite imaging reference, % (95% CI) ^a	96.0 (86.5–98.9)	64.0 (50.1–75.9)
Lung ultrasound with chest radiography as reference standard ^b	Value (95% CI)	
— sensitivity, %	93.8 (79.9–98.3)	
— specificity, %	47.1 (31.5–63.3)	
— positive predictive value, %	62.5 (48.4–74.8)	
— negative predictive value, %	88.9 (67.2–96.9)	
— overall concordance, %	69.7 (57.8–79.4)	
— Cohen's κ	0.40 (0.18–0.62)	

Notes: CI (Wilson score method for proportions); ^a — the composite imaging reference classified a child as positive if consolidation was demonstrated by either modality (50 of 66 children); because the reference is not independent of the index tests, specificity cannot be estimated against it and the sensitivity values should be read as relative detection rates; ^b — presented for comparability with earlier literature; the low apparent specificity reflects the 18 children with sonographic consolidation and a negative film, not sonographic over-diagnosis.

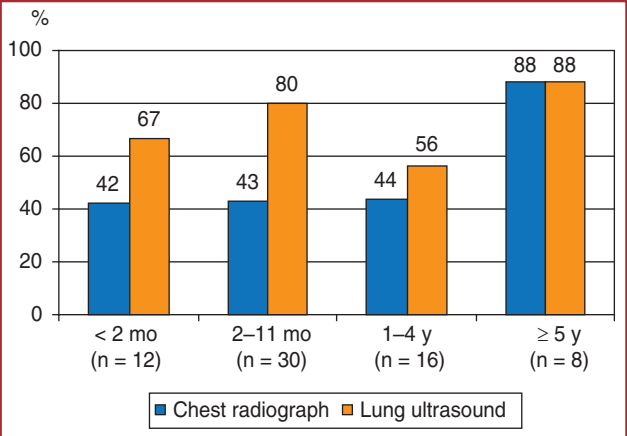


Figure 3. Proportion of children in whom consolidation was detected by chest radiography and by lung ultrasound, by age group (n = 66). The advantage of ultrasound was greatest in the first year of life and disappeared in children aged five years and above, in whom both modalities identified consolidation in seven of eight children

did not detect had a median largest diameter of 9.0 mm (IQR 8.0–11.0, range 6.0–15.5 mm), whereas those it did detect had a median of 13.5 mm (IQR 9.0–17.8, range 6.0–44.0 mm); the difference was significant (Mann-Whitney U, $p = 0.016$). This relationship is shown in Fig. 4. Put simply, the lesions the film missed were the small ones. Only one of the 18 radiograph-occult consolidations exceeded 15 mm in its largest dimension, and that child had bilateral disease. These children were also the youngest in the series: 15 of the 18 (83.3 %) were under one year of age, with a median age of 4.5 months, and sonographic air bronchograms were present in 13 of them.

The two children in whom the radiograph was positive and the ultrasound negative are instructive in the opposite direction. One was a 44-day-old infant whose film showed increased bronchopulmonary markings, hilar enlargement and a mediastinal shift to the right; the other was a one-year-old girl with hilar enlargement. In both, the reported abnormality lay in the perihilar region, which lung ultrasound cannot reach: consolidation must abut the pleura to be visible, and aerated lung interposed between the probe and the lesion blocks the beam entirely.

Children with a non-pneumonic diagnosis

In two children the imaging did not show pneumonia. A four-year-old girl admitted with a week of fever, cough and respiratory distress had a radiograph showing the right hemidiaphragm more than 5 cm above the left, raising the question of diaphrag-

Table 4. Sonographic characteristics of the 48 children with consolidation on lung ultrasound

Characteristic	Value
Largest diameter, median (IQR), mm	11.0 (8.3–16.0)
Largest diameter, range, mm	6.0–44.0
Largest diameter ≤ 15 mm, n (%)	34 (70.8)
Sonographic air bronchograms, n (%)	38 (79.2)
Consolidation at more than one site, n (%)	14 (29.2)
Distribution, n (%)	
— right hemithorax only	28 (58.3)
— bilateral	13 (27.1)
— left hemithorax only	6 (12.5)
— side not recorded	1 (2.1)
Largest diameter by radiographic result, median (IQR), mm	
— radiograph negative (n = 18)	9.0 (8.0–11.0)
— radiograph positive (n = 30)	13.5 (9.0–17.8)

Note: the difference in largest diameter between radiograph-negative and radiograph-positive children was significant (Mann-Whitney U, $p = 0.016$).

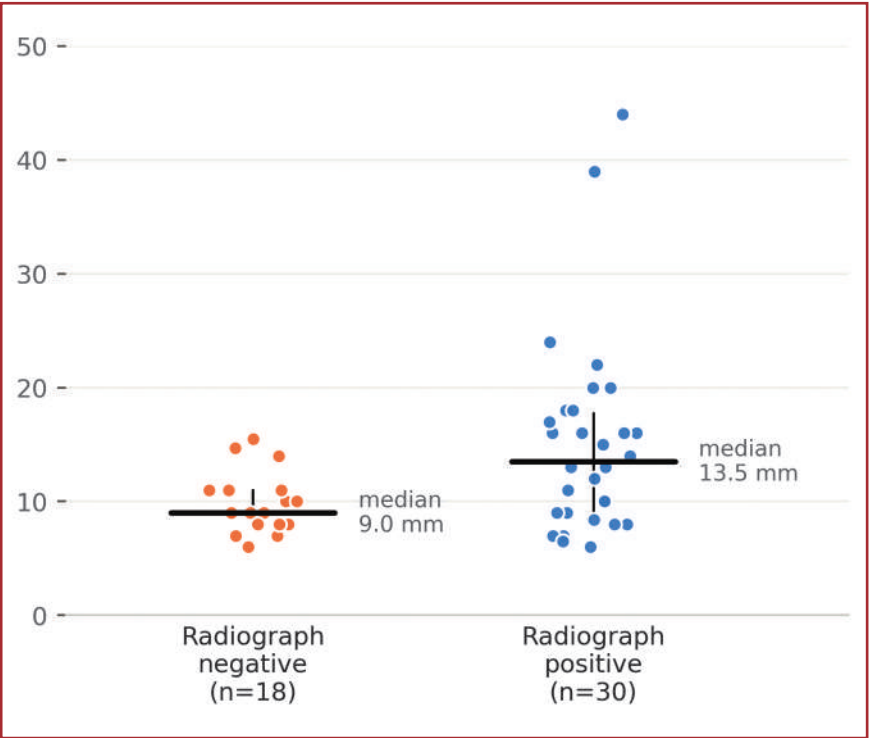


Figure 4. Largest sonographic diameter of consolidation in the 48 children with a positive lung ultrasound, grouped by the result of the chest radiograph. Each point is one child; the horizontal bar is the group median and the vertical line the interquartile range. Consolidations not detected by radiography were significantly smaller (median 9.0 versus 13.5 mm; Mann-Whitney U, $p = 0.016$)

matic paralysis or eventration; ultrasound at the bedside showed the liver shadow reaching the mid-thoracic level behind an intact, normally moving diaphragm, and no consolidation. An eleven-year-old boy receiving chemotherapy and radiotherapy for Ewing sarcoma had multiple radiographic opacities with bilateral pleural effusions; ultrasound showed discrete solid masses rather than consolidation, together with an extrapulmonary mass measuring 3×3.5 cm and a left pleural effusion. In both children the sonographic findings changed the working diagnosis at the bedside. In a third child, a 17-month-old girl with sudden respiratory distress and cyanosis (oxygen saturation 70 %), both modalities were negative and the final diagnosis was foreign body aspiration — a reminder that neither test excludes an obstructing airway lesion.

Pleural effusion was uncommon in this series, recorded on both modalities in the two children in whom it was present. The numbers are too small to permit any comparison of the two tests for pleural fluid, and we make none.

Discussion

In this cross-sectional study of 66 children admitted with clinically suspected pneumonia to a teaching hospital in Najaf, bedside lung ultrasound demonstrated consolidation in roughly three-quarters of the children, compared with fewer than half on the chest radiograph obtained as part of their routine care. The difference of 24 percentage points was well outside chance, and it was driven almost entirely in one direction: 18 children had consolidation on ultrasound that the film did not show, against only two in whom the reverse held.

The direction of this finding is consistent with the accumulated pediatric literature, although the magnitude of the gap here is larger than in most published series. The pooled estimates from four independent meta-analyses place the sensitivity of lung ultrasound for childhood pneumonia at 94–96 % with specificity of 92–95 % [12, 18, 19, 20], and the emergency department meta-analysis by Wang and colleagues found a pooled sensitivity of 96.7 % for ultrasound against 89.7 % for radiography [21]. Individual prospective studies reported similar patterns of discordance: Caiulo and colleagues found eight children with a normal radiograph and an abnormal ultrasound against a single case of the reverse [9], Iorio and colleagues four versus one [14], and Copetti and Cattarossi seven radiograph-negative children in whom ultrasound found consolidation, four of them subsequently confirmed on computed tomography [7]. Our ratio of 18 to 2 sits at the more extreme end of this range.

Two features of our population probably account for that. The first is age. Almost two-thirds of these children were infants and nearly one in five was under two months old. Detection by radiography was essentially flat across the first four years of life in our data (42–44 %) while sonographic detection was substantially higher in the first year, and the two modalities converged completely in children aged five and above. A supine anteroposterior film in a crying, tachypneic infant, with the scapulae superimposed and the thymus prominent, is a difficult study to read; the thin chest wall of the same infant is, by contrast, close to ideal

for high-frequency ultrasound. The second feature is lesion size. Seven in ten of the consolidations we found measured 15 mm or less, and those the film missed were significantly smaller than those it detected (median 9.0 versus 13.5 mm). Shah and colleagues made essentially this observation in reverse when they showed that restricting the analysis to consolidations larger than 1 cm raised the apparent specificity of ultrasound from 89 to 97 % — the sub-centimeter lesions were not sonographic false positives but radiographic false negatives [10].

It is worth being clear about what a small subpleural consolidation means clinically, because it is the crux of the comparison. These lesions are not artifacts. They correspond to the earliest and most peripheral stage of alveolar consolidation, they are accompanied by sonographic air bronchograms in the large majority of cases (79 % in our series), and in the one study that systematically applied computed tomography to radiograph-negative, ultrasound-positive children, the ultrasound was right [7]. What is genuinely uncertain is whether treating them alters outcome in a child who would otherwise have been given antibiotics on clinical grounds anyway. Our study cannot answer that, and neither can the existing literature. Jones and colleagues showed in a randomized trial that substituting ultrasound for radiography reduced radiograph use by 38.8 % with no missed pneumonia and no excess of adverse events or return visits [15], which addresses safety but not the separate question of whether finding more consolidation leads to better care.

The perihilar blind spot deserves emphasis, since it explains both of our radiograph-only cases and matches the pattern reported elsewhere. Ultrasound cannot image lung that is surrounded by aerated lung; consolidation must abut the pleura to be visible. Urbankowska and colleagues reported exactly five such false negatives, all with parahilar infiltrates on the film [13]. In practice this means that a negative lung ultrasound in a child whose clinical picture strongly suggests pneumonia should prompt a radiograph rather than reassurance — the two tests are complementary at the margins, not interchangeable.

The wider case for lung ultrasound in a setting such as ours rests on more than sensitivity. The examination is performed at the bedside by the clinician who is already assessing the child, takes a few minutes, can be repeated as often as the clinical course requires, and involves no ionizing radiation to a thorax that will accumulate exposure over a lifetime of recurrent respiratory illness — a real consideration in the 42 % of our cohort with a history of recurrent respiratory infection. It does not require the transport of a hypoxemic infant to a radiology department, and in a hospital where radiography is less readily available at night it can be performed at three in the morning by the resident on call. Stadler and colleagues set out these practical arguments carefully in their review of the field [17].

Against this must be set the principal weakness of ultrasound, which is operator dependence. Tsou and colleagues found a significant difference in diagnostic accuracy between sonographers with seven days or less of training and those with more [20]. That boundary is worth dwelling on here, because the pediatrician who performed every ex-

mination in this study had completed exactly one week of focused training — a novice by that definition — and still identified consolidation in half again as many children as a radiologist reading a formally reported film. The rest of the literature points the same way: Shah and colleagues trained clinicians for one hour and obtained a sensitivity of 86 % and a specificity of 89 % against radiography [10], and Ellington and colleagues showed in Peru that general practitioners with structured training reached a sensitivity of 88.5 % and a specificity of 100 % against radiographically confirmed pneumonia [16]. The barrier to adopting lung ultrasound in a department like ours is therefore lower than it is often assumed to be — a week of supervised scanning rather than a fellowship. That is not an argument for skipping training altogether. In the randomized trial by Jones and colleagues, experienced physician-sonologists reduced radiograph use by 60.6 against 30.0 % for novices [15], which suggests that what experience mainly buys is confidence in the negative scan.

Limitations

Two features of the design are worth stating before the weaknesses. The ultrasound was performed blind to the radiograph and to its report, so the principal comparison is not contaminated by knowledge of the film; and every radiograph carried a formal radiology report, so the comparator is the real-world standard of care in this hospital rather than an ad hoc reading by the treating team. Several limitations nevertheless qualify these findings, and we would rather state them plainly than let them be inferred.

The first and most important is the absence of an independent reference standard. Neither computed tomography nor a formal blinded clinical adjudication of the final diagnosis was available, and the data collection form did not record a discharge diagnosis or the response to treatment. We therefore used a composite imaging reference, which is standard practice when no gold standard exists but is not independent of the index tests: it cannot yield a valid estimate of specificity for either modality, and it necessarily rewards the more sensitive test. The sensitivity figures reported here (96.0 % for ultrasound, 64.0 % for radiography) should be read as relative detection rates within this cohort rather than as absolute accuracy estimates transferable to other populations. The appropriate way to read our primary result is as a paired comparison of yield — how many children each test identified — which does not depend on the reference standard at all.

Second, blinding ran in one direction only. The pediatrician performing the ultrasound was blinded to the radiograph and its report, but the reporting radiologist was not formally blinded to the fact that a lung ultrasound had been performed, and films were reported in the routine clinical workflow rather than in a dedicated, independently adjudicated read. We cannot exclude that this influenced radiographic interpretation, although any such effect would be expected to raise rather than lower the radiographic detection rate, and would therefore work against our principal finding rather than produce it.

Third, although a formal radiology report was available for every child, the verdict analyzed was the one transcribed

onto the study form, and in one case that form recorded an overall negative verdict with hilar enlargement ticked beneath it. Radiographic interpretation in childhood pneumonia is in any event only moderately reproducible even among specialist pediatric radiologists [4], and a single reader without an adjudicated consensus read leaves uncertainty in both directions.

Fourth, every ultrasound was performed by one pediatrician. What we report is therefore what a single trained clinician achieved, not what a department would achieve; inter-operator reproducibility was not assessed, and no second reader reviewed the stored images.

Fifth, the sample is modest and drawn from a single center over three months, which limits precision — several of our confidence intervals are wide — and limits generalizability to hospitals with a different case mix. Three children had no radiographic verdict recorded and were excluded, and one further form carried an ambiguous, apparently corrected ultrasound entry that we classified conservatively as negative; these decisions are documented in Fig. 2 and are unlikely to have altered the direction of the result, but they reflect the reality of working with a paper data collection instrument.

Finally, we did not record microbiological results, inflammatory markers, length of stay, antibiotic decisions or outcome, so we cannot say whether the additional consolidations found by ultrasound changed management or mattered to the children in whom they were found. That is the obvious next study.

Implications

For a pediatric service in a setting like Najaf, the practical implication is not that the chest radiograph should be abandoned, but that the order of the two tests can reasonably be reversed. Lung ultrasound performed by the admitting pediatrician at the bedside will identify consolidation in most children who have it, will do so more often than the film in infants, and will occasionally redirect the diagnosis entirely, as it did in two of our children. The radiograph then has a clear and narrower role: the child whose ultrasound is negative but whose illness still looks like pneumonia, the child in whom a perihilar or mediastinal abnormality is suspected, and the child who fails to improve. Adopting this sequence would require a short structured training program for pediatric residents — one week of supervised scanning was enough for the operator in this study — and periodic audit of their findings against those of an experienced operator — an investment that is small relative to the cost of the radiographs it would displace.

Conclusions

Among 66 children admitted to Al-Zahraa Teaching Hospital with clinically suspected pneumonia, bedside lung ultrasound demonstrated consolidation in 72.7 % compared with 48.5 % for the chest radiograph obtained as part of routine care, a significant difference driven mainly by small subpleural consolidations in infants. Agreement between the two tests was only fair to moderate, and the discordance was almost entirely in favor of ultrasound. These data support the use of lung ultrasound as a first-

line, radiation-free imaging test for suspected pneumonia in children in this setting, with chest radiography reserved for children whose sonographic findings do not account for their clinical presentation. Confirmation in a larger, prospectively blinded study with a clinical reference standard and follow-up of management and outcome is warranted.

References

1. McAllister DA, Liu L, Shi T, Chu Y, Reed C, Burrows J, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e47-e57.
2. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66(Suppl 2):ii1-23.
3. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-76.
4. Neuman MI, Lee EY, Bixby S, Diperna S, Hellinger J, Markowitz R, et al. Variability in the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. *J Hosp Med*. 2012;7(4):294-8.
5. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008;134(1):117-25.
6. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91.
7. Copetti R, Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. *Radiol Med*. 2008;113(2):190-8.
8. Iuri D, De Candia A, Bazzocchi M. Evaluation of the lung in children with suspected pneumonia: usefulness of ultrasonography. *Radiol Med*. 2009;114(2):321-30.
9. Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, Fisicaro A, Moramarco F, Latini G, et al. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(3):280-7.
10. Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults. *JAMA Pediatr*. 2013;167(2):119-25.
11. Esposito S, Papa SS, Borzani I, Pinzani R, Giannitto C, Consonni D, et al. Performance of lung ultrasonography in children with community-acquired pneumonia. *Ital J Pediatr*. 2014;40:37.
12. Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, Gilman RH, Steinhoff MC, Ellington LE, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):714-22.
13. Urbankowska E, Krenke K, Drobczyński Ł, Korezyński P, Urbankowski T, Krawiec M, et al. Lung ultrasound in the diagnosis and monitoring of community acquired pneumonia in children. *Respir Med*. 2015;109(9):1207-12.
14. Iorio G, Capasso M, De Luca G, Prisco S, Mancusi C, Laganà B, et al. Lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia in children: proposal for a new diagnostic algorithm. *PeerJ*. 2015;3:e1374.
15. Jones BP, Tay ET, Elikashvili I, Sanders JE, Paul AZ, Nelson BP, et al. Feasibility and safety of substituting lung ultrasonography for chest radiography when diagnosing pneumonia in children: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;150(1):131-8.
16. Ellington LE, Gilman RH, Chavez MA, Pervaiz F, Marin-Concha J, Compen-Chang P, et al. Lung ultrasound as a diagnostic tool for radiographically-confirmed pneumonia in low resource settings. *Respir Med*. 2017;128:57-64.
17. Stadler JAM, Andronikou S, Zar HJ. Lung ultrasound for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1412-9.
18. Balk DS, Lee C, Schafer J, Welwarth J, Hardin J, Novack V, et al. Lung ultrasound compared to chest X-ray for diagnosis of pediatric pneumonia: a meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(8):1130-9.
19. Orso D, Ban A, Guglielmo N. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in childhood: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound*. 2018;21(3):183-95.
20. Tsou PY, Chen KP, Wang YH, Fische J, Gillon J, Lee CC, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasound performed by novice versus advanced sonographers for pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2019;26(9):1074-88.
21. Wang L, Song W, Wang Y, Han J, Lv K. Lung ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pediatric community acquired pneumonia in emergency department: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):5107-14.
22. Najgrodzka P, Buda N, Zamojska A, Marciniiewicz E, Lewandowicz-Uszyńska A. Lung ultrasonography in the diagnosis of pneumonia in children — a meta-analysis and a review of pediatric lung imaging. *Ultrasound Q*. 2019;35(2):157-63.
23. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h5527.
24. World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities: evidence summaries. Geneva: World Health Organization; 2014.

Received 08.07.2026

Revised 14.08.2026

Accepted 25.08.2026

Information about authors

Ameer Isam Al Aasam, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq
 Shymaa Abbood Najim Al Wadees, Department of Radiology, Al-Zahraa Teaching Hospital, Al Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq
 Jasim Mohammed Hashim, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq
 Raid MR Umrani, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq
 Alaa Jumaah Manji Nasrawi, Professor, Pediatric Department, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; e-mail: alaa.j.nasrawi@uokufa.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-7638-2055>

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.

Ameer Isam Al Aasam¹, Shymaa Abbood Najim Al Waddees², Jasim Mohammed Hashim¹,

Raid MR Umran¹, Alaa Jumaah Manji Nasrawi¹

¹Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

²Al-Zahraa Teaching Hospital, Al Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Ультразвукове дослідження легень порівняно з рутинно призначеною рентгенографією органів грудної клітки при діагностиці пневмонії в дітей: перехресне дослідження в Навчальній лікарні Al-Zahraa (м. Наджаф, Ірак)

Резюме. Актуальність. Рентгенографію органів грудної клітки (РОГК) майже автоматично призначають дітям із підозрою на пневмонію, хоча її чутливість щодо виявлення невеликих консолидацій є недостатньою, а сама процедура супроводжується впливом іонізуючого випромінювання на організм дитини. Даних щодо використання ультразвукового дослідження легень (УЗДЛ) як альтернативного методу безпосередньо біля ліжка хворого в рутинній практиці у країнах із низьким і середнім рівнем доходу, зокрема в Іраку, зараз недостатньо. **Мета:** порівняти діагностичну ефективність УЗДЛ, виконаного біля ліжка хворого, та РОГК, призначеної в рамках стандартного обстеження. **Матеріали та методи.** Проведено перехресне дослідження за участю дітей, госпіталізованих до педіатричного відділення Навчальної лікарні Al-Zahraa (м. Наджаф) у період із травня до липня 2014 року. Кожній дитині проводили РОГК за призначенням бригади, що здійснювала госпіталізацію, з описом результатів лікарем-рентгенологом, а також УЗДЛ височастотним лінійним датчиком, виконане педіатром, який пройшов тижневий спеціалізований тренінг і не знав результатів рентгенографії та її опису. Результати обох досліджень фіксували як позитивні або негативні щодо наявності консолидації. Парні пропорції порівнювали за допомогою точного тесту Мак-Немара, узгодженість оцінювали за допомогою к-коефіцієнта Коена, а чутливість визначали відносно комбінованого візуалізаційного референтного стандарту (наявність консолидації за даними будь-якого з двох методів). **Результати.** До основного аналізу увійшли 66 дітей; медіана віку становила 6,0 місяця (міжквартильний

розмах: 2,5–17,7), при цьому 42 дитини (63,6 %) були віком до одного року. УЗДЛ допомогло виявити консолидацію у 48 дітей (72,7 %; 95% довірчий інтервал (ДІ) 61,0–82,0), РОГК — у 32 (48,5 %; 95% ДІ 36,8–60,3); різниця між показниками становила 24,2 відсоткового пункту (95% ДІ 12,3–36,2) і була статистично значущою (точний тест Мак-Немара, $p < 0,001$). У 18 дітей позитивний результат було отримано лише за даними ультразвукового дослідження, а у двох — рентгенографії (узгодженість 69,7 %, $\kappa = 0,40$, 95% ДІ 0,18–0,62). За комбінованим референтним стандартом чутливість становила 96,0 % (95% ДІ 86,5–98,9) для ультразвукового дослідження та 64,0 % (95% ДІ 50,1–75,9) для рентгенографії. Медіана найбільшого діаметра консолидацій становила 11,0 мм (міжквартильний розмах 8,3–16,0); у 70,8 % випадків він не перевищував 15 мм. Ураження, не виявлені під час рентгенографії, були меншими за ті, що знаходили при використанні цього методу (медіана 9,0 проти 13,5 мм, $p = 0,016$). **Висновки.** Серед госпіталізованих пацієнтів, переважно немовлят, УЗДЛ, проведене педіатром після тижневого навчання, виявило консолидацію в більшій кількості дітей (у 1,5 раза), ніж стандартна РОГК; переважно йшлося про дрібні субплевральні осередки, які не візуалізувалися на рентгенограмі. Цей метод є доцільним для первинної візуалізації в таких умовах, тоді як рентгенографію слід проводити в дітей, у яких результати сонографії не пояснюють клінічну картину.

Ключові слова: ультразвукове дослідження легень; рентгенографія органів грудної клітки; пневмонія; діти; ультразвукове дослідження біля ліжка хворого; Ірак

UDC 616.853-001:616.891.3:616.8-009.24:355.292

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.6.2026.2066>

Ie.H. Kaduk^{1,2}, D.Ie. Kaduk², H.I. Seliukov³, A.Ye. Dubenko⁴

¹Kharkiv Military Medical Clinical Center of the State Border Guard Service of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴State Institution "P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Challenges of war: paroxysmal disorders in military personnel. Observational experience and optimization of differential diagnosis

Abstract. Background. An unprecedented increase in paroxysmal events among military personnel is observed in the context of intensive combat operations. Up to 40–50 % of cases initially diagnosed as seizure disorders are, in fact, psychogenic nonepileptic seizures (PNES), or functional seizures. This study purposed to analyze the underlying neurobiological mechanisms, optimize differential diagnostic algorithms, and personalize the treatment of epileptic and conversion seizures within this patient cohort. **Materials and methods.** A narrative literature review was conducted to evaluate current neurobiological concepts regarding the development of post-traumatic epilepsy and PNES in military personnel with blast-induced trauma, post-concussion syndrome, and post-traumatic stress disorder, supplemented by a retrospective analysis of proprietary clinic observational experience with military personnel at the Kharkiv Military Medical Clinical Center of the State Border Guard Service of Ukraine. **Results.** The pathogenesis of PNES is conceptualized via the “dual-hit” hypothesis: organic diffuse axonal injury disrupts the top-down inhibitory control of the prefrontal cortex over the stress-hyperactivated amygdala, likely resulting in the somatic conversion of affect. An adaptive, step-wise diagnostic algorithm for forward medical evacuation stages was established. In the absence of electroencephalography, the primary diagnostic tools are the bedside clinical evaluation of ictal semiology and video recording of the events using available mobile devices. Differentiated therapeutic strategies are substantiated. For post-traumatic epilepsy, novel anti-seizure medications are the drugs of choice, carefully weighing the risk of neuropsychiatric adverse effects associated with levetiracetam against the mood-stabilizing benefits of lamotrigine. For PNES, prescribing antiseizure medications constitutes an iatrogenic error; the foundational management strategy relies on deprescribing, the administration of selective serotonin reuptake inhibitors, and cognitive-behavioral therapy. **Conclusions.** Shifting the nosological paradigm (overcoming the stereotype that all seizures equate to epilepsy) and adopting a multidisciplinary neuropsychiatric approach are critical. This is essential to avoid neurotoxic polypharmacy, prevent unjustified medical discharge, and maintain the operational readiness of military personnel.

Keywords: blast-induced trauma; psychogenic nonepileptic seizures; functional neurological disorders; post-traumatic epilepsy; post-traumatic stress disorder; “dual-hit” hypothesis; military neurology

Introduction

Under conditions of intensive combat operations, the healthcare system faces an unprecedented increase in paroxysmal events among military personnel. According to current research, blast-induced neurotrauma accounts for

up to 70–75 % of all combat injuries, with mild traumatic brain injury, specifically primary blast injury or concussion, reaching up to 80 % within the structure of neurological casualties [1, 2, 39, 40]. Patients are frequently admitted from stages of medical evacuation with provisional diagno-

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

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

Для кореспонденції: Кадук Євген Григорович, кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: eudc4u@gmail.com

For correspondence: Ievgen Kaduk, Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, V.N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: eudc4u@gmail.com

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

ses of convulsive syndrome or epileptic seizure; however, in-depth clinical analysis reveals a far more complex clinical picture. Global epileptological statistics indicate that 20 to 30 % of patients with refractory seizures actually suffer from psychogenic nonepileptic seizures (PNES) [3, 41]. In the specific cohort of combat veterans burdened by the sequelae of blast-induced neurotrauma (BINT) and combat stress, the prevalence of functional (psychogenic) seizures can rise to 40–50 % of all paroxysmal disorder cases [4, 42].

The development of paroxysmal events occurs against a background of severe triggers: chronic sleep deprivation, extreme physical exhaustion, dehydration, and a permanent life-threatening distress. This gives rise to a unique cohort of patients with combined (organic and psychogenic) injuries, where the kinetic energy of the blast and ongoing distress lead to symptom mutual exacerbation. In these patients, the so-called clinical polytrauma triad is formed — a simultaneous combination of chronic pain, post-concussion syndrome, and post-traumatic stress disorder (PTSD). According to the U.S. Department of Veterans Affairs, this triad is recorded in over 42 % of military personnel following blast exposure [5, 43]. It is this precise comorbidity that becomes the primary pathogenic substrate for the manifestation of complex paroxysmal disorders.

The purpose was to analyze the underlying neurobiological mechanisms, optimize differential diagnostic algorithms, and personalize the treatment of epileptic and conversion seizures within this patient cohort.

Materials and methods

Neurobiology of blast injury and mechanisms of epileptogenesis

The pathogenic substrate of paroxysmal states following BINT requires a profound understanding of primary blast injury biomechanics. The overpressure shock wave front overcomes the osseous structures of the cranium, inducing shear stress and microcavitation at the boundaries of brain media with differing acoustic impedance (e.g., grey and white matter, parenchyma, and cerebrospinal fluid) [6, 44]. This kinetic energy transfer inevitably leads to the disruption of blood-brain barrier integrity and diffuse axonal injury. It is diffuse axonal injury, which frequently remains “invisible” to routine neuroimaging (computed tomography/magnetic resonance imaging (MRI) under 3T), that becomes the primary morphological substrate for subsequent neural network dysfunction [7, 45].

According to current experimental studies on animal models and clinical observations, the impact of repetitive BINT triggers a complex molecular and cellular cascade of epileptogenesis [8, 46], which comprises the following links:

- excitotoxicity and synaptic hyperexcitability. Massive glutamate release and overactivation of NMDA receptors lead to a significant increase in the amplitude of excitatory postsynaptic currents. Electrophysiologically, this manifests as the formation of a chronic hyperexcitability state within hippocampal networks (specifically, a reduction in the latency to the first action potential generation in dentate gyrus neurons) [9, 47];

- chronic aseptic neuroinflammation. The trauma induces sustained microglial activation (upregulation of the

Iba-1 marker expression) and reactive astrogliosis (elevated levels of glial fibrillary acidic protein). This pro-inflammatory profile, accompanied by cytokine release, directly lowers the seizure threshold and supports aberrant synaptic reorganization (sprouting) [10, 48];

- tauopathy and neurodegeneration. Blast injury initiates an increase in total levels and pathological hyperphosphorylation of Tau protein (MAPT). Microtubule destabilization not only critically impairs axonal transport but also provokes pathological tau release with a subsequent cascade of neurodegeneration. This forms a unified pathogenic foundation for the sequelae of repetitive BINT, chronic traumatic encephalopathy, and progressive epileptogenesis — a continuous neural network remodeling that inherently leads to the development of drug-resistant post-traumatic epilepsy (PTE) [11, 49].

These neurobiological and structural alterations carry critical clinical significance. The shift in neural network balance toward excessive excitation against a background of active neuroinflammation accounts for the high prevalence of non-motor seizures in veterans, which frequently remain underdiagnosed. Furthermore, structural alteration of the receptor apparatus and chronic gliosis establish a fixed resistance to conventional antiseizure monotherapy, dictating the necessity to develop novel, targeted neuroprotective and anti-inflammatory treatment strategies [10, 12, 48, 50, 51].

The “double-hit” syndrome: neurobiological and psychogenic determinants of conversion disorders

The high prevalence of PNES among military personnel is attributed to the synergistic comorbidity of organic brain injury and extreme psychotraumatic exposure. This pathogenic phenomenon is conceptualized in contemporary neuropsychiatry as the “double-hit” syndrome (dual-hit/two-hit hypothesis) [13, 52].

At the moment of exposure to a massive blast wave or an immediate threat to life, a rapid and sustained hyperactivation of the amygdala occurs — a key structure of the limbic system responsible for fear conditioning and emotional memory consolidation [14, 44]. Under physiological conditions, an adequate stress response and the containment of panic reactions are mediated by effective top-down inhibitory control from the prefrontal cortex, specifically its ventromedial divisions.

However, the specific biomechanics of blast-induced neurotrauma determines the critical vulnerability of the frontal and temporal lobes, as well as the long axonal tracts of the white matter to shear stress, establishing the pathomorphological substrate for the development of diffuse axonal injury [15, 53]. Damage to critical pathways, particularly the uncinate fasciculus, which forms a direct anatomical link between the prefrontal cortex and the amygdala, leads to the development of the so-called disconnection syndrome — a structural and functional disruption of neural networks [16, 54].

Consequently, the organically compromised cortex loses the necessary cognitive reserve and neuroplastic resource required to inhibit the hyperactive amygdala. The inability of the damaged brain to integrate, verbalize, and psychologically contain the overwhelming traumatic affect creates

an ideal neurobiological foundation for the manifestation of conversion mechanisms. Psychological distress, deprived of adequate cortical control, uncontrollably “breaks through” into the somatic sphere, clinically manifesting as ictal motor phenomena, psychogenic nonepileptic seizures [17, 55]. Thus, PNES in military personnel is not merely a psychological reaction, but an inherent consequence of post-traumatic loss of neuronal inhibition.

Results
Clinical differential diagnosis
of paroxysmal states

In the emergency department of a military hospital, the provisional diagnosis established during the stage of medical evacuation transforms into a complex differential diagnostic funnel. The spectrum of paroxysmal events in emergency practice encompasses acute symptomatic epileptic seizures (a consequence of massive organic CNS injury), functional neurological symptom disorders (conversion states), hypoxic-ischemic events (specifically convulsive syncope), acute vascular catastrophes, and toxico-metabolic encephalopathies [18, 56]. According to the consensus recommendations of the International League Against Epilepsy (ILAE) and the

DSM-5-TR criteria, a paradigm shift and the destigmatization of PNES are critically important. A transition to the term “functional seizures” is recommended [19, 57]. It is essential to clearly understand that a functional seizure is not a conscious malingering or aggravation. It is an objective, involuntary conversion disorder in which an acute deficit of resources for the cognitive and emotional containment of traumatic experience (affect) pathologically manifests through the somatic (motor) sphere [20, 58]. Given the limited access to the gold standard of diagnosis (video-EEG monitoring) at forward stages, a meticulous clinical analysis of ictal (intra-attack) and postictal semiology becomes the physician’s key tool [21, 59].

Discussion
Diagnostic algorithm and neuroimaging
in combat conditions

In civilian medicine, the gold standard for differentiating paroxysmal states is inpatient video-EEG monitoring (the recording of motor phenomena against the background of a normal cortical alpha rhythm unequivocally confirms the functional nature of the seizure). However, the reality of war and resource limitations at forward stages of medical evacu-

Table 1. Clinical markers for the differentiation of paroxysmal states (“at the bedside”)

Characteristic feature	Epilepsy (specifically post-traumatic)	Functional seizures (associated with PTSD)	Syncope (specifically convulsive syncope) [22, 60]
Exogenous triggers	Often absent (sudden onset); sleep deprivation, intermittent photic stimulation, hypoglycemia, antiseizure medication withdrawal	Specific (emotiogenic/emotional): loud noise (explosion), trigger odor, flashback, medical evacuation procedure	Postural changes (orthostasis), blood loss (hemorrhage), extreme overheating (body armor), Valsalva maneuver, acute pain
Eyes (ictal phase)	Open: blank, unfocused stare, or tonic eye deviation laterally/upward	Tightly closed: active muscular resistance (blepharospasm) upon the physician’s attempt to open the eyelids	Semi-open or open; upward eye rolling without active resistance is possible
Motor pattern and activity	Stereotypical evolution: tonic phase (rigid stiffening), followed by symmetrical clonic convulsions. Weapons/gear are tightly gripped (risk of accidental discharge)	Asynchronous (out-of-phase) movements: side-to-side head shaking, pelvic thrusting. Fluctuation of intensity — a “start-stop” pattern (waxing and waning)	Sudden loss of postural tone (“slumping”). Weapons simply drop. Brief myoclonic jerks may occur after falling
Autonomic manifestations and concomitant injuries	Facial cyanosis due to apnea. Lateral tongue biting. Severe facial injuries resulting from an unprotected fall	Hyperventilation, lacrimation (tearing), ictal vocalization (crying, screaming during movements). Tip of the tongue or lip biting	Marked pallor, cold clammy sweat, thready pulse. Absence of apnea
Duration of the motor phase	Typically up to 2–3 min. Prolongation beyond 5 min (t, time point according to ILAE criteria) is classified as status epilepticus, indicating a failure of seizure auto-suppression mechanisms and demanding emergency intervention	Often prolonged: 5–15 minutes or more; intensity may correlate with the presence of an audience or attention from onlookers	Short-lived (brief): 10–30 seconds of a myoclonic pattern
Postictal state	Profound exhaustion: prolonged disorientation, confusion, deep postictal sleep, or postictal (Todd’s) paresis	Rapid (near-instantaneous) recovery of orientation: preservation of patchy memory of the event, pronounced emotional distress (crying, aggression, refusal of assistance)	Rapid restoration of consciousness, provided the patient is placed in a horizontal position with elevated lower extremities

ation (stabilization points, mobile field hospitals) render this tool unavailable. This dictates the necessity of implementing a rigorous, adaptive, and resource-saving tiered diagnostic algorithm [23, 61].

This adaptive protocol comprises four key levels of verification:

1. Crowdsourced ictal semiology (smartphone videometry).

Under frontline conditions or during medical evacuation, when a physician cannot physically observe the seizure, amateur video recording becomes an invaluable diagnostic tool. Training combat medics and fellow service members in the rule “instead of jaw fixation, record on a smartphone” enables a neurologist to retrospectively evaluate critical ictal markers: movement asynchrony, eye closure patterns, intensity fluctuations, and vocalization features. According to international studies, smartphone-recorded video possesses high diagnostic sensitivity and specificity when evaluated by experts for differentiating between PNES and epilepsy [24, 62].

2. Opportunistic laboratory biomarkers (prolactin).

If a patient is admitted to a medical facility immediately following a paroxysm, serum prolactin sampling within the first 10–20 minutes post-event is appropriate. A transient, significant elevation (2- to 3-fold above baseline) in prolactin levels serves as a reliable biomarker of a true generalized or focal epileptic seizure. However, the algorithm requires rational interpretation: normal levels do not exclude epilepsy (particularly in simple focal seizures), but its lack of elevation during a generalized motor storm provides a strong argument in favor of a conversion disorder [25, 63].

3. Structural neuroimaging (substrate search).

Neuroimaging is governed by a strict rule of timing and clinical expediency. Non-contrast head computed tomography (first 24–48 hours) serves as an emergency standard (at Role 2/3 echelons) for the rapid exclusion of life-threatening consequences of BINT (massive intracranial hemorrhages, herniation syndromes, cranial fractures). However, computed tomography has extremely low sensitivity for microstructural damage. Brain MRI (after 48–72 hours) is performed at higher echelons of evacuation. The utilization of specific sequences is mandatory: susceptibility-weighted/T2* imaging to detect petechial microhemorrhages, and diffusion tensor imaging is the only tool capable of visualizing diffuse axonal injury, which serves as the primary substrate for epileptogenesis following blast injury [26, 64].

4. Functional MRI as a prognostic biomarker.

In cases where routine structural MRI reveals no pathology, yet the patient demonstrates a persistent neurological deficit and paroxysms (typical for mild repetitive BINT), global evidence-based medicine suggests a transition to functional assessment. Resting-state functional MRI enables the objectification of otherwise invisible neural network damage. It has been proven that the evaluation of the fractional amplitude of low-frequency fluctuations metric mathematically correlates with the severity of post-concussion syndrome clinical symptoms.

Furthermore, alterations in functional connectivity during the early post-injury days allow for reliable prediction of the veteran’s long-term disability level [27, 65]. However,

despite its undeniable diagnostic value, the clinical implementation of functional MRI is severely limited by its low accessibility: the requirement for high-field scanners, the high cost of the procedure, and the necessity for complex mathematical data post-processing currently restrict this method exclusively to highly specialized tertiary care centers, rendering its use for mass screening at early evacuation stages impossible.

Personalized neuropharmacological strategies and multidisciplinary management

The fundamental divergence in pathogenesis between PTE and functional seizures (PNES) dictates radically opposing therapeutic trajectories. Misdiagnosis at this stage inevitably leads to iatrogenic harm: either neurotoxic polypragmasia in PNES or leaving a patient without adequate seizure control in PTE. According to the VA/DoD Clinical Practice Guidelines for the management of combat trauma, the cornerstone of pharmacotherapy in military personnel is cognitive preservation — minimizing sedative effects and avoiding drug-drug interactions [28, 66].

1. Pharmacotherapeutic management of acute symptomatic seizures and PTE.

The fundamental principle of pharmacological control in PTE is the first-line use of newer second- and third-generation antiseizure medications. This prioritization is determined by their optimized pharmacokinetic profiles, which ensure high therapeutic safety and minimize the risk of drug-drug interactions in patients with post-traumatic comorbidity.

— Levetiracetam:

— pharmacological advantages. The drug of choice for emergency therapy due to the possibility of rapid titration (including intravenous administration), linear kinetics, and the lack of cytochrome P450 enzyme system induction (absence of hepatic metabolism);

— clinical risks (military cohort). The mechanism of action of levetiracetam (binding to synaptic vesicle glycoprotein 2A) is associated with a high risk of neuropsychiatric adverse effects. In military personnel with comorbid PTSD and a hyperactivated amygdala, the drug can act as a catalyst for severe affective disorders: uncontrolled aggression, pathological irritability (“Keppra rage” syndrome), severe depression, and suicidal ideation. In such cases, switching to brivaracetam is considered, which possesses higher affinity for synaptic vesicle glycoprotein 2A but a significantly lower psychiatric toxicity profile [29, 30, 67, 68].

— Lamotrigine:

— therapeutic niche. It is the optimal drug of choice for the outpatient management of veterans with focal forms of PTE. By blocking voltage-gated sodium channels and inhibiting pathological glutamate release, lamotrigine demonstrates a potent, proven mood-stabilizing (normothymic) effect. This effect represents a crucial disease-modifying action for patients with concussions, emotional lability, and bipolar features secondary to PTSD. A key limiting factor in the drug’s application is the imperative necessity for extremely slow dose titration to prevent the induction of life-threatening immune-mediated dermatoses, specifically Stevens-Johnson syndrome [31, 69].

2. Management of functional seizures (PNES).

The therapeutic paradigm for functional (psychogenic) seizures requires a categorical rejection of “epileptological” thinking. The prescription or dose escalation of antiseizure medications in PNES constitutes a grave clinical error: it not only fails to control paroxysms but also deepens cognitive deficits and entrenches the patient in a “sick role” [32, 70].

The management strategy is based on a multidisciplinary algorithm:

a) deprescribing. The primary step is the rational, structured, and gradual withdrawal of previously prescribed antiseizure medications under close clinical monitoring, accompanied by patient psychoeducation regarding the true nature of their condition;

b) psychopharmacotherapy. The baseline pharmacological line involves the prescription of antidepressants from the class of selective serotonin reuptake inhibitors such as sertraline or escitalopram. Their objective is not to suppress convulsions, but to treat the underlying pathogenic substrate — comorbid PTSD, severe anxiety, and depression;

c) cognitive behavioral therapy. According to data from the multicenter randomized controlled trial by W.C. La France et al. (2014), the gold standard with the highest level of evidence (level A) is a combination of selective serotonin reuptake inhibitors and a specialized cognitive behavioral therapy protocol. It is this psychotherapeutic intervention that allows for the restoration of cortical control over affect and trains the patient in healthy patterns of stress containment without somatic conversion [33, 71].

Study limitations. The presented analysis has a number of objective limitations, which are inseparable from the specifics of conducting clinical observations under conditions of active combat operations. First, the study features a monocentric design, as it is based on the experience of a single medical institution (Kharkiv Military Medical Clinical Center of the State Border Guard Service of Ukraine), which may to some extent limit the extrapolation of the obtained epidemiological data to the general population of the Defense Forces of Ukraine. Second, given resource limitations and the urgency of the medical evacuation stages, diagnostic verification was not always accompanied by the gold standard (prolonged inpatient video-EEG monitoring), but instead relied predominantly on a meticulous analysis of ictal semiology and retrospective smartphone videometry. Third, the high mobility of military personnel and subsequent patient routing complicate long-term follow-up monitoring to evaluate the remote outcomes of pharmacotherapy. Consequently, to definitively validate the proposed algorithms and optimize national protocols, it is necessary to conduct large-scale multicenter prospective studies involving an expanded sample size and standardized neuroimaging modalities.

Conclusions

An analysis of clinical experience and contemporary neurobiological concepts of combat trauma allows for the formulation of four fundamental imperatives to optimize the management of military personnel with paroxysmal disorders.

1. Overcoming the overdiagnosis epidemic and a nosological paradigm shift. Contemporary military medicine must definitively abandon the oversimplified pattern of “any sei-

zures equal epilepsy”. Under conditions of widespread BINT and chronic vital stress, PNES, or functional seizures, lose their status as a “diagnosis of exclusion” or a clinical rarity. They represent an inherent, objective conversion disorder — a direct consequence of the exhaustion of cortical control over a hyperactive limbic system. Masquerading as symptomatic epilepsy, functional seizures constitute a critically significant proportion of neurological casualties, demanding their timely verification in accordance with DSM-5-TR criteria and international ILAE standards [34, 35, 56, 69].

2. Minimizing iatrogenic harm and clinical errors. The misclassification of conversion motor disorders as true epilepsy entails a cascade of destructive consequences. The prescription of aggressive antiseizure therapy in PNES not only fails to provide paroxysm control but also leads to severe neurotoxic polypragmasia. This exacerbates post-concussion cognitive deficits, induces additional affective disturbances (specifically, the risk of aggression and suicidal behavior associated with levetiracetam prescription), and results in completely unwarranted medical disability and the discharge of combat-ready personnel [36, 37, 61, 70].

3. Adaptive diagnosis in resource-limited settings. Given the objective impossibility of utilizing inpatient video-EEG monitoring at forward stages of medical evacuation (Role 1 — Role 2), standardized clinical assessment and triage become of critical importance. A meticulous analysis of bedside ictal semiology (evaluation of eye closure patterns, movement asynchrony, and the localization of tongue biting) combined with routine smartphone video recording of seizures by combat medics and fellow service members serves as a validated, highly effective tool for primary verification, preventing early-stage diagnostic errors [38, 72].

4. The multidisciplinary imperative and neuropsychiatric integration. An isolated neurological approach to treating the sequelae of the “double-hit” (BINT + PTSD) is conceptually exhausted. Effective treatment and the return of military personnel to active duty are possible exclusively through continuous multidisciplinary interaction between neurologists and psychiatrists. The management strategy for PNES requires deliberate deprescribing (withdrawal of antiseizure medications) followed by a transition to targeted psychopharmacotherapy (selective serotonin reuptake inhibitors to correct comorbid anxiety and PTSD) in synergy with structured cognitive behavioral therapy.

Prospects for further research. For the robust extrapolation of these results into routine clinical practice, subsequent studies must focus on their validation within large-scale multicenter cohorts. Furthermore, longitudinal studies are required to objectively evaluate the long-term effects of the studied factors on clinical outcomes and the level of social adaptation in patients.

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to the command and staff of the Kharkiv Military Medical Clinical Center of the State Border Guard Service of Ukraine for their organizational support, contribution to the collection of clinical material, as well as for the provided administrative and technical assistance.

Ethics statement. The raw data supporting the conclusions of this article are not publicly available due to strict ethical limitations concerning patient privacy and security

protocols under martial law. However, they can be obtained from the corresponding author upon reasonable academic request.

References

1. Bischof GN, Cross DJ. Brain Trauma Imaging. *J Nucl Med.* 2023 Jan;64(1):20-29. doi: 10.2967/jnumed.121.263293.
2. Kühn S, Butler O, Willmund G, Wesemann U, Zimmermann P, Gallinat J. The brain at war: effects of stress on brain structure in soldiers deployed to a war zone. *Transl Psychiatry.* 2021 Apr 26;11(1):247. doi: 10.1038/s41398-021-01356-0.
3. Roine T, Mohammadian M, Hirvonen J, et al. Structural Brain Connectivity Correlates with Outcome in Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2022 Mar;39(5-6):336-347. doi: 10.1089/neu.2021.0093.
4. Karelina K, Gaier KR, Weil ZM. Traumatic brain injuries during development disrupt dopaminergic signaling. *Exp Neurol.* 2017 Nov;297:110-117. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.08.003.
5. Puvanna V, Engeler M, Banjara M, et al. Is phosphorylated tau unique to chronic traumatic encephalopathy? Phosphorylated tau in epileptic brain and chronic traumatic encephalopathy. *Brain Res.* 2016 Jan 1;1630:225-240. doi: 10.1016/j.brainres.2015.11.007.
6. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.
7. Christian CA, Reddy DS, Maguire J, Forcelli PA. Sex Differences in the Epilepsies and Associated Comorbidities: Implications for Use and Development of Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2020 Oct;72(4):767-800. doi: 10.1124/pr.119.017392.
8. Marshall S, Bayley M, McCullagh S, et al. Updated clinical practice guidelines for concussion/mild traumatic brain injury and persistent symptoms. *Brain Inj.* 2015;29(6):688-700. doi: 10.3109/02699052.2015.1004755.
9. Priemer DS, Iacono D, Rhodes CH, Olsen CH, Perl DP. Chronic Traumatic Encephalopathy in the Brains of Military Personnel. *N Engl J Med.* 2022 Jun 9;386(23):2169-2177. doi: 10.1056/NEJMoa2203199.
10. Liu Y, Lu L, Li F, Chen YC. Neuropathological Mechanisms of Mild Traumatic Brain Injury: A Perspective From Multimodal Magnetic Resonance Imaging. *Front Neurosci.* 2022 Jun 17;16:923662. doi: 10.3389/fnins.2022.923662.
11. Huovinen A, Marinkovic I, Isokuortti H, et al. Return to work after mild traumatic brain injury: association with positive CT and MRI findings. *Acta Neurochir (Wien).* 2022 Jul;164(7):1707-1717. doi: 10.1007/s00701-022-05244-4.
12. Vedaei F, Mashhadi N, Zabrecky G, et al. Identification of chronic mild traumatic brain injury using resting state functional MRI and machine learning techniques. *Front Neurosci.* 2023 Jan 9;16:1099560. doi: 10.3389/fnins.2022.1099560.
13. Spitz G, Hicks AJ, Roberts C, Rowe CC, Ponsford J. Brain age in chronic traumatic brain injury. *Neuroimage Clin.* 2022;35:103039. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103039.
14. Li W, Ding S, Zhao G. Static and dynamic topological organization of brain functional connectome in acute mild traumatic brain injury. *Acta Radiol.* 2023 Mar;64(3):1175-1183. doi: 10.1177/02841851221109897.
15. Ressler KJ, Berretta S, Bolshakov VY, et al. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat Rev Neurol.* 2022 May;18(5):273-288. doi: 10.1038/s41582-022-00635-8.
16. Immonen R, Harris NG, Wright D, et al. Imaging biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury - Preclinical frontiers. *Neurobiol Dis.* 2019 Mar;123:75-85. doi: 10.1016/j.nbd.2018.10.008.
17. Tubi MA, Lutkenhoff E, Blanco MB, et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: A longitudinal study. *Neurobiol Dis.* 2019 Mar;123:115-121. doi: 10.1016/j.nbd.2018.05.014.
18. Griffin AD, Turtzo LC, Parikh GY, et al. Traumatic microbleeds suggest vascular injury and predict disability in traumatic brain injury. *Brain.* 2019 Nov 1;142(11):3550-3564. doi: 10.1093/brain/awz290.
19. Zhang J, Wong SM, Richardson JD, Jetly R, Dunkley BT. Predicting PTSD severity using longitudinal magnetoencephalography with a multi-step learning framework. *J Neural Eng.* 2020 Dec 16;17(6):066014. doi: 10.1088/1741-2552/abc8d6.
20. Dengler B, McCafferty R, Neal C, et al. Joint Trauma System Clinical Practice Guideline: Traumatic Brain Injury Management and Basic Neurosurgery in the Deployed Environment. *Mil Med.* 2025 Jan 16;190(1-2):124-134. doi: 10.1093/milmed/usae298.
21. Yue JK, Yuh EL, Korley FK, et al.; TRACK-TBI Investigators. Association between plasma GFAP concentrations and MRI abnormalities in patients with CT-negative traumatic brain injury in the TRACK-TBI cohort: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol.* 2019 Oct;18(10):953-961. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30282-0.
22. Lunkova E, Guberman GI, Pito A, Saluja RS. Noninvasive magnetic resonance imaging techniques in mild traumatic brain injury research and diagnosis. *Hum Brain Mapp.* 2021 Nov;42(16):5477-5494. doi: 10.1002/hbm.25630.
23. Shin SS, Chattaraj R, Viaene AN, et al. Brain Targeted Xenon Protects Cerebral Vasculature After Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2023 Jul;40(13-14):1470-1480. doi: 10.1089/neu.2022.0468.
24. Lin X, Chen L, Jullienne A, et al. Longitudinal dynamics of microvascular recovery after acquired cortical injury. *Acta Neuropathol Commun.* 2022 Apr 25;10(1):59. doi: 10.1186/s40478-022-01361-4.
25. Symons GF, Gregg MC, Hicks AJ, et al. Altered grey matter structural covariance in chronic moderate-severe traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2024 Jan 19;14(1):1728. doi: 10.1038/s41598-023-50396-7.
26. Allen CM, Halsey L, Topcu G, et al. Magnetoencephalography abnormalities in adult mild traumatic brain injury: A systematic review. *Neuroimage Clin.* 2021;31:102697. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102697.
27. Bolte AC, Dutta AB, Hurt ME, et al. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis. *Nat Commun.* 2020 Sep 10;11(1):4524. doi: 10.1038/s41467-020-18113-4.
28. Mira RG, Lira M, Cerpa W. Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Glial Response. *Front Physiol.* 2021 Oct 22;12:740939. doi: 10.3389/fphys.2021.740939.
29. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci.* 2019 Nov 27;13:528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528.
30. Goodman AM, Allendorfer JB, Taylor GC, et al. Altered fronto-limbic-motor response to stress differs between functional and epileptic seizures in a TBI model. *Epilepsy Behav.* 2024 Aug;157:109877. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109877.
31. Dadas A, Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2019 Mar;123:20-26. doi: 10.1016/j.nbd.2018.06.022.
32. Vespa PM, Shrestha V, Abend N, et al. The epilepsy bioinformatics study for antiepileptogenic therapy (EpiBioS4Rx) clinical biomarker: Study design and protocol. *Neurobiol Dis.* 2019 Mar;123:110-114. doi: 10.1016/j.nbd.2018.07.025.

33. Murcko R, Marchi N, Bailey D, Janigro D. Diagnostic biomarker kinetics: how brain-derived biomarkers distribute through the human body, and how this affects their diagnostic significance: the case of S100B. *Fluids Barriers CNS*. 2022 May 11;19(1):32. doi: 10.1186/s12987-022-00329-9.
34. Ferreira F, Lopes A, Freitas C, et al. Mild Traumatic Brain Injury: National Consensus Clinical Recommendations. *Acta Med Port*. 2026 Jul 20. Portuguese. doi: 10.20344/amp.24437.
35. Sharp DJ, Scott G, Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2014 Mar;10(3):156-166. doi: 10.1038/nrneurol.2014.15.
36. Terpou BA, Shaw SB, Th  berge J, et al. Spectral decomposition of EEG microstates in post-traumatic stress disorder. *Neuroimage Clin*. 2022;35:103135. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103135.
37. Paganin W, Signorini S. Biomarkers of post-traumatic stress disorder from emotional trauma: A systematic review. *European journal of trauma and dissociation*. 2023 Jun;7(2):100328. doi: 10.1016/j.ejtd.2023.100328.
38. Fenster RJ, Lebois LAM, Ressler KJ, Suh J. Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Sep;19(9):535-551. doi: 10.1038/s41583-018-0039-7.
39. Denysiuk M, Dubrov S, Poniatovska H, Lianskorunskiy V. Analysis of the structure and features of traumatic injuries in victims with combat trauma. *Med Perspekt*. 2025;30(2):156-163. Ukrainian. doi: 10.26641/2307-0404.2025.2.333655.
40. Cifu DX, Cohen SI, Lew HL, Jaffee M, Sigford B. The history and evolution of traumatic brain injury rehabilitation in military service members and veterans. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010 Aug;89(8):688-694. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181e722ad.
41. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2015 May;46:60-65. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.03.015.
42. Salinsky M, Spencer D, Boudreau E, Ferguson F. Psychogenic nonepileptic seizures in US veterans. *Neurology*. 2011 Sep 6;77(10):945-950. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc46.
43. Lew HL, Otis JD, Tun C, Kerns RD, Clark ME, Cifu DX. Prevalence of chronic pain, posttraumatic stress disorder, and persistent postconcussive symptoms in OIF/OEF veterans: polytrauma clinical triad. *J Rehabil Res Dev*. 2009;46(6):697-702. doi: 10.1682/jrrd.2009.01.0006.
44. Mac Donald CL, Johnson AM, Cooper D, et al. Detection of blast-related traumatic brain injury in US military personnel. *N Engl J Med*. 2011;364(22):2091-2100. doi: 10.1056/NEJMoa1008069.
45. Kenney K, Amyot F, Haber M, et al. Cerebral Vascular Injury in Traumatic Brain Injury. *Exp Neurol*. 2016 Jan;275 Pt 3:353-366. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.05.019.
46. Vigil FA, Belchior H, Bugay V, et al. Acute Treatment with the M-Channel (Kv7, KCNQ) Opener Retigabine Reduces the Long-Term Effects of Repetitive Blast Traumatic Brain Injuries. *Neurotherapeutics*. 2023 Apr;20(3):853-869. doi: 10.1007/s13311-023-01361-9.
47. Golub VM, Reddy DS. Post-Traumatic Epilepsy and Comorbidities: Advanced Models, Molecular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapeutic Interventions. *Pharmacol Rev*. 2022 Apr;74(2):387-438. doi: 10.1124/pharmrev.121.000375.
48. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011 Jan;7(1):31-40. doi: 10.1038/nrneurol.2010.178.
49. Lucke-Wold BP, Nguyen L, Turner RC, et al. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure. *Seizure*. 2015 Dec;33:13-23. doi: 10.1016/j.seizure.2015.10.002.
50. Salinsky M, Storzbach D, Goy E, Evrard C. Traumatic brain injury and psychogenic seizures in veterans. *J Head Trauma Rehabil*. 2015 Jan-Feb;30(1):E65-70. doi: 10.1097/HTR.0000000000000057.
51. Kaplan GB, Leite-Morris KA, Wang L, et al. Pathophysiological Bases of Comorbidity: Traumatic Brain Injury and Post-Traumatic Stress Disorder. *J Neurotrauma*. 2018 Jan 15;35(2):210-225. doi: 10.1089/neu.2016.4953.
52. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):169-191. doi: 10.1038/npp.2009.83.
53. Eierud C, Craddock RC, Fletcher S, et al. Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *Neuroimage Clin*. 2014 Jan 4;4:283-94. doi: 10.1016/j.nicl.2013.12.009.
54. Mavroudis I, Kazis D, Kamal FZ, et al. Understanding Functional Neurological Disorder: Recent Insights and Diagnostic Challenges. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 18;25(8):4470. doi: 10.3390/ijms25084470.
55. Maganti RK, Rutecki P. EEG and epilepsy monitoring. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Jun;19(3 Epilepsy):598-622. doi: 10.1212/01.CON.0000431378.51935.d8.
56. Asadi-Pooya AA. Incidence and prevalence of psychogenic nonepileptic seizures (functional seizures): a systematic review and an analytical study. *Int J Neurosci*. 2023 Jun;133(6):598-603. doi: 10.1080/00207454.2021.1942870.
57. Perez DL, LaFrance WC Jr. Nonepileptic seizures: an updated review. *CNS Spectr*. 2016 Jun;21(3):239-246. doi: 10.1017/S109285291600002X.
58. LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*. 2013 Nov;54(11):2005-2018. doi: 10.1111/epi.12356.
59. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883-1948. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037.
60. Hopp JL. Nonepileptic Episodic Events. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Apr;25(2):492-507. doi: 10.1212/CON.0000000000000711.
61. Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol*. 2022 Aug;21(8):735-746. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00169-7.
62. Chen DK, So YT, Fisher RS; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005 Sep 13;65(5):668-675. doi: 10.1212/01.wnl.0000178391.96957.d0.
63. Wintermark M, Sanelli PC, Anzai Y, et al.; American College of Radiology Head Injury Institute. Imaging evidence and recommendations for traumatic brain injury: advanced neuro- and neurovascular imaging techniques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Feb;36(2):E1-E11. doi: 10.3174/ajnr.A4181.
64. Vergara VM, Mayer AR, Kiehl KA, Calhoun VD. Dynamic functional network connectivity discriminates mild traumatic brain injury through machine learning. *Neuroimage Clin*. 2018 Mar 15;19:30-37. doi: 10.1016/j.nicl.2018.03.017.
65. US Department of Veterans Affairs. Management and Rehabilitation of Post-Acute Mild Traumatic Brain Injury (2021): VA/DoD Clinical Practice Guideline. Available from: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Rehab/mtbi/>

66. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016 Feb;12(2):106–116. doi: 10.1038/nrneurol.2015.243.

67. Theochari E, Cock H, Lozsadi D, Galtrey C, Arevalo J, Mula M. Brivaracetam in adults with drug-resistant epilepsy and psychiatric comorbidities. *Epilepsy Behav*. 2019 Jan;90:129–131. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.11.032.

68. Mula M. Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection. *Curr Treat Options Neurol*. 2017 Oct 19;19(12):44. doi: 10.1007/s11940-017-0483-0.

69. Cock HR, Edwards MJ. Functional neurological disorders: acute presentations and management. *Clin Med (Lond)*. 2018 Oct;18(5):414–417. doi: 10.7861/clinmedicine.18-5-414.

70. LaFrance WC Jr, Baird GL, Barry JJ, et al.; NES Treatment Trial (NEST-T) Consortium. Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014 Sep;71(9):997–1005. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.817.

71. Popkirov S, Stone J, Buchan AM. Functional Neurological Disorder: A Common and Treatable Stroke Mimic. *Stroke*. 2020 May;51(5):1629–1635. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029076.

72. Baslet G. Psychogenic nonepileptic seizures: a treatment review. What have we learned since the beginning of the millennium? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:585–598. doi: 10.2147/NDT.S32301.

Received 22.05.2026

Revised 12.07.2026

Accepted 04.08.2026

Information about authors

Ievgen Kaduk, Assistant at the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; Kharkiv Military Medical Clinical Center of the State Border Guard Service of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: eudc4u@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4767-8842

Denys Kaduk, Assistant at the Department of Pediatrics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: den4ikkaduk@gmail.com, kaduk@karazin.ua; https://orcid.org/0000-0003-1516-4545

Heorhii Seliukov, PhD, Associate Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: doctor4147@gmail.com, selyukov@i.kiev.ua; https://orcid.org/0000-0003-2555-0116

Andriy Dubenko, MD, DSc, PhD, Leading Researcher, State Institution "P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: adneuro1801@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9626-3638

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

Information about funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors' contribution. Ie. Kaduk — study conceptualization and design, formulation of the study objective, data collection, analysis, interpretation and formal statistical processing, conducting experimental research, manuscript writing (original draft preparation), literature review and acquisition, manuscript revision, editing and final approval; D. Kaduk — data collection, analysis, interpretation and formal statistical processing, manuscript revision and editing, literature review and acquisition; H. Seliukov — manuscript revision and editing, data interpretation; A. Dubenko — study conceptualization and design, formulation of the study objective, data interpretation, manuscript drafting and writing, formulation of conclusions, manuscript revision, critical editing and final approval.

Use of generative artificial intelligence. During the preparation of this work, the authors used Gemini Pro in order to translate the initial draft and improve the English language and readability. After using this service, the authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication.

Кадук Є.Г.^{1,2}, Кадук Д.Є.², Селюков Г.І.³, Дубенко А.Є.⁴

¹Харківський військово-медичний клінічний центр Державної прикордонної служби України, м. Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁴Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина НАМН України», м. Харків, Україна

Виклики війни: пароксизмальні розлади у військових. Досвід спостережень та оптимізація диференціальної діагностики

Резюме. Актуальність. В умовах інтенсивних бойових дій фіксується безпрецедентне зростання пароксизмальних станів у військовослужбовців. До 40–50 % випадків, що первинно діагностуються як судомний синдром, є психогенними не-епілептичними станами (ПНЕС) або функціональними нападами. **Мета:** аналіз нейробіологічних механізмів, оптимізація алгоритмів диференціальної діагностики та персоналізація лікування епілептичних і конверсійних нападів у цій когорті пацієнтів. **Матеріали та методи.** Проведено нарративний огляд літератури щодо сучасних нейробіологічних концепцій розвитку посттравматичної епілепсії та ПНЕС у військово-службовців із вибуховими травмами, постконтузійним синдромом і посттравматичним стресовим розладом, доповнений ретроспективним аналізом власного досвіду спостереження військовослужбовців на базі Харківського військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України. **Результати.** Формування ПНЕС концептуалізовано через синдром «подвійного удару»: органічне дифузне аксональне ушкодження порушує низхідний інгібаторний контроль префронтальної кори над гіперактивною внаслідок стресу амігдалою, що, імовірно, призводить до соматичної конверсії афекту. Визначено адаптивний ступінчастий алго-

ритм діагностики для передових етапів евакуації, де ключовим інструментом за відсутності ЕЕГ є клінічна оцінка іктальних проявів («біла ліжка хворого») та відеофіксація станів із використанням доступних мобільних пристроїв. Обґрунтовано диференційовані терапевтичні стратегії. При посттравматичній епілепсії препаратами вибору є новітні протисудомні засоби (з огляду на ризик нейропсихіатричних ускладнень від леветирacetаму й нормотимічні переваги ламотриджину). При ПНЕС використання антиконвульсантів є ятрогенною помилкою; основою тактики лікування слугує депрескرایбінг, призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та когнітивно-поведінкова терапія. **Висновки.** Зміна нозологічної парадигми (подолання стереотипу, що будь-які судоми є епілепсією) і впровадження мультидисциплінарного (невролого-психіатричного) підходу є критично важливими для уникнення нейротоксичної поліпрагмації, запобігання необґрунтованій інвалідизації та збереження боєздатності військовослужбовців.

Ключові слова: мінно-вибухова травма; психогенні неепілептичні стани; функціональні неврологічні розлади; посттравматична епілепсія; посттравматичний стресовий розлад; синдром «подвійного удару»; військова неврологія

УДК 616.94-001.36:615.356:577.175.5:577.164.2:577.164.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.6.2026.2067>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

Від метаболічної ресусцитації до фенотип-орієнтованої терапії: сучасне місце терапії ГАТ при сепсисі та септичному шоку

Резюме. Актуальність. Комбіноване застосування гідрокортизону, аскорбінової кислоти й тіаміну (терапія ГАТ) тривалий час розглядалося як патогенетично обґрунтований допоміжний метод лікування сепсису та септичного шоку. Очікуваний ефект ґрунтувався на здатності цих компонентів зменшувати вазоплегію, ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес, а також коригувати мікроциркуляторні порушення та мітохондріальну недостатність. Водночас результати клінічних випробувань на сьогодні є суперечливими. **Мета:** узагальнити сучасні дані щодо біологічного обґрунтування, клінічної ефективності й обмежень терапії ГАТ, а також визначити перспективи її застосування з урахуванням індивідуальних фенотипів пацієнтів із сепсисом. **Матеріали та методи.** Здійснено аналіз фахової літератури в базах даних PubMed, Scopus і Google Scholar. Джерела класифіковано за дизайном досліджень, складом терапії, характеристиками пацієнтів, термінами початку втручання та ключовими клінічними показниками. **Результати.** Перші спостережні й механістичні дослідження підтверджували доцільність застосування терапії ГАТ, вказуючи на послаблення оксидативного стресу, стабілізацію ендотеліального бар'єра, поліпшення гемодинаміки та зниження потреби у вазопресорах. Проте подальші рандомізовані контрольовані випробування не продемонстрували стабільного зниження рівня летальності в загальній популяції хворих. Найбільш значущим клінічним результатом є не виживаність, а швидше виведення пацієнтів зі стану шоку, скорочення тривалості вазопресорної підтримки й можливе зменшення вираженості органної дисфункції. Ефективність методу, імовірно, визначається часом початку лікування, складом базової терапії, вихідною тяжкістю стану, наявністю дефіциту вітамінів, а також особливостями запального профілю й ступенем вазоплегії. Отримані дані вказують на те, що такий підхід є перспективним для окремих груп пацієнтів, а не для рутинного застосування. **Висновки.** Терапія ГАТ не є універсальним стандартом лікування сепсису. Проте вона залишається важливою моделлю переходу від емпіричного метаболічного відновлення до персоналізованої допоміжної терапії, що базується на виокремленні специфічних фенотипів захворювання.

Ключові слова: сепсис; септичний шок; терапія ГАТ; метаболічна підтримка; персоналізована медицина; огляд

Вступ

Сепсис залишається одним з найскладніших синдромів інтенсивної терапії, оскільки він є не окремою нозологічною одиницею, а спільним кінцевим шляхом порушеної відповіді організму на інфекцію. Базове лікування сепсису та септичного шоку включає контроль джерела інфекції, своєчасну антимікробну терапію, інфузійне відновлення ефективного об'єму циркулюючої

крові, застосування вазопресорів і підтримку функцій органів. Проте навіть за умови раннього розпізнавання, своєчасного початку лікування й використання сучасних протоколів інтенсивної терапії летальність залишається високою, а в пацієнтів, які виживають, нерідко зберігаються тривала слабкість, когнітивні порушення та функціональні обмеження. Саме в такому контексті особливу увагу привертають доступні, патогенетично

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

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

Для кореспонденції: Чуклін Сергій Сергійович, лікар-хірург, Хірургічний центр, Центр мамології, Медичний центр Святої Параскеви, вул. Софії Яблонської, 7, м. Львів, 79019, Україна; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com

For correspondence: Serhii S. Chuklin, MD, Surgeon, Surgical Center, Mammology Center, Saint Paraskeva Medical Center, Sophia Yablonska st., 7, Lviv, 79019, Ukraine; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com

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

обґрунтовані й потенційно масштабовані допоміжні методи лікування. Концепція терапії, що поєднує гідрокортизон, аскорбінову кислоту і тіамін (ГАТ), стала одним з найяскравіших прикладів такої стратегії [1–7].

За сучасними епідеміологічними оцінками, сепсис є глобальною проблемою охорони здоров'я зі стандартизованою за віком захворюваністю близько 677,5 випадку на 100 000 населення, причому найвищі показники описані для країн Африки на південь від Сахари, Океанії та Південної Азії [8]. Водночас навіть у ресурсно забезпечених країнах смертність при септичному шоку все ще наближається до 30 %, тоді як у країнах з обмеженими ресурсами може становити близько 60 %; окремо наголошено, що хворі на цукровий діабет мають підвищений ризик розвитку сепсису [9]. У мета-аналізі Somagutta та співавт. додатково зазначено, що у 2017 році у світі було зареєстровано 48,9 млн випадків сепсису та 11 млн пов'язаних з ним смертей, а раннє розпізнавання, належний контроль джерела інфекції, своєчасна протимікробна терапія й фізіологічно орієнтоване інфузійне ведення залишаються базовим стандартом, на тлі якого слід оцінювати будь-яку додаткову користь ГАТ-терапії [10]. Додаткові епідеміологічні огляди підкреслюють, що мінливість визначень сепсису, тяжкого сепсису та септичного шоку ускладнює точне зіставлення частоти й летальності між дослідженнями, а сам сепсис і септичний шок залишаються одними з найчастіших причин госпіталізації до відділень інтенсивної терапії [11, 12].

Клінічна складність сепсису пов'язана не лише з інфекційним процесом як таким, а й з розвитком системної запальної відповіді, ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень, вазоплегії, метаболічного стресу та прогресуванням поліорганної недостатності. Навіть за умови раннього відновлення макрогемодинаміки й досягнення цільових показників у частини пацієнтів сепсис продовжує прогресувати, що свідчить про роль глибших клітинних і метаболічних механізмів у патогенезі критичного стану. У цьому контексті сучасне ведення сепсису дедалі більше орієнтується не лише на артеріальний тиск і об'єм інфузії, а й на оцінку серцевого викиду, мікроциркуляції, насичення киснем крові у верхній порожнистій вені, швидкості виведення лактату й артеріовенозної різниці за вуглекислим газом [8]. Саме така багаторівнева патофізіологія пояснює, чому пошук допоміжних втручань, здатних впливати на запалення, ендотелій, окисний стрес і клітинний метаболізм, залишається актуальним.

Біологічна привабливість ГАТ-терапії значно перевищувала її зовнішню простоту. Гідрокортизон мав підвищувати чутливість до вазопресорів і модулювати надмірну запальну відповідь. Аскорбінова кислота розглядалася як антиоксидант, кофактор синтезу катехоламінів і стабілізатор ендотелію. Тіамін був логічно пов'язаний з корекцією порушеного аеробного метаболізму, лактатацидозу та мітохондріальної дисфункції. У теоретичній моделі ці компоненти не просто додавались один до одного, а й потенційно діяли синергічно, впливаючи на різні ланки септичної дисрегуляції [2, 4, 5, 13–19].

Історія ГАТ-терапії є показовою для медицини критичних станів: дуже яскравий позитивний результат початкових спостережень швидко спричинив хвилю впровадження, дискусій і серію рандомізованих досліджень. Надалі з'ясувалося, що замість простої відповіді «працює/не працює» клінічні дослідження продемонстрували значно складнішу картину: в частині робіт простежувалося швидше виведення із шоку, деякі дослідження були нейтральними щодо первинних критеріїв ефективності, а окремі підтипові аналізи вказували на можливу користь лише в пацієнтів певних фенотипів [1, 20–30]. У цьому контексті сучасне обговорення ГАТ-терапії вже не може обмежуватися питанням її універсальності ефективності або неефективності. Значно важливішим є з'ясування того, у яких клінічних ситуаціях, часових межах і біологічних фенотипах така комбінація може мати патогенетичний сенс, а в яких користь від її застосування залишається малоюмовірною.

Особливої уваги потребують пацієнти з ранньою вазоплегією, вираженою залежністю від вазопресорів, ознаками ендотеліальної дисфункції, метаболічного стресу, дефіциту аскорбінової кислоти або тіаміну, оскільки саме ці стани теоретично найбільше відповідають механізмам дії компонентів ГАТ. Водночас нейтральні результати великих рандомізованих досліджень вимагають критичного перегляду початкового ентузіазму та переходу від емпіричного призначення «метаболічного відновлення» до більш обґрунтованої, стратифікованої й орієнтованої на фенотип моделі використання ГАТ.

Метою цього огляду є узагальнення сучасних даних щодо патогенетичного підґрунтя, доклінічних передумов, клінічної ефективності, безпеки, методологічних обмежень і потенційного застосування ГАТ-терапії при сепсисі та септичному шоку з урахуванням фенотипів пацієнтів. Окремий акцент зроблено на аналізі причин розбіжностей між ранніми позитивними результатами спостережень і подальшими даними рандомізованих досліджень, а також на визначенні можливого місця цієї терапії в сучасній концепції індивідуалізованої допоміжної підтримки пацієнтів у критичних станах.

Матеріали та методи

Пошук літератури проведено в базах даних PubMed, Scopus і Google Scholar з охопленням публікацій, доступних до 2026 року включно. Пошукова стратегія передбачала використання комбінацій термінів, пов'язаних з аскорбіновою кислотою, вітаміном С, тіаміном, вітаміном B₁, сепсисом і септичним шоком. До розгляду залучали клінічні дослідження, огляди та метааналізи, у яких оцінювали застосування аскорбінової кислоти, тіаміну або їх поєднання, зокрема у складі комбінованої терапії з гідрокортизоном, у пацієнтів із сепсисом або септичним шоком. Основною умовою включення була наявність даних про клінічні наслідки, ефективність, фізіологічну відповідь або безпеку втручання порівняно з плацебо, стандартним лікуванням чи іншими схемами допоміжної терапії. З аналізу виключали роботи, присвячені виключно стероїдам, гідрокортизону або кортикостероїдам як монотерапії,

якщо вони не розглядались у контексті комбінованого застосування з аскорбіновою кислотою і/або тіаміном.

Біологічне підґрунтя концепції ГАТ

Гідрокортизон є найдавнішим і клінічно найзрозумілішим компонентом комбінації ГАТ. У контексті сепсису низькі дози кортикостероїдів застосовують переважно не як засіб тотального пригнічення запалення, а як інструмент поліпшення судинного тону, відновлення чутливості до катехоламінів і стабілізації гемодинаміки. Водночас історичні дані щодо ролі кортикостероїдів при сепсисі були лише помірно переконливими, що створило підґрунтя для ідеї їх поєднання із засобами, здатними впливати на оксидативне, ендотеліальне й метаболічне ушкодження [13]. Клінічне значення гідрокортизону при сепсисі пояснюють не лише його загальною протизапальною дією, а й впливом на три ключові системи реактивності організму — гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, симпатичну активацію та імунну відповідь. Низькі дози кортикостероїдів нині розглядають як патогенетично обґрунтований, хоч і слабо рекомендований компонент терапії септичного шоку з помірною якістю доказів. На молекулярному рівні вони пригнічують NF-κB-залежну транскрипцію прозапальних медіаторів, а в критично хворих можуть частково компенсувати відносну недостатність надниркових залоз, що формується внаслідок структурного ушкодження, апоптозу, індукованого синтазою оксиду азоту, обмежених запасів кортизолу і порушення його синтезу

[31]. Marik окремо наголошував, що глюкокортикоїди регулюють до 20 % геному, а їхній протизапальний ефект значною мірою опосередковується пригніченням транскрипційної активності NF-κB і AP-1. Водночас у низьких «стресових» дозах вони можуть чинити не лише імуносупресивний, а й імуномодулювальний або навіть імуностимулювальний вплив, що концептуально узгоджується з багатоцільовою логікою ГАТ-терапії [2].

Ідея ГАТ-терапії виникла як спроба вплинути на ті механізми септичної органної дисфункції, які не зводяться лише до зниження перфузії та доставки кисню. У сучасному розумінні сепсис супроводжується не тільки макрогемодинамічною нестабільністю, а й мітохондріальною енергетичною недостатністю, мікросудинними порушеннями, ендотеліальною дисфункцією, вазоплегією та порушенням клітинного метаболізму [4] (рис. 1).

Огляд Fujii та співавт. допомагає точніше визначити місце кортикостероїдів у метаболічній моделі сепсису. Аналіз великих досліджень APROCCHSS і ADRENAL показав, що результати щодо летальності були неоднорідними, проте в обох випадках низькі дози гідрокортизону сприяли скороченню тривалості вазопресорозалежного шоку. Узагальнений висновок полягав у тому, що кортикостероїди радше скорочують час перебування на штучній вентиляції легень і у відділенні інтенсивної терапії, ніж стабільно впливають на виживаність [32]. Для розуміння концепції ГАТ важливо також, що Marik запропонував розглядати сепсис через чотири патофізіологічні траєкторії: ранній рефрактерний вазоплегічний

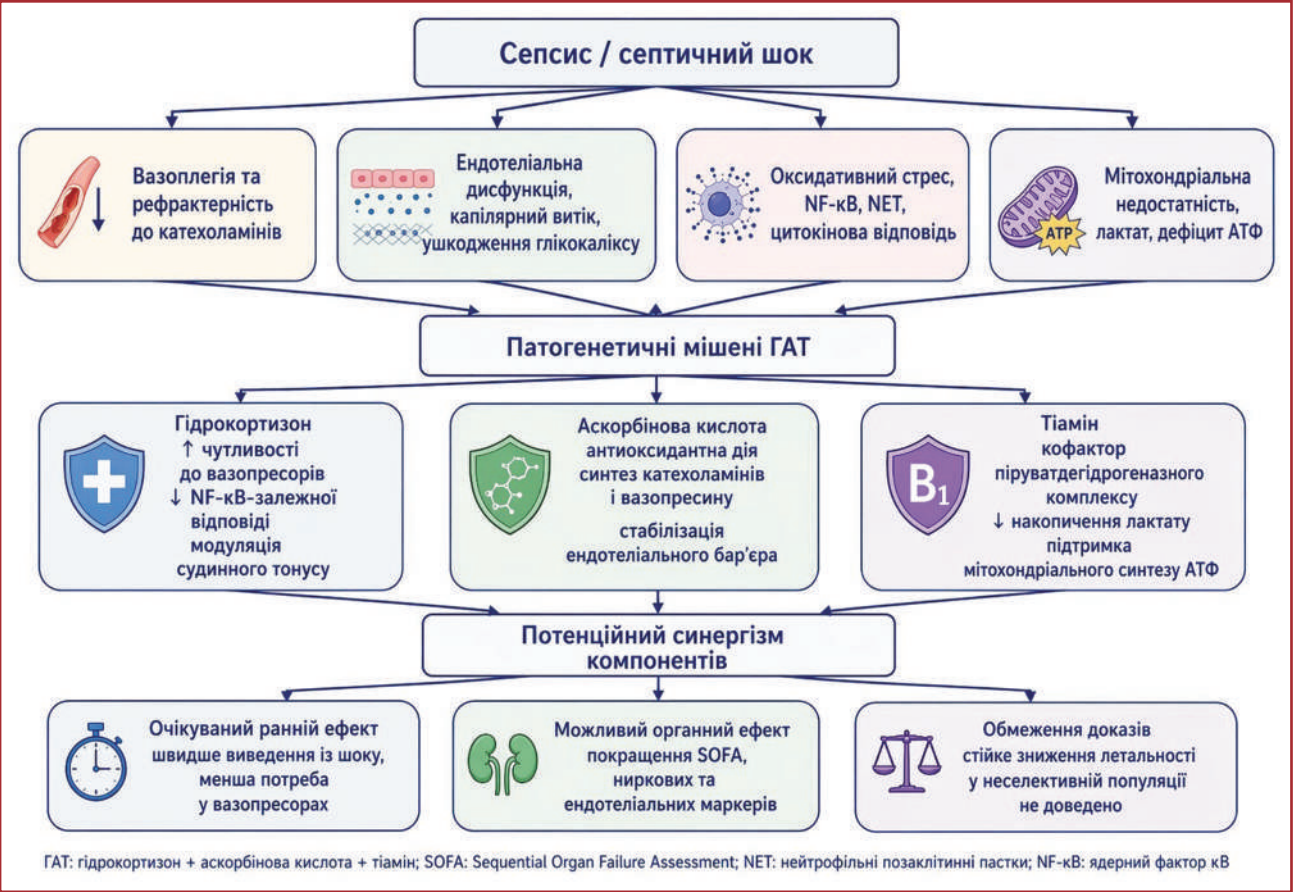


Рисунок 1. Патогенетичне обґрунтування терапії ГАТ при сепсисі та септичному шоку

шок у перші 96 год; смерть від ізольованої дихальної недостатності протягом 3–7 діб; мультисистемну органну недостатність, пов'язану з біоенергетичною «гібернацією» клітин, у період від 4 діб до 2 тижнів; а також персистуючу поліорганну недостатність із затяжним запаленням та імуносупресією. Така рамка розширює логіку ГАТ-терапії від впливу лише на вазоплегію до потенційної модуляції різних патернів смерті при сепсисі [3].

Найсильніший механістичний наратив у складі ГАТ-терапії сформувався навколо вітаміну С. Для сепсису характерні виснаження запасів аскорбату, масивний оксидативний стрес, ушкодження ендотелію та порушення судинної бар'єрної функції. У доклінічних моделях вітамін С зменшував проникність судин, модулював запальну відповідь і підтримував ендогенний синтез норадреналіну. Робота Barabuti і співавт. показала синергію гідрокортизону й аскорбінової кислоти щодо відновлення ендотеліального бар'єра [15]. Amini та співавт. наголошували, що рівень вітаміну С у хворих на сепсис різко знижується внаслідок порушеного всмоктування й підвищеного споживання, а терапевтичних концентрацій понад 175 мг/л можливо досягти лише при внутрішньовенному введенні [11]. Тяжкий дефіцит вітаміну С спостерігали в 38 % пацієнтів із сепсисом, що асоціювалося з більшою потребою у вазопресорах та ураженням нирок [2]. Водночас узагальнення Sun та співавт. додає важливий контрапункт: у дослідженні LOVIT застосування вітаміну С асоціювалося з вищим ризиком несприятливих наслідків, проте автори зауважують, що це могло бути пов'язано з відсутністю стратифікації пацієнтів за вихідним дефіцитом аскорбату [5]. Moskowitz та співавт. узагальнили дані, у яких введення вітаміну С супроводжувалося швидшим зниженням маркерів запалення, однак водночас застерегли щодо ризиків оксалатного навантаження та помилкового завищення показників глюкози деякими приладами [4]. Аскорбатний дефіцит при сепсисі має чіткий кількісний вимір: у разі поліорганної недостатності концентрації можуть знижуватися до критичних 3,8 мкмоль/л навіть на тлі штучного харчування [18].

Тіамін додає до концепції ГАТ виражену метаболічну логіку. Як кофактор піруватдегідрогенази, він підтримує перехід пірувату в цикл трикарбонових кислот і сприяє аеробному метаболізму. За умови дефіциту тіаміну потік пірувату зміщується в напрямку утворення лактату, що посилює лактатацидоз і енергетичну недостатність клітин. Тіамін також може зменшувати ризик оксалатних ефектів високих доз вітаміну С [18, 19]. Крім того, аскорбат необхідний для синтезу карнітину, який підтримує окиснення жирних кислот у мітохондріях [2]. Важливим є і те, що тіамін бере участь у роботі пентозофосфатного шляху, необхідного для підтримки циклу глутатіону й антиоксидантного захисту. У дослідженні за участю пацієнтів з рівнем лактату понад 3 ммоль/л у підгрупі з дефіцитом тіаміну (35 % хворих) його введення асоціювалося з кращою виживаністю [4]. Інтегративний огляд показав, що тіамін найпослідовніше пов'язувався з поліпшенням кліренсу лактату при введенні в перші 24 год [33]. Адекватний статус тіаміну спрямовує перетворення гліоксилату в гліцин, а не в оксалат, що зни-

жує ризик оксалатної нефропатії [17]. Тіамін підтримує роботу піруватдегідрогеназного комплексу, зменшуючи лактат-ацидоз [8]. Дефіцит тіаміну трапляється у 20–70 % випадків сепсису, посилюючи енергетичний дефіцит і продукцію активних форм кисню [2].

Наративний огляд Obi та співавт. додатково уточнює біологічні передумови цієї концепції. Людина повністю залежить від екзогенного надходження вітаміну С, оскільки не має ферменту L-гулонолактоноксидази, необхідного для його ендогенного синтезу. При сепсисі рівні вітаміну С можуть знижуватися до діапазону, характерного для цинги, тобто менше за 11,3 мкмоль/л. Для тіаміну вразливою точкою є малий запас в організмі — близько 30 мг, який швидко виснажується при гіперметаболізмі та може клінічно проявлятися енцефалопатією чи серцевою недостатністю [34]. Отже, гіпотеза синергії компонентів ГАТ-терапії спиралася на кілька взаємопов'язаних припущень: оксидативне ушкодження погіршує рецепторну відповідь; гідрокортизон і вітамін С стабілізують ендотелій; тіамін покращує утилізацію пірувату та зменшує лактатне навантаження; а найбільше значення ці ефекти можуть мати на ранніх етапах шоку [13, 15]. Це узгоджується з даними Somagutta та співавт. про те, що кортикостероїди забезпечують ранній реверс шоку, а вітамін С і тіамін мають потенційно посилювати цей ефект [10]. Гідрокортизон підвищує артеріальний тиск через посилення входу кальцію в клітини судин, гальмування синтезу оксиду азоту та відновлення чутливості адренорецепторів [31].

Механістична модель ГАТ-терапії передбачає не лише паралельну, а й потенційно взаємопідсилювальну дію її компонентів. Marik зі співавт. конкретизують, що вітамін С може відновлювати окиснений глюкокортикоїдний рецептор, тоді як кортикостероїди підвищують синтез транспортерів вітаміну С [9]. Вітамін С також діє як кофактор синтезу катехоламінів і вазопресину, що пояснює орієнтацію ГАТ-терапії на скорочення тривалості вазопресорної підтримки [35]. Важливим доповненням є уявлення про ушкодження глікокаліксу при сепсисі, яке сприяє набрякам, тканинній гіпоксії та поглибленню мікроциркуляторної дисфункції [8]. Мітохондріальна складова септичної органної недостатності включає порушення продукції аденозинтрифосфату (АТФ) навіть за умови достатньої доставки кисню. Ключовими механізмами вазоплегії є не лише надлишок оксиду азоту, а й активація калієвих каналів і дефіцит ендогенних гормонів — кортизолу й ангіотензину II [36]. Подібний фенотип спостерігається і після операцій зі штучним кровообігом, за яких вазоплегічний синдром пов'язують із системним запаленням і відносним дефіцитом вазопресину. Це додатково підтримує логіку застосування ГАТ-терапії як потенційного підходу до корекції оксидативного стресу, ендотеліального ушкодження, вазоплегії та метаболічних порушень у критичних станах [37] (табл. 1).

Доклінічні та механістичні дані

Доклінічні та механістичні дослідження загалом виявилися більш прихильними до концепції ГАТ, ніж подальші широкі клінічні випробування. Це пояснюється

тим, що в експериментальних моделях легше відтворити окремі патофізіологічні ланки сепсису — оксидативний стрес, ендотеліальне ушкодження, вазоплегію, мітохондріальну дисфункцію або гостре ушкодження органів, тоді як у клінічних умовах ці механізми реалізуються за наявності вираженої неоднорідності пацієнтів, різних джерел інфекції, різного часу початку лікування та варіабельності базової інтенсивної терапії. У моделі сепсису в мишей Kim і співавт. показали, що терапія ГАТ зменшувала оксидативний стрес, покращувала серцево-судинну функцію та підвищувала виживаність [13]. В іншій роботі продемонстровано зниження оксидативного навантаження на нирки й послаблення гострого ушкодження нирок [38].

На рівні судинного ендотелію особливе значення має здатність комбінації гідрокортизону та вітаміну С синергічно запобігати порушенню легеневого ендотеліального бар'єра й сприяти його відновленню після ушкодження, індукованого ліпополісахаридами. Цей ефект є принципово важливим, оскільки летальні наслідки сепсису часто зумовлені не лише самим інфекційним агентом, а й капілярним витоком, вазоплегією, мікросудинною недостатністю та вторинним ушкодженням органів-мішеней [15]. У такій моделі ГАТ роз-

глядається не просто як протизапальна комбінація, а і як потенційний засіб впливу на ендотеліально-судинну ланку септичної органної дисфункції.

Важливо, що подібну комбінацію розглядають не лише при експериментальному сепсисі, а й у кардіохірургічному контексті. Зокрема, при стійкій вазоплегії після штучного кровообігу запропоновано застосування аскорбінової кислоти в дозі 6 г на добу, гідрокортизону в дозі 200 мг на добу та тіаміну в дозі 400 мг на добу. Автори узагальнили, що така схема асоціювалася зі зменшенням потреби у вазопресорах і потенційним зниженням показників захворюваності й летальності. Ця аргументація спиралася на той самий механістичний каркас, що й концепція ГАТ при сепсисі: вазодилатацію, опосередковану оксидом азоту, зниження чутливості до катехоламінів в умовах ацидозу та синергізм кортикостероїдів з аскорбатом щодо відновлення ендотеліальної функції [37].

Для стійкого вазоплегічного шоку характерні масивна продукція прозапальних цитокінів, активація калієвих каналів, відносний дефіцит вазопресину та приєднання сепсис-асоційованої дисфункції міокарда. При гострому респіраторному дистрес-синдромі спостерігається активація альвеолярних макрофагів з вивіль-

Таблиця 1. Біологічне підґрунтя терапії ГАТ при сепсисі та септичному шоку

Компонент/ рівень впливу	Основні патофізіологічні мішені	Очікуваний клінічний або біомаркерний сигнал	Доказова опора	Ключові обмеження інтерпретації
Гідрокортизон	Вазоплегія, знижена чутливість до катехоламінів, NF-κB-залежна запальна відповідь, відносна кортикостероїдна недостатність	Швидший реверс шоку, потенційне скорочення вазопресорної підтримки; вплив на летальність залишається непослідовним	Стероїдна частина концепції описана через дані APROCCHSS, ADRENAL і огляди щодо кортикостероїдів при септичному шоку [31, 32]	У багатьох РКД гідрокортизон застосовували і в контрольній групі, що ускладнює оцінку доданої ролі аскорбату та тіаміну
Аскорбінова кислота	Оксидативний стрес, ендотеліальний бар'єр, глікокалікс, синтез катехоламінів і вазопресину, імунна відповідь	Можливе зменшення ендотеліального ушкодження, вазопресорної потреби та запальних маркерів; у LOVIT і частині РКД не підтверджено стабільної клінічної переваги	Механістична основа та дефіцит аскорбату при сепсисі наведені в доклінічних і оглядових роботах [2, 4, 5, 11, 15, 18, 34, 40]	Ефект може залежати від вихідного дефіциту; високі дози потребують лабораторного контролю через інтерференцію з глюкозою/лактатом та оксалатне навантаження
Тіамін	Піруватдегідрогеназний комплекс, аеробний метаболізм, продукція АТФ, лактат-домінантний метаболічний фенотип, ризик оксалатних ефектів	Поліпшення кліренсу лактату, особливо при дефіциті тіаміну; можливе зменшення метаболічної органної дисфункції	Дефіцит тіаміну є частим при сепсисі, а найпослідовніший сигнал стосується лактату [4, 8, 17, 18, 33, 34, 64]	Без оцінки вихідного статусу тіаміну користь високодозового призначення залишається невідомою
Комбінація ГАТ	Одночасний вплив на вазоплегію, ендотеліальний стрес, запалення і мітохондріальну недостатність	Найбільш відтворюваний сигнал стосується швидшої гемодинамічної стабілізації; універсального зниження летальності не доведено	Синергізм компонентів підтриманий механістично [13, 15], але клінічна відтворюваність залежить від дизайну, часу старту, контролю і фенотипу [10, 24, 28–30, 56, 62]	ГАТ не слід подавати як універсальний стандарт; доцільніше трактувати її як модель фенотип-орієнтованої ад'ювантної терапії

Примітки: РКД — рандомізоване контрольоване дослідження.

ненням протеаз та активних форм кисню, тоді як для поліорганної недостатності центральним механізмом, імовірно, є не стільки дефіцит доставки кисню, скільки біоенергетичний колапс [3]. Зокрема, підкреслюється відсутність масової загибелі клітин у серці, печінці й нирках померлих від сепсису. Натомість виявляють набряк мітохондрій і зниження експресії компонентів енергопродукції в міокарді приблизно на 43 %. Такий опис поглиблює інтерпретацію ГАТ як втручання, що потенційно може впливати не лише на цитокінову бурю, а й на мітохондріально-енергетичний складник септичної органної дисфункції [3].

Не менш важливим є те, що синдром зтяжненого критичного стану описують не як пасивну фазу виснаження, а як активний стан одночасної персистуючої запальної відповіді й імуносупресії. Типовими ознаками цього стану є підвищення рівня інтерлейкіну-6, стійка гострофазова відповідь, анемія та лімфопенія. При цьому в 90 % пацієнтів, які перебували у відділенні інтенсивної терапії понад 7 діб, на автопсії виявляли неліковані інфекційні вогнища [3]. У цьому контексті вітамін С має додаткове імунометаболічне значення, оскільки накопичується в імунних клітинах, покращує фагоцитоз та оксидативне знищення патогенів. Низькі дози гідрокортизону, зі свого боку, можуть обмежувати надмірне запалення, що теоретично зменшує ризик переходу гострої септичної відповіді в хронічну поліорганну недостатність [3].

Водночас дослідження імунних клітин крові поза живим організмом показали більш стриману картину. У моделі *ex vivo* високі дози вітаміну С самостійно змінювали лише окремі цитокінові сигнали, тоді як найбільш виражене пригнічення запалення спостерігалось у комбінаціях, що містили кортикостероїд. Це свідчить про те, що протизапальний ефект ГАТ може бути переважно стероїд-опосередкованим, тоді як внесок вітаміну С і тіаміну має більш вибіркового характеру [39]. Дослідження на клітинах здорових донорів показало, що вітамін С самостійно знижував секрецію окремих медіаторів, зокрема MCP-1, інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-23, тоді як гідрокортизон пригнічував усі вимірювані цитокіни. Додавання вітаміну С до стероїду не забезпечувало вираженого додаткового ефекту [39].

Отже, ці дані підтверджують вибіркочну імуномодулювальну дію аскорбату та водночас підкреслюють домінування стероїдного компонента в регуляції цитокінової відповіді. У загальному механістичному викладі такі ефекти інтерпретуються як результат часткового перекривання властивостей глюкокортикоїдів і вітаміну С, тоді як тіамін доповнює комбінацію через підтримку мітохондріальної функції та продукції АТФ [2]. Marik підкреслив, що антиоксидантний потенціал аскорбату включає запобігання роз'єднанню ендотеліальної синтази оксиду азоту, а транспорт дегідроаскорбату в мітохондрії може обмежувати їх оксидативне ушкодження [40]. Крім того, аскорбат пригнічує транскрипцію, опосередковану фактором NF- κ B, і послаблює утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, поєднуючи ендотеліопротекторну й імуномодулювальну дію.

Додаткові роботи чіткіше окреслюють головне протиріччя концепції ГАТ: переконлива механістична логіка

не гарантує однакового ефекту в усіх варіантах сепсису. Stolarski і співавт. за допомогою машинного аналізу моделей на тваринах показали, що користь, виявлена при абдомінальному сепсисі, може зникати при пневмонійному сепсисі. Це вказує на залежність терапевтичного результату від походження захворювання та біологічного контексту септичної відповіді [41]. Цей висновок підсилюється овечою моделлю сепсису, спричиненого синьогнійною паличкою, у якій комбінація не зменшувала тяжкість стану [42]. Огляд щодо тіаміну також підкреслює, що сама наявність дефіциту ще не означає користі від високодозового призначення без попереднього відбору пацієнтів [43]. Аналіз дослідження VICTAS за біомаркерами показав, що оцінка ренінової ланки може допомогти виділити групу пацієнтів із цільовим біологічним профілем [44]. Отже, біологічне підґрунтя ГАТ слід трактувати не як універсальну підставу для широкого застосування, а як модель, ефективність якої залежить від типу сепсису, метаболічного стану пацієнта, джерела інфекції та наявності конкретних біологічних маркерів відповіді.

Ранні клінічні сигнали та розвиток ідеї метаболічної ресусцитації

Початкове дослідження Marik і співавт. фактично змінило ландшафт наукової дискусії щодо метаболічної підтримки при сепсисі й септичному шоку. Автори повідомили про різке зниження летальності й швидке поліпшення функцій органів після впровадження комбінації гідрокортизону, аскорбінової кислоти та тіаміну, тобто ГАТ-терапії [1]. На тлі багаторічних невдач фармакологічних втручань при сепсисі такий результат мав потужний резонанс, оскільки всі три препарати були дешевими, широко доступними й добре знайомими клініцистам [1]. Огляд Sun та співавт. [5] конкретизує цей ранній клінічний сигнал цифрами: у первинному дослідженні за типом «до — після» пацієнти основної групи отримували внутрішньовенно вітамін С у дозі 1500 мг кожні 6 год протягом 4 діб, гідрокортизон у дозі 50 мг кожні 6 год протягом 7 діб і тіамін у дозі 200 мг кожні 12 год протягом 4 діб. Такий підхід відзначався нижчим балом за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) через 72 год — $0,9 \pm 2,7$ проти $4,8 \pm 2,4$, суттєво меншою госпітальною летальністю — 8,5 проти 40,4 %, а також коротшою тривалістю вазопресорної підтримки. Водночас автори огляду слушно наголошують на методологічній вразливості одноцентрового ретроспективного дизайну [5]. Цей шар ранніх даних доповнює дослідження в хірургічних хворих з рефрактерним септичним шоком, до якого було залучено 120 пацієнтів. У ньому додавання вітаміну С і тіаміну до гідрокортизону супроводжувалося зниженням 28-денної летальності — 22,4 проти 40,3 %, а також рідшою потребою в нирково-замісній терапії. Однак незалежними предикторами виживаності залишалися вік і динаміка клінічного стану протягом перших трьох діб [45].

Важливо, що вже на етапі ранніх спостережень було запропоновано розглядати прокальцитонін не лише як маркер бактеріальної інфекції, а й як інструмент біологічного моніторингу ефективності ГАТ-терапії. Marik

наголошував, що при щоденному вимірюванні прокальцитоніну у групі ГАТ спостерігалось експоненційне зниження показника — на 86 % за 72 год проти 34 % у контрольній групі. Автор інтерпретував таку траєкторію як непрямий доказ пригнічення прозапальної активності генів [46]. Практична цінність цієї тези полягала в тому, що відсутність зниження прокальцитоніну на 50 % через добу може вказувати на резистентність збудника або недостатній контроль джерела інфекції, що потребує негайної зміни антибактеріальної терапії або повторної хірургічної ревізії [46]. Ранні клінічні сигнали були також розкладені на окремі складники [35]. Автори показали, що ще до появи комплексного протоколу ГАТ використання лише вітаміну С асоціювалося зі зниженням маркерів запалення та потреби у вазопресорах, тоді як тіамін прискорював виведення лактату в пацієнтів з його дефіцитом. Саме тому комбінована метаболічна ресусцитація спершу сприймалася як біологічно обґрунтований, а не випадковий терапевтичний крок [35].

Разом з тим надзвичайна величина первинного ефекту відразу породила питання щодо методології. Дизайн «до — після» не захищений від змін у загальних стандартах лікування, відбору пацієнтів і прихованого впливу сторонніх чинників. Подальші публікації вказували, що ранній сигнал міг бути переоціненим, хоча саме він став каталізатором масштабної дискусії [21]. Уже у 2018 році було зафіксовано неоднорідність упровадження ГАТ-терапії: частина лікарів використовувала її рутинно, частина — лише як «терапію відчаю», а решта очікувала на переконливіші докази [4]. Такий стан клінічної невизначеності, або клінічного еквівоку, став передумовою запуску великих випробувань, зокрема VICTAS, VITAMINS та інших досліджень.

Історично концепція ГАТ-терапії розвивалася на ґрунті попередніх досліджень антиоксидантної підтримки. У хірургічних і травматологічних пацієнтів, загалом 595 осіб, застосування аскорбату разом з вітаміном Е раніше демонструвало меншу частоту поліорганної недостатності та коротшу тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії [18, 47]. Однак наступні спостережні роботи дали значно стриманішу картину: попри швидше виведення із шоку, стабільного впливу на смертність після корекції даних не виявляли. У зв'язку із цим сформувалася думка, що ефект ГАТ може залежати від біологічного підтипу, тобто фенотипу пацієнта [48, 49]. Загальнонаціональне дослідження в Кореї, яке охопило понад 380 тисяч пацієнтів, після статистичного вирівнювання груп показало лише мінімальне зниження летальності — менше за 1 %, причому тривалість лікування в групі вітаміну С була навіть вищою [50]. Схожі результати отримано і в інших ретроспективних аналізах, у яких замість стійкого зниження смертності фіксували лише швидше відновлення функції нирок або скорочення часу перебування у відділенні [51].

Реальна клінічна практика показала, наскільки результати можуть «розмиватися» поза межами суворих протоколів. Дослідження 94 пацієнтів виявило, що значна частина хворих не завершувала повний курс лікування, а час до початку введення препаратів був занадто

великим, що нівелювало будь-яку перевагу над стандартною терапією [52]. В іншій роботі при додаванні вітаміну С і тіаміну до вже призначених стероїдів у пацієнтів з рефрактерним шоком вдалося скоротити тривалість штучної вентиляції легень — з 6 до 3 діб, проте летальність суттєво не змінилася [53]. Значення цих досліджень полягає в демонстрації фізіологічної користі, яка не завжди трансформується у виживальний вигравш. Робота Sadaka та співавт. підтвердила нижчу летальність безпосередньо у відділенні інтенсивної терапії — 9,6 проти 42 %, але загальна госпітальна летальність у підсумку виявилася порівнянною [54]. Найбільш масштабне підтвердження поширення ідеї надало дослідження даних 379 лікарень США, яке охопило понад 330 тисяч пацієнтів. Після публікації Marik частота застосування ГАТ зросла майже в сто разів [7]. Водночас відмінності між закладами були колосальними: в одних лікарнях комбінацію не використовували зовсім, тоді як в інших її призначали майже половині пацієнтів. Саме цей факт став одним з найпереконливіших доказів того, що клінічна практика почала змінюватися під впливом привабливої терапевтичної ідеї ще до появи остаточних результатів багатоцентрових рандомізованих досліджень.

Рандомізовані дослідження ставили дедалі більш точні запитання, тому їх важко об'єднувати механічно. У дослідженні VITAMINS комбінацію вітаміну С, тіаміну та гідрокортизону порівнювали не з повною відсутністю стероїдів, а з гідрокортизоном. Отже, випробування оцінювало не користь усього терапевтичного пакета проти стандартної допомоги, а додану цінність вітаміну С і тіаміну на тлі вже наявної стероїдної терапії. Це дослідження не продемонструвало значущого збільшення часу життя без вазопресорів [27]. Метааналітичне узагальнення Sudaryadi та співавт., у якому до аналізу включали лише роботи з наявністю гідрокортизону в обох групах, підтвердило, що такі оцінки краще відбивають додатковий внесок вітаміну С і тіаміну, а не сумарний ефект усієї тріади порівняно з нестероїдним стандартом [55]. Для коректної інтерпретації цих доказів важливо пам'ятати, що клінічне тло ГАТ-випробувань сформували ранні дослідження низькодозових стероїдів. Montero та співавт. узагальнили, що комбінація гідрокортизону з флудрокортизоном знижувала 28-денну смертність, тоді як дослідження CORTICUS не підтвердило вигравшу за виживаністю, але показало швидший реверс шоку [31]. У 2018 році дослідження ADRENAL знову продемонструвало переважно фізіологічну користь, тоді як дослідження APROCCHSS виявило зниження 90-денної смертності [31]. Саме це пояснює, чому VITAMINS фактично оцінювало додану цінність вітаміну С і тіаміну поверх уже активного стероїдного компонента. Крім того, медіана часу до початку терапії у VITAMINS становила 12,1 год, з можливістю затримки до 36 год від дебюту шоку, що робить це дослідження тестом відносно пізнього застосування [20]. У самому випробуванні VITAMINS, до якого було залучено 216 пацієнтів, час життя без вазопресорів до 7-ї доби становив 122,1 год проти 124,6 год у контролі; $p = 0,83$. Єдиним значущим сигналом було більше зниження бала за SOFA на 3-тю добу, проте суттєвих відмінностей за 28-денною леталь-

ністю — 22,6 проти 20,4 % — або за кількістю днів без штучної вентиляції легень не виявлено [28].

Важливим вузлом доказової бази стало ACTS — багатоцентрове засліплене дослідження, до якого було включено 200 пацієнтів. Режим передбачав уведення аскорбінової кислоти, гідрокортизону й тіаміну кожні 6 год протягом 4 діб [56]. Первинна кінцева точка — зміна за SOFA за 72 год — статистично не відрізнялася між групами: скоригована різниця становила $-0,8$ бала; $p = 0,12$. Так само не виявлено переваги щодо частоти ниркової недостатності — 31,7 проти 27,3 %, або щодо 30-денної летальності — 34,7 проти 29,3 %. Спостерігався лише обмежений гемодинамічний сигнал: серцево-судинний компонент SOFA знижувався дещо швидше. Огляд 2020 року звів ці результати в єдину логіку: дослідження CITRIS-ALI, що охопило 170 пацієнтів, не продемонструвало впливу вітаміну С на рівень біомаркерів, а дослідження VITAMINS підтвердило відсутність інкрементальної користі від додавання вітамінів до стероїдів [32]. Проте інтерпретацію CITRIS-ALI ускладнювала побудова показника Δ SOFA: через виключення померлих індекс міг недооцінювати ранню користь [17]. CITRIS-ALI також відрізнялося високою дозою вітаміну С — 200 мг/кг/добу, причому 66 % учасників отримували кортикостероїди поза протоколом.

Систематизація Sun та співавт., виконана станом на листопад 2022 року, ідентифікувала 11 опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), результати яких залишалися неоднорідними [5]. У 9 спостережних і 12 рандомізованих випробуваннях сигнал щодо зниження смертності з'являвся лише в частині робіт [16]. Протокол VICTAS подав найбільш амбітну архітектуру — адаптивне дослідження, у якому контрольна група могла отримувати «відкриті» стероїди за рішенням лікаря, що полегшувало оцінку ролі саме вітамінних компонентів [57]. На цьому тлі дослідження ORANGES, до якого було залучено 137 пацієнтів, зафіксувало швидше виведення із шоку — 34 проти 54 год; $p < 0,001$, хоча чіткого впливу на смертність не встановлено [29]. Скорочення тривалості шоку має значення для органної перфузії, але, як підкреслили Аміні та співавт., фізіологічний ефект не завжди тотожний виживальному виграшу [11, 29]. В ORANGES середній час до першої дози ГАТ становив 9,9 год, а гемодинамічний сигнал не зводився лише до присутності гідрокортизону. Додатково це дослідження показало, що тривалість підтримки вазопресорами становила 27 ± 22 год проти 53 ± 38 год; $p < 0,001$, хоча 72-годинна зміна за SOFA та показники летальності не досягли статистичної значущості [29].

Особливо показовим у контексті неоднорідності відповіді став транскриптомний субаналіз ORANGES, у якому за допомогою аналізу матричної РНК пацієнтів розподілили на три ендотипи: inflammopathic, adaptive і coagulopathic. Летальність коливалася від 5 до 40 % залежно від ендотипу, що підтвердило: ефект ГАТ слід інтерпретувати через біологічну неоднорідність сепсису, а не лише через усереднений результат у загальній популяції [58]. Проміжним сигналом стало дослідження Wani та співавт., проведене у 2018–2019 роках, до якого було включено 100 пацієнтів. У ньому ГАТ-схему роз-

починали менше ніж через 24 год від госпіталізації [6]. Попри нейтральний вплив на 30-денну летальність, автори зафіксували скорочення тривалості вазопресорної підтримки — 75,7 год проти 96,1 год; $p = 0,01$, а також вищий кліренс лактату — 56,8 проти 41,8 %; $p = 0,03$. Ця робота підтримує ідею метаболічної користі ГАТ у певної частини хворих, водночас залишаючи відкритими питання щодо впливу відкритого дизайну та невеликої вибірки на загальні висновки [6].

Подальші вторинні аналізи також не виявили вираженої переваги щодо довгострокових когнітивних чи функціональних наслідків. Інші рандомізовані роботи теж не сформували стабільного сигналу щодо зниження летальності, хоча окремі часові або гемодинамічні ознаки користі все ж простежувалися [59]. Показовим доповненням є невелике одноцентрове проспективне відкрите рандомізоване дослідження, у якому 27 пацієнтів із септичним шоком розподілили на три групи: лише гідрокортизон, гідрокортизон плюс аскорбінова кислота та повна потрійна терапія. Хоча час до реверсу шоку був чисельно меншим у групах подвійної та потрійної терапії, статистично значущих відмінностей не виявили ні для часу відновлення стабільної гемодинаміки, ні для динаміки бала за SOFA. Автори обґрунтовано трактували роботу як таку, що лише генерує гіпотези, оскільки вона була недостатньо потужною для підтвердження незалежного внеску кожного з компонентів [60]. Подібну логіку демонструє дослідження ViCTOR, проведене в Південній Індії, у якому 90 хворих отримували першу дозу комбінації в межах 6 год від початку шоку. Хоча внутрішньолікарняна летальність не знизилася — 57 проти 53 %, час до реверсу шоку був вірогідно коротшим — 34,6 проти 45,4 год; $p = 0,03$. Важливо, що вихідні рівні вітаміну С в обох групах відповідали зоні вираженого дефіциту, проте це не конвертувалось у виживальний виграш [61].

Ключовим етапом стало VICTAS — подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження, проведене в 43 центрах США, до якого було включено 501 пацієнта. Рандомізація проводилася у межах 24 год від початку органної дисфункції [62]. Первинна кінцева точка — кількість днів без штучної вентиляції легень і вазопресорів упродовж 30 діб — не відрізнялася між групами: медіана становила 25 проти 26 днів. Так само не відрізнявся показник 30-денної летальності — 22 проти 24 %. Медіанний час до першої дози становив приблизно 14,7 год. Важливо зауважити, що випробування зупинили достроково через припинення фінансування, що підвищує ризик недостатньої статистичної потужності. Проте навіть за умови розширення вибірки до 2000 хворих прогнозована ймовірність успіху становила лише 30,7 % [30, 62]. Це підсилює тезу, що навіть відносно ранній старт не гарантує універсального клінічного успіху [20]. Водночас в іншому одноцентровому дослідженні, до якого було включено 80 пацієнтів, 28-денна летальність загалом не відрізнялася, але в групі ГАТ відзначали кращу динаміку бала за SOFA. Показово, що в підгрупі пацієнтів, у яких сепсис діагностували в надранні терміни, тобто до 48 год, смертність була суттєво нижчою, ніж у контролі — 13,6 проти 47,6 %;

$p = 0,02$. Це знову повертає до питання терапевтичного вікна [63].

Окремим напрямом стали дослідження, які намагалися відокремити внесок кожного компонента ГАТ-терапії. Важливим доповненням стало дослідження, у якому на тлі однакової стероїдної підтримки порівнювали повний ГАТ-пакет, окремо тіамін та окремо аскорбінову кислоту [64]. Найбільш послідовний сигнал користі продемонстрував саме тіамін: показники SOFA були вірогідно нижчими через 24, 48 і 72 год; $p < 0,001$, а потреба в норадреналіні знижувалася швидше. Частота летальних наслідків у групі тіаміну була суттєво нижчою, ніж у контролі — 28 проти 60 %, тоді як для вітаміну С вираженої додаткової вигоди понад гідрокортизон не виявили. Окремим лабораторним сигналом була нижча концентрація лактату в крові у групі тіаміну. Проте ці результати слід трактувати обережно через малу вибірку і відсутність даних про вихідний рівень вітамінів у пацієнтів [64]. Reddy та співавт. [60] також ускладнили інтерпретацію, порівнявши гідрокортизон, комбінацію зі стероїдом і повну ГАТ-схему. Їхнє дослідження вказує, що окремі компоненти можуть по-різному впливати на стабілізацію стану, але через малу вибірку воно не дозволяє зробити остаточні висновки щодо самостійної ролі кожного препарату.

Найбільше на той момент китайське подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження, яке охопило 426 пацієнтів із септичним шоком, діагнованим у межах 12 год, продемонструвало послідовно нейтральний результат. 90-денна летальність становила близько 40 % в обох групах, і жоден аналіз підгруп не виявив переваг раннього введення ГАТ попри переважно абдомінальне джерело інфекції [59]. Після появи результатів VITAMINS, ACTS і VICTAS нейтральний сигнал був підтверджений ще одним рандомізованим дослідженням — HYVITS [65]. У цьому багатоцентровому відкритому прагматичному випробуванні з двома групами порівняння, проведеному в чотирьох відділеннях інтенсивної терапії Катару, було рандомізовано 106 дорослих пацієнтів із септичним шоком, які потребували введення норадреналіну в дозі $\geq 0,1$ мкг/кг/хв щонайменше протягом 6 год. Досліджуваний режим відповідав класичній схемі ГАТ. Первинна кінцева точка — госпітальна летальність до 60-ї доби або до моменту виписки — не мала статистично значущих відмінностей між групами: 28,3 проти 35,8 %; $p = 0,40-0,41$. Після поправки на тяжкість стану за шкалою APACHE II і центр рандомізації співвідношення шансів становило 0,69. Так само не зафіксовано переконливих розбіжностей щодо тривалості вазопресорної підтримки серед пацієнтів, які вижили, тривалості штучної вентиляції легень, потреби в нирково-замісній терапії або динаміки бала за SOFA через 72 год. Особливу інтерпретаційну вагу мають обмеження цього випробування: його достроково припинили через брак фінансування і ймовірну марність подальшого набору після публікації більших нейтральних досліджень. Відтак його результати лише посилили висновок про відсутність відтворюваної універсальної користі ГАТ-терапії в неселективній популяції пацієнтів із септичним шоком [65].

Додатково нейтральний сигнал підтвердило двоцентрове відкрите рандомізоване пілотне дослідження Metabolic Resus RCT, у якому 24 пацієнтів розподілили на групи стандартної терапії та комбінованого лікування вітамінами й гідрокортизоном. Випробування припинили достроково через пандемію COVID-19 і результати проміжного аналізу, що вказували на недоцільність подальшого набору. У цій роботі не виявлено статистично значущих відмінностей щодо 28-денної летальності або темпів зниження дози вазопресорів, хоча у групі ГАТ середня тривалість штучної вентиляції легень була меншою — 8,0 проти 22,3 доби; $p = 0,04$. Самі автори закликають до обережної інтерпретації через малу вибірку та суттєво більшу потребу в хірургічних втручаннях у контрольній групі — 75 проти 16,7 % [66]. Ще до фінальної публікації результатів оновлений статистичний план випробування VICTAS детально стандартизував логіку оцінки ефекту. Первинною кінцевою точкою визначили кількість послідовних днів без штучної вентиляції легень і вазопресорної підтримки протягом 30 діб. При цьому смерть пацієнта до 30-го дня або потреба в підтримці на 30-ту добу автоматично означали нульовий показник днів, вільних від втручань. У цьому ж плані наперед визначили додаткові критерії, такі як зміна бала за SOFA до 4-ї доби, перебування в стаціонарі, дні без делірію або коми та довгострокові нейрокогнітивні наслідки, що підкреслює високу методологічну дисципліну дослідження [67].

Подібну неоднорідність результатів підтвердив і огляд Reinert та співавт., у якому аналізували застосування аскорбінової кислоти й тіаміну поза межами жорсткої потрійної комбінації. Для монотерапії вітаміном С описували скорочення часу підтримки вазопресорами, проте масштабніші випробування не підтвердили стабільного ефекту на «тверді» кінцеві точки [68]. Окремі менші дослідження також демонстрували суперечливі результати. Лише одне невелике дослідження продемонструвало виражений клінічний сигнал з меншою внутрішньолікарняною летальністю — 10,3 проти 37,9 %; $p = 0,014$, проте ці висновки потребують обережності через специфіку вибірки з переважанням септичного шоку внаслідок травми [69]. У дослідженні Sharma та співавт. [70], у якому проводилося пряме порівняння ГАТ з монотерапією гідрокортизоном, додаткова користь комбінації також залишалася обмеженою. Летальність у відділенні інтенсивної терапії (ICU) становила 70 % у контролі проти 58 % у групі ГАТ; $p = 0,26$, а показники тривалості штучної вентиляції та перебування в реанімації не мали статистично значущих розбіжностей. Balakrishnan та співавт. [71] виявили зменшення потреби у вазопресорах у специфічній групі післяопераційних пацієнтів, що вказує на можливий гемодинамічний сигнал у вибраних популяціях. Нарешті, ATESS [72] показало, що поєднання вітаміну С і тіаміну без гідрокортизону не поліпшує показник зміни бала за SOFA. Це підтримує думку про недовірність часткових комбінацій без точного відбору пацієнтів і без урахування того, яку саме контрольну терапію вони отримують (табл. 2).

Узагальнюючи масив рандомізованої літератури, можна сформулювати три основні висновки. По-перше, ГАТ-терапія не має масштабного й універсального впливу на смертність. По-друге, сигнал щодо швидшої стабілізації гемодинаміки та зменшення вазопресорного навантаження залишається біологічно правдоподібним. По-третє, вирішальне значення мають час початку лікування, склад контрольної терапії та біологічні особливості пацієнтів.

Особливо показовим є метааналіз Somagutta та співавт., у якому при окремому аналізі 8 рандомізованих досліджень не виявлено зниження госпітальної чи реанімаційної летальності, як і тривалості перебування в стаціонарі. Водночас саме в рандомізованому шарі зберігався сигнал щодо скорочення тривалості вазопресорної підтримки — у середньому на 25,5 год, а також поліпшення показника зміни бала за SOFA.

Таблиця 2. Ключові клінічні дослідження терапії ГАТ і суміжних режимів при сепсисі/септичному шоку

Дослідження	Дизайн і вибірка	Втручання/контроль	Часовий аспект	Ключовий результат
Marik et al. [1]	Одноцентрове ретроспективне дослідження «до — після», n = 47	ГАТ-протокол проти історичного контролю	Раннє впровадження протоколу в клінічній практиці	Повідомлено про різке зниження госпітальної летальності та швидше поліпшення органної функції
Wani et al. [6]	Відкрите РКД, n = 100	ГАТ + стандартне лікування проти стандартного лікування	Початок менше ніж через 24 год від госпіталізації	30-денна летальність нейтральна; вазопресори 75,7 проти 96,1 год; кліренс лактату 56,8 проти 41,8 %
VITAMINS [28]	Багатоцентрове РКД, n = 216	ГАТ проти гідрокортизону	Медіана до старту близько 12,1 год; допускалась затримка до 36 год від дебюту шоку	Дні життя без вазопресорів до 7-ї доби не відрізнялися; 28-денна летальність 22,6 проти 20,4 %
ORANGES [29]	Рандомізоване дослідження, n = 137	Метаболічна ресусcitaція проти контролю	Середній час до першої дози близько 9,9 год	Швидший реверс шоку: 34 проти 54 год; вазопресори 27 ± 22 проти 53 ± 38 год; летальність без значущої різниці
ACTS [56]	Багатоцентрове засліплене РКД, n = 200	Аскорбінова кислота + гідрокортизон + тіамін кожні 6 год протягом 4 діб проти плацебо/контролю	Ранній ICU-контекст; оцінка протягом перших 72 год	Зміни SOFA за 72 год не відрізнялися; ниркова недостатність і 30-денна летальність нейтральні; невеликий серцево-судинний сигнал
VICTAS [30, 62]	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове РКД, 43 центри, n = 501	ГАТ проти плацебо/звичайної допомоги з можливістю відкритих стероїдів	Рандомізація у межах 24 год від початку органної дисфункції; медіана до першої дози близько 14,7 год	Дні без ШВЛ і вазопресорів: 25 проти 26; 30-денна летальність 22 проти 24 %
ViCTOR [61]	Проспективне дослідження, n = 90	ГАТ проти стандартної терапії	Перша доза в межах 6 год від початку шоку	Внутрішньолікарняна летальність 57 проти 53 %; реверс шоку 34,6 проти 45,4 год
Lyu et al. [59]	Подвійне сліпе РКД, n = 426	ГАТ проти контролю	Септичний шок діагностовано в межах 12 год	90-денна летальність близько 40 % в обох групах; підгрупи без переваги
Nandhini et al. [64]	Порівняльне дослідження компонентів на тлі стероїдів, n = 84	ГАТ-пакет, тіамін, аскорбінова кислота та контроль	Ранні часові точки 24–72 год	Найпослідовніший сигнал у групі тіаміну: нижчі SOFA і потреба в норадреналіні; летальність 28 проти 60 %
HYVITS [65]	Багатоцентрове відкрите прагматичне РКД, n = 106	Класична ГАТ-схема проти звичайної допомоги	Пацієнти потребували норадреналіну $\geq 0,1$ мкг/кг/хв щонайменше 6 год	Госпітальна летальність до 60-ї доби 28,3 проти 35,8 %, $p > 0,05$; вторинні точки нейтральні
ATESS [72]	РКД вітамінної комбінації без гідрокортизону, n = 111	Вітамін С + тіамін проти плацебо/контролю	Рання септична популяція	Усунення дефіциту вітаміну С не супроводжувалося поліпшенням клінічних наслідків або SOFA

Примітка: ШВЛ — штучна вентиляція легень.

Це вписується у сучасне бачення ГАТ як потенційно гемодинамічно корисного втручання, але не як універсальної терапії, що гарантовано знижує смертність [10]. У метааналізі Zayed та співавт. зауважено, що навіть суто рандомізований масив був внутрішньо неоднорідним за популяцією та конструкцією контрольних груп [12]. Цю інтерпретацію підсилює огляд, присвячений саме тіаміну: у ньому чотири випробування повідомили про поліпшення кліренсу лактату, але стабільного ефекту щодо летальності не продемонстровано [33].

Отже, сучасна доказова база не підтримує рутинне застосування ГАТ-терапії як універсального стандарту для всіх пацієнтів із септичним шоком. Водночас вона не виключає потенційної користі в біологічно або клінічно відібраних підгрупах, зокрема при ранньому старті лікування, наявності метаболічного дефіциту, вираженій вазопресорній залежності або специфічному ендотипі сепсису. Саме тому подальший розвиток цього напрямку має зміщуватися від перевірки «середнього ефекту» в неселективній популяції до стратифікованих досліджень, у яких терапевтичне вікно, біомаркери та біологічний профіль пацієнта будуть заздалегідь інтегровані в дизайн випробування.

Спостережні, фенотипові та орган-специфічні аналізи

Спостережні, фенотипові та орган-специфічні аналізи не слід розглядати лише як недосконалий попередник рандомізованих досліджень. Їхня цінність полягає в тому, що вони допомогли окреслити клінічні сценарії, у яких пакет ГАТ-терапії може бути найбільш релевантним, а також виявити групи пацієнтів, у яких середній ефект, непомітний у загальній популяції, може проявлятися виразніше. У когортних дослідженнях при септичному шоку, ускладненій інтраабдомінальній інфекції чи септичній кардіоміопатії подекуди спостерігали швидше зменшення вазопресорної підтримки або кращу динаміку бала за шкалою SOFA, хоча зниження летальності не було стабільним у всіх роботах [48, 49]. Особливо інформативним у цьому контексті є аналіз Sadaka та співавт. із зіставленням за показником схильності. Після вирівнювання груп за віком, статтю, потребою в штучній вентиляції легень, показниками APACHE III, APS, рівнем лактату і креатиніну застосування комбінації ГАТ асоціювалося з вираженим зниженням летальності у відділенні інтенсивної терапії. Водночас це не супроводжувалося поліпшенням ширших клінічних кінцевих точок, як-от потреба в замісній нирковій терапії при гострому пошкодженні нирок, кількість днів без респіраторної підтримки чи тривалість госпіталізації. Такий результат добре ілюструє, що спостережний сигнал користі може бути найбільш помітним на ранньому етапі інтенсивної терапії, але не обов'язково трансформується в стабільний виграш за всіма клінічними наслідками [54].

Цю логіку додатково підтверджує загальнонаціональна когорта Jung та співавт. із зіставленням за показником схильності. Асоціація між внутрішньовенним введенням вітаміну С і нижчою летальністю була сконцентрована не в усій популяції рівномірно, а на-

самперед у пацієнтів віком понад 70 років, з індексом коморбідності Чарлсона 3 і вище, пневмонією, урогенітальною інфекцією, септичним шоком і потребою в штучній вентиляції легень. Натомість при шлунково-кишковій інфекції або замісній нирковій терапії чіткої переваги в основному аналізі не спостерігалось; у пацієнтів з нирковою підтримкою сигнал з'являвся лише за умови тривалості введення вітаміну С понад 5 діб. Саме така нерівномірність ефекту підтримує не універсальну, а фенотипово- та контекст-залежну модель ад'ювантної терапії сепсису [50]. Найбільш конкретно це продемонстровано в одноцентровій ретроспективній когорті хірургічної реанімації: серед 125 дорослих пацієнтів із септичним шоком на тлі ускладненої інтраабдомінальної інфекції після невідкладного оперативного контролю джерела інфекції ГАТ-протокол асоціювався з кращим відновленням функцій органів за зміною бала mSOFA до 7-ї доби та швидшим зменшенням вазопресорної підтримки. Водночас статистично значущого скорочення тривалості перебування в лікарні чи летальності не виявлено. Це особливо важливо, оскільки йшлося саме про хворих після хірургічної санації джерела інфекції, а не про загальну популяцію реанімаційних пацієнтів [73]. Додаткову інтерпретаційну цінність має хірургічна когорта пацієнтів з рефрактерним септичним шоком. Попри відсутність переконливого зниження госпітальної летальності в простому міжгруповому порівнянні, аналіз за методом Каплана — Меєра показав нижчу 28-денну і госпітальну летальність у часі. Це є особливо цікавим для популяції з переважно абдомінальним джерелом інфекції та високою частотою тяжкого гострого пошкодження нирок [45].

Особливу цінність мають фенотипові аналізи, оскільки вони дозволяють перейти від узагальненої оцінки ефективності до пошуку груп пацієнтів з різною біологічною відповіддю на втручання. Kim і співавт. виділили підтипи септичного шоку за температурою тіла та кількістю лейкоцитів і показали, що траєкторії відповіді на терапію можуть відрізнятися [49]. Цю фенотипову лінію суттєво уточнила одноцентрова робота You та співавт., у якій у 95 пацієнтів із септичним шоком за допомогою моделювання групових траєкторій на основі серійних вимірювань лімфоцитів і цитокинів, зокрема IL-6, IL-10 і ФНП- α , було виділено дві імунні траєкторії [74]. Група з вищими стартовими рівнями цих цитокинів, але їх швидким зниженням до 4-ї доби асоціювалася з нижчою летальністю у відділенні інтенсивної терапії, нижчою 28-денною летальністю та більш вираженим зменшенням дози вазопресорів. Legouis і співавт. продемонстрували різноспрямовані ефекти тіаміну й аскорбінової кислоти в кластерах, отриманих за допомогою латентного аналізу [38]. У сукупності ці дані переконливо спростовують уявлення про сепсис як про однорідну біологічну популяцію. Подібний підхід було підтверджено і в проспективному субдослідженні ORANGES, у якому різні імуноендотипи характеризувалися відмінними рівнями прокальцитоніну та різною частотою позитивних гемокультур. Автори трактували ці висновки як основу для формування нових гіпотез щодо вибіркової ефективності ГАТ-терапії [58].

Орган-специфічні та фізіологічні дослідження доповнили цю картину, показавши, що потенційна користь ГАТ може проявлятися не лише через вплив на летальність, а й через зміну конкретних патофізіологічних процесів. У роботах, присвячених септичній кардіоміопатії, дуже ранній початок терапії асоціювався з кращим зменшенням потреби у вазопресорах. У проспективному подвійному сліпому рандомізованому пілотному дослідженні Wang та співавт. вивчали вплив комбінації на показники під'язикової мікроциркуляції [75]. У групі ГАТ щільність перфузованих дрібних судин була вищою вже через 4 і 24 год; додатково покращувалися показники ниркової перфузії за даними ультразвукової графії з контрастуванням, а рівень лактату був нижчим. Навіть якщо такі дослідження недостатньо потужні для оцінки летальності, вони відповідають на принципове механістичне питання: «Чи змінює терапія саме ту патофізіологію, на яку вона спрямована?» [48, 60]. Зокрема, у когорті пацієнтів із септичною кардіоміопатією, зіставлений за показником схильності, ГАТ-протокол асоціювався з нижчим ризиком смерті та більшою кількістю днів без штучної вентиляції легень. Особливо показово, що початок терапії в межах перших 2 годин від виникнення шоку супроводжувався найвищою частотою відлучення від вазопресорів і найнижчою летальністю порівняно з пізнішим початком [48].

Кілька нових робіт розширюють дискусію за межі внутрішньолікарняної летальності та короткострокових фізіологічних показників. У попередньо запланованому вторинному аналізі VICTAS не виявлено переконливого поліпшення когнітивних, психологічних чи функціональних результатів у пацієнтів, які вижили, через 6 місяців [76]. Більше того, застосування комбінації асоціювалося з нижчими показниками негайної пам'яті та вищими шансами виявлення ознак посттравматичного стресового розладу. Busse і співавт. показали, що високі рівні активного реніну тісно асоціюються з 30-денною летальністю, а сигнал на користь лікування виглядав сприятливішим у хворих з вищим реніном [44]. Stolarski і співавт. додають важливу трансляційну паралель: коли біологія сепсису зміщується від абдомінального до легеневого варіанта, може змінюватись і чутливість до лікування [41]. Важливо, що увага до довгострокових наслідків була закладена в дизайн випробування VICTAS від самого початку [57]. Post-hoc аналіз біореєстратору VICTAS підтвердив, що саме активація ренінової ланки може бути одним з найперспективніших інструментів біологічного стратифікування пацієнтів [44].

У цьому ж плані важливим є вторинний аналіз ACTS, присвячений 90-денній якості життя [77]. Комбінація аскорбінової кислоти, гідрокортизону і тіаміну не продемонструвала переваги за інтегральним показником якості життя SF-36, а також за його основними психічними та фізичними складовими. Це має принципове значення для інтерпретації всієї ГАТ-літератури: навіть якщо окремі протоколи демонструють швидшу стабілізацію гемодинаміки, зменшення вазопресорної залежності або поліпшення мікроциркуляторних параметрів, це не означає автоматичного переходу до кращих довгострокових наслідків, орієнтованих на пацієнта [77].

Отже, спостережні, фенотипові та орган-специфічні аналізи підтримують не ідею універсальної ефективності ГАТ-терапії, а більш обережну й науково продуктивну модель: потенційна користь комбінації може залежати від часу початку лікування, джерела інфекції, органного фенотипу, імунної траєкторії, метаболічного стану та біомаркерів, які дозволяють ідентифікувати пацієнтів з найбільш імовірною біологічною відповіддю.

Метааналізи та причини розбіжностей їхніх висновків

Однією з найпомітніших рис літератури, присвяченої ГАТ-терапії, є те, що метааналізи, які формально вивчали дуже схожі клінічні питання, нерідко доходили до різних висновків [21, 27]. Частина робіт припускала потенційну користь щодо окремих вторинних кінцевих точок, тоді як інші підкреслювали відсутність достатнього інформаційного обсягу за даними аналізу послідовності випробувань або відсутність стабільного впливу на клінічно найважливіші наслідки. Причина цих розбіжностей полягає не лише в статистичних підходах, а й у принципово різних правилах включення досліджень: чи поєднували автори рандомізовані й спостережні роботи, чи аналізували порівняння з гідрокортизоном окремо від порівнянь зі стандартною терапією, чи включали дослідження монотерапії вітаміном С поряд з власне трикомпонентною ГАТ-схемою. Показовим прикладом є метааналіз Kato та співавт., який включив 9 рандомізованих контрольованих досліджень з відносно подібними схемами втручання: найчастіше 1,5 г аскорбінової кислоти кожні 6 год, 100–200 мг тіаміну кожні 6–12 год і 50 мг гідрокортизону кожні 6 год. Саме така вузька селекція без змішування з нерандомізованими роботами дала більш чітке уявлення про ефект пакета ГАТ [78]. У практичному сенсі цей висновок узгоджується з роботою Lee та співавт., де основними оцінюваними кінцевими точками були смерть, потреба в нирково-замісній терапії, тривалість вазопресорної підтримки, зміни за шкалою SOFA, кліренс прокальцитоніну та тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії. Попри таку широку панель результатів, автори не змогли підтвердити переконливу клінічну перевагу ГАТ над стандартною терапією [79].

Показовим проміжним узагальненням між ранніми оптимістичними роботами та пізнішими більш стриманими метааналізами став систематичний огляд, який включив 13 досліджень — 6 рандомізованих контрольованих досліджень і 7 спостережних робіт, загалом 1559 пацієнтів [22]. Автори окремо стратифікували результати за дизайном дослідження і показали, що сигнал користі концентрувався насамперед у ранніх фізіологічних кінцевих точках. У рандомізованому шарі ГАТ асоціювалася зі скороченням тривалості вазопресорної підтримки на 14,68 год (95% ДІ від –24,28 до –5,08; $P = 0,003$) і зі зменшенням бала за SOFA протягом перших 72 годин (середня різниця –0,86; 95% ДІ від –1,32 до –0,40; $P < 0,001$). Водночас переконливої переваги щодо летальності в рандомізованих дослідженнях не отримано. У підгруповому аналізі скорочення вазопресорної підтримки спостерігалось при порівнянні ГАТ

зі стандартною терапією або плацебо, але не з монотерапією гідрокортизоном. Частота небажаних явищ статистично значуще не зростала, проте аналіз послідовності випробувань засвідчив, що для більшості кінцевих точок наявний інформаційний обсяг залишався недостатнім [22].

Іншим важливим джерелом розбіжностей між метааналізами є ієрархія кінцевих точок. Якщо єдино значущим результатом вважати смертність, висновок щодо ГАТ-терапії буде переважно негативним або нейтральним. Якщо ж урахувувати швидкість виведення із шоку, динаміку SOFA, ниркові кінцеві точки або вазопресорне навантаження, інтерпретація стає багатовимірною. Для сепсису така багатовимірність особливо важлива, оскільки часовий фактор, тяжкість стану, вихідний дефіцит вітамінів і стандарт базової інтенсивної терапії суттєво впливають на результативність будь-якого ад'ювантного втручання [27]. Особливо показовою є робота Fong та співавт., у якій 34 рандомізовані контрольовані дослідження з 9992 дорослими пацієнтами були проаналізовані за допомогою мережевого метааналізу [25]. Автори показали, що при оцінці короткострокової летальності сигнал користі спостерігався для аскорбінової кислоти як окремого компонента і для комбінації глюкокортикоїду з флудрокортизоном, але лише поєднання з флудрокортизоном асоціювалося також зі зниженням довгострокової летальності. Водночас саме глюкокортикоїд, а не аскорбінова кислота чи тіамін статистично значуще скорочував час до стабілізації гемодинаміки й тривалість механічної вентиляції. Не менш важливо, що в чутливисному аналізі після обмеження дослідженнями, проведеними після 2016 року, ефект аскорбінової кислоти вже не досягав статистичної значущості [25].

Саме різниця в ієрархії кінцевих точок пояснює, чому ГАТ-терапія частіше демонструє вплив на ранні фізіологічні показники, ніж на «тверді» клінічні наслідки. У метааналізі Assouline та співавт., який охопив 8 рандомізованих контрольованих досліджень, автори показали статистично значуще, але кількісно помірне поліпшення показника SOFA протягом 72 год на тлі ГАТ-терапії (середня зважена різниця $-0,82$; 95% ДІ від $-1,15$ до $-0,48$), а також скорочення тривалості вазопресорної підтримки приблизно на 15 год. Водночас переваги щодо ниркових функцій і 28-денної летальності не було виявлено. Особливо важливо, що аналіз послідовності випробувань у цій роботі підтвердив достатній інформаційний обсяг для зміни бала за SOFA та тривалості вазопресорної підтримки, але не для смертності [80]. Подібний профіль результатів спостерігався і в огляді Somagutta та співавт., у якому в рандомізованому шарі не підтверджено зниження госпітальної летальності, натомість відзначено скорочення вазопресорної залежності. Це підтримує думку, що потенційний ефект ГАТ модифікується не віком як таким, а фенотипом шоку, часом початку терапії та вихідною біологічною неоднорідністю популяції [10].

Особливо цінним для уточнення цієї картини є метааналіз Yao та співавт., який обмежився лише рандомізованими контрольованими дослідженнями [81]. Автори

показали, що комбінація вітамінів з гідрокортизоном або без нього не знижувала короткострокову летальність порівняно з плацебо (RR 1,02; 95% ДІ 0,87–1,20), але асоціювалася зі статистично значущим зменшенням Δ SOFA та скороченням тривалості вазопресорної підтримки (середня різниця $-22,11$ год). Додатково аналіз послідовності випробувань засвідчив, що для короткострокової летальності та Δ SOFA подальші рандомізовані дослідження навряд чи змінять головний висновок. Отже, ця робота підкріплює тезу, що найстійкіший сигнал ГАТ-терапії лежить у площині раннього фізіологічного поліпшення, а не відтворюваного зниження смертності.

Найбільш зважене узагальнення метааналітичного шару полягає в тому, що можлива користь ГАТ-терапії є меншою, більш умовною і більш контекст-залежною, ніж це припускалося спочатку. Компонентні й мережеві метааналізи підказують, що різні елементи комбінації роблять нерівномірний внесок у клінічні та фізіологічні результати [21, 27]. Цю тезу конкретизує метааналіз Sudaryadi та співавт.: при порівнянні ГАТ з монотерапією гідрокортизоном не виявлено статистично значущої різниці щодо смертності, хоча автори підкреслили скорочення тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії та використання штучної вентиляції легень [55]. Подібну логіку ілюструє робота Zayed та співавт., у якій єдиним статистично значущим сигналом було більш виражене зниження бала за SOFA на 3-тю добу. Водночас автори наголосили, що для смертності наявний обсяг даних ще не дозволяв остаточно виключити невеликий, але реальний ефект лікування [12]. Показовим підсумком стала робота Shi і Tie, у якій розділено рандомізовані контрольовані дослідження та когортні спостереження: у когортних роботах спостерігався значно оптимістичніший сигнал щодо летальності, тоді як у рандомізованому шарі підтверджувалося лише фізіологічне поліпшення [82].

Компонентний мережевий метааналіз показав, що в 43 рандомізованих контрольованих дослідженнях метаболічна ресусцитація не асоціювалася зі зниженням довгострокової летальності. Водночас лише додавання глюкокортикоїду було пов'язане зі скороченням тривалості вазопресорної підтримки й перебування у відділенні інтенсивної терапії, тоді як переконливого внеску вітаміну С або тіаміну в поліпшення виживаності не доведено [26]. Зовнішнім контрапунктом є метааналіз застосування внутрішньовенного вітаміну С, у якому автори показали розбіжність між режимами: монотерапія асоціювалася зі зниженням 28-денної летальності (RR 0,69), тоді як комбінована терапія не демонструвала такого ефекту (RR 1,03) [83]. Це підсилює гіпотезу, що додавання гідрокортизону й тіаміну не обов'язково посилює ефект аскорбінової кислоти, а в частині сценаріїв може розмивати сигнал потенційної користі. Ще один метааналіз рандомізованих досліджень того ж року підтвердив, що в підгрупі доз 25–100 мг/кг/добу вітаміну С спостерігалася зниження короткострокової летальності, тоді як для комбінованих режимів підтверджувався лише ефект щодо динаміки SOFA [84].

Особливо показовим є метааналіз 8 рандомізованих контрольованих досліджень, що охопив 1572 пацієнтів. Він не виявив зниження ані загальної, ані госпітальної летальності, а також не показав впливу на тривалість вазопресорної підтримки, хоча автори зауважили, що необхідний інформаційний обсяг для впевненого висновку ще не був досягнутий [85]. Подібний результат наведено і в метааналізі 7 рандомізованих контрольованих досліджень, у якому ГАТ-терапія не знижувала летальність, але асоціювалася зі скороченням вазопресорної підтримки на 17,75 год [86]. Важливим доповненням став огляд антиоксидантної підтримки, який охопив 60 досліджень. У сумарному аналізі було зафіксовано зниження летальності, проте в підгрупі лише рандомізованих досліджень цей сигнал зникав. Це підкреслює, що узагальнення «антиоксидантної» літератури без розділення компонентів, режимів і дизайнів досліджень може створювати хибне враження клінічної користі [87].

Новіші роботи Zhao та співавт. підтверджують центральну суперечність ГАТ-літератури: фізіологічний сигнал залишається помітним, зокрема у вигляді зниження SOFA на 72-й годині, проте його клінічна конверсія в зменшення летальності не підтверджується [88]. У метааналізі Kato та співавт. відзначено, що сигнал щодо SOFA формувався переважно в одноцентрових дослідженнях, тоді як у мультицентрових він зникав [78]. Scholz та співавт. показали, що можливий сигнал щодо виживаності може залежати від тривалості лікування: курси на 3–4 доби виглядали більш сприятливо [89]. Огляди Novoa та Halim розглядають ГАТ у ширшому полі мікронутрієнтної підтримки, де біологічна правдоподібність залишається високою, але клінічні ефекти є помірними, неоднорідними й залежними від контексту [43, 90].

Метааналіз Deng та співавт. спеціально відокремив порівняння ГАТ зі стандартною терапією від порівнянь з монотерапією гідрокортизоном, що дозволило зменшити змішування ефектів стероїдного компонента [24]. Автори не виявили зниження смертності в жодній підгрупі, проте підтвердили швидше зниження бала SOFA та скорочення часу вазопресорної підтримки порівняно зі стандартним лікуванням. Нарешті, мережевий метааналіз Martimbianco та співавт. показав, що лише при порівнянні вітаміну С з плацебо спостерігався сигнал зниження 28-денної летальності, тоді як для трикомпонентної схеми результати залишалися невизначеними. Це вказує на те, що частина раннього оптимізму могла відображати ефекти окремих компонентів, а не стабільну перевагу всієї схеми метаболічної ресусцитації [27]. Отже, розбіжності між метааналізами найкраще пояснюються не однією методологічною причиною, а поєднанням різних критеріїв включення, неоднакової ваги спостережних і рандомізованих даних, відмінностей у контрольних групах, неоднорідності доз і тривалості лікування, а також різної ієрархії кінцевих точок. У сукупності ці дані підтримують обережну інтерпретацію: ГАТ-терапія може мати відтворюваний вплив на ранню гемодинамічну та органну динаміку, але на сьогодні не має стабільно доведеного універсального ефекту на

виживаність у неселективній популяції пацієнтів із сепсисом або септичним шоком.

Безпека, практичне застосування та клінічна інтерпретація

Для практичної інтерпретації наявних даних принципове значення має те, що окремий аналіз літератури щодо застосування вітаміну С і тіаміну без систематичного супроводу стероїдами не дає підстав розглядати ці втручання як самодостатню стандартну терапію сепсису. Навпаки, огляди наголошують, що варіабельність застосування кортикостероїдів між дослідженнями є одним із ключових чинників впливу, тобто конфаундерів, а тому позитивні сигнали щодо швидкості відміни вазопресорів, динаміки бала за шкалою SOFA або тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії слід тлумачити обережно. Це узгоджується із сучасним поглядом на ГАТ як на фенотип-залежну та часово-чутливу стратегію, а не як на універсальне рішення для всіх пацієнтів із сепсисом [68]. З позицій упровадження ГАТ-терапія залишається привабливою завдяки доступності компонентів, простоті режиму та потенційній масштабованості, проте питання безпеки не слід спрощувати. Високі дози вітаміну С можуть бути пов'язані з оксалатним навантаженням і лабораторними інтерференціями; кортикостероїди мають відомі небажані ефекти, зокрема гіперглікемію; тіамін зазвичай добре переноситься, але також є додатковим медикаментозним втручанням у нестабільного пацієнта. Наявна література загалом не свідчить про значну короточасну токсичність цієї комбінації, однак відсутність вираженого безпечового сигналу не є доказом клінічної ефективності [19, 21].

Додатковий практичний акцент дає огляд Montero та співавт., у якому аналіз «стероїдної» частини літератури показав, що найстабільніший сигнал стосується не універсального впливу на довгострокову смертність, а швидшої стабілізації гемодинаміки та збільшення кількості днів без вазопресорної підтримки. Водночас серед побічних явищ послідовно фіксували гіперглікемію та гіпернатріємію, які не мали переконливого зв'язку з гіршими клінічними наслідками. Порівняння болюсного та безперервного введення гідрокортизону не виявило суттєвих розбіжностей за летальністю, хоча для безперервної інфузії була характерна тенденція до менш вираженої гіперглікемії. Ця деталь важлива для оцінки безпеки ГАТ, оскільки значна частина небажаних ефектів може бути зумовлена саме стероїдною основою протоколу, а не додаванням вітамінів [31]. Водночас ГАТ не є цілком «нешкідливою» стратегією: для гідрокортизону найтипівішими ускладненнями залишаються суперінфекції, гіпернатріємія та гіперглікемія, а для високих доз аскорбінової кислоти — оксалатне навантаження й інтерференція з експрес-визначенням глюкози. Отже, клінічна безпека цієї тріади потребує не менш уважного моніторингу, ніж її ефективність [20].

Фармакокінетичні межі безпечного застосування аскорбінової кислоти також мають практичне значення. Ентеральне введення не дозволяє досягти терапевтично значущих концентрацій через насичуване всмоктування, тому за наявності сепсису перевагу має внутріш-

ньовенний шлях. Уведення 2–3 г/добу здатне підтримувати нормальні плазмові рівні, тоді як дози близько 10 г/добу забезпечують супрафізіологічні концентрації, але одночасно підвищують ризик оксалатної нефропатії [16]. Плазмові концентрації вітаміну С нижче за 23 мкмоль/л розглядаються як ознака гіповітамінозу. Внутрішньовенний вітамін С у дослідженнях загалом переносився добре, проте з них зазвичай виключали пацієнтів з ризиком оксалатного пошкодження нирок або гемолізу. Щодо тіаміну: звичайне ентеральне харчування забезпечує близько 2,5 мг/добу, а всмоктування пероральних форм є обмеженим — не більше ніж 4,5 мг з однієї дози, що обґрунтовує парентеральні режими в критичних станах [32]. Цільове антиоксидантне значення аскорбату вважають максимальним при концентрації понад 175 мг/л, або 1000 мкмоль/л. Marik деталізував переваги саме болюсного введення: у критично хворих інфузія 3 г/добу підвищувала рівень лише до низько-нормального діапазону, тоді як введення 1,5 г кожні 6 год забезпечувало пікові концентрації, придатні для досягнення вираженого антиоксидантного ефекту [40].

Важливими є і лабораторні нюанси, систематизовані Obi та співавт. [34]. Високі концентрації аскорбату можуть спричиняти хибне завищення показників глюкометрії та інтерферувати з біохімічними тестами на лактат, креатинін і електроліти. Для тіаміну більш практичним вважається визначення тіаміндифосфату в

цільній крові, оскільки цей показник краще відображає внутрішньоклітинний пул. У безпековому аспекті наголошено на необхідності обережності при нирковій недостатності та дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, хоча тіамін потенційно може зменшувати ризик оксалатної нефропатії [34]. Протокол VICTAS спеціально вимагав використання лише валідованих лабораторних методів контролю глікемії, щоб уникнути пропуску гіпоглікемії через аналітичні артефакти [57]. У дослідженні ACTS загальна кількість серйозних небажаних явищ була подібною між групами, що не підтримує уявлення про виражену токсичність, але й не дає підстав для рутинного використання схеми [56]. У великому рандомізованому контрольованому дослідженні порушення вимірювання глюкози зафіксували у 12,7 % пацієнтів групи ГАТ, що було пов'язано з використанням глюкозооксидазного методу; натомість лабораторні аналізатори на основі гексокіназного методу не зазнавали такого впливу [59].

Додаткові застереження стосуються того, що в присутності вільного заліза або гему, характерних для ішемії/реперфузії, ефект вітаміну С може змішуватися від антиоксидантного до прооксидантного [2]. Проте Marik зазначав, що ці побоювання часто не підтверджуються *in vivo*, а головні ризики стосуються саме оксалатної нефропатії та гемолізу при дефіциті G6PD [40]. Слід також враховувати, що саме впровадження протоколу



Рисунок 2. Фенотип-орієнтована модель визначення потенційного кандидата на терапію ГАТ при септичному шоку

може змінювати загальну клінічну поведінку команди: сприяти швидшому розпізнаванню шоку, суворішому моніторингу та більш стандартизованому веденню пацієнта. Це, у свою чергу, може викривлювати результати порівнянь «до і після». Kato та співавт. застерегли, що істинний гемодинамічний ефект ГАТ важко відокремити від впливу супровідного менеджменту [78]. У невідкладній медицині ГАТ розглядається лише як один з можливих ад'ювантів, застосування якого не повинно затримувати антибіотикотерапію, інфузійну ресусcitaцію та контроль джерела інфекції [91].

Отже, найбільш виважена клінічна позиція полягає в тому, що рутинне застосування ГАТ-терапії для всіх пацієнтів із септичним шоком не має достатнього підґрунтя. Зберігається науковий сенс її подальшого вивчення у вибраних підгрупах — при рефрактерній вазоплегії, дефіциті мікронутрієнтів або гіперзапальних фенотипах [38, 49]. Редакційна позиція JAMA підкреслює, що комбінація виглядає відносно безпечною, але це не виправдовує її автоматичного призначення без точного фенотипування [62] (рис. 2). Розумною виглядає 4-денна тривалість ГАТ з можливістю продовження саме гідрокортизону при рефрактерному шоку, зокрема за потреби в нордреналіні $\geq 0,5$ мкг/кг/хв [20, 36]. Y. Sun та співавт. інтерпретують наявні дані як зсув акценту від виживаності до ранніх фізіологічних ефектів [5]. У роботі Jung та співавт. найкращий сигнал спостерігали при тривалості терапії вітаміном С понад 5 діб [50].

Хоча в метааналізах не виявлено статистично значущого зростання частоти ускладнень, інтерпретацію цих даних обмежує неповне звітування про небажані події в більшості випробувань [24]. Дослідження ORANGES підтвердило ренальну безпеку підходу: попри вищу оксалатурію частота гострого ураження нирок не зростала [29]. У випробуванні HYVITS також не зафіксували великого безпекового штрафу, хоча чисельно невіддале відлучення від штучної вентиляції легень траплялося частіше при ГАТ [65]. Метааналізи вказують, що навіть за відсутності виживального виграшу фізіологічні переваги не повинні трактуватися як доказ безумовної безпеки, особливо з огляду на ризик ятрогенних подій через лабораторні інтерференції [83, 84]. Отже, низька токсичність не є достатнім аргументом для універсального використання ГАТ-терапії. Її потенційне застосування доцільніше розглядати як замісну або метаболічно орієнтовану підтримку в пацієнтів з дефіцитом мікронутрієнтів, вираженим метаболічним зсувом або фенотипом, який теоретично відповідає механізмам дії компонентів схеми [43, 79].

У кардіохірургії ГАТ-подібні схеми вже використовують як допоміжний компонент лікування рефрактерної вазоплегії після штучного кровообігу [37]. Системний алгоритм передбачає застосування ГАТ як ад'юванта до вазопресорів, тоді як метиленовий синій залишається засобом «терапії порятунку» [36]. Водночас у контексті сепсису сучасні настанови підтримують як частину рутинної практики лише один компонент тріади — кортикостероїди при рефрактерному шоку [8]. Негативні результати щодо летальності слід сприймати не як спростування ролі стероїдів, а як відсутність дове-

деного універсального виграшу від додавання вітамінів до вже призначеного гідрокортизону [55]. Майбутні дослідження мають поєднувати клінічні кінцеві точки з моніторингом фактичних рівнів аскорбату, тіаміну та релевантних біомаркерів відповіді, враховуючи, що ГАТ є часозалежним втручанням, ефективність якого може швидко знижуватися при затримці призначення, надмірному рідинному навантаженні або за відсутності біологічно обґрунтованого відбору пацієнтів [3, 18].

Чому початкова обіцянка послабилася після перших робіт

У сучасній літературі виокремлюють кілька ключових причин, через які початковий оптимізм щодо ефективності ГАТ-терапії не отримав повного підтвердження в подальших клінічних випробуваннях (табл. 3). Насамперед слід враховувати типові для нових терапевтичних підходів завищення ефекту в ранніх неконтрольованих або одноцентрових дослідженнях, у яких результат може істотно залежати від особливостей локального протоколу, відбору пацієнтів, інтенсивності моніторингу та супровідної терапії. Другою важливою причиною стала глибока біологічна гетерогенність сепсису: однакова клінічна категорія може об'єднувати пацієнтів з різними джерелами інфекції, різними фазами імунної відповіді, ступенями вазоплегії, метаболічного стресу, ендотеліальної дисфункції та органного ушкодження. Третім чинником є дедалі очевидніше припущення, що основна частка раннього гемодинамічного ефекту може забезпечуватися саме гідрокортизоном, тоді як додатковий внесок аскорбінової кислоти й тіаміну є значно скромнішим, ніж передбачала первинна модель синергізму [21].

Вагомим корективом до ранніх сподівань стали результати аналізу великої когорти Vail і співавт., яка охопила 65 299 пацієнтів з раннім септичним шоком. Призначення ГАТ у перші дві доби не продемонструвало переваг щодо виживаності, а після багатофакторної корекції навіть асоціювалося з дещо вищою госпітальною летальністю — 28,2 проти 19,7 %; aOR 1,17; 95% ДІ 1,02–1,33 [7]. Цю ситуацію конкретизують Chang і співавт.: у змішаній популяції пацієнтів на різних стадіях сепсису універсального виграшу щодо 28-денної смертності не виявлено. Сигнал користі з'являвся лише в підгрупі з раннім встановленням діагнозу, що підтримує гіпотезу про вузьке терапевтичне вікно для реалізації ендотеліо-та органопротективного потенціалу ГАТ [63].

Четверте пояснення безпосередньо стосується часового фактора. Якщо механізм дії ГАТ полягає в захисті ендотелію, обмеженні оксидативного стресу та підтримці мітохондріального метаболізму, то таке втручання теоретично має найбільший сенс на ранніх етапах септичного шоку, коли ушкодження ще частково оборотне. Після формування розгорнутої поліорганної дисфункції патологічні процеси стають менш чутливими до метаболічної або ендотеліопротекторної корекції. Навіть у метааналізі Somagutta та співавт. позитивний вплив ГАТ обмежувався динамікою шкали SOFA та тривалістю вазопресорної підтримки, не поширюючись на летальність чи потребу в нирково-замісній терапії [10]. Це

свідчить про те, що терапія може впливати переважно на ранню гемодинамічну фазу шоку, однак такого ефекту часто недостатньо для зміни остаточних клінічних наслідків. Неузгодженість результатів у літературі часто пояснюють саме різницею в часі старту лікування: у позитивних дослідженнях терапію зазвичай розпочинали раніше, ніж у нейтральних [20]. Наприклад, у когорті Coloretti затримка до 12 год розглядалася як чинник, що міг послабити ефект, особливо за наявності мультирезистентних збудників та абдомінальних інфекцій, які потребують хірургічної санації джерела інфекції [53]. Аппаг та співавт. також наголошують на відсутності стандартизованого визначення «раннього» введення, проте зазначають, що найкращі результати фіксували при старті терапії в межах 24 год від госпіталізації або 48 год від початку сепсису [16].

П'яте пояснення має концептуальний характер. Якщо спочатку ГАТ сприймалася як нерозривна трикомпонентна комбінація, то пізніші дані вказують на те, що її складники можуть різнитися за силою ефекту, механізмами дії та ступенем доказовості в окремих клінічних умовах. Тому головним здобутком епохи ГАТ може виявитися не підтвердження універсальної ефективності одного «метаболічного коктейлю», а перехід до модульної, біологічно стратифікованої ад'ювантної терапії, у якій кожен компонент застосовують відповідно до конкретного фенотипу пацієнта, фази шоку та наявності метаболічного дефіциту [38, 49].

Подальші дослідження ще більше прояснили причини зниження початкового оптимізму. По-перше, виявлено суттєву залежність результатів від обраної біологічної моделі: успіх у мишачій моделі лігування та

Таблиця 3. Основні причини розбіжностей між клінічними дослідженнями та метааналізами терапії ГАТ

Чинник розбіжностей	Як впливає на результат	Приклади	Наслідок для інтерпретації
Група порівняння і використання стероїдів	Якщо контроль отримує гідрокортизон, дослідження оцінює не всю тріаду, а додану роль аскорбату й тіаміну	VITAMINS порівнювало ГАТ з гідрокортизоном; Sudaryadi та інші огляди окремо аналізували роботи зі стероїдом в обох групах [28, 55]	Нейтральний результат не завжди означає неефективність усієї тріади; він може означати відсутність доданої користі вітамінів поверх стероїду
Час початку терапії	Механізми ГАТ логічно найбільш релевантні до необоротних змін ендотелію, мітохондрій і органної недостатності	ORANGES, ViCTOR і ранні підгрупи показували швидший реверс шоку, але не стабільну перевагу за летальністю [29, 61, 63]	Потрібні дослідження з чітким терапевтичним вікном, а не лише з формальним «раннім» стартом
Ієрархія кінцевих точок	Смертність є найважливішою, але механістичні ад'юванти можуть спершу впливати на вазопресори, SOFA, лактат або ниркові маркери	У багатьох роботах гемодинамічний сигнал зберігався без виживального виграшу [10, 29, 58, 80, 81]	Висновок має розділяти «не знижує смертність» і «може впливати на ранню фізіологію шоку»
Неселективна популяція	Сепсис є синдромом з різними біологічними траєкторіями; усереднення може приховувати користь у підгрупах	Ендотипи ORANGES, температурно-лейкоцитарні підтипи та імунні траєкторії демонструють неоднорідність відповіді [49, 58, 74]	ГАТ доцільно вивчати через фенотипи, а не як універсальне втручання для всіх хворих
Дефіцит вітамінів і метаболічний статус	За відсутності вихідного дефіциту аскорбату або тіаміну біологічна потреба в заміщенні може бути меншою	Дефіцит вітаміну С і тіаміну описано як частий, але РКД часто не стратифікували пацієнтів за цими показниками [2, 4, 5, 33, 34]	Майбутні дослідження мають включати біохімічне збагачення або принаймні стратифікацію
Джерело інфекції та модель сепсису	Ефект може відрізнятися при абдомінальному, пневмонійному, хірургічному або кардіохірургічному контексті	Тваринні та клінічні дані вказують на різну відповідь залежно від моделі та джерела інфекції [37, 41, 42, 73]	Результати однієї популяції не слід механічно переносити на іншу
Дотримання протоколу, доза і тривалість	Неповний курс, пізній початок або різні режими дозування розмивають ефект	У реальній практиці частина пацієнтів не завершувала повний курс, а затримка старту могла нівелювати перевагу [52]	Потрібні стандартизовані режими й аналіз фактичної експозиції
Безпека та лабораторні інтерференції	Високі дози аскорбату можуть впливати на глюкометрію, лактат, креатинін, електроліти й оксалатне навантаження	Обмеження описані в оглядах щодо безпеки та в ORANGES, у якому оцінювали оксалатурію [24, 34, 87]	Висновок про «безпечність» має бути обережним через неповне звітування щодо небажаних подій

пункції сліпої кишки не відтворювався автоматично при пневмонійному сепсисі або у великих тварин [41, 42]. По-друге, у новіших роботах почали використовувати суворіші та більш об'єктивні кінцеві точки порівняно з першими пілотними дослідженнями, що зменшило ймовірність переоцінки ефекту. По-третє, окремі позитивні сигнали, зокрема зменшення потреби у вазопресорах або скорочення тривалості штучної вентиляції легень, виявилися занадто слабкими, нестабільними або залежними від контексту, щоб суттєво вплинути на загальну виживаність у гетерогенній популяції відділень інтенсивної терапії [53, 69, 71].

Нарешті, суттєве значення має дисбаланс компонентів терапії та вибір групи порівняння. Рандомізоване контрольоване дослідження ATESS продемонструвало, що ізолюване застосування вітаміну С і тіаміну без гідрокортизону ефективно усуває дефіцит вітаміну С, проте не поліпшує клінічні наслідки, зокрема Δ SOF_A, виведення із шоку або летальність [72]. Аналіз Deng і співавт. виявив, що лише третина з 15 включених рандомізованих контрольованих досліджень мали низький ризик упередженості і лише в трьох дослідженнях гідрокортисон використовували як активний контроль [24]. Це залишає відкритим ключове питання: чи забезпечує додавання аскорбінової кислоти та тіаміну будь-яку додаткову перевагу над терапією самим лише гідрокортизоном? Тому пріоритетним напрямом майбутніх досліджень мають стати прямі порівняльні випробування з гідрокортизоном як базовим компаратором, чітким визначенням часу старту терапії, попереднім фенотипуванням пацієнтів і розмежуванням смертності, зумовленої сепсисом, і летальності, пов'язаної з коморбідними станами [24].

Перспективи подальших досліджень

Методологічні проблеми, окреслені Обі та співавт. ще до завершення масштабних рандомізованих випробувань, зберігають актуальність і сьогодні. Насамперед ідеться про відсутність загальноприйнятого цільового режиму дозування, невизначеність щодо терапевтично достатніх концентрацій вітаміну С і тіаміну в критично хворих, а також недостатню інтеграцію фармакокінетичних показників у клінічні дослідження [34]. Досвід VICTAS підкреслив цінність створення біобанків і проведення фармакокінетичних піддосліджень, оскільки саме такі підходи дозволяють поєднати клінічні наслідки з фактичним біологічним впливом втручання. Сучасні вимоги до планування майбутніх фенотип-орієнтованих випробувань передбачають фокус не лише на летальності чи тривалості вазопресорної підтримки, а й на серійних вимірюваннях рівнів вітамінів, маркерів ендотеліального пошкодження, запальної активності й біоенергетичної відповіді [34]. Такий підхід узгоджується з висновками Ragoopanan та співавт., які наголошують на необхідності досліджень, здатних одночасно оцінити ефект надраннього старту терапії та додаткову клінічну цінність ГАТ порівняно з ізолюваним застосуванням гідрокортизону [20].

Майбутні дослідження мають відійти від уніфікованого підходу до всіх пацієнтів із септичним шоком і

перейти до біологічно обґрунтованого відбору хворих (табл. 4). Найперспективнішими групами для включення є пацієнти з ранньою рефрактерною вазоплегією, потребою у високих дозах вазопресорів, вираженим оксидативним стресом, підтвердженим дефіцитом мікронутрієнтів, септичною кардіоміопатією або фенотипами, асоційованими з гіперзапаленням. Для таких цілей доцільними є адаптивні дослідницькі платформи, які дають змогу оцінювати як повну трикомпонентну схему, так і внесок її окремих складників [38, 49]. Рациональною моделлю для майбутніх рандомізованих контрольованих досліджень може бути пряме порівняння чотириденної схеми ГАТ з монотерапією гідрокортизоном за умови старту в межах перших 6 год від початку шоку. Такий підхід дозволив би розмежувати вплив часового фактора та реальну синергічну цінність додавання вітаміну С і тіаміну до стероїдної терапії [20]. Важливість раннього втручання підтверджується даними про вищу виживаність та інтенсивніший кліренс прокальцитоніну саме в підгрупі пацієнтів, яким діагноз було встановлено в перші 48 год [63].

Не менш важливим є перегляд кінцевих точок майбутніх досліджень. Смертність залишається пріоритетним і клінічно найвагомішим показником, проте для оцінки механістичних ад'ювантів суттєве значення мають також тривалість вазопресорної підтримки, динаміка органної дисфункції, мікроциркуляторне відновлення, зміни метаболічних маркерів і довгострокова функціональна траєкторія пацієнта. Необхідний серійний моніторинг лактату, медіаторів запалення, маркерів ендотеліального ушкодження і фактичних рівнів вітамінів [13, 48, 49]. Запропоновано розглядати загальну тривалість використання вазопресорів як одну з ключових кінцевих точок, оскільки неможливість швидкої стабілізації гемодинаміки безпосередньо корелює з гіршим прогнозом [20]. У моделях *ex vivo* найвищу чутливість до втручання продемонстрували окремі цитокінові сигнали, причому гідрокортисон мав значно ширший цитокін-модулювальний потенціал порівняно з мікронутрієнтами [39]. У цьому контексті комплексна фенотипізація, що включає ехокардіографічну оцінку, визначення кардіомаркерів і характеристику судинної реактивності, є критично важливою для планування орган-специфічних протоколів [48].

Сучасна наукова дискусія навколо ГАТ-терапії стала значно більш зрілою: вона перейшла від поляричних оцінок «ефективна/неефективна» до формування науково обґрунтованої рамки біологічно орієнтованих досліджень. У цій моделі ад'ювантні втручання слід оцінювати не лише за теоретичною правдоподібністю або середнім ефектом у неспецифічній популяції, а й за відповідністю конкретним фенотипам, молекулярним мішеням і часовим межам потенційної оборотності патологічного процесу [21, 38, 49]. Відповідно наступне покоління досліджень має розвиватися за кількома основними напрямками. Перший напрям передбачає біологічне збагачення вибірки шляхом виділення підгруп на основі активності ренінової системи, лактат-домінантної метаболічної недостатності, температурно-лейкоцитарних підтипів або ознак гіперзапальної

відповіді. Другий напрям має бути спрямований на вдосконалення побудови досліджень через чітку стандартизацію часу старту, тривалості терапії та критеріїв припинення лікування, а також через розмежування гемодинамічних ефектів і траєкторій органної недостатності. Третій напрям потребує посилення трансляційної дисципліни, тобто перевірки перспективних схем у кількох патофізіологічних моделях перед переходом до масштабних клінічних випробувань.

Особливий інтерес становить динаміка активного реніну, оскільки його підвищення в перші кілька діб є незалежним маркером несприятливого прогнозу і може бути потенційним індикатором відповіді на біологічно орієнтовані втручання [44]. Подальші випробування мають також обов’язково враховувати джерело інфекції, тяжкість стану, вихідну судинну реактивність і наявність дефіциту мікронутрієнтів. Наприклад, перспективною популяцією для відбору можуть бути пацієнти з леге-

Таблиця 4. Фенотип-орієнтована модель потенційного застосування або подальшого вивчення ГАТ

Потенційний фенотип/сценарій	Патогенетичне обґрунтування	Можливі критерії ідентифікації	Очікуваний вимірюваний сигнал	Обмеження/застереження
Ранній вазоплегічний септичний шок	ГАТ найбільше відповідає механізмам ранньої вазоплегії, ендотеліального ушкодження та катехоламінорезистентності	Перші години шоку; висока або зростаюча потреба в норадреналіні; відсутність достатньої відповіді на базові заходи	Скорочення тривалості вазопресорної підтримки, швидший реверс шоку, поліпшення серцево-судинного компонента SOFA	Не доведено стабільного зниження летальності; не замінює базову терапію
Лактат-домінантний метаболічний фенотип/підозра на дефіцит тіаміну	Тіамін підтримує піруватдегідрогеназу й може зміщувати метаболізм від лактату до аеробної утилізації пірувату	Підвищений лактат після початкової ресусцитації; ризик мальнутриції; алкоголізація; тривала критична хвороба; лабораторний дефіцит тіаміну, якщо доступний	Кліренс лактату, зменшення вазопресорної потреби, динаміка SOFA	Без вихідного вимірювання тіаміну важко довести причинний ефект
Аскорбат-дефіцитний/оксидативно-ендотеліальний фенотип	Вітамін С пов’язаний зі стабілізацією ендотелію, антиоксидантним захистом і синтезом вазоактивних медіаторів	Низький рівень вітаміну С; тяжкий оксидативний стрес; капілярний витік; гіперперфузія; високий запальний фон	Ендотеліальні маркери, потреба у вазопресорах, SOFA, ниркові наслідки	Рутинне вимірювання аскорбату малодоступне; високі дози потребують лабораторних застережень
Імуннозапальний або транскриптомний ендотип	Різні ендотипи сепсису мають різну летальність і потенційно різну відповідь на метаболічні ад’юванти	Endotype/inflammopathic-adaptive-coagulopathic класифікація; ІЛ-6/ФНП-α; динаміка лімфоцитів; PCT-траєкторія	Зміна запальних маркерів, траєкторія SOFA, реверс шоку, виживаність у підгрупах	Такі підходи поки не є рутинними; потрібна зовнішня валідація
Ренін-високий або ренін-зростаючий профіль	Активність ренін-ангіотензинової системи може відображати тяжкість вазоплегічного шоку та біологічну релевантність втручань	Високий активний ренін або його приріст у перші доби; високий вазопресорний індекс	Вазопресорна залежність, органна дисфункція, прогноз у підгрупах	Ренін є перспективним біомаркером, але не стандартизований для відбору ГАТ-пацієнтів
Септична кардіоміопатія/орган-специфічний сценарій	Комбінація може впливати на ендотелій, мітохондріальний метаболізм і вазопресорну залежність при серцево-судинній дисфункції	Ехокардіографічні ознаки міокардіальної дисфункції; підвищені кардіомаркери; ранній шок з високою потребою у вазопресорах	Доза вазопресорів, параметри серцевої функції, SOFA, тривалість перебування в ICU	Дані переважно спостережні або пілотні; потрібні цільові дослідження
Пізня поліорганна недостатність без чіткого метаболічного/вазоплегічного профілю	На пізніх етапах ушкодження органів може бути менш оборотним і не відповідати механізмам швидкої метаболічної ресусцитації	Тривалий перебіг, відсутність вазопресорної домінантності, необоротні органні ураження, неконтрольоване джерело інфекції	Низька ймовірність специфічного ефекту ГАТ	Рутинне призначення недоцільне; пріоритетом є контроль джерела, органна підтримка та пошук альтернативних причин рефрактерності

Примітка: PCT — прокальцитонін.

невим сепсисом і вихідним дефіцитом вітамінів [5]. З позицій динамічного моніторингу щоденне оцінювання траєкторії зниження прокальцитоніну може слугувати маркером адекватності терапії [46]. Швидке падіння цього показника розглядається як типовий сигнал відповіді на ГАТ, тоді як відсутність такої динаміки в першу добу має спонукати до перегляду антибактеріальної стратегії або повторної оцінки контролю джерела інфекції. Еволюція доказової бази ГАТ має відбуватися за принципом кумулятивної науки, що інтегрує дані рандомізованих досліджень, спостережних робіт і фундаментальної біології [62]. Використання специфічних коагулопатичних шкал може забезпечити проспективну стратифікацію за ендотипом ще на етапі включення пацієнтів у дослідження, що є необхідною умовою отримання клінічно значущих результатів у майбутньому [58].

Обмеження

Інтерпретацію результатів щодо ГАТ-терапії ускладнює значна неоднорідність клінічних досліджень за дизайном, термінами початку лікування, дозами компонентів, тривалістю втручання, складом контрольної терапії, тяжкістю стану пацієнтів і джерелом інфекції. У частині робіт гідрокортизон застосовували також у контрольних групах, що не дозволяє чітко відокремити самостійний внесок аскорбінової кислоти й тіаміну від ефекту стероїдної терапії. Додатковим обмеженням є те, що більшість досліджень не передбачала попередньої стратифікації пацієнтів за рівнем вітаміну С, тіаміну, ступенем вазоплегії, метаболічним профілем, активністю запальної відповіді або ендотипом сепсису. Унаслідок цього потенційна користь у біологічно визначених підгрупах могла бути нівельована під час аналізу невідібраних популяцій. Крім того, у багатьох роботах недостатньо повно оцінювали довгострокові функціональні наслідки, якість життя, когнітивне відновлення й безпеку, зокрема лабораторні інтерференції та ризики, пов'язані з високими дозами аскорбінової кислоти. Тому наявні результати слід інтерпретувати не як остаточне спростування біологічної доцільності ГАТ-терапії, а як свідчення недостатньої ефективності її універсального застосування без фенотипового та метаболічного відбору пацієнтів.

Висновки

Концепція ГАТ-терапії змінила дослідницький ландшафт сепсису значно більшою мірою, ніж поточні стандарти клінічної допомоги. Вона привернула увагу до ролі ендотеліальної дисфункції, оксидативного ушкодження, порушення синтезу ендогенних катехоламінів, мітохондріально-метаболічної недостатності та потенціалу доступних ад'ювантних втручань у лікуванні септичного шоку. Однак під час суворої перевірки в межах масштабних рандомізованих досліджень ця комбінація не продемонструвала стабільного та відтворюваного зниження смертності в невідібраних популяціях пацієнтів із сепсисом або септичним шоком. Найпоширеніший сигнал стосується не виживаності, а ранніх фізіологічних ефектів, зокрема швидшого зменшення вазопресорної підтримки, поліпшення окремих показ-

ників органної дисфункції та потенційного впливу на метаболічну й ендотеліальну відповідь.

Найбільш виважена сучасна позиція полягає в тому, що рутинне універсальне застосування ГАТ-протоколу не має достатньої доказової підтримки. Водночас механістична програма, яку започаткувала ця концепція, залишається важливою для подальшого вивчення раннього рефрактерного шоку, вазоплегії та фенотип-орієнтованих стратегій лікування критичних станів. Подальший розвиток цього напрямку має полягати не в повторній перевірці однакової трикомпонентної схеми в усіх пацієнтів, а в переході до персоналізованої моделі, у якій застосування аскорбінової кислоти, тіаміну та гідрокортизону визначатиметься часовим вікном, клінічним фенотипом, джерелом інфекції, ступенем вазопресорної залежності, наявністю дефіциту мікронутрієнтів і специфічними біологічними маркерами відповіді. Саме такий підхід може дозволити відокремити пацієнтів, для яких компоненти ГАТ мають патогенетичний сенс, від тих клінічних ситуацій, у яких користь від їх застосування залишається малоімовірною.

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

Список літератури

1. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1229-1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
2. Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid. *Nutrients*. 2018 Nov 14;10(11):1762. doi: 10.3390/nu10111762.
3. Marik PE. Patterns of Death in Patients with Sepsis and the Use of Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine to Prevent These Deaths. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018 Nov/Dec;19(8):812-820. doi: 10.1089/sur.2018.111.
4. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*. 2018 Oct 29;22(1):283. doi: 10.1186/s13054-018-2217-4.
5. Sun Y, Yang Y, Ye Z, Sun T. HAT therapy for sepsis: A review of the therapeutic rationale and current clinical evaluation status. *J Intensive Med*. 2023 Jun 8;3(4):320-325. doi: 10.1016/j.jointm.2023.04.003.
6. Wani SJ, Mufti SA, Jan RA, et al. Combination of vitamin C, thiamine and hydrocortisone added to standard treatment in the management of sepsis: results from an open label randomised controlled clinical trial and a review of the literature. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Apr;52(4):271-278. doi: 10.1080/23744235.2020.1718200.
7. Vail EA, Wunsch H, Pinto R, et al. Use of Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine in Adults with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Dec 1;202(11):1531-1539. doi: 10.1164/rccm.202005-1829OC.
8. Idahor CO, Ogunfuwa O, Ogbonna N, Adigwe A, Ogbeide OA. Beyond Fluid Therapy: The Role of Vitamin C, Steroids, and Thiamine in Sepsis Management. *Cureus*. 2025 May 23;17(5):e84666. doi: 10.7759/cureus.84666.

9. Marik PE, Varon J, Surani SR. Hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine for sepsis: Is the jury out? *World J Diabetes*. 2020 Apr 15;11(4):90-94. doi: 10.4239/wjd.v11.i4.90.
10. Somagutta MKR, Pormento MKL, et al. The Efficacy of vitamin C, thiamine, and corticosteroid therapy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Acute Crit Care*. 2021 Aug;36(3):185-200. doi: 10.4266/acc.2021.00108.
11. Amini K, Sahebhasagh A, Mojtahedzadeh M. Is Vitamin C or HAT Therapy Effective in Treating Sepsis? A Mini Review. *Critical Comments in Biomedicine*. 2020;1(2):e10018.
12. Zayed Y, Alzghoul BN, Banifadel M, et al. Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone in the Treatment of Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med*. 2022 Mar;37(3):327-336. doi: 10.1177/0885066620987809.
13. Kim J, Arnaout L, Remick D. Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine (HAT) Therapy Decreases Oxidative Stress, Improves Cardiovascular Function, and Improves Survival in Murine Sepsis. *Shock*. 2020 Apr;53(4):460-467. doi: 10.1097/SHK.0000000000001385.
14. Kim J, Stolarski A, Zhang Q, Wee K, Remick D. Hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine therapy decrease renal oxidative stress and acute kidney injury in murine sepsis. *Shock*. 2022 Nov 1;58(5):426-433. doi: 10.1097/SHK.0000000000001995.
15. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE, Catravas JD. Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. *Chest*. 2017 Nov;152(5):954-962. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.014.
16. Ammar MA, Ammar AA, Condeni MS, Bell CM. Vitamin C for Sepsis and Septic Shock. *Am J Ther*. 2021 Jul 5;28(6):e649-e679. doi: 10.1097/MJT.0000000000001423.
17. Spoelstra-de Man AME, Oudemans-van Straaten HM, Berger MM. Adjuvant vitamin C for sepsis: mono or triple? *Crit Care*. 2019 Dec 27;23(1):425. doi: 10.1186/s13054-019-2717-x.
18. Langlois PL, Lamontagne F. Vitamin C for the critically ill: Is the evidence strong enough? *Nutrition*. 2019 Apr;60:185-190. doi: 10.1016/j.nut.2018.10.009.
19. Juneja D, Nasa P, Jain R. Current role of high dose vitamin C in sepsis management: A concise review. *World J Crit Care Med*. 2022 Nov 9;11(6):349-363. doi: 10.5492/wjccm.v11.i6.349.
20. Ragoonanan D, Tran N, Modi V, Morgan Nickelsen P. Unanswered questions on the use of hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine therapy in sepsis and septic shock. *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Sep 22;79(19):1626-1633. doi: 10.1093/ajhp/zxac169.
21. Na W, Shen H, Li Y, Qu D. Hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine (HAT) for sepsis and septic shock: a meta-analysis with sequential trial analysis. *J Intensive Care*. 2021 Dec 18;9(1):75. doi: 10.1186/s40560-021-00589-x.
22. Wu T, Hu C, Huang W, Xu Q, Hu B, Li J. Effect of Combined Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine for Patients with Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2021 Dec 1;56(6):880-889. doi: 10.1097/SHK.0000000000001781.
23. Wang K, Yin L, Song Y, Zhang M, Lu Y, Wang S. The Use of Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine in Patients with Sepsis and Septic Shock — A Systematic Review. *J Pharm Pract*. 2023 Aug;36(4):933-940. doi: 10.1177/08971900221097193.
24. Deng J, Zuo QK, Venugopal K, et al. Efficacy and Safety of Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine Combination Therapy for the Management of Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024;185(10):997-1018. doi: 10.1159/000538959.
25. Fong KM, Au SY, Ng GWY. Steroid, ascorbic acid, and thiamine in adults with sepsis and septic shock: a systematic review and component network meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 4;11(1):15777. doi: 10.1038/s41598-021-95386-9.
26. Fujii T, Salanti G, Belletti A, et al. Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B₁ on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and a component network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2022 Jan;48(1):16-24. doi: 10.1007/s00134-021-06558-0.
27. Martimbianco ALC, Pacheco RL, Bagattini ÂM, et al. Vitamin C-based regimens for sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Crit Care*. 2022 Oct;71:154099. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154099.
28. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al; VITAMINS Trial Investigators. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Feb 4;323(5):423-431. doi: 10.1001/jama.2019.22176.
29. Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, Sullivan JB, Cavanaugh J, Elbaga Y. Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis: The ORANGES Trial. *Chest*. 2020 Jul;158(1):164-173. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.049.
30. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al; VICTAS Investigators. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):742-750. doi: 10.1001/jama.2020.24505.
31. Montero VR, Ribes CM, Montell MP, Crespo RZ. [Corticosteroids and metabolic resuscitation (hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine) in sepsis and septic shock]. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022 Apr;46 Suppl 1:49-59. doi: 10.1016/j.medine.2022.03.008. Spanish.
32. Fujii T, Deane AM, Nair P. Metabolic support in sepsis: corticosteroids and vitamins: the why, the when, the how. *Curr Opin Crit Care*. 2020 Aug;26(4):363-368. doi: 10.1097/MCC.0000000000000736.
33. Blakeslee PA, Hyrkäs K. Impact of supplemental thiamin on lactate levels in adults with septic shock. *Nutr Clin Pract*. 2023 Jun;38(3):580-601. doi: 10.1002/ncp.10930. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36633131.
34. Obi J, Pastores SM, Ramanathan LV, Yang J, Halpern NA. Treating sepsis with vitamin C, thiamine, and hydrocortisone: Exploring the quest for the magic elixir. *J Crit Care*. 2020 Jun;57:231-239. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.12.011.
35. Guirguis E, Grace Y, Maarsingh H, Tran TC, Tkachuk E. Vitamin C, Thiamine, and Steroids in the Sepsis Conquest: Replete to Defeat. *J Pharm Pract*. 2020 Oct;33(5):682-695. doi: 10.1177/0897190019851923.
36. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest*. 2018 Aug;154(2):416-426. doi: 10.1016/j.chest.2017.12.021.
37. Datt V, Wadhwa R, Sharma V, Virmani S, Minhas HS, Malik S. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: A review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management. *J Card Surg*. 2021 Oct;36(10):3749-3760. doi: 10.1111/jocs.15805.

38. Legouis D, Monard C, Ourahmoune A, et al. Differential effects of thiamine and ascorbic acid in clusters of septic patients identified by latent variable analysis. *Crit Care*. 2024 Nov 29;28(1):396. doi: 10.1186/s13054-024-05188-4.
39. Lauer A, Burkard M, Niessner H, et al. Ex Vivo Evaluation of the Sepsis Triple Therapy High-Dose Vitamin C in Combination with Vitamin B₁ and Hydrocortisone in a Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) Model. *Nutrients*. 2021 Jul 10;13(7):2366. doi: 10.3390/nu13072366.
40. Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Pharmacol Ther*. 2018 Sep;189:63–70. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.007.
41. Stolarski AE, Kim J, Rop K, Wee K, Zhang Q, Remick DG. Machine learning and murine models explain failures of clinical sepsis trials. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022 Aug 1;93(2):187–194. doi: 10.1097/TA.0000000000003691.
42. Baljinnyam T, Fukuda S, Niimi Y, Prough D, Enkhbaatar P. Combined treatment with vitamin C, hydrocortisone and thiamine does not attenuate morbidity and mortality of septic sheep. *Lab Anim Res*. 2024 Aug 12;40(1):27. doi: 10.1186/s42826-024-00213-7.
43. Novoa J, Hardy G, Manzanares W. Thiamine pharmacotherapy in sepsis: Monotherapy, combined therapy, or neither? Current evidence on safety and efficacy. *Nutrition*. 2023 May;109:112000. doi: 10.1016/j.nut.2023.112000.
44. Busse LW, Schaich CL, Chappell MC, et al.; Vitamin C, Thiamine, and Steroids in Sepsis (VICTAS) Investigators. Association of Active Renin Content With Mortality in Critically Ill Patients: A Post hoc Analysis of the Vitamin C, Thiamine, and Steroids in Sepsis (VICTAS) Trial. *Crit Care Med*. 2024 Mar 1;52(3):441–451. doi: 10.1097/CCM.0000000000006095.
45. Suárez-de-la-Rica A, Croes B, Ciudad L, et al. Vitamin C and thiamine for the treatment of refractory septic shock in surgical critically ill patients: a retrospective before-and-after study. *Rev Esp Quimioter*. 2023 Apr;36(2):187–192. doi: 10.37201/req/107.2022.
46. Marik PE. Procalcitonin is an essential biomarker for hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine (HAT) therapy in patients with sepsis. *Crit Care*. 2019 May 2;23(1):151. doi: 10.1186/s13054-019-2445-2.
47. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2002 Dec;236(6):814–22. doi: 10.1097/0000658-200212000-00014.
48. Lee MT, Jung SY, Baek MS, Shin J, Kim WY. Early Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine Treatment for Septic Cardiomyopathy: A Propensity Score Analysis. *J Pers Med*. 2021 Jun 28;11(7):610. doi: 10.3390/jpm11070610.
49. Kim WY, Jung JW, Choi JC, Shin JW, Kim JY. Subphenotypes in Patients with Septic Shock Receiving Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine: A Retrospective Cohort Analysis. *Nutrients*. 2019 Dec 5;11(12):2976. doi: 10.3390/nu11122976.
50. Jung SY, Lee MT, Baek MS, Kim WY. Vitamin C for ≥ 5 days is associated with decreased hospital mortality in sepsis subgroups: a nationwide cohort study. *Crit Care*. 2022 Jan 7;26(1):3. doi: 10.1186/s13054-021-03872-3.
51. Mitchell AB, Ryan TE, Gillion AR, Wells LD, Muthiah MP. Vitamin C and Thiamine for Sepsis and Septic Shock. *Am J Med*. 2020 May;133(5):635–638. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.054.
52. Litwak JJ, Cho N, Nguyen HB, Moussavi K, Bushell T. Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Analysis of Real-World Application. *J Clin Med*. 2019 Apr 9;8(4):478. doi: 10.3390/jcm8040478.
53. Coloretti I, Biagioni E, Venturelli S, et al. Adjunctive therapy with vitamin c and thiamine in patients treated with steroids for refractory septic shock: A propensity matched before-after, case-control study. *J Crit Care*. 2020 Oct;59:37–41. doi: 10.1016/j.jccr.2020.04.014.
54. Sadaka F, Grady J, Organti N, et al. Ascorbic Acid, Thiamine, and Steroids in Septic Shock: Propensity Matched Analysis. *J Intensive Care Med*. 2020 Nov;35(11):1302–1306. doi: 10.1177/0885066619864541.
55. Sudaryadi S, Harijanto E, Mulyono I. Comparison of Hydrocortisone with Combined Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine as an Adjuvant Therapy on Septic Shock Patients on Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2023 Jan 02;11(F):171–179. doi: 10.3889/oamjms.2023.9952.
56. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al.; ACTS Clinical Trial Investigators. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 18;324(7):642–650. doi: 10.1001/jama.2020.11946.
57. Hager DN, Hooper MH, Bernard GR, et al. The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective, multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials*. 2019 Apr 5;20(1):197. doi: 10.1186/s13063-019-3254-2.
58. Iglesias J, Vassallo AV, Liesenfeld O, et al. A 33-mRNA Classifier Is Able to Produce Inflammopathic, Adaptive, and Coagulopathic Endotypes with Prognostic Significance: The Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis (ORANGES) Trial. *J Pers Med*. 2021 Jan 1;11(1):9. doi: 10.3390/jpm11010009.
59. Lyu QQ, Zheng RQ, Chen QH, Yu JQ, Shao J, Gu XH. Early administration of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine in adult patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial. *Crit Care*. 2022 Sep 28;26(1):295. doi: 10.1186/s13054-022-04175-x.
60. Reddy PR, Samavedam S, Aluru N, Yelle S, Rajyalakshmi B. Metabolic Resuscitation Using Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine: Do Individual Components Influence Reversal of Shock Independently? *Indian J Crit Care Med*. 2020 Aug;24(8):649–652. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23515.
61. Mohamed ZU, Prasannan P, Moni M, et al. Vitamin C Therapy for Routine Care in Septic Shock (ViCTOR) Trial: Effect of Intravenous Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Administration on Inpatient Mortality among Patients with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Aug;24(8):653–661. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23517.
62. Walter KL, Seymour CW. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for Treatment of Sepsis: Making Evidence Matter. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):730–731. doi: 10.1001/jama.2020.26029.
63. Chang P, Liao Y, Guan J, et al. Combined Treatment With Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2020 Jul;158(1):174–182. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.065.
64. Nandhini N, Malviya D, Parashar S, Pandey C, Nath SS, Tripathi M. Comparison of the effects of vitamin C and thiamine on refractory hypotension in patients with sepsis: A randomized controlled trial. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2022 Jul-Sep;12(3):138–145. doi: 10.4103/ijciis.ijciis_107_21.
65. Mohamed A, Abdelaty M, Saad MO, et al. Evaluation of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of septic shock:

a randomized controlled trial (the HYVITS trial). *Shock*. 2023 May 1;59(5):697-701. doi: 10.1097/SHK.0000000000002110.

66. Londoño JG, Ching CV, Cernuda PS, Pedrosa JMM, Lorenzo C, Sirvent JM. Effect of vitamin C, thiamine and hydrocortisone in critically ill septic patients. *The Metabolic Resus RCT. Med Intensiva (Engl Ed)*. 2024 Apr;48(4):238-240. doi: 10.1016/j.medicine.2023.11.002.

67. Lindsell CJ, McGlothlin A, Nwosu S, et al. Update to the Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) protocol: statistical analysis plan for a prospective, multicenter, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials*. 2019 Dec 4;20(1):670. doi: 10.1186/s13063-019-3775-8.

68. Reinert JP, Becker K, Ohlinger MJ. Thiamine and Ascorbic Acid in Sepsis and Septic Shock: A Review of Evidence for their Role in Practice. *J Pharm Technol*. 2025 Feb 26;41(4):192-200. doi: 10.1177/87551225251320873.

69. Jamshidi MR, Zeraati MR, Forouzanfar B, Tahrekhani M, Motamed N. Effects of triple combination of hydrocortisone, thiamine, and Vitamin C on clinical outcome in patients with septic shock: A single-center randomized controlled trial. *J Res Med Sci*. 2021 Jul 31;26:47. doi: 10.4103/jrms.JRMS_593_19. eCollection 2021.

70. Sharma S, Paneru HR, Shrestha GS, Shrestha PS, Acharya SP. Evaluation of the Effects of a Combination of Vitamin C, Thiamine and Hydrocortisone vs Hydrocortisone Alone on ICU Outcome in Patients with Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Crit Care Med*. 2024 Dec;28(12):1147-1152. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24852.

71. Balakrishnan M, Gandhi H, Shah K, et al. Hydrocortisone, Vitamin C and thiamine for the treatment of sepsis and septic shock following cardiac surgery. *Indian J Anaesth*. 2018 Dec;62(12):934-939. doi: 10.4103/ija.IJA_361_18.

72. Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, et al.; Korean Shock Society (KoSS). Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med*. 2020 Nov;46(11):2015-2025. doi: 10.1007/s00134-020-06191-3.

73. Kim YO, Yoo KS, Yoon KW, Park HJ, Park CM. Combined hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine therapy for septic shock with complicated intraabdominal infection: before and after cohort study. *Ann Surg Treat Res*. 2021 Jun;100(6):356-363. doi: 10.4174/ast.2021.100.6.356.

74. You SH, Kweon OJ, Jung SY, Baek MS, Kim WY. Patterns of inflammatory immune responses in patients with septic shock receiving vitamin C, hydrocortisone, and thiamine: clustering analysis in Korea. *Acute Crit Care*. 2023 Aug;38(3):286-297. doi: 10.4266/acc.2023.00507.

75. Wang J, Song Q, Yang S, et al. Effects of hydrocortisone combined with vitamin C and vitamin B₁ versus hydrocortisone alone on microcirculation in septic shock patients: A pilot study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2023;84(2):111-123. doi: 10.3233/CH-221444.

76. Williams Roberson S, Nwosu S, Collar EM, et al.; VICTAS Investigators. Association of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Infusion With Long-term Cognitive, Psychological, and Functional Outcomes in Sepsis Survivors: A Secondary Analysis of the Vitamin C, Thiamine, and Steroids in Sepsis Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e230380. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0380.

77. Grossestreuer AV, Moskowitz A, Andersen LW, et al. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Health-Related

Quality of Life in Sepsis. *Crit Care Explor*. 2020 Nov 23;2(12):e0270. doi: 10.1097/CCE.0000000000000270.

78. Kato T, Mizuno T, Nakanishi M, et al. Efficacy of Ascorbic Acid, Thiamine, and Hydrocortisone Combination Therapy: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *In Vivo*. 2023 May-Jun;37(3):1236-1245. doi: 10.21873/invivo.13200.

79. Lee YR, Vo K, Varughese JT. Benefits of combination therapy of hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine in sepsis and septic shock: A systematic review. *Nutr Health*. 2022 Mar;28(1):77-93. doi: 10.1177/02601060211018371.

80. Assouline B, Faivre A, Verissimo T, et al. Thiamine, Ascorbic Acid, and Hydrocortisone As a Metabolic Resuscitation Cocktail in Sepsis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis. *Crit Care Med*. 2021 Dec 1;49(12):2112-2120. doi: 10.1097/CCM.0000000000005262.

81. Yao R, Zhu Y, Yu Y, et al. Combination therapy of thiamine, vitamin C and hydrocortisone in treating patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Burns Trauma*. 2021 Dec 6;9:tkab040. doi: 10.1093/burnst/tkab040.

82. Shi R, Tie H. Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions. *Crit Care*. 2020 Jul 14;24(1):431. doi: 10.1186/s13054-020-03153-5.

83. Liang H, Mu Q, Sun W, et al. Effect of intravenous vitamin C on adult septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2023 Aug 3;10:1211194. doi: 10.3389/fnut.2023.1211194.

84. Liang B, Su J, Shao H, Chen H, Xie B. The outcome of IV vitamin C therapy in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2023 Mar 13;27(1):109. doi: 10.1186/s13054-023-04392-y.

85. Lu D, Mao W. Hydrocortisone Combined with Vitamin C and Thiamine in the Treatment of Sepsis/Septic Shock: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Clin Invest Med*. 2023 Mar 26;46(1):E36-49. doi: 10.25011/cim.v46i1.40275.

86. Li Z, Zhang X, Wu Y, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine may not improve the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Crit Care Med*. 2023;3(3):122-129. doi: 10.1097/EC9.0000000000000072.

87. Pei H, Qu J, Chen JM, et al. The effects of antioxidant supplementation on short-term mortality in sepsis patients. *Heliyon*. 2024 Apr 4;10(8):e29156. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29156.

88. Zhao Q, Xiao J, Liu H. No benefit of hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine in reducing mortality in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Crit Care Med*. 2022;2(3):167-174. doi: 10.1097/EC9.0000000000000036.

89. Scholz SS, Borgstedt R, Ebeling N, Menzel LC, Jansen G, Rehberg S. Mortality in septic patients treated with vitamin C: a systematic meta-analysis. *Crit Care*. 2021 Jan 6;25(1):17. doi: 10.1186/s13054-020-03438-9.

90. Halim Z, Huang Y, Lee ZY, Lew CCH. New randomized controlled trials on micronutrients in critical care nutrition: A narrative review. *Nutr Clin Pract*. 2024 Oct;39(5):1119-1149. doi: 10.1002/ncp.11195.

91. Krishnan K, Wassermann TB, Tednes P, Bonderski V, Rech MA. Beyond the bundle: Clinical controversies in the management of sepsis in emergency medicine patients. *Am J Emerg Med*. 2022 Jan;51:296-303. doi: 10.1016/j.ajem.2021.11.003.

Отримано/Received 01.06.2026

Рецензовано/Revised 09.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 28.07.2026

Information about authors

Serge Chooklin, MD, DSc, PhD, Professor, Surgical Center, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine. e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; <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.

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin

Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

From metabolic resuscitation to phenotype-oriented therapy: the current role of HAT therapy in sepsis and septic shock

Abstract. Background. The combined use of hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine (HAT therapy) has long been considered a pathogenetically sound adjunctive treatment for sepsis and septic shock. The expected effect was based on the ability of these components to reduce vasoplegia, endothelial dysfunction, and oxidative stress, as well as to correct microcirculatory disorders and mitochondrial failure. However, clinical trial results currently remain controversial. **Objective:** to summarize current data on the biological rationale, clinical efficacy, and limitations of HAT therapy, as well as to determine the prospects for its use, taking into account the individual phenotypes of patients with sepsis. **Materials and methods.** An analysis of professional literature was conducted using the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases. Sources were classified by study design, therapy composition, patient characteristics, timing of intervention, and key clinical outcomes. **Results.** Initial observational and mechanistic studies supported the feasibility of HAT therapy, pointing to reduced oxidative stress, stabilization of the endothelial barrier, improved hemodynamics, and a decreased requirement

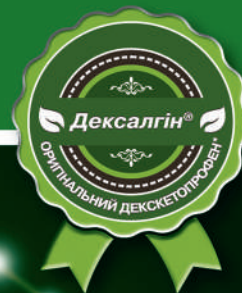
for vasopressors. However, subsequent randomized controlled trials failed to demonstrate a consistent reduction in mortality rates within the general patient population. The most significant clinical outcome appears to be faster shock reversal and a reduction in the duration of vasopressor support alongside a potential decrease in the severity of organ dysfunction, rather than overall survival. The efficacy of the method is likely determined by the timing of treatment initiation, the composition of baseline therapy, initial severity of illness, the presence of vitamin deficiencies, as well as specific inflammatory profiles and the degree of vasoplegia. The findings suggest that this approach is promising for specific patient subgroups rather than for routine application. **Conclusions.** HAT therapy is not a universal standard of care for sepsis. However, it remains an important model for the transition from empirical metabolic resuscitation to personalized adjunctive therapy based on the identification of specific disease phenotypes.

Keywords: sepsis; septic shock; HAT therapy; metabolic support; personalized medicine; review

Симптоматичне лікування різних видів болю¹⁻³

Дексалгін®

декскетопрофену триметамол



**ШВИДКА та ЕФЕКТИВНА
знеболювальна дія¹⁻¹⁰**



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®)¹

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену 25 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування 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, 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 застосовуватися протягом найменшого часу, необхідного для усунення симптомів. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг кожні 4–6 годин або 25 мг кожні 8 годин. Добова доза – не більше 75 мг. Не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Таблетки приймати, запиваючи достатньою кількістю рідини, не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Часто: нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія. Безпека та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Скорочена інструкція для медичного застосування ДЕКСАЛГІН® САШЕ (DEXALGIN® SACHET)¹

Склад: 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену 25 мг. **Показання.** Короткочасне 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 застосовуватися протягом найменшого часу, необхідного для усунення симптомів. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза – не більше 75 мг. Розчинити вміст 1 пакета у склянці води, добре перемішати та приймати відразу. **Побічні реакції.** Часто: нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія. Безпека та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Скорочена інструкція для медичного застосування ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ (DEXALGIN® INJECT)¹

Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій/інфузій містить декскетопрофену 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; пептична виразка або кровотеча в активній фазі; хронічна диспепсія; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня; тяжке порушення функції печінки; порушення згортання крові; виражена дегідратація; III тримістр вагітності та період годування груддю; нейроаксальне (інтратекальне або епідуральне) введення. **Спосіб застосування та дози.** Вміст однієї ампули (2 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 проводити 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. Безпека та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН®, РП No UA/9258/01/01, дата останнього перегляду 25.12.2025. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН® САШЕ, РП No UA/9258/02/01, дата останнього перегляду 25.12.2025. ³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ, РП No UA/3764/01/01, дата останнього перегляду 12.01.2026. ⁴ Sanchez-Garcena J, et al. Comparison of dexketoprofen trametamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139–152. ⁵ Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245–262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trametamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247–256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen trametamol and tramadol in acute lumbago. Fortsch Med Orig 2001, 118:147–151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511–513. ⁹ Ay MO, et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trametamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1–8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trametamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47–52.

*Внутрішні дані компанії

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна Глобл", Адреса: м. Київ, вул. Березинівська, 29.
Тел.: +38 (044) 494 33 88. E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua
UA-Dev-01-2026-V1-Pres. Останній перегляд 03.06.2026.