



**Клінічна анестезіологія, інтенсивна терапія
та медицина невідкладних станів**

Засновано у 2012 році

**Clinical Anesthesiology, Intensive Care
and Emergency Medicine**

Founded in 2012

№ 1 (24) 2026



Видавничий дім
«Гельветика»
2026

Засновники

Міжнародний університет

Громадська організація «Одеське науково-практичне товариство гемостазіологів, анестезіологів та реаніматологів»

Видавничий дім «Гельветика»

Головний редактор О.О. Тарабрін

Заступник головного редактора Д.М. Сурков

Відповідальний секретар Р.Є. Сухонос

Редакційна колегія

С.І. Воротинцев, О.А. Галушко, Ю.Ю. Кобеляцький, Ч.М. Самама (Париж, Франція), Д.М. Сурков (заступник головного редактора), Р.Є. Сухонос (відповідальний секретар), О.О. Тарабрін (головний редактор), О. Злотник (Беер-Шева, Ізраїль).

Редакційна рада

К.М. Амосова – член-кореспондент НАМН України (Київ, Україна), **Ю.В. Волкова** – Харківський національний медичний університет (Харків, Україна), **С.І. Воротинцев** – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (Запоріжжя, Україна), **О.А. Галушко** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Київ, Україна), **А.І. Гоженко** – Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту МОЗ України (Одеса, Україна), **А.А. Гудима** – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (Тернопіль, Україна), **О. Злотник** – Медичний центр Сорока, Університет Бен-Гуріона в Негеві (Беер-Шева, Ізраїль), **Ю.Ю. Кобеляцький** – Дніпровський державний медичний університет (Дніпро, Україна), **В.Н. Кукушкін** – Міжнародний університет (Одеса, Україна), **В.О. Лефтеров** – Міжнародний університет (Одеса, Україна), **Х.В. Ллау** – Католицький університет Валенсії «Сан Вісент Мартір» (Валенсія, Іспанія), **О.А. Лоскутов** – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (Київ, Україна), **О.М. Нестеренко** – Донецький національний медичний університет (Краматорськ, Україна), **Л.В. Новицька-Усенко** – Дніпровський державний медичний університет (Дніпро, Україна), **Я.М. Підгірний** – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (Львів, Україна), **Ч.М. Самама** – Університетська лікарня Cochin-Hôtel Dieu (Париж, Франція), **О.Ю. Сорокіна** – Дніпровський державний медичний університет (Дніпро, Україна), **Д.М. Сурков** – Обласна дитяча клінічна лікарня м. Дніпро (Дніпро, Україна), **С. Шандру** – Державний медичний та фармацевтичний університет імені Н. Тестеміцану (Кишинів, Молдова), **В.І. Черній** – Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» (Київ, Україна).

Founders

International University

Public Organisation “Odesa Scientific and Practical Society of Haemostasiologists, Anaesthesiologists and Reanimatologists”

Helvetica Publishing House

Editor-in-Chief O.O. Tarabrin

Associate Editor-in-Chief D.M. Surkov

Executive Secretary R.Ye. Sukhonos

Editorial board

S.I. Vorotyntsev, O.A. Halushko, Yu.Iu. Kobeliatskyi, Ch.M. Samama (Paris, France), D.M. Surkov (Associate Editor-in-Chief), R.Ye. Sukhonos (Executive Secretary), O.O. Tarabrin (Editor-in-Chief), O. Zlotnyk (Be'er-Sheva, Israel).

Editorial council

K.M. Amosova – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine), **Yu.V. Volkova** – Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine), **S.I. Vorotyntsev** – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine), **O.A. Halushko** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine), **A.I. Hozhenko** – Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine (Odesa, Ukraine), **A.A. Hudyma** – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine), **O. Zlotnyk** – Soroka Medical Centre, Ben-Gurion University of the Negev (Be'er-Sheva, Israel), **Yu.Yu. Kobeliatskyi** – Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine), **V.N. Kukushkin** – International University (Odesa, Ukraine), **V.O. Lefterov** – International University (Odesa, Ukraine), **H.V. Llau** – Valencia Catholic University Saint Vincent Martyr (Valencia, Spain), **O.A. Loskutov** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine), **O.M. Nesterenko** – Donetsk National Medical University (Kramatorsk, Ukraine), **L.V. Novytska-Usenko** – Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine), **Ya.M. Pidhirnyi** – State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University” (Lviv, Ukraine), **C.M. Samama** – Cochin-Hôtel Dieu University Hospital (Paris, France), **O.Yu. Sorokina** – Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine), **D.M. Surkov** – Regional Children’s Clinical Hospital of the city of Dnipro (Dnipro, Ukraine), **S. Shandru** – Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy (Chisinau, Moldova), **V.I. Chernii** – State Institution of Science “Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine” (Kyiv, Ukraine).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Індивідуалізована профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень при комбінованій абдоміно- та мамопластиці у пацієнтки з вродженою тромбофілією: клінічний випадок
Єрмолаєва Д. Д.

6

ОГЛЯД

Інструментальний моніторинг гемостазу в «золоту годину»: переваги тромбоеластографії (TEG) над рутинною коагулограмою при критичних кровотечах
Кошарський Д. В.

12

Ураження легень, пов'язане з вживанням електронних сигарет або вейпінгу (EVALI), сучасний стан проблеми
Минка Н. В., Кобеляцький Ю. Ю., Тютюнник А. Г.

18

Місце ривароксabanу в терапії ускладнень ішемічного інсульту: від молекулярних механізмів до клінічної практики
Рудько І. А., Чорномидз А. В.,

30

Сучасні стратегії менеджменту складного периферичного венозного доступу (DIVA): від прогностичного моделювання до технологій візуалізації
Сухонос Р. Є., Тарабрін О. О., Волкова М. В.

47

Ефективність та безпека аlogenних мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні сепсису на етапі інтенсивної терапії
Цепколенко В., Сухонос Р., Гончарова С.

66

CLINICAL CASE

Individualized prophylaxis of venous thromboembolic complications in combined abdominoplasty and mammoplasty in a patient with congenital thrombophilia: a clinical case
Yermolaeva D. D.

6

REVIEW

Instrumental hemostasis monitoring in the «golden hour»: advantages of thromboelastography (TEG) over routine coagulation tests in critical hemorrhage
Kosharskyi D. V.

12

Lung injury associated with the use of electronic cigarettes or vaping (EVALI), current status of the problem
Mynka N. V., Kobelyatsky Yu. Yu., Tyutyunnyk A. G.

18

The role of rivaroxaban in the therapy of ischemic stroke complications: from molecular mechanisms to clinical practice
Rudko I. A., Chornomydz A. V.

30

Modern management strategies for difficult intravenous access (DIVA): from predictive modeling to visualization technologies
Sukhonos R. Ye., Tarabrin O. O., Volkova M. V.

47

Efficacy and safety of allogeneic mesenchymal stem cells in the treatment of sepsis in intensive care settings
Tsepkolenko V., Sukhonos R., Honcharova S.

66

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Двосторонній подовжений ESPB як компонент ERAS в кардіохірургії <i>Таран Р. М., Воротинцев С. І.</i>	81
Вплив гострої крововтрати на динамку імунних реакцій за умов механічної травми різної локалізації <i>Левчук Р. Д.</i>	95
Емоційне вигорання, комунікативна толерантність і соціальний інтелект лікарів та інших фахівців соціономічного профілю <i>Лефтеров В., Максименко Ю.</i>	107
Intraoperation proceeding of implantation LVAD in diferent coagulation grup of patients <i>Mazurenko O., Tarabrin O.</i>	115

АВТОРАМ

Правила підготовки статей до журналу «Клінічна анестезіологія, інтенсивна терапія та медицина невідкладних станів»	124
--	-----

ORIGINAL RESEARCHES

Bilateral extended ESPB as a component of ERAS in cardiac surgery <i>Taran R. M., Vorotyntsev S. I.</i>	81
The effect of acute blood loss on the dynamics of immune responses in conditions of mechanical trauma of various localization <i>Levchuk R. D.</i>	95
Emotional burnout, communicative tolerance and social intelligence of physicians and other specialists of socionomic profile <i>Lefterov V., Maksymenko Yu.</i>	107
Intraoperation proceeding of implantation LVAD in diferent coagulation grup of patients <i>Mazurenko O., Tarabrin O.</i>	115

FOR AUTHORS

The manual of article style for "Clinical Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine" journal	124
--	-----

УДК 616.15-036.12-005.6:617-089.8
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-1>

ІНДИВІДУАЛІЗОВАНА ПРОФІЛАКТИКА ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ АБДОМІНО- ТА МАМОПЛАСТИЦІ У ПАЦІЄНТКИ З ВРОДЖЕНОЮ ТРОМБОФІЛІЄЮ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Єрмолаєва Д. Д.^{1,2}

¹*Міжнародний університет, Одеса, Україна*

²*Інститут пластичної хірургії «Віртус», Одеса, Україна*

УДК 616.15-036.12-005.6:617-089.8
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-1>

ІНДИВІДУАЛІЗОВАНА ПРОФІЛАКТИКА ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ АБДОМІНО- ТА МАМОПЛАСТИЦІ У ПАЦІЄНТКИ З ВРОДЖЕНОЮ ТРОМБОФІЛІЄЮ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Єрмолаєва Д. Д.

У статті представлено клінічний випадок комбінованої абдоміно- та мамопластики у 36-річної пацієнтки з вродженою тромбофілією (АРС-резистентність), варикозною хворобою вен і звичним невиношуванням вагітності, яка раніше успішно виносила вагітність лише на тлі профілактичної терапії еноксапарином. На основі моделі Caprini 2005 пацієнтку віднесено до групи дуже високого ризику ВТЕ, що зумовило застосування індивідуалізованої періопераційної тромбопрофілактики, яка включала механічні методи (еластична компресія, інтраопераційна пневмокомпресія, рання мобілізація) та фармакологічну профілактику еноксапарином 40 мг підшкірно за 12 год до операції та впродовж 7 днів після втручання. Комбінована мастопексія за McKissock і абдомінопластика з ушиванням діастазу прямих м'язів живота (тривалість 6 годин) пройшла без інтра- та післяопераційних тромботичних чи геморагічних ускладнень, загоєння ран відбулося первинним натягом. Випадок демонструє, що за умов ретельної стратифікації ризику та індивідуалізації тромбопрофілактики великі естетичні втручання можуть бути безпечно виконані у пацієнток з тяжким тромботичним і акушерським анамнезом.

Ключові слова: хірургія, пластична хірургія, абдомінопластика, мамопластика, мультимодальна анестезія, загальна анестезія, еноксапарин, тромбопрофілактика, тромбоз, гемостаз.

INDIVIDUALIZED PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN COMBINED ABDOMINOPLASTY AND MAMMAPLASTY IN A PATIENT WITH CONGENITAL THROMBOPHILIA:**A CLINICAL CASE****Yermolaeva D. D.**

The article presents a clinical case of combined abdominoplasty and mammoplasty in a 36-year-old patient with congenital thrombophilia (APC resistance), varicose vein disease, and recurrent miscarriage, who had previously successfully carried a pregnancy only under enoxaparin prophylaxis. Based on the Caprini 2005 model, the patient was classified as very high VTE risk, which necessitated individualized perioperative thromboprophylaxis including mechanical methods (elastic compression, intraoperative pneumatic compression, early mobilization) and pharmacological prophylaxis with enoxaparin 40 mg subcutaneously 12 hours before surgery and for 7 days postoperatively. Combined McKissock mastopexy and abdominoplasty with rectus abdominis diastasis repair (duration 6 hours) proceeded without intraoperative or postoperative thrombotic or hemorrhagic complications, with primary wound healing. The case demonstrates that, with thorough risk stratification and individualized thromboprophylaxis, major aesthetic surgeries can be safely performed in patients with severe thrombotic and obstetric history.

Key words: surgery, plastic surgery, abdominoplasty, mammoplasty, multimodal anesthesia, general anesthesia, enoxaparin, thromboprophylaxis, thrombosis, hemostasis.

Вступ. Венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕ) залишаються одним із найбільш небезпечних, хоча й відносно рідкісних, ускладнень естетичної пластичної хірургії. За даними Valente DS, Carvalho LA у проспективному дослідженні Venous thromboembolism following elective aesthetic plastic surgery: у 1254 пацієнтів, які перенесли планові естетичні втручання, частота післяопераційних ВТЕ становила 1,35%, при цьому пацієнти з ускладненнями частіше були старші 40 років, мали анамнез тютюнокуріння, дві чи більше вагітності, а також отримували гормональну терапію або оральні контрацептиви. Дані підкреслюють, що хоча абсолютний ризик при ізольованих операціях, таких як ліпосакція або аугментаційна мамопластика, залишається низьким (приблизно 0,017% для ліпосакції та 0,01–0,02% для збільшення молочних залоз), комбіновані контурні втручання, зокрема абдомінопластика з додатковими процедурами, демонструють суттєво вищу частоту ВТЕ [1].

Абдомінопластика та операції з контурної пластики тіла посідають провідне місце серед естетичних втручань за ризиком ВТЕ: при абдомінопластиці, поєднаній із симультанними операціями, частота ВТЕ може сягати 0,58–5,5%, а при циркулярній абдомінопластиці описано показники тромбозів глибоких вен до 7,7%. Аналіз 17 774 пацієнтів після контурної пластики тіла на основі бази NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) показав, що ожиріння, високий ІМТ, проведення декількох процедур, тривала операція та стаціонарне лікування істотно підвищують ризик ВТЕ, пропонуючи просту прогностичну модель для виділення групи хворих, яким доцільно проводити цілеспрямовану профілактику [2].

Окремі клінічні спостереження демонструють, що тромбози й тромбоемболії можуть виникати навіть у пацієнтів з низьким ризиком, без виявленої тромбофілії, які перенесли стандартні естетичні втручання, зокрема ліпосакцію та аугментційну мамопластику, що додатково підкреслює необхідність настороженості й ранньої діагностики [3].

Для стандартизованої стратифікації ризику ВТЕ у пластичній і реконструктивній хірургії широко використовується модель оцінки ризику Caprini (Caprini Risk Assessment Model, RAM), яка була валідована на великих вибірках пацієнтів [4]. Показано, що Caprini RAM ефективно стратифікує хворих за ймовірністю післяопераційної ВТЕ; зокрема, серед пацієнтів із сумарним балом >8 при відсутності профілактики симптомна ВТЕ розвивається приблизно у 11,3% випадків, при чому ризик зберігається протягом усього 60-денного післяопераційного періоду, а не обмежується лише ранніми днями [5].

На підставі цих даних Американське товариство пластичних хірургів та профільні рекомендації наголошують на необхідності обов'язкового розрахунку балу Caprini для госпіталізованих пластичних пацієнтів, особливо при великих контурних втручаннях, абдомінопластиці, реконструктивних операціях на молочних залозах і нижніх кінцівках [6].

Сучасні огляди та консенсусні документи підкреслюють, що профілактика ВТЕ в пластичній хірургії має бути індивідуалізованою та поєднувати механічні й фармакологічні методи залежно від профілю ризику [5]. Для пацієнтів із низьким ризиком (низькі бали Caprini, коротка тривалість операції, рання мобілізація) без абсолютних показань до антикоагулянтів безпечним вважається використання послідовних компресійних пристроїв, еластичних панчох та ранньої активізації без рутинної фармакологічної профілактики [6]. Натомість у хворих із помірним і високим ризиком, зокрема при великих контурних операціях, абдомінопластиці, комбінованих втручаннях, ожирінні, варикозній хворобі, тромбофілії чи обтяженому тромботичному анамнезі, все більше даних підтримує доцільність застосування низькомолекулярних гепаринів у профілактичних дозах. Дослідження, які порівнювали 7-денний післяопераційний курс еноксапарину з одноразовою передопераційною дозою нефракціонованого гепарину при абдомінальній контурній пластиці, демонструють, що триваліше застосування еноксапарину дозволяє зменшити ризик ВТЕ без істотного підвищення частоти клінічно значущих кровотеч [5].

Окрему групу становлять пацієнтки з вродженою чи набутою тромбофілією та звичним невиношуванням вагітності, у яких продемонстровано ефективність профілактичних доз еноксапарину для запобігання повторним втратам вагітності. У класичному дослідженні Brenner та співавт. показано, що застосування еноксапарину в дозах 40–80 мг на добу у жінок із тромбофілією та ≥ 3 попередніми викиднями асоціюється зі зростанням частоти живонароджень до 69–83% при мінімальній частоті тромбозів та помірному ризику кровотеч [7].

Поєднання цих даних з результатами досліджень у сфері естетичної й контурної пластики тіла створює підґрунтя для агресивнішої, але контрольованої періопераційної тромбопрофілактики у пацієток високого ризику – з тромбофілією, варикозною хворобою, обтяженим акушерським анамнезом і планованими тривалими комбінованими операціями на передній черевній стінці та молочних залозах, як у представленому клінічному випадку.

Опис кейсу

Пацієнтка, 36 років, була госпіталізована з приводу виражених естетичних та функціональних змін молочних залоз і передньої черевної стінки. **Клінічний діагноз:** постлактаційна інволюція молочних залоз, мастоптоз III ступеня, діастаз прямих м'язів живота, надлишки м'яких тканин передньої черевної стінки. **Плановане оперативне втручання:** мастопексія за McKissock у поєднанні з абдомінопластикою з ушиванням діастазу прямих м'язів живота; орієнтовна тривалість операції – 6 годин.

З анамнезу відомо, що пацієнтка має вроджену тромбофілію – резистентність V фактора до активованого протейну C (APC-resistance), що є одним із найпоширеніших генетичних дефектів гемостазу, асоційованих із підвищеним ризиком венозного тромбозу. Акушерський анамнез обтяжений первинним невиношуванням вагітності (три послідовні спонтанні втрати вагітності на ранніх термінах); лише одна вагітність завершилася народженням живої дитини на тлі профілактичної антикоагулянтної терапії еноксапарином у профілактичній дозі, що узгоджується з даними Brenner та співавт. щодо ефективності еноксапарину (40–80 мг/добу) у жінок із тромбофілією та ≥ 3 викиднями [7]. Також у пацієнтки наявне хронічне захворювання вен нижніх кінцівок: C0aEрAgsvPr правої ноги та SpEрAnPn лівої ноги за класифікацією CEAP, стан після ендовенозної лазерної абляції великої підшкірної вени зліва та малої підшкірної вени справа, що свідчить про перенесену варикозну хворобу та структурні зміни венозної системи. Пацієнтка заперечувала активне тютюнокуріння, неконтрольовану артеріальну гіпертензію, цукровий діабет та прийом естрогенвмісних препаратів на момент госпіталізації; індекс маси тіла був у межах, допустимих для планової абдомінопластики (≤ 30 – 32 кг/м²), що відповідає сучасним рекомендаціям щодо зниження ризику ВТЕ та ранових ускладнень [8]. Передопераційна оцінка ризику ВТЕ проводилася із застосуванням моделі Caprini 2005, рекомендованої для пацієнтів пластичної та реконструктивної хірургії. У пацієнтки були наявні численні фактори високого ризику: велика планована операція з тривалістю >4 годин, комбіноване втручання (абдомінопластика + мастопексія), вроджена тромбофілія (APC-resistance), варикозна хвороба з перенесеним втручанням на венозній системі, обтяжений акушерський анамнез із підозрою на тромбофілію-асоційоване невиношування. Сукупність цих факторів дозволила віднести пацієнтку до групи дуже високого ризику (очікуваний бал Caprini ≥ 8), для якої без тромбопрофілактики частота симптомної ВТЕ може перевищувати 10%.

З огляду на це було прийнято рішення про застосування комбінованої тромбопрофілактики, що включала механічні методи (еластична компресія нижніх кінцівок, інтраопераційні інтермітуюча пневматична компресія (пресотерапія), рання післяопераційна мобілізація та фармакологічна профілактика еноксапарином у профілактичній дозі. При виборі режиму дозування враховували наявні дані щодо безпечності введення еноксапарину за 12 годин після операції та продовження курсу тривалістю не менше 7 днів у пацієнтів високого ризику після абдомінопластики. Ураховуючи попередній успішний досвід застосування еноксапарину під час вагітності, пацієнтка була добре інформована щодо очікуваних ефектів і потенційних ризиків антикоагулянтної терапії, що полегшило процес спільного прийняття рішення щодо стратегії періопераційної тромбопрофілактики.

Перебіг операції. Оперативне втручання виконували в умовах мультимодальної анестезії з інтубацією трахеї та моніторингом пацієнта згідно Гарвардського стандарту, що відповідає підходам до тривалих комбінованих естетичних втручань на передній черевній стінці та молочних залозах. До індукції анестезії пацієнтці були одягнені еластичні компресійні панчохи та пресотерапія на нижні кінцівки, які були активні протягом усього часу операції; такі механічні методи рекомендують як базовий компонент профілактики ВТЕ у пацієнтів пластичної хірургії незалежно від фармакологічної профілактики. За 12 годин до втручання пацієнтка отримала підшкірно еноксапарин у профілактичній дозі 40 мг, що узгоджується з даними щодо безпечності введення еноксапарину за 10–12 годин до операції.

У першу чергу проведено двосторонню мастопексію за McKissock, другим етапом виконано абдомінопластику з ушиванням діастазу прямих м'язів живота, що асоціюється з подальшим підвищенням внутрішньочеревного тиску й додатковим ризиком ВТЕ. Тривалість операції становила приблизно 6 годин, інтраопераційна крововтрата була помірною та не вимагала гемотрансфузії; гемодинаміка залишалася стабільною, ознак клінічно значущої кровотечі або коагулопатії не відзначено. У ранньому післяопераційному періоді пацієнтку активізували вже в першу добу після втручання з дозволом сидіти на ліжку протягом перших годин, а надалі – здійснювати короткі проходи коридором у супроводі медичного персоналу, що відповідає рекомендаціям щодо ранньої мобілізації для зниження ризику ВТЕ. Еластична компресія нижніх кінцівок продовжувалися впродовж 7 днів, доки пацієнтка залишалася знижено активною внаслідок абдомінального дискомфорту. Фармакологічну профілактику еноксапарином продовжували в дозі 40 мг підшкірно 1 раз на добу протягом 7 днів після операції. Упродовж періоду спостереження не відзначено жодних клінічних проявів глибокого венозного тромбозу або тромбоемболії легеневої артерії, як і ознак значущої кровотечі (гематоми, падіння гемоглобіну, що потребувало трансфузії, чи необхідності реоперації). Загальне загоєння ран відбувалося первинним натягом; не спостерігалось некрозу країв рани, інфекційних ускладнень або сером, які вимагали інвазивного втручання.

Висновки. Представлений випадок ілюструє можливість безпечного виконання тривалої комбінованої операції – мастопексії та абдомінопластики з ушиванням діастазу – у пацієнтки з вродженою тромбофілією (APC-резистентність), варикозною хворобою вен нижніх кінцівок та обтяженим акушерським анамнезом за умови ретельної передопераційної оцінки ризику та контрольованої періопераційної тромбопрофілактики. Обрана схема – введення 40 мг еноксапарину підшкірно за 12 годин до втручання та щоденне введення 40 мг упродовж 7 днів після операції – загалом відповідає опублікованим протоколам для пацієнтів високого ризику при абдомінопластичній. Відсутність тромботичних та геморагічних ускладнень у післяопераційному періоді в даному випадку узгоджується з повідомленнями про те, що індивідуалізована, ризик-орієнтована тромбопрофілактика еноксапарином у поєднанні з механічними методами не збільшує частоту клінічно значущих кровотеч, але може знижувати ризик ВТЕ у пацієнтів, які перенесли абдомінопластику та інші великі контурні операції. На наш погляд, цей клінічний випадок підкреслює важливість системної стратифікації ризику, мультидисциплінарного підходу (пластичний хірург, анестезіолог, за потреби – гематолог,

судинний хірург) та використання стандартизованих протоколів тромбопрофілактики у пацієнтів із тромбофілією, які планують тривалі комбіновані естетичні операції на передній черевній стінці та молочних залозах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Valente, D. S., Carvalho, L. A., Andrade, W. N., et al. (2014). Venous thromboembolism following elective aesthetic plastic surgery: A longitudinal prospective study in 1254 patients. *Plastics Surgery International*, 565793. <https://doi.org/10.1155/2014/565793>
2. Davison, S. P., Venturi, M. L., Attinger, C. E., Baker, S. B., & Spear, S. L. (2011). Prevention of venous thromboembolism in body contouring surgery: A national survey of 596 ASPS surgeons. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 127(1), 352–362.
3. Hourafas, D., et al. (2024). Venous thromboembolism after aesthetic surgeries in low-risk patients without hypercoagulability. *Journal of Surgical Case Reports*, 2024(9).
4. Pannucci, C. J., Dreszer, G., Wachtman, C. F., et al. (2011). Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 212(1), 105–112.
5. Pannucci, C. J., MacDonald, J. K., Ariyan, S., et al. (2023). Venous thromboembolism prophylaxis in plastic surgery patients: Literature review and evidence-based guidelines. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 151(6), 1187–1198.
6. American Society of Plastic Surgeons. (2023). Preventing venous thromboembolism in hospitalized plastic surgery patients: Evidence-based practice guideline.
7. Brenner, B., Hoffman, R., Carp, H., & Dulitzky, M. (2000). Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thrombosis and Haemostasis*, 83(5), 693–697.
8. Gonzalez, L., et al. (2023). Is it time to reevaluate our body mass index cutoff in body contouring surgery? An assessment of the preferred cutoff values to minimize venous thromboembolism and wound complications. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 11(10), e5260.

Дата першого надходження статті до видання: 12.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

УДК 616-089.5:616-001.8

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-2>

ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ МОНІТОРИНГ ГЕМОСТАЗУ В «ЗОЛОТУ ГОДИНУ»: ПЕРЕВАГИ ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ (ТЕГ) НАД РУТИННОЮ КОАГУЛОГРАМОЮ ПРИ КРИТИЧНИХ КРОВОТЕЧАХ

Кошарський Д. В.

Міжнародний університет. Одеса, Україна

УДК 616-089.5:616-001.8

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-2>

ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ МОНІТОРИНГ ГЕМОСТАЗУ В «ЗОЛОТУ ГОДИНУ»: ПЕРЕВАГИ ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ (ТЕГ) НАД РУТИННОЮ КОАГУЛОГРАМОЮ ПРИ КРИТИЧНИХ КРОВОТЕЧАХ

Кошарський Д. В.

Вступ. Дана оглядова стаття присвячена аналізу сучасних методів оцінки системи згортання крові у пацієнтів із політравмою та масивними кровотечами. Розглядається концепція «золотої години», коли своєчасна діагностика травматичної коагулопатії (ТК) є вирішальною для виживання.

Мета. Визначити кореляцію рутинних лабораторних тестів та вузькоспеціалізованих методів дослідження системи гемостазу у пацієнтів з критичними кровотечами.

Матеріали і методи. Проведено порівняльний аналіз рутинних лабораторних тестів (коагулограми) та вузькоспеціалізованих методів, зокрема тромбоеластографії (ТЕГ).

Результати. Доведено, що ургентне застосування ТЕГ дозволяє якісніше та практичніше з точки зору надання допомоги, дозволяє оцінити стан гемостазу *in vivo*, ідентифікувати гіперфібриноліз та індивідуалізувати трансфузійну терапію.

Ключові слова: гемостаз, тромбоеластографія, ТЕГ, коагулограма, критична кровотеча, масивна трансфузія, «золота година», коагулопатія, моніторинг, політравма.

**INSTRUMENTAL HEMOSTASIS MONITORING IN THE «GOLDEN HOUR»:
ADVANTAGES OF THROMBOELASTOGRAPHY (TEG) OVER ROUTINE
COAGULATION TESTS IN CRITICAL HEMORRHAGE****Kosharskyi D. V.**

This review article is devoted to the analysis of modern methods for assessing the blood coagulation system in patients with polytrauma and massive hemorrhage. The concept of the «golden hour» is examined, when timely diagnosis of traumatic coagulopathy (TC) is critical for survival. A comparative analysis of routine laboratory tests (coagulation profile) and specialized methods, particularly thromboelastography (TEG), is presented. It is demonstrated that urgent application of TEG allows for more qualitative and practical assessment of hemostatic status in vivo, identifies hyperfibrinolysis, and enables individualized transfusion therapy.

Key words: hemostasis, thromboelastography, TEG, coagulation profile, critical hemorrhage, massive transfusion, «golden hour,» coagulopathy, monitoring, polytrauma.

Вступ. У пацієнтів з тяжкою політравмою масивна кровотеча залишається однією з основних причин ранньої смертності. Одним із ключових механізмів її розвитку є травматична коагулопатія, яка може формуватися вже в перші хвилини після ушкодження тканин. Згідно досліджень BOO3, ознаки коагулопатії при надходженні до стаціонару виявляються приблизно у 35-40% постраждалих [1]. Ефективність надання невідкладної допомоги в таких ситуаціях багато в чому визначається діями медичного персоналу під час так званої «золотої години» – періоду, коли своєчасна стабілізація життєво важливих функцій та зупинка кровотечі мають найвищі шанси на успіх.

Критичним етапом у цей період є не лише механічний гемостаз, під час проведення оперативного втручання, але й корекція системних порушень згортання крові на ранньому госпітальному етапі за допомогою інтенсивної терапії.

У ситуації масивної крововтрати швидкість отримання інформації про стан гемостазу має вирішальне значення. Саме тому в останні роки все більше уваги приділяється вузькоспеціалізованим методам дослідження системи згортання крові, зокрема тромбеластографії (TEG), які дозволяють оцінити процес формування та стабільності згустку в режимі реального часу та вчасно розпочати інтенсивне лікування.

Обговорення

Фізіологія гемостазу та травматична коагулопатія. Травматична коагулопатія, це каскадний процес, формується вже на ранніх етапах геморагічного шоку. Гіпоперфузія, ацидоз та ендотеліальна дисфункція призводять до активації протеїну С та пригнічення генерації тромбіну, що порушує нормальне формування згустку. Згідно з дослідженнями, порушення механізмів зупинки кровотечі, зокрема генерації тромбіну, розпочинається в ранній фазі травми ще до початку інфузійної терапії [11]. Гіпоперфузія та гіпотензія ініціюють системну активацію ендотелію та вивільнення тканинного фактора, що призводить до гострої коагулопатії травматичного шоку. Цей стан характеризується системною гіпокоагуляцією внаслідок гіперактивації протеїну С, що не є класичним синдромом

дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), а виступає окремим патофізіологічним феноменом [2, 5]. Значну роль у розвитку посттравматичної коагулопатії відіграє тромбоцитарна ланка. Так, у дослідженні що у пацієнтів із політравмою спостерігається значна активація тромбоцитів зі зниженням рівня дискоцитів, що свідчить про системний мікротромботичний процес, який виснажує резерви первинного гемостазу [3]. Додатковими факторами, що погіршують ситуацію, є класична «летальна тріада»: гіпотермія, ацидоз та коагулопатія. Однак Ditzel RM Jr та співавтори, запропонували розширену концепцію «летального діаманту», включивши до неї гіпокальціємію [6]. Кальцій є кофактором для більшості ферментів коагуляційного каскаду (IV фактор згортання), і його дефіцит, індукований масивною трансфузією цитратних компонентів крові та системною ішемією, катастрофічно порушує згортання.

Обмеження стандартної коагулограми при гострих кровотечах. Традиційні лабораторні тести (ПТ, АЧТЧ, МНВ, рівень фібриногену та кількість тромбоцитів) тривалий час вважалися “золотим стандартом” діагностики системи згортання крові. Проте Harrigan C та співавтори, доводять їх значні обмеження у швидкому виявленні розладів під час гострих станів [12]. А саме, вони виділяють, що стандартна коагулограма виконується на центрифугованій плазмі (без клітинних елементів) і зупиняється на етапі утворення перших ниток фібрину, що не дає можливості оцінити міцність утвореного згустку та процес лізису. Також, варто врахувати, що тестування проводяться в лабораторії при стандартній температурі 37°C. У пацієнта з травмою, гіпотензією та гіпотермією (наприклад, температура тіла 35°C) коагуляція *in vivo* суттєво сповільнена, що не відображається в бланку рутинного аналізу [14]. І звичайно, час від забору крові до отримання результатів коагулограми часто перевищує 450Ц60 хвилин, що є неприйнятним для ургентної хірургії та реанімації в межах «золотої години».

Тромбоеластографія (ТЕГ): Принципи та механізм роботи. На відміну від статичних плазмових тестів, ТЕГ являє собою динамічний віскоеластичний метод оцінки гемостазу у цільній крові. Він дозволяє безперервно реєструвати весь процес формування тромбу від початку коагуляції до його фібринолізу. Що дає комплексну картину, де саме відбувається збій в системі згортання крові. Механізм роботи полягає в розміщенні зразка цільної крові у підігріту чашечку (в якій можна задати реальну температуру пацієнта), куди занурюється стрижень, з'єднаний із сенсором. Чашечка здійснює осциляторні рухи. У міру того, як кров згортається і утворюються нитки фібрину між стінками чашечки та стрижнем, опір зростає, що фіксується приладом і виводиться на екран у вигляді характерної кривої. Власне сповільнення та відновлення рухів, показує, який з етапів гемостазу потребує корекції.

Клінічне застосування ТЕГ при травмі та масивній трансфузії. Дослідження Martini та співавтори (2008) підтвердили, що ТЕГ є значно чутливішим інструментом для оцінки гемостазу після гіпотермії та геморагічного шоку, дозволяючи виявляти мінімальні зміни згортальної функції для ранньої корекції [14]. Brohi та співавтори, також показали, що 24,4% пацієнтів мали коагулопатію ще на етапі госпіталізації, і саме ці пацієнти мали смертність 46% порівняно з 10,9% у пацієнтів без коагулопатії [5]. Стандартні тести часто пропускають цю ранню стадію.

Тому, впровадження TEG-моніторингу докорінно змінило підхід до лікування критичних станів, змістивши фокус із «сліпої» трансфузії еритроцитарної маси та свіжозамороженої плазми у співвідношенні 1:1 на цілеспрямовану терапію (Goal-Directed Therapy).

Алгоритм прийняття рішень у «золоту годину»:

1. Аналіз часу реакції (R-time): Якщо час утворення перших ниток фібрину подовжений, пацієнту показано введення свіжозамороженої плазми (СЗП) або концентратів протромбінового комплексу, а не просто збільшення об'єму інфузії кристалоїдами, що лише призведе до гемодилуції про що застерігають Guay та співавтори [10]

2. Оцінка кута α та часу К: Зниження цих показників свідчить про дефіцит фібриногену. Рішення: введення криопреципітату або концентрату фібриногену.

3. Оцінка максимальної амплітуди (МА): Знижена МА вказує на дефіцит або дисфункцію тромбоцитів. Рішення: трансфузія тромбоцитарної маси.

4. Оцінка лізису (LY30): Якщо показник лізису згустку перевищує 3-8%, це свідчить про гіперфібриноліз. Рішення: ургентне введення антифібринолітиків (транексамової кислоти).

Дослідження Sprahn та співавторів у 2019 підкреслюють на важливості саме раннього моніторингу коагуляційного профілю, орієнтованого на віскоеластичні тести, перед введенням великих обсягів рідин [7]. У дослідженні Holcomb та співавторів (2012) доведено, що протоколи масивної трансфузії, керовані даними TEG, достовірно знижують смертність, зменшують загальний обсяг компонентів крові та знижують частоту посттрансфузійного гострого пошкодження легень та нирок [16].

Важливо відзначити й використання гемостатичних препаратів, таких як рекомбінантний активований фактор VIIa (rFVIIa), застосування якого, за даними Rossaint та Чернія, (2006) має спиратися на точний інструментальний контроль для уникнення системних тромбозів [4].

Введення транексамової кислоти, яке, за даними Petros (2019) та багатьох інших дослідників, є основою корекції ранньої коагулопатії, має найвищу ефективність лише у перші 3 години після травми [8]. Тільки віскоеластичні тести можуть швидко верифікувати гіперфібринолітичний фенотип та підтвердити адекватність дози антифібринолітика.

Окремо слід виділити педіатричну практику. Так, Burggraf M (2020) продемонстрували, що діти з тяжкими травмами виснажують свої компенсаторні гемостатичні резерви значно швидше за дорослих, тому для них цілеспрямована трансфузія на основі TEG є ще більш критичною для запобігання надмірній гемодилуції [13].

Свіжі метааналізи, такі як Кокранівський огляд Hunt та співавторів (2015) та дослідження Bouzat P. (2021), однозначно підтверджують високу діагностичну цінність TEG/ROTEM в умовах травматичного шоку, вказуючи, що ці методи дозволяють скоротити летальність за рахунок швидкого реагування на динаміку коагуляційного каскад [17, 18].

Обмеження використання TEG. Незважаючи на очевидні переваги, широке впровадження TEG має певні перешкоди. По-перше, обладнання та реагенти є фінансово затратними для багатьох клінік. По-друге, метод вимагає специфічного навчання персоналу: анестезіологи, хірурги та лікарі-лаборанти повинні вміти

швидко і правильно інтерпретувати отримані криві в умовах сильного стресу. Крім того, класична TEG є нечутливою до дії деяких специфічних антиагрегантів (наприклад, аспірину чи клопідогрелю) без використання додаткових модифікацій тесту (TEG Platelet Mapping), а також не виявляє порушення з боку фактора Віллебранда.

Незважаючи на це, мультидисциплінарний підхід, що включає хірургічну, фармакологічну та анестезіологічну підтримку з обов'язковим моніторингом рівня кальцію є безальтернативним для досягнення успіху.

Висновки. Таким чином, віскоеластичні методи моніторингу гемостазу можуть значно підвищити ефективність ранньої діагностики коагулопатії при політравмі. Їх використання дозволяє швидше визначити механізм порушення згортання та обґрунтовано обрати трансфузійну тактику. У «золоту годину» після політравми тромбоеластографія (TEG) є інструментом вибору. Її переваги полягають у здатності оцінювати гемостаз у цільній крові в режимі реального часу, враховувати вплив гіпотермії, точно ідентифікувати гіперфібриноліз та визначати якість тромбоцитарної ланки.

Застосування TEG дозволяє відійти від емпіричних протоколів масивної трансфузії та перейти до персоналізованої, цілеспрямованої корекції коагулопатій. Це мінімізує ятрогенні ускладнення від переливання невинуваних об'ємів крові, допомагає розірвати порочне коло «летального діаманту» (поєднуючи моніторинг коагуляції з корекцією гіпокальціємії) та достовірно знижує летальність пацієнтів у критичних станах.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization (WHO). (2010). Guidelines for trauma quality improvement programmes.
2. Gando, S. (2015). Hemostasis and thrombosis in trauma patients. *Semin Thromb Hemost.* 41(1), 26–34. doi: 10.1055/s-0034-1398378. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25602698.
3. Vyshynska, M. (2023). Features of coagulation hemostasis in patients with polytrauma. *EMERGENCY MEDICINE*, 19(1), 38–41. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.1.2023.1553>
4. Rossaint, R, Cerny, V, Coats, T. J., et al. (2006). Key issues in advanced bleeding care in trauma. *Shock.* 26(4), 322–331. doi: 10.1097/01.shk.0000225403.15722.e9.
5. Brohi, K., Singh, J., Heron, M., Coats, T. (2003). Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 54(6), 1127–1130. doi: 10.1097/01.TA.0000069184.82147.06.
6. Ditzel, R. M. Jr., Anderson, J. L., Eisenhart, W. J., et al. (2020). A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia: Is it time to change the lethal triad to the lethal diamond? *J Trauma Acute Care Surg.* 88(3), 434–439. doi: 10.1097/TA.0000000000002570.
7. Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., et al. (2019). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 23(1), 98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3.
8. Petros, S. (2019). Trauma-induced coagulopathy. *Hamostaseologie.* 39(1), 20–27. doi:10.1055/s-0039-1677853.
9. Ledgerwood, A. M., Lucas, C. E. (2003). A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. *J Trauma.* 54(5 Suppl), S. 68–74. doi: 10.1097/01.TA.0000064513.59253.70.
10. Guay, J., Ozier, Y., de Moerloose, P., Samana, C. M., Bêlisle, S., Hardy, J. F. (1998). Le polytraumatisé et les anomalies de l'hémostase [Polytrauma and hemostatic anomalies]. *Can J Anaesth.* 45(7), 683–91. French. doi: 10.1007/BF03012101. PMID: 9717603.

11. White, N. J., Martin, E. J., Brophy, D. F., Ward, K. R. (2010). Coagulopathy and traumatic shock: characterizing hemostatic function during the critical period prior to fluid resuscitation. *Resuscitation*. 81(1), 111–6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2009.09.017. Epub 2009 Oct 24. PMID: 19854556; PMCID: PMC2815070.
12. Harrigan, C, Lucas, C. E., Ledgerwood, A. M. (1989). The effect of hemorrhagic shock on the clotting cascade in injured patients. *J Trauma*. 29(10):1416-21; discussion 1421-2. doi: 10.1097/00005373-198910000-00020. PMID: 2810419.
13. Burggraf, M., Polan, C., Husen, M., Mester, B., Wegner, A., Spodeck, D., Dudda, M., Kauther, M. D. (2020). Trauma induced clotting factor depletion in severely injured children: a single center observational study. *World J Emerg Surg*. 15(1), 31. doi: 10.1186/s13017-020-00311-6.
14. Martini, W. Z., Cortez, D. S., Dubick, M. A., Park, M. S., Holcomb, J. B. (2008). Thrombelastography is better than PT, aPTT, and activated clotting time in detecting clinically relevant clotting abnormalities after hypothermia, hemorrhagic shock and resuscitation in pigs. *J Trauma*. 65(3), 535–543. doi: 10.1097/TA.0b013e31818379a6.
15. Holcomb, J. B., del Junco, D. J., Fox, E. E., et al. (2012). Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73(6).
16. Hunt, H., Stanworth, S., Curry, N., et al. (2015). Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma-induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
17. Bouzat, P., Guerin, R., Boussat, B., et al. (2021). Diagnostic performance of thromboelastometry in trauma-induced coagulopathy: a comparison between two level I trauma centres using two different devices. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 47, 343–351.

Дата першого надходження статті до видання: 08.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНЕ З ВЖИВАННЯМ ЕЛЕКТРОННИХ СИГАРЕТ АБО ВЕЙПІНГУ (EVALI), СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Минка Н. В., <https://orcid.org/0000-0001-5024-911X>
Кобеляцький Ю. Ю., <https://orcid.org/0000-0002-8504-6125>
Тютюнник А. Г., <https://orcid.org/0000-0003-0594-0889>

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

УДК 616.24-092-07-08:613.84:[663.98:662.91:547.422.23+547.426.1](048.8)
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-3>

УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНЕ З ВЖИВАННЯМ ЕЛЕКТРОННИХ СИГАРЕТ АБО ВЕЙПІНГУ (EVALI), СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Минка Н. В., Кобеляцький Ю. Ю., Тютюнник А. Г.

Поширеність вживання електронних сигарет та вейпінгу різко зросла за останні роки, особливо серед підлітків та молодих людей. Ураження легень, пов'язане з вживанням електронних сигарет або вейпінгу (EVALI), – це серйозний стан, що характеризується респіраторними симптомами та пошкодженням легень, який було офіційно виявлено у 2019 році під час епідемії EVALI [1, 2].

Мета: на основі аналізу наукової літератури висвітлити особливості епідеміології, патогенезу, діагностики та інтенсивної терапії EVALI.

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей в базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовими словами «ураження легень, пов'язане з вейпінгом», «гостра дихальна недостатність», «респіраторна підтримка», «системна кортикостероїдна терапія», включав рандомізовані контрольовані дослідження та метааналізи і охопив англомовні публікації за останні 7 років (з 2019 по 2025 роки).

Результати. Як показав аналіз джерел, вейпінг, не дивлячись на його доведену шкоду для здоров'я, набуває значного поширення. Випадки гострого ураження легень, пов'язаного з вейпінгом продовжують реєструватись по всьому світу. Діагностика EVALI через різноманітність проявів і відсутність єдиного діагностичного тесту є складною. Медичні працівники повинні підтримувати високий індекс підозри щодо EVALI у пацієнтів з респіраторними симптомами та історією вживання електронних сигарет. Лікування EVALI зосереджене на підтримуючій терапії та полегшенні симптомів, оскільки рандомізовані клінічні випробування ще не оцінювали специфічні методи лікування.

Висновки. EVALI продовжує залишатись актуальною проблемою, враховуючи зростаючу розповсюдженість вейпінгу та вживання електронних сигарет. Діагностика є складною і полягає у виключенні інших причин гострого ураження легень. Лікування зосереджене на підтримуючій та симптоматичній терапії. Продовжуються дослідження, спрямовані на пошук специфічного лікування.

Ключові слова: EVALI, електронні сигарети, вейпінг, ураження легень, гостра дихальна недостатність, діагностика, інтенсивна терапія, системна кортикостероїдна терапія, респіраторна підтримка.

LUNG INJURY ASSOCIATED WITH THE USE OF ELECTRONIC CIGARETTES OR VAPING (EVALI), CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

Myrka N. V., Kobelyatsky Yu. Yu., Tyutyunnyk A. G.

The prevalence of e-cigarette use and vaping has increased dramatically in recent years, especially among teenagers and young adults. E-cigarette or vaping-associated lung injury (EVALI) is a serious condition characterized by respiratory symptoms and lung damage that was officially identified in 2019 during the EVALI epidemic. [1, 2].

Aim: based on an analysis of scientific literature, highlight the features of the epidemiology, pathogenesis, diagnostics, and intensive care of EVALI.

Materials and methods. To achieve the goal, a search and analysis of full-text articles in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus databases was conducted. The search was conducted using the keywords “vaping-related lung injury”, “acute respiratory failure”, “respiratory support”, “systemic corticosteroid therapy”, included randomized controlled trials and meta-analyses and covered English-language publications over the last 7 years (from 2019 to 2025).

Results. The analysis of the sources showed that vaping, despite its proven health risks, is becoming increasingly popular. Cases of acute lung injury associated with vaping continue to be reported worldwide.

Diagnosis of EVALI is challenging due to the diversity of presentations and the lack of a single diagnostic test. Healthcare professionals should maintain a high index of suspicion for EVALI in patients with respiratory symptoms and a history of e-cigarette use. Treatment for EVALI focuses on supportive care and symptom relief, as randomized clinical trials have not yet evaluated specific treatments.

Conclusions. EVALI continues to be a pressing problem, given the increasing prevalence of vaping and e-cigarette use. Diagnosis is challenging and involves ruling out other causes of acute lung injury. Treatment is focused on supportive and symptomatic therapy. Research is ongoing to find a specific treatment.

Key words: EVALI, electronic cigarettes, vaping, lung injury, acute respiratory failure, diagnosis, intensive care, systemic corticosteroid therapy, respiratory support.

Актуальність та постановка проблеми. Незважаючи на відому шкоду, вейпінг стає все більш поширеним у всьому світі. Нещодавні дані про поширеність вейпінгу показують, що поточне та щоденне вживання неухильно зростає (на 78% з 2017 по 2018 рік) серед учнів старших класів [3, 4]. Багато дорослих також почали вейпити, щоб полегшити припинення куріння сигарет. На думку науковців, дані, що підтверджують цю стратегію, у кращому випадку є неоднозначними, і часто ці люди стають користувачами подвійного вживання, а не колишніми курцями [5, 6].

Що стосується нашої країни, то згідно звіту МОЗ поширеність куріння сигарет серед підлітків значно знизилася за останні 20 років. Однак, залишається стабільною на рівні 12% останні 7 років. Натомість – кожен п'ятий підліток (19,6%) вживає е-сигарети (за останні 30 днів) і ця тенденція не змінилася з 2017 року.

Ця тенденція викликає занепокоєння, оскільки вживання тютюнових виробів у всьому світі знижувалося протягом понад 50 років, і тепер завдяки цим новим

вейп-пристроєм, що використовують привабливі смаки та упаковку, формується нове покоління нікотинових залежних. Ще більше занепокоєння викликає те, що діти та підлітки, які використовують електронні сигарети, частіше курять звичайний тютюн [7].

Також варто зазначити, що з моменту появи спостерігається постійне збільшення кількості користувачів електронних сигарет та вейпінгу ненікотинових рідин, таких як тетрагідроканібідіол (ТГК), каннабідіол (КБД) та інших невідоміх речовин [8].

Мета: на основі аналізу наукової літератури висвітлити особливості епідеміології, патогенезу, діагностики та інтенсивної терапії EVALI.

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей в базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовими словами «ураження легень, пов'язане з вейпінгом», «гостра дихальна недостатність», «респіраторна підтримка», «системна кортикостероїдна терапія», включав рандомізовані контрольовані дослідження та метааналізи і охопив англомовні публікації за останні 7 років (з 2019 по 2025 роки).

Результати. Хоча раніше е-сигарети рекламувалися як безпечніша альтернатива традиційним сигаретам, з'являється все більше доказів того, що ці пристрої не позбавлені ризику [1, 3, 6]. Використання цих пристроїв імовірно пов'язане зі значними, навіть небезпечними для життя, ускладненнями; наприклад, ураженням легень [2, 9, 10].

Значний вплив на молодь продовжує залишатися серйозною проблемою, про що свідчать такі дослідження, як Tirmizi та ін. (2024), характеризуючи EVALI як кризу громадського здоров'я, що розвивається, та висвітлюючи поточні проблеми спостереження та профілактики у вразливих групах населення [11].

Принцип роботи електронних сигарет. Електронні сигарети працюють за простим принципом перетворення рідини на аерозоль шляхом нагрівання. Тому їх використання називається «вейпінгом».

Пристрій для вейпінгу складається з мундштука, батареї, резервуара, який містить «рідину для електронних сигарет» та нагрівального компонента для пристрою [12, 13, 14].

Нагрівальний елемент є металевою спіраллю, обгорнутою матеріалом, що втягує рідку основу. Металева спіраль нагрівається електричним струмом від батареї, яка, у свою чергу, здатна випаровувати рідку основу.

Рідка основа зазвичай складається з розчинника пропіленгліколю та рослинного гліцерину з додаванням ароматизатора, нікотину та іноді таких речовин, як ТГК. При нагріванні як пропіленгліколь, так і рослинний гліцерин утворюють густу, схожу на дим пару [1, 3, 13].

Один з найпопулярніших методів вейпінгу передбачає використання пристрою на основі картриджа, зазвичай заповненого солями нікотину, для доставки аерозолю користувачеві. Хоча системи на основі картриджів зазвичай є закритою немодифікованою системою, користувачі можуть змінювати склад рідини в картриджах. У системах на основі резервуарів третього та четвертого покоління, що перезаряджаються, користувачі можуть збільшити потужність батареї та додати будь-яку рідину на свій вибір. Будь-яка модифікація рідини для електронних си-

гарет або самого пристрою може суттєво змінити хімічний профіль створеного аерозолі [8].

Компоненти електронних цигарок та їх вплив на організм. Термін «вей-пінг» стосується сприйняття того, що видихуваний дим є водяною парою. Насправді він складається з дрібних частинок хімічних речовин, змішаних з рослинним гліцерином та/або пропіленгліколем [12]. Аерозолі, що утворюються цими продуктами, зазвичай містять нікотин, ароматизатори та добавки і можуть доставляти інші речовини, такі як ТГК, основний психоактивний компонент канабісу, та каннабідіол. Оскільки розчинники та інші компоненти продуктів, що містять нікотин та ТГК, зазвичай відрізняються, користувачі, які одночасно вживають нікотин та ТГК, потенційно піддаються впливу більшої різноманітності компонентів. Існує мало правил для контролю якості та складу інгредієнтів, що використовуються в електронних сигаретах та рідинах для електронних сигарет, включаючи розчинники [15]. Найбільш поширеними компонентами є:

Нікотин, потужний стимулятор із сильним потенціалом залежності, може впливати на серцево-судинну систему та призвести до ніотинової залежності. Окрім своїх властивостей, що викликають звикання, нікотин має значний вплив на серцево-судинну систему. Він може збільшувати частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск та спричиняти вазоконстрикцію, що може сприяти розвитку та прогресуванню серцево-судинних захворювань. Вживання електронних сигарет також пов'язане зі збільшенням оксидативного стресу та запалення, які відіграють вирішальну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань [1, 16].

Пропіленгліколь та рослинний гліцерин – розчинники рідкої основи. Хоча електронні сигарети обходять шкідливий принцип горіння, на якому працюють традиційні сигарети, «вейпінг» призводить до термічного розкладу рідкої основи, і все одно утворюються небезпечні дочірні сполуки, включаючи низькомолекулярні карбонільні сполуки (наприклад, формальдегід, ацетальдегід та ацетон) та специфічні для тютюну нітрозаміни [3]. Формальдегід викликає подразнення слизової оболонки, бронхіт, пневмонію та набряк легень. Вміст ліпідів у рослинному гліцерині також може відігравати певну роль у розвитку екзогенної ліпоїдної пневмонії. Хоча рослинний гліцерин є цукровим спиртом, його виготовляють шляхом нагрівання багатих на тригліцериди рослинних жирів, таких як пальмова, соєва та кокосова олія, і тому може містити слідові кількості залишкових тригліцеридів. Додавання олій, отриманих з канабісу, до рідкої основи зазвичай є ймовірним джерелом ліпідів, яке призводить до розвитку ліпоїдної пневмонії; однак іноді сам розчинник є єдиним очевидним джерелом ліпідів [3].

Ароматизатори додають до рідкої основи для покращення вражень від використання. Ці ароматизатори можуть імітувати традиційні речовини, такі як фрукти, шоколад та м'ята, і зараз на комерційному ринку доступно понад 8000 смаків. Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) класифікувало багато ароматизаторів як «загальноновизнані безпечними» (GRAS) [1]. Однак це позначення застосовується лише до продуктів, які вживаються в їжу, а не до продуктів, які вдихаються. Було виявлено, що дихальні шляхи забруднені щонайменше 65 окремими ароматичними інгредієнтами в ароматизованих рідинах для електронних сигарет, що спричиняло токсичність, викликаючи цитотоксичність, генеруючи активні форми кисню та порушуючи

механізми кліренсу [17]. На сьогоднішній день профіль інгаляційної токсичності ароматизаторів погано вивчений.

Результати досліджень свідчать, що пара електронних сигарет зі смаком вишні містить **бензальдегід**, який також міститься в сигаретному димі. Бензальдегід є відомим подразником дихальних шляхів і може викликати запалення та набряк дихальних шляхів.

Приблизно на рубежі тисячоліть виникли занепокоєння щодо безпеки **діацетилу**, ароматизатора, який використовується в рідинах для електронних сигарет для надання маслянистого смаку [1, 18]. Діацетил, хімічний компонент ароматизатора вершкового масла, який використовується в попкорні для мікрохвильової печі та пов'язаний з важким облітеруючим бронхіолітом, відомим як «попкорно-ва легеня» (цей стан включає запалення та рубцювання в легенях, що призводить до обструкції дихальних шляхів), також часто зустрічається в ароматизаторах електронних сигарет. Відомо, що діацетил знижує експресію генів, пов'язаних з війками, і зменшує загальну кількість війчастих клітин. Нещодавне дослідження виявило діацетил у 39 з 51 протестованих брендів електронних сигарет, включаючи такі смаки, як кавун, персик і гранат. Хоча випадків облітеруючого бронхіоліту внаслідок вживання електронних сигарет не було зареєстровано, враховуючи відому токсичність вдихання діацетилу, ризик, ймовірно, існує [8].

Було також виявлено, що **циннамальдегід, ванілін, ментол** та інші ароматичні хімічні речовини спричиняють найбільшу токсичність у дослідженнях *in vitro* [14, 19].

Нагрівальна спіраль електронних сигарет також є ймовірним джерелом легеневої токсичності. Оскільки спіраль зазнає багаторазового нагрівання та охолодження, слідові молекули металу можуть досягати рідкої основи, а згодом і легеневого епітелію. Вплив парів, що містять метал, має добре встановлену токсичність, включаючи зв'язок з інфекціями дихальних шляхів та раком легенів. Попередні дослідження відзначили рівні свинцю, ртуті та міді в крові, які є порівнянними серед користувачів, які курять лише сигарети, та тих, хто курить лише електронні сигарети. В одному додатковому дослідженні було виявлено наявність молекул алюмінію, кальцію, хрому, міді, заліза, свинцю, магнію, олова та цинку в аерозолях електронних сигарет. Крім того, гноти електронних сигарет зазвичай виготовляються з кремнезему, наночастинки якого були виділені з парових шлейфів. Кремнезем відіграє добре встановлену роль у дихальній дисфункції [3].

Тетрагідроканабінол (ТГК) та ацетат вітаміну Е. Фальсифіковані рідини для електронних сигарет з немаркованим вмістом з'явилися на ринку вейпінгу кілька років тому. Одна з гіпотез полягає в тому, що підроблені, недорогі картриджі, що містять ТГК, з погано перевіреними розріджувачами можуть сприяти епідемії EVALI. Наприклад, було висловлено припущення, що нерегульовані виробники картриджів з ТГК впроваджують нові сполуки, такі як ацетат вітаміну Е, як розріджувачі [8]. Ацетат вітаміну Е, який часто використовується як загусник у рідинах для електронних сигарет, що містять канабіс, став ключовим фактором спалаху захворювання на EVALI. Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) виявили ацетат вітаміну Е в бронхоальвеолярному лаважі більшості пацієнтів з EVALI, що переконливо свідчить про зв'язок між цією речовиною та початком захворювання [3, 20]. Дослідження показують, що ацетат вітаміну

Е хоча і безпечний при проковтуванні та місцевому застосуванні, при вдиханні може погіршити дихання, а при нагріванні розкладається на шкідливі сполуки, такі як кетен, алкен та бензол, які можуть пошкодити тканину легень [21, 22]. Крім того, дослідження показують, що ацетат вітаміну Е перешкоджає нормальній функції легеневого сурфактанту, речовини, яка має вирішальне значення для підтримки належної функції легень [23]. Це порушення може збільшити поверхневий натяг у легенях, потенційно викликаючи запалення та сприяючи розвитку EVALI [1]. Під час тестування на тваринах ацетат вітаміну Е спричиняв гостре ураження легень при вдиханні через аерозолі електронних сигарет, що підтверджує його як ймовірну хімічну речовину, відповідальну за EVALI [24, 25].

Хоча існують вагомі докази, що пов'язують ацетат вітаміну Е з багатьма випадками EVALI, є й інші домішки, які, ймовірно, є відповідальними у підгрупі випадків [7].

Крім того, ТГК, психоактивний компонент канабісу, при нагріванні може розкладатися на токсичні речовини, такі як метакролеїн та бензол [22].

Нові методи інгаляції, такі як дабінг, змінили вміст та властивості сполук, що потрапляють у легеневу систему. Дабінг визначається як «споживання канабісу, при якому концентрат канабісу випаровується шляхом нанесення на гарячу платформу (тримач), а потім пара пропускається через водопровідну трубу та вдихається кінцевим користувачем». Використання металевої платформи під час дабінгу створює ризик вдихання припою, іржі та бензолу, які вивільнюються за вищих температур [8].

Широкий асортимент товарів на ринку та постійні зміни в електронних сигаретах та вейпінг-пристроях ускладнюють повну оцінку біологічного ризику вейпінгу та конкретних рідин для електронних сигарет [1]. Крім того, процес нагрівання може призводити до утворення нових хімічних сполук, що ускладнює оцінку потенційних ризиків для здоров'я [1, 17].

Епідеміологія EVALI. Влітку 2019 року в США виникло гостре, загадкове та смертельне респіраторне захворювання, пов'язане з вейпінгом, переважно у молодих пацієнтів. Кількість випадків різко зросла та досягла піку наприкінці вересня 2019 року. Центр контролю та профілактики захворювань (CDC) назвав захворювання, що спричиняє цю епідемію, ураженням легень, пов'язаним з вживанням електронних сигарет або вейп-продуктів (EVALI) [1, 7]. Опубліковані до 2019 року звіти про випадки пов'язували використання електронних сигарет із широким спектром легневих захворювань, включаючи безсимптомні та випадкові рентгенологічні знахідки, ліпоїдну пневмонію, гостру еозинофільну пневмонію, гіперчутливий пневмоніт та дифузну альвеолярну кровотечу. Ці ранні звіти про випадки, ймовірно, були першим доказом того, що електронні сигарети дійсно несуть легеневу токсичність [3, 5, 7].

Станом на 7 січня 2020 року до CDC надійшло повідомлення про 2807 госпіталізованих пацієнтів без летального наслідку та 60 пацієнтів з летальними випадками ураження легень, пов'язаного з EVALI [1, 15].

CDC відіграв вирішальну роль у виявленні та моніторингу випадків EVALI, створивши системи спостереження для відстеження тенденцій та своєчасного поширення інформації серед медичних працівників та громадськості. Ці зусилля, у поєднанні з втручаннями у сфері охорони здоров'я, сприяли зниженню захворюваності на EVALI [1]. Незважаючи на це значне зниження, продовжують

з'являтися спорадичні випадки, хоча й зі значно меншою частотою. Нещодавні огляди, такі як огляд Alqahtani та ін. (2025), повторюють, що, незважаючи на загальне зниження після спалаху 2019–2020 років та вилучення ацетату вітаміну E з багатьох продуктів, випадки EVALI все ще виявляються, що підкреслює необхідність постійної пильності [1, 26].

Симптоми. Початок симптомів EVALI може бути різноманітним, від кількох днів до кількох тижнів після вейпінгу. EVALI зазвичай проявляється низкою респіраторних симптомів, що включають порушення дихання (від легкої задишки до гострої гіпоксемічної дихальної недостатності), біль у грудях, кашель та кровохаркання. Шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання та біль у животі, а також конституційні симптоми, такі як лихоманка та нездужання, також є поширеними. У пацієнтів часто спостерігається тахікардія, тахіпное, лихоманка та гіпоксемія під час звернення [1, 3, 27, 28, 29]. Тяжкість EVALI може варіюватися від легкого до небезпечного для життя. Деяким пацієнтам може знадобитися госпіталізація та інтенсивна терапія, включаючи інтубацію та штучну вентиляцію легень, якої потребують до третини пацієнтів [28, 30].

Діагностика. Діагностика EVALI передбачає комплексну медичну оцінку, щоб виключити інші потенційні причини респіраторних симптомів пацієнта [1, 2]. Як правило, вона включає детальний анамнез пацієнта, зосереджуючись на звичках вейпінгу, появи симптомів та будь-яких інших захворюваннях. Ретельний фізичний огляд допомагає оцінити загальний стан здоров'я та виявити специфічні ознаки респіраторного дистресу. Візуалізаційні дослідження, такі як рентген грудної клітки або КТ, є важливими для візуалізації аномалій легень, включаючи помутніння типу «матового скла», яке часто спостерігається при EVALI. Хоча лабораторні тести не є специфічними для EVALI, вони можуть виявити такі ознаки, як лейкоцитоз з переважанням нейтрофілів та підвищені маркери запалення, включаючи ШОЕ, С-реактивний білок та прокальцитонін, підвищення трансаміназ. Кількість периферичних еозинофілів зазвичай нормальна [1, 3, 8].

Ці дані слід інтерпретувати обережно, оскільки вони можуть виникати і при інших станах [2].

Прояв респіраторного захворювання без будь-яких інших відомих факторів, окрім історії вживання вейпів, залишає широке питання диференціальної діагностики для розгляду [8].

Рентгенологічна картина. Радіологічна візуалізація, зокрема комп'ютерна томографія (КТ), виявилася важливою для характеристики легневих проявів EVALI [31]. Двосторонні дифузні помутніння типу «матового скла» є найчастіше зареєстрованою знахідкою на КТ, часто супроводжуючись консолидаціями, субплевральними спайками та септальним потовщенням [1]. Також були описані дифузні інфільтрати типу «дерево в бруньках» та двосторонні вузлові інфільтрати, що імітують метастатичне злоякісне новоутворення. Новіші огляди картин візуалізації показують, що насправді існує 4 окремі рентгенологічні картини EVALI, включаючи гостру еозинофільну пневмонію, дифузне альвеолярне ураження, організуючу пневмонію та ліпоїдну пневмонію. Інші рентгенологічні прояви EVALI в літературі включають плевральні випоти, пневмомедіастинум та пневмоторакс [3, 7].

Хоча КТ є основним методом візуалізації для оцінки EVALI, інші методи, такі як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) та функціональна МРТ легень, можуть

надати додаткову інформацію про функцію легень та метаболічну активність [31, 32].

Гістологія. Гістопатологія EVALI є неспецифічною та часто створює труднощі в діагностиці. Біопсії легень зазвичай демонструють характер організуючої пневмонії (ОП), переважно при отриманні під час підгострої фази захворювання. Рідше спостерігаються характерні риси гострого фібринозного пневмоніту або дифузного альвеолярного пошкодження, зазвичай у пацієнтів з більш гострими або тяжкими проявами. Хоча специфічні гістопатологічні ознаки не дозволяють остаточно діагностувати EVALI, кілька ознак можуть вказати на потенційні причини [1]. У пацієнтів, яким було проведено трансbronхіальну або відкриту біопсію легень у серії випадків Лейдена та ін., виявлені неспецифічне запалення, дифузне альвеолярне пошкодження, інфільтрацію пінистих макрофагів (що вказує на токсичне пошкодження), а також інтерстиціальний та перибронхіальний гранулематозний пневмоніт [1, 3].

У рідині, отриманій шляхом бронхоальвеолярного лаважу пацієнтів з EVALI, відзначалася наявність ліпідно-навантажених макрофагів, ідентифікованих за допомогою фарбування олійним червоним O. Хоча спочатку цей аналіз був перспективним як потенційний діагностичний маркер, йому бракує специфічності. Олійно-червоні O-позитивні макрофаги можна знайти при різних станах, включаючи COVID-19, інші інфекції, реакції на ліки та аутоімунні захворювання, всі з яких пов'язані з накопиченням ліпід-вмісних макрофагів внаслідок руйнування клітинної мембрани [33]. Через відсутність специфічності, технічні труднощі та обмежені дані про чутливість для EVALI, забарвлення олійним червоним O не слід використовувати як єдиний діагностичний інструмент [1, 33]. Нещодавно CDC також визнав ацетат вітаміну E хімічною речовиною, виявленою у зразках рідини бронхоальвеолярного лаважу пацієнтів з EVALI [34].

Критерії діагнозу. Через різноманітність проявів EVALI немає єдиної думки щодо його діагностичних критеріїв. У 2019 році CDC встановили критерії, що допомагають стандартизувати звітність під час спалаху, останні включають:

- анамнез використання електронної сигарети протягом попередніх 90 днів;
- у поєднанні з легеневиими інфільтратами або помутніннями, видимими на рентгенографії грудної клітки або КТ;
- виключення легеневої інфекції на основі негативної ПЛР на грип, вірусної респіраторної панелі та тестів сечі на антиген Legionella та Streptococcus pneumoniae, посівів крові, посіву мокротиння, бронхоальвеолярного лаважу та тестування на опортуністичні інфекції, пов'язані з ВІЛ;
- а також відсутність ймовірного альтернативного діагнозу (наприклад, серцевого, неопластичного або ревматологічного) [1, 2, 7, 26].

Фактори ризику для більш тяжкого перебігу захворювання включають ожиріння, похилий вік, астму та серцеві захворювання в анамнезі [9, 27].

Таким чином, у пацієнта з відомим вживанням вейпінгу протягом останніх 90 днів, з натякаючим анамнезом та результатами фізикального обстеження, класичними рентгенологічними знахідками та відсутністю супутнього діагнозу (а саме інфекції), діагноз EVALI є дуже ймовірним [1, 11].

Після встановлення діагнозу рекомендується консультація з пульмонологом та/або лікарем інтенсивної терапії, інфекційним лікарем та токсикологом, щоб визначити, чи слід вжити додаткових діагностичних заходів. Використання брон-

хоскопії з бронхоальвеолярним лаважем та біопсією легень не має чітко встановленої ролі, але може бути виправданим в кожному окремому випадку [3].

Лікування. EVALI вимагає негайного розпізнавання та відповідного медичного втручання для зменшення потенційних довгострокових легеневих ускладнень та смертності [1].

Клінічне лікування EVALI в першу чергу зосереджене на підтримуючій терапії та полегшенні симптомів, оскільки рандомізовані клінічні випробування ще не оцінювали специфічні методи лікування [10]. Більшість пацієнтів, госпіталізованих з EVALI, виживають, а зареєстрований рівень смертності становить 2,4% на основі даних CDC [1].

Респіраторна підтримка складає основу лікування EVALI. Вона може варіюватися від додаткового кисню, титрованого для підтримки $SpO_2 \geq 90\%$, до неінвазивної вентиляції (NIV) для пацієнтів з помірним респіраторним дистресом, які не реагують адекватно лише на кисень, з ретельним моніторингом погіршення респіраторного статусу. Інвазивна штучна вентиляція легень показана пацієнтам з тяжкою дихальною недостатністю, включаючи тих, хто має рефрактерну гіпоксемію або гіперкапнію, з використанням протективної стратегії вентиляції легень для мінімізації баротравми. Екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО) призначена для окремих випадків тяжкої, рефрактерної дихальної недостатності, як правило, у спеціалізованих центрах з досвідом лікування ЕКМО [1].

Антибіотикотерапію часто розпочинають, особливо на ранніх стадіях госпіталізації, оскільки EVALI може імітувати бактеріальну або вірусну пневмонію. Антибіотики широкого спектру дії зазвичай використовуються до виключення інфекційної етіології.

Часто використовуються **кортикостероїди**, причому деякі серії випадків повідомляють про їх використання у 67–90% пацієнтів [1, 3, 15]. Однак дозування та тривалість кортикостероїдної терапії значно варіюються, і багато пацієнтів одужують лише за допомогою підтримуючої терапії [35]. При використанні кортикостероїдів клініцисти повинні враховувати потенціал імуносупресії та підвищений ризик вторинних інфекцій; необхідність ретельного моніторингу гіперглікемії, особливо у пацієнтів з діабетом; потенціал психіатричних побічних ефектів, особливо при високих дозах; а також рекомендується повільне зниження дози кортикостероїдів для запобігання появі рецидивних симптомів [11].

Важливим аспектом лікування EVALI є **повне припинення вживання електронних сигарет**. Продовження вейпінгу пов'язане з рецидивуючими EVALI та дихальною недостатністю [1]. Однак, досягнення відмови від вживання може бути складним завданням через залежність від нікотину та ТГК, особливо у підлітків та молодих людей, де дані про ефективні стратегії відмови обмежені [36]. CDC рекомендує пропонувати або направляти пацієнтів до послуг з припинення вживання як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах [1].

З огляду на складність лікування EVALI, медичні працівники повинні дотримуватися наступних рекомендацій. Негайно оцінювати стан пацієнтів з респіраторними симптомами, які повідомляють про вживання електронних сигарет, включаючи детальний анамнез, фізикальне обстеження та відповідні лабораторні та радіологічні дослідження. Це включає отримання ретельного анамнезу використання електронних сигарет, включаючи тип пристрою, компоненти рідини для електронних сигарет та тривалість використання. Забезпечувати

підтримуючу терапію, включаючи респіраторну підтримку за потреби, та розглянути можливість призначення кортикостероїдів на основі клінічного судження, зважуючи ризики та переваги. Ретельно спостерігати за пацієнтами на наявність респіраторного дистресу, вторинних інфекцій, пневмотораксу та інших потенційних ускладнень. Необхідно послідовно контролювати насичення киснем, частоту дихання та рентгенографію грудної клітки. Надавати або направляти пацієнтів до служб допомоги з припинення вживання куріння, підкреслюючи важливість повного припинення вживання електронних сигарет. Використовувати стратегії припинення вживання, засновані на доказах, включаючи нікотинозамісну терапію та поведінкове консультування. Повідомляти про випадки EVALI відповідним органам охорони здоров'я для сприяння постійному спостереженню та дослідженням [1, 37, 38].

Висновки:

1. EVALI продовжує залишатись актуальною проблемою, враховуючи зростаючу розповсюдженість вейпінгу та вживання електронних сигарет, особливо серед підлітків та молодих людей.
2. Діагностика EVALI є складною через різноманітність клінічних проявів та відсутність специфічних тестів і полягає у виключенні інших причин гострого ураження легень. Медичні працівники повинні підтримувати високий індекс підозри щодо EVALI у пацієнтів з респіраторними симптомами та історією вживання електронних сигарет. Вони повинні консультувати пацієнтів щодо ризиків, пов'язаних з вейпінгом, та надавати підтримку у припиненні куріння.
3. Клінічне лікування EVALI в першу чергу зосереджене на підтримуючій терапії та полегшенні симптомів, оскільки рандомізовані клінічні випробування ще не оцінювали специфічні методи лікування. Продовжуються дослідження, спрямовані на пошук специфічного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alexander, L. E. C., Bellinghausen, A. L., & Eakin, M. N. (2020). What are the mechanisms underlying vaping-induced lung injury? *Journal of Clinical Investigation*, 130(6), 2754–2756. <https://doi.org/10.1172/JCI1138644>
2. Amjad, M. A., Ocazionez Trujillo, D., Estrada-Y-Martin, R. M., & Cherian, S. V. (2025). E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: A comprehensive review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 22(5), 792. <https://doi.org/10.3390/ijerph22050792>
3. Barker, C. K., Ghera, P., & Hsu, B. (2024). The evolution of a pediatric public health crisis: E-cigarette or vaping-associated lung injury. *Pediatrics*, 153(5), e2023063484. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-063484>
4. Bhat, T. A., Kalathil, S. G., Bogner, P. N., Blount, B. C., Goniewicz, M. L., & Thanavala, Y. M. (2020). An animal model of inhaled vitamin E acetate and EVALI-like lung injury. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1175–1177. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2000231>
5. Blount, B. C., Karwowski, M. P., Shields, P. G., et al. (2020). Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 697–705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916433>
6. Callahan, S. J., Lanspa, M. J., & Blagev, D. P. (2021). Is COVID-19 masking the ongoing youth vaping crisis? *Expert Review of Respiratory Medicine*, 15(9), 1089–1091. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1929927>

7. Cherian, S. V., Kumar, A., & Estrada-Y-Martin, R. M. (2020). E-cigarette or vaping product-associated lung injury: A review. *American Journal of Medicine*, 133(6), 657–663. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.02.004>
8. Hofmann, J. J., Poulos, V. C., Zhou, J., Sharma, M., Parraga, G., & McIntosh, M. J. (2024). Review of quantitative and functional lung imaging evidence of vaping-related lung injury. *Frontiers in Medicine*, 11, 1285361. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1285361>
9. Jonas, A. (2022). Impact of vaping on respiratory health. *BMJ*, 378, e065997. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065997>
10. Kalininskiy, A., Bach, C. T., Nacca, N. E., et al. (2019). E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI): Case series and diagnostic approach. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(12), 1017–1026. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30415-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30415-1)
11. Khan, T., Huda, A. B., Al-Jibury, M., & Tin, Z. (2022). A case of acute lung injury due to an e-cigarette. *Clinical Medicine*, 22(Suppl 4), 16–17. <https://doi.org/10.7861/clinmed.22-4-s16>
12. Kim, M. D., Chung, S., Dennis, J. S., et al. (2022). Vegetable glycerin e-cigarette aerosols cause airway inflammation and ion channel dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1012723. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1012723>
13. Kligerman, S., Raptis, C., Larsen, B., et al. (2020). Radiologic, pathologic, clinical, and physiologic findings of electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI). *Radiology*, 294(3), 491–505. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192585>
14. Ko, T. J., & Kim, S. A. (2022). Effect of heating on physicochemical property of aerosols during vaping. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1892. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031892>
15. Layden, J. E., Ghinai, I., Pray, I., et al. (2020). Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin—Final report. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 903–916. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911614>
16. Margham, J., McAdam, K., Cunningham, A., et al. (2021). The chemical complexity of e-cigarette aerosols compared with the smoke from a tobacco burning cigarette. *Frontiers in Chemistry*, 9, 743060. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.743060>
17. Nanninga, E. K., Weiland, S., Berger, M. Y., Feijen-de Jong, E. I., Erwich, J. J. H. M., & Peters, L. L. (2023). Adverse maternal and infant outcomes of women who differ in smoking status. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3), 2632. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032632>
18. Nyilas, S., Bauman, G., Korten, I., et al. (2022). MRI shows lung perfusion changes after vaping and smoking. *Radiology*, 304(1), 195–204. <https://doi.org/10.1148/radiol.211327>
19. O'Callaghan, M., Boyle, N., Fabre, A., Keane, M. P., & McCarthy, C. (2022). Vaping-associated lung injury: A review. *Medicina*, 58(3), 412. <https://doi.org/10.3390/medicina58030412>
20. Rao, D. R., Maple, K. L., Dettori, A., et al. (2020). Clinical features of E-cigarette or vaping product use-associated lung injury in teenagers. *Pediatrics*, 146(1), e20194104. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-4104>
21. Reagan-Steiner, S., Gary, J., Matkovic, E., et al. (2020). Pathological findings in suspected cases of EVALI. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(12), 1219–1232. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30321-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30321-0)
22. Rebuli, M. E., Rose, J. J., Noël, A., et al. (2023). The EVALI epidemic: Pathogenesis, management, and future directions. *Annals of the American Thoracic Society*, 20(1), 1–17. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202209-796ST>
23. Reddy, A., Jenssen, B. P., Chidambaram, A., Yehya, N., & Lindell, R. B. (2021). Characterizing EVALI in the pediatric intensive care unit. *Pediatric Pulmonology*, 56(1), 162–170. <https://doi.org/10.1002/ppul.25086>
24. Ritchie, A. I., Baker, J. R., Parekh, T. M., et al. (2021). Update in chronic obstructive pulmonary disease 2020. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(1), 14–22. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0253UP>

25. Saqi, A., Mukhopadhyay, S., Butt, Y., et al. (2020). Role of cytologic assessment in EVALI. *Cancer Cytopathology*, 128(6), 371–380. <https://doi.org/10.1002/cncy.22237>
26. Schaffer, S., Strang, A., Saul, D., Krishnan, V., & Chidekel, A. (2022). Adolescent EVALI in the Delaware Valley. *Cureus*, 14(2), e21988. <https://doi.org/10.7759/cureus.21988>
27. Smith, M. L., Gotway, M. B., Crotty Alexander, L. E., & Hariri, L. P. (2021). Vaping-related lung injury. *Virchows Archiv*, 478(1), 81–88. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02943-0>
28. Soerianto, W., & Jaspers, I. (2025). EVALI: Epidemiology, challenges, and implications with COVID-19. *Pediatric Pulmonology*, 60(1), e27448. <https://doi.org/10.1002/ppul.27448>
29. Stefaniak, A. B., LeBouf, R. F., Ranpara, A. C., & Leonard, S. S. (2021). Toxicology of flavoring- and cannabis-containing e-liquids. *Pharmacology & Therapeutics*, 224, 107838. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107838>
30. Triantafyllou, G. A., Tiberio, P. J., Zou, R. H., et al. (2021). Long-term outcomes of EVALI. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(12), e112–e113. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00415-X)
31. Tsai, M., Byun, M. K., Shin, J., & Crotty Alexander, L. E. (2020). Effects of e-cigarettes on cardiac and pulmonary physiology. *Journal of Physiology*, 598(22), 5039–5062. <https://doi.org/10.1113/jp279754>
32. Tsai, M., & Mallampalli, R. K. (2020). Opportunities and challenges in EVALI. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 62(3), 397–398. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0422LE>
33. Van Bavel, N., Lai, P., Amrein, M., & Prenner, E. J. (2023). Pulmonary surfactant disruption by vaping additives. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 222, 113132. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113132>
34. Ward, A. M., Yaman, R., & Ebbert, J. O. (2020). Electronic nicotine delivery system design and aerosol toxicants. *PLOS ONE*, 15(6), e0234189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234189>
35. Werner, A. K., Koumans, E. H., Chatham-Stephens, K., et al. (2020). Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1589–1598. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915314>
36. White, A. V., Wambui, D. W., & Pokhrel, L. R. (2021). Risk assessment of inhaled diacetyl from electronic cigarette use. *Science of the Total Environment*, 772, 145486. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145486>
37. Wu, D., & O'Shea, D. F. (2020). Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(12), 6349–6355. <https://doi.org/10.1073/pnas.1920925117>
38. Winnicka, L., & Shenoy, M. A. (2020). EVALI and pulmonary toxicity of electronic cigarettes. *Journal of General Internal Medicine*, 35(7), 2130–2135. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05813-2>

Дата першого надходження статті до видання: 05.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

МІСЦЕ РИВАРОКСАБАНУ В ТЕРАПІЇ УСКЛАДНЕНЬ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Рудько І. А.¹, <https://orcid.org/0009-0006-3875-0183>
Чорномидз А. В.², <https://orcid.org/0000-0001-5479-8298>

¹КНП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» Тернопіль, Україна

²Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

УДК [616.831-005.1-06]-085:615.273.5
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-4>

МІСЦЕ РИВАРОКСАБАНУ В ТЕРАПІЇ УСКЛАДНЕНЬ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Рудько І. А., Чорномидз А. В.

Терапія пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту (ІІ) нагадує складне балансування між двома критичними загрозами: раннім тромбоемболічним рецидивом та геморагічною трансформацією ішемічного вогнища. У центрі цієї клінічної дилеми знаходиться ривароксабан – прямий інгібітор Фактора Ха. Попри його статус ключового інструменту профілактики, застосування препарату в умовах пошкодженого гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) створює фундаментальний парадокс, який і став предметом нашого дослідження.

Метою роботи було проведення глибокого синтезу даних, що поєднує аналіз коагуляційних та плейотропних механізмів препарату з результатами масштабних рандомізованих клінічних досліджень (ROCKET AF, NAVIGATE ESUS, COMPASS). На основі критичного огляду баз даних PubMed, Scopus та Cochrane Library ми виявили дуалістичну природу дії ривароксабану.

З одного боку, як антикоагулянт, він підтвердив високу ефективність у пацієнтів з фібриляцією передсердь, значно знижуючи ризик фатальних внутрішньочерепних крововиливів порівняно з варфарином. Однак у гетерогенній групі інсультів невизначеної етіології (ESUS) препарат не лише не перевершив аспірин, але й підвищив ризик кровотеч, що окреслює межі його застосування. З іншого боку, доклінічний аналіз розкрив розумно неочевидний потенціал молекули: через блокування сигнального шляху FXa/PAR-2 ривароксабан здатен чинити нейропротекторну дію, зменшуючи нейрозапалення та стабілізуючи ГЕБ.

У висновках підкреслено, що в реальній клінічній практиці («in vivo») ці плейотропні ефекти часто нівелюються системною антикоагуляцією, особливо при тяжких інсультах. Відтак, сучасна неврологія має відходити від жорстких консенсусних схем початку терапії (правило «1-3-6-12 днів») на користь гнучкої, біомаркер-керованої стратегії, що враховує індивідуальний патогенез пацієнта.

Ключові слова: ішемічний інсульт, ривароксабан, ускладнення, вторинна профілактика, геморагічна трансформація, фібриляція передсердь, Фактор Ха, PAR-2, нейрозапалення.

THE ROLE OF RIVAROXABAN IN THE THERAPY OF ISCHEMIC STROKE COMPLICATIONS: FROM MOLECULAR MECHANISMS TO CLINICAL PRACTICE

Rudko I. A., Chornomydz A. V.

Therapy for patients after ischemic stroke (IS) resembles a complex balancing act between two critical threats: early thromboembolic recurrence and hemorrhagic transformation of the ischemic focus. At the center of this clinical dilemma lies rivaroxaban, a direct Factor Xa inhibitor. Despite its status as a key prophylactic tool, the use of this drug in the context of a disrupted blood–brain barrier (BBB) creates a fundamental paradox, which became the focus of our study.

The aim of this work was to conduct a comprehensive synthesis of data combining an analysis of the drug’s coagulation-related and pleiotropic mechanisms with the results of large-scale randomized clinical trials (ROCKET AF, NAVIGATE ESUS, COMPASS). Based on a critical review of PubMed, Scopus, and Cochrane Library databases, we identified the dual nature of rivaroxaban’s effects.

On one hand, as an anticoagulant, it demonstrated high efficacy in patients with atrial fibrillation, significantly reducing the risk of fatal intracranial hemorrhages compared to warfarin. However, in the heterogeneous group of strokes of undetermined etiology (ESUS), the drug not only failed to outperform aspirin but also increased the risk of bleeding, delineating the boundaries of its use. On the other hand, preclinical analyses revealed a less obvious potential of the molecule: by blocking the FXa/PAR-2 signaling pathway, rivaroxaban is capable of exerting neuroprotective effects, reducing neuroinflammation, and stabilizing the BBB.

In conclusion, in real-world clinical practice (“in vivo”), these pleiotropic effects are often offset by systemic anticoagulation, particularly in severe strokes. Therefore, modern neurology should move away from rigid consensus-based therapy initiation schemes (the “1-3-6-12 days” rule) in favor of a flexible, biomarker-guided strategy that considers the individual pathogenesis of each patient.

Key words: ischemic stroke, rivaroxaban, complications, secondary prevention, hemorrhagic transformation, atrial fibrillation, Factor Xa, PAR-2, neuroinflammation.

Актуальність та постановка проблеми. Ішемічний інсульт залишається однією з домінуючих проблем сучасної медицини, посідаючи провідні місця у структурі смертності та довготривалої інвалідизації як у глобальному масштабі [1], так і в Україні [2]. Згідно з аналізом Global Burden of Disease, тягар інсульту невпинно зростає, особливо в країнах із низьким та середнім рівнем доходу, що робить пошук оптимальних стратегій вторинної профілактики питанням глобальної охорони здоров’я [1].

Клінічний менеджмент пацієнта не завершується в «терапевтичному вікні» тромболізісу чи тромбектомії. Навпаки, гострий та підгострий періоди ішемічний інсульт являють собою «поле бою» конкуруючих ризиків, де успіх початкової реперфузії може бути нівельований вторинними ускладненнями [3]. Ці ускладнення мають фундаментально протилежну, але патогенетично пов’язану природу.

З одного боку, мозок після ішемічного інсульту перебуває у стані протромботичної готовності. Ризик раннього повторного ішемічного інсульту, особливо у пацієнтів з кардіоемболічним джерелом (насамперед, неклапанною фібриляцією передсердь, ФП), є найвищим у перші 14 днів, сягаючи пікових значень у перші

48-72 години [4]. Одночасно, іммобілізація пацієнта внаслідок неврологічного дефіциту активує триаду Вірхова (стаз, пошкодження ендотелію, гіперкоагуляція), що призводить до катастрофічного зростання ризику венозних тромбоемболій (ВТЕ) – тромбозу глибоких вен (ТГВ) та потенційно фатальної тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) [5, 6]. Дослідження, як-от MAGELLAN, підкреслюють, що гостро іммобілізовані пацієнти (включно з пацієнтами після ішемічного інсульту) мають надзвичайно високий ризик ВТЕ, що вимагає ефективної тромбопрофілактики [7].

З іншого боку, саме ішемічне вогнище є зоною підвищеної геморагічної вразливості. Ішемія та реперфузійне пошкодження призводять до руйнації гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), активації матриксних металопротеїназ (ММР-9) та втрати цілісності судинної стінки. Це створює підґрунтя для найбільш загрозливого ускладнення – геморагічної трансформації (ГТ) інфарктного вогнища [8, 9].

Ця клінічна дихотомія (тромбоз проти кровотечі) вимагає агресивної, але виваженої антикоагулянтної стратегії. Десятиліттями терапевтичний ландшафт, відображений у тому числі у вітчизняних протоколах [10, 11], був обмежений антагоністами вітаміну К (АВК, варфарин) та парентеральними гепаринами. Їхні обмеження добре відомі: вузьке терапевтичне вікно варфарину, потреба у постійному моніторингу МНВ, повільний початок дії та численні лікарські і харчові взаємодії [12].

Тектонічний зсув у парадигмі вторинної профілактики спричинила поява прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК), або як їх ще називають, нових оральних антикоагулянтів (НОАК) [13, 14]. Серед них ривароксабан – прототипний, прямий, селективний та зворотний інгібітор Фактора Ха (FXa) – привернув найбільшу увагу. Його фармакологічний профіль (швидкий початок дії, передбачувана фармакокінетика, відсутність потреби в рутинному моніторингу) зробив його привабливою альтернативою [15].

Фундаментальне дослідження ROCKET AF продемонструвало щонайменше не гіршу ефективність ривароксабану порівняно з варфарином у профілактиці інсульту при ФП, і, що найважливіше, суттєве зниження ризику фатальних внутрішньочерепних кровотеч (ВЧК) [16, 17]. Це дало надію на те, що знайдено «ідеальний» антикоагулянт для цієї вразливої популяції.

Однак застосування ривароксабану в умовах гострого ішемічного інсульту виявило фундаментальний парадокс, що й досі є предметом дискусій. Балансування між запобіганням тромбозу та провокуванням ГТ виявилось значно складнішим, ніж очікувалося, і, як влучно зазначають експерти, перетворилося на «мистецтво» [18]. Подальші дослідження, такі як NAVIGATE ESUS [19], де ривароксабан несподівано зазнав невдачі у пацієнтів з емболічним інсультом з невизначеного джерела (ESUS), лише підкреслили гетерогенність патогенезу інсульту та складність вибору терапевтичної мішені. Більше того, наукові заяви, наприклад від Американської асоціації серця (АНА), підкреслюють унікальні фармакологічні властивості кожного ПОАК, вказуючи, що їх не можна вважати повністю взаємозамінними [20].

Одночасно почало накопичуватися все більше доклінічних даних про те, що ривароксабан – це не просто антикоагулянт, а й потужний плейотропний модулятор нейрозапалення та функції ГЕБ [21, 22].

Метою цієї роботи є проведення глибокого патогенетичного та клінічного аналізу впливу ривароксабану на весь спектр ускладнень після ішемічного інсульту. Ми ставимо за мету синтезувати дані про його фармакологічні механізми (як коагуляційні, так і плейотропні) з результатами ключових клінічних досліджень, щоб сформулювати цілісне, академічно обґрунтоване уявлення про його місце, час початку прийому та ризику в умовах гострого церебрального пошкодження.

Матеріали та методи дослідження. Дана стаття є критичним оглядом наукової літератури. Для досягнення поставленої мети було проведено систематизований інформаційний пошук у провідних наукометричних базах даних (PubMed (MEDLINE), Cochrane Library, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov) та аналіз чинних клінічних настанов (AHA/ASA, ESO, EHRA) і провідних вітчизняних фахових видань та протоколів.

Пошук охоплював публікації за останні 20 років (з 2005 по 2025 рр.), з включенням фундаментальних (landmark) досліджень, опублікованих раніше (напр., ROCKET AF, NAVIGATE ESUS, COMPASS, MAGELLAN), та найновіших мета-аналізів і оглядів.

До аналізу відбиралися повнотекстові статті, що включали рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), мета-аналізи, субаналізи РКД, великі проспективні та ретроспективні когортні дослідження, а також доклінічні (in vivo та in vitro) експериментальні роботи, що розкривали фармакологічні та патофізіологічні механізми. Метод дослідження полягав у критичному аналізі відібраних джерел, систематизації та наративному синтезі отриманих даних для створення цілісного погляду на проблему, що поєднує фармакологічні та неврологічні аспекти.

Результати дослідження. Для розуміння складної взаємодії ривароксабану з патофізіологією ішемічного інсульту недостатньо розглядати його лише як «антикоагулянт». Його розробка компанією Bayer у 1990-х роках була вершиною «раціонального дизайну ліків» [19]. Метою було створення перорального препарату, який би діяв на одну, чітко визначену мішень у коагуляційному каскаді, на відміну від «брудної» мультитаргетної дії варфарину [15].

Мішенню був обраний Фактор Ха (FXa). З фармакологічної точки зору, це ідеальна мішень: він знаходиться на стику внутрішнього та зовнішнього шляхів коагуляції, де одна молекула FXa каталізує утворення приблизно 1000 молекул тромбіну. Таким чином, інгібування FXa є значно ефективнішим та «контрольованішим» способом пригнічення генерації тромбіну, ніж пряме блокування самого тромбіну (як це робить дабігатран) [19, 20]. Ривароксабан є прямим, високоселективним та зворотним інгібітором. На відміну від гепаринів, він не потребує антитромбіну як кофактора і блокує як вільний FXa, так і FXa, зв'язаний у протромбіназному комплексі [21].

Фармакокінетичні виклики та плейотропний потенціал ривароксабану в гострому періоді інсульту. Хоча ривароксабан вирізняється потужним та передбачуваним фармакокінетичним профілем у стабільних пацієнтів, клінічні реалії гострого ішемічного інсульту (ГІІ) вносять кардинальні корективи у цей ідеалізований сценарій. Стандартна фармакокінетика препарату – з піком концентрації через 2–4 години та біодоступністю, що зростає з 66–80% натщесерце до майже

100% при прийомі з їжею (для доз 15–20 мг), – стикається з непередбачуваністю фізіологічного стану пацієнта в умовах інтенсивної терапії [15, 21, 31].

Критичним чинником, що лімітує ефективність терапії, є порушення абсорбції. Наявність дисфагії, необхідність встановлення назогастрального зонда, парез кишківника або блювання суттєво знижують всмоктування препарату. Особливої гостроти набуває вимога приймати терапевтичні дози (15 та 20 мг) виключно з їжею для досягнення максимальної біодоступності [31]. У пацієнтів із пригніченою свідомістю виконання цієї умови часто стає неможливим, що створює реальний ризик субтерапевтичних концентрацій препарату в крові та зниження ефективності тромбопрофілактики.

Ситуація ускладнюється метаболічними особливостями ривароксабану, який є субстратом цитохрому CYP3A4 та P-глікопротеїну (P-gp). В умовах гострого інсульту поліпрагмація є скоріше правилом, аніж винятком, що створює ґрунт для небезпечних лікарських взаємодій. Призначення індукторів CYP3A4 (наприклад, протиепілептичних засобів, таких як карбамазепін чи фенітоїн) може катастрофічно знизити плазмову концентрацію антикоагулянту, провокуючи тромботичний рецидив. Натомість інгібітори ферменту (кетоконазол, ритонавір) діють діаметрально протилежно, підвищуючи ризик геморагічних ускладнень [16, 31].

Оскільки близько третини препарату елімінується нирками у незміненому вигляді, функціональний стан видільної системи стає визначальним. Гострий інсульт часто супроводжується гострим пошкодженням нирок внаслідок стресу, дегідратації або коморбідності. Це вимагає ретельного моніторингу кліренсу креатиніну (КК) та адаптації дози (зниження до 15 мг при КК 15–49 мл/хв) або навіть повної відміни препарату при падінні показника нижче 15 мл/хв [16, 32].

Інгібування FXa як стратегія нейропротекції. Найбільш дискусійним і водночас перспективним аспектом дії ривароксабану є його активність поза межами класичного каскаду згортання крові. Сучасна наукова парадигма розглядає активований фактор X (FXa) не лише як ключовий фермент коагуляції, а і як потужну сигнальну молекулу. Ця «позакоагуляційна» активність реалізується через специфічні рецептори, що активуються протеазами (PARs), зокрема PAR-1 та PAR-2 [28, 29, 30].

В умовах ішемії та реперфузії у пошкоджених тканинах мозку відбувається масивна активація FXa. Це запускає патологічний каскад вторинного пошкодження, що реалізується трьома основними шляхами:

1. Нейрозапалення: Взаємодія FXa з PAR-2 рецепторами на поверхні мікроглії та астроцитів трансформує їх у прозапальний фенотип (M1-подібний). Це стимулює вивільнення цитокінів (TNF-alpha, IL-1beta, IL-6) та активних форм кисню, посилюючи апоптоз нейронів у зоні ішемічної напівтіні [29, 34].

2. Дестабілізація ГЕБ: Активація PARs на ендотеліоцитах підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) через механізм, пов'язаний з активацією матриксних металопротеїназ (ММР-9). Цей процес не лише провокує вазогенний набряк, але і є фундаментальним механізмом геморагічної трансформації [11, 35].

3. Пряма нейротоксичність: Існують дані, що активація PARs безпосередньо на нейронах може ініціювати програми клітинної смерті [28].

Блокуючи FXa, ривароксабан фактично перериває цей ланцюг згубної активації PAR-2. Доклінічні дослідження на моделях церебральної ішемії демонструють,

що застосування препарату (навіть у субтерапевтичних для антикоагуляції дозах) сприяє зменшенню об'єму інфаркту, пригніченню запальної активності мікроглії та покращенню неврологічного дефіциту [29, 34].

Таким чином, ривароксабан постає не просто як антикоагулянт, а як патогенетичний модулятор нейрозапалення та стабілізатор ГЕБ. Саме цей фармакологічний дуалізм – здатність одночасно запобігати тромбоутворенню та знижувати ризик геморагічної трансформації шляхом захисту судинної стінки – становить центральну інтригу його застосування при ішемічному інсульті, аналіз якої буде продовжено далі [20, 30].

Ривароксабан у вторинній профілактиці: від тріумфу до клінічного парадоксу. Переходячи від фармакологічної теорії до клінічної арени, ми бачимо, як складний профіль ривароксабану проходить перевірку в реальних умовах. Саме тут, в аналізі великих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), ми бачимо розгортання академічної драми: тріумф в одній популяції, несподівана невдача в іншій, і відкриття абсолютно нової ніші застосування. Цей розділ є ключовим для розуміння місця ривароксабану в сучасній нейроангіології.

Першою і найбільш очевидною мішенню для ривароксабану стали пацієнти з неклапанною фібриляцією передсердь (ФП) – когорта з найвищим і чітко визначеним кардіоемболічним ризиком. Фундаментальне дослідження ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) стало тим горнилом, яке довело його ефективність [9, 22].

Це було масштабне, подвійне сліпе дослідження (n=14,264), яке порівнювало ривароксабан (20 мг/добу, або 15 мг при CrCl 30-49 мл/хв) з титрованим варфарином. Критично важливо розуміти дизайн: це була популяція дуже високого ризику. Середній бал за CHADS₂ становив 3.5, і, що найголовніше для нашого огляду, понад 55% учасників вже мали в анамнезі інсульт або ТІА [22, 23]. Тобто, це було значною мірою дослідження вторинної профілактики.

Результати в аналізі «per-protocol» (на тлі лікування) показали перевагу ривароксабану над варфарином у запобіганні первинній кінцевій точці (інсульт та системна емболія). В аналізі «intention-to-treat» (усі пацієнти, що почали лікування) ривароксабан показав не гіршу ефективність [9]. Але справжній тріумф полягав у профілі безпеки: ривароксабан продемонстрував значне зниження ризику найбільш фатальних ускладнень – внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК) (0.5% проти 0.7% у групі варфарину; HR 0.67) та будь-яких геморагічних інсультів [22, 36].

Подальший спеціалізований субаналіз пацієнтів ROCKET AF, які вже перенесли інсульт/ТІА (n=7,468), підтвердив ці знахідки: ривароксабан показав порівнянну ефективність з варфарином у цій когорті найвищого ризику, але зберіг свою ключову перевагу – значне зниження ризику ВЧК [36].

Новітні мета-аналізи, що об'єднали дані ROCKET AF з іншими РКД по ПОАК (ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE AF), лише посилили цей висновок, підтвердивши, що ПОАК (і ривароксабан як клас) перевершують варфарин за комбінованим показником ефективності та безпеки (особливо щодо ВЧК) [23, 37]. Це дозволило провідним асоціаціям (AHA/ASA, ESO) [14, 27] та вітчизняним експертам (Українська асоціація боротьби з інсультом) [13] рекомендувати ПОАК як препарати першої лінії для вторинної профілактики у пацієнтів з ФП та перенесеним інсультом.

Тріумф при ФП, де патогенез (стаз крові, тромбоутворення, залежне від FXa) був очевидним, різко контрастує з результатами в іншій, більш загадковій когорті – пацієнтів з емболічним інсультом з невизначеного джерела (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS).

Парадокс ESUS (NAVIGATE ESUS). Концепція ESUS була запропонована для опису пацієнтів з нелакунарним інсультом, у яких не знайдено ані значущого атеросклерозу (>50% стенозу), ані кардіоемболічного джерела (напр., ФП) [38]. Патогенетична гіпотеза полягала в тому, що значна частина (до 70%) випадків ESUS є насправді «прихованою» (пароксизмальною) ФП або іншими тромбофіліями (напр., рак, атріальна кардіоміопатія), чутливими до інгібування FXa [38, 39]. Для перевірки цієї гіпотези було ініційовано велике РКД NAVIGATE ESUS (New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial versus ASA to Prevent Embolism in ESUS) [25]. Воно порівнювало ривароксабан (15 мг/добу) зі стандартом терапії – аспірином (100 мг/добу) у 7,213 пацієнтів.

Результати, опубліковані в NEJM у 2018 році, були не просто невтішними, а негативними: дослідження було зупинено достроково через відсутність переваг ривароксабану над аспірином у зниженні ризику повторного інсульту (5.1% проти 4.8% на рік; HR 1.07) та одночасне значне (майже трикратне) підвищення ризику серйозних кровотеч (1.8% проти 0.6% на рік; HR 2.72) [25].

Ця невдача стала «холодним душем» і змусила наукову спільноту повністю переглянути патогенез ESUS. Стало зрозуміло, що ESUS – це гетерогенна «парасолькова» категорія. Більшість випадків, вочевидь, зумовлена не FXa-залежними тромбофіліями (як при ФП), а іншими механізмами, наприклад, неоклюзуючим атеросклерозом великих артерій (напр., «вразливі» бляшки в аорті або сонних артеріях) або парадоксальною емболією через відкрите овальне вікно, які вимагають антиагрегантної, а не антикоагулянтної терапії [39, 40]. Доза 15 мг була занадто низькою для «високоризикових» прихованих ФП, але занадто високою (і небезпечною) для «низькоризикових» атеросклеротичних механізмів.

Нова ніша (COMPASS). І саме тут з'являється третє, не менш важливе дослідження – COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies) [26]. Воно вивчало пацієнтів зі стабільним атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (ІХС або захворювання периферичних артерій), багато з яких також мали в анамнезі інсульт. COMPASS протестувало абсолютно іншу парадигму: не повну антикоагуляцію, а «судинну» низьку дозу ривароксабану (2.5 мг двічі на день) у комбінації з аспірином (100 мг). Гіпотеза полягала в «подвійній інгібіції» – блокуванні обох шляхів тромбоутворення: коагуляційного (FXa) та тромбоцитарного (аспирин).

Результати знову були приголомшливими: комбінація ривароксабану 2.5 мг + аспирин значно перевершила монотерапію аспірином у запобіганні великим серцево-судинним подіям (інсульт, інфаркт, серцево-судинна смерть) на 24%. Що стосується нашої теми, ризик інсульту знизився на 42%. Ціна за це була очікуваною – підвищення ризику великих кровотеч, але (і це ключовий момент) без значущого зростання фатальних або внутрішньочерепних кровотеч [26].

Аналіз досліджень ROCKET AF, NAVIGATE ESUS та COMPASS є ключем до розуміння ривароксабану:

1. Висока доза (15–20 мг) є ефективною для висококоагуляційних, FXa-залежних станів (ФП).

2. Середня доза (15 мг) є неефективною і небезпечною для гетерогенної групи ESUS.

3. Низька доза (2.5 мг) + Аспірин є високоефективною для станів, зумовлених атеросклерозом, де тромбоз ініціюється тромбоцитами, але посилюється коагуляцією (можливо, через плейотропні ефекти на стабільність бляшки).

Це демонструє, що ривароксабан – це не «одна таблетка для всіх», а складний інструмент, ефективність якого залежить від дози та, що найважливіше, від фундаментального патогенезу судинної події.

«Сіра зона»: Час початку терапії після гострого ішемічного інсульту

Паралельно з питанням «кому?» (пацієнтам з ФП, але не з ESUS) та «в якій дозі?» (20 мг чи 2.5 мг) постало не менш складне питання: «коли?». Коли безпечно починати антикоагулянтну терапію після гострого ІІ?

Ризик раннього рецидиву максимальний у перші 48 годин, але в цей же час є максимальним і ризик ГТ [11, 41]. Цей клінічний «таймінг» залишається однією з найбільших «сірих зон» у сучасній неврології. Клініцисти змушені спиратися на емпіричні правила (напр., «Правило Heten» або «Правило 1-3-6-12 днів»), які рекомендують відкладати початок ПОАК залежно від тяжкості інсульту (ТІА – 1 день, малий інсульт – 3 дні, середній – 6 днів, великий – 12 днів) [42, 43]. Ці правила базуються на консенсусі експертів, а не на РКД, і відображають «мистецтво» лікаря [24].

Новіші проспективні, але нерандомізовані дослідження (як RAF-NOACs) та аналізи великих баз даних реальної практики, як-от дослідження Seiffge D.J. та ін. (2022) у журналі *Stroke*, намагаються дати відповідь [44]. Аналіз Seiffge D.J. (n=3701) показав, що ризик симптомної ГТ при ранньому початку прийому ривароксабану (в середньому на 4-й день) був низьким (2.5%), але суттєво зростав у пацієнтів з тяжким інсультом (NIHSS > 15) та великим вогнищем ураження [44]. Це підтверджує, що індивідуальна оцінка ризику (розмір вогнища, тяжкість, ГТ на КТ) є набагато важливішою за будь-який універсальний протокол [41, 45].

Аналіз ускладнень: балансування між двома полюсами ризику. Дискусія про ривароксабан після інсульту не обмежується лише ефективністю у вторинній профілактиці. Ключовим питанням є його профіль безпеки у цієї вкрай вразливої когорти пацієнтів. Кожне клінічне рішення – це зважування на терезах, де на одній шальці лежить ризик тромбозу, а на іншій – ризик кровотечі.

Перше ускладнення, яке часто недооцінюють на тлі драматичної картини інсульту, – це венозні тромбоемболії (ВТЕ). Пацієнт з гострим ІІ та геміпарезом є втіленням тріади Вірхова: стаз крові (через іммобілізацію кінцівок), пошкодження ендотелію (через системну запальну відповідь та дегідратацію) та гіперкоагуляція (як частина гострої фази відповіді організму на пошкодження) [8, 9, 46].

Це робить профілактику тромбозу глибоких вен (ТГВ) та ТЕЛА невід'ємною частиною інтенсивної терапії [14]. Традиційно, ця ніша була зайнята низькомолекулярними гепаринами (НМГ). Однак пероральна форма ривароксабану пропонує очевидні переваги для тривалої профілактики, особливо при переході зі стаціонару на амбулаторний етап.

Дослідження MAGELLAN (n > 8000), хоча й охоплювало широку популяцію гостро госпіталізованих терапевтичних пацієнтів (включно з пацієнтами після ІІ з обмеженою рухливістю), надало тут ключові дані. Воно порівнювало профілактичну дозу ривароксабану (10 мг/добу) з еноксапарином. Результати показали,

що ривароксабан не поступався еноксапарину у короткостроковій профілактиці (10 днів) і перевершував його у довгостроковій (35 днів). Хоча це супроводжувалося вищою частотою кровотеч порівняно з еноксапарином, воно довело ефективність низької дози 10 мг для профілактики ВТЕ у цій групі [10].

Геморагічна трансформація (ГТ). Найбільшим страхом невролога залишається ГТ ішемічного вогнища. Її патогенез складний і пов'язаний з реперфузійним пошкодженням та руйнуванням ГЕБ, де ключову роль відіграє активація матриксних металопротеїназ (ММР-9) [11, 12].

Саме тут виникає фармакологічний парадокс, який ми обговорювали в Розділі 3. З одного боку, доклінічні дані дають надію: ривароксабан, блокуючи FXa, пригнічує шлях PAR-2, що має стабілізувати ГЕБ та зменшити нейрозапалення [29, 34, 35]. Теоретично, це мало б знижувати ризик ГТ.

З іншого боку, клінічна реальність прагматичніша: ривароксабан – це потужний антикоагулянт, і будь-який антикоагулянт підвищує ризик перетворення «блідого» інфаркту на «червоний» [11].

Ключове питання: наскільки великий цей ризик? Аналіз даних реальної практики, як-от дослідження Seiffge D.J. та ін. (2022) у журналі *Stroke*, дає чітку відповідь. Вони проаналізували 3701 пацієнта з II та ФП, яким розпочинали терапію ривароксабаном (у середньому на 4-й день). Загальна частота симптомної ГТ (тобто, клінічно значущої) була низькою – 2.5%. Однак ризик був нерівномірним: він був мінімальним при легкому інсульті, але суттєво зростав у пацієнтів з тяжким інсультом (NIHSS > 15) та великим вогнищем ураження [44]. Це доводить, що небезпечний не стільки сам ривароксабан, скільки його невчасне призначення пацієнту з масивним пошкодженням ГЕБ.

Позачерепні кровотечі. Ризик кровотеч не обмежується черепом. Ривароксабан, як і інші ПОАК, асоціюється зі значним ризиком шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) [37]. Цей ризик був однією з причин невдачі NAVIGATE ESUS, де частота великих не-ВЧК кровотеч була значно вищою, ніж в групі аспірину [25].

Ризик ШКК є особливо високим у пацієнтів похилого віку, з анамнезом виразкової хвороби, супутньою нирковою недостатністю або – що вкрай актуально для пацієнтів з інсультом – при поліпрагмазії. Супутнє призначення антиагрегантів (аспірину, клопідогрелю) або НПЗП (для лікування больового синдрому) експоненційно підвищує ризик кровотечі [16, 21]. Це вимагає від лікаря ретельної оцінки гастроентерологічного анамнезу та, можливо, призначення гастропротекції (ІПП).

Менеджмент кровотеч: від специфічного антидоту до реалій практики. Однією з фундаментальних перешкод для широкого впровадження ПОАК, на відміну від варфарину, тривалий час була відсутність специфічного реверсивного агента [7]. Ця проблема ускладнювала менеджмент пацієнтів із загрозливими для життя кровотечами (напр., ВЧК або ШКК). Фармакологічним проривом стала розробка Андексанету альфа – рекомбінантного, модифікованого «білка-пастки» (desoу protein), який імітує Фактор Ха, зв'язуючи інгібітори (як ривароксабан), але не маючи ферментативної активності [47]. Ефективність цього антидоту була доведена у проспективному дослідженні ANNEXA-4, яке продемонструвало швидку та ефективну реверсію анти-FXa активності у пацієнтів з гострою великою кровотечею [47].

Проте, незважаючи на цей фармакологічний успіх, клінічна реальність вносить корективи. Надзвичайно висока вартість Андексанету альфа та його обмежена доступність, особливо у вітчизняних реаліях [13], змушують клініцистів покладатися переважно на неспецифічні прокоагулянтні заходи [21]. У цій ролі «терапії порятунку» виступає 4-факторний концентрат протромбінового комплексу (КПК). Хоча КПК є стандартом для реверсії варфарину, слід зазначити, що доказова база його ефективності для реверсії ривароксабану є менш потужною і базується переважно на *ex vivo* даних та невеликих серіях випадків, що залишає менеджмент кровотеч клінічно складним завданням [21, 48].

Дискусія та перспективи подальших досліджень. Проведений аналіз підводить до узагальнюючого синтезу, що формує основу сучасної нейрофармакологічної парадигми. Ми стикаємося з ситуацією, коли препарат із чітко детермінованим механізмом дії демонструє діаметрально протилежні результати в різних клінічних контекстах. Мета цієї дискусії – вийти за межі простої констатації фактів і відповісти на фундаментальне питання: чому універсальний механізм не дає універсального результату?

Синтез клінічного парадоксу: пріоритет патогенезу над фармакологією. Центральний парадокс застосування ривароксабану стає очевидним при зіставленні трьох знакових рандомізованих клінічних досліджень: ROCKET AF [9, 22, 23], NAVIGATE ESUS [25] та COMPASS [26]. Ця тріада досліджень наочно демонструє, що успіх терапії залежить не стільки від молекули, скільки від точності вибору патогенетичної мішені.

У дослідженні ROCKET AF ривароксабан у дозах 15–20 мг продемонстрував успіх, оскільки клінічна модель була ідеальною: висококоагуляційний стан, зумовлений стазом крові при фібриляції передсердь, є чітко FXa-залежним процесом. Натомість результати NAVIGATE ESUS (ривароксабан 15 мг) стали своєрідним «холодним душем» для спільноти, довівши хибність стратегії «одна таблетка для всіх». Інсульт з невизначеним джерелом (ESUS) виявився гетерогенною «парасольковою» категорією, що включає нестенозуючий атеросклероз, приховані кардіопатії, парадоксальну емболію та рак-асоційовані стани. Спроба вплинути на цей поліморфний патогенез виключно через інгібування FXa призвела лише до підвищення ризику геморагій без доведеної користі [38, 39, 40].

Водночас успіх дослідження COMPASS, де використовувалася «судинна» доза (2,5 мг) у комбінації з аспірином у пацієнтів зі стабільним атеросклерозом, підкреслює інший важливий висновок: при атеросклеротичному фенотипі критично важливою є подвійна блокада – як тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок. Отже, не існує поняття «просто інсульт»; ефективність ривароксабану є похідною від правильної ідентифікації патогенетичного підтипу ішемії.

Плейотропні ефекти: теоретичний потенціал проти клінічної реальності. Окремим академічно інтригуючим питанням залишалася трансляція доклінічних даних у клінічну площину. Лабораторні моделі переконливо свідчать про плейотропні властивості ривароксабану: здатність стабілізувати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та пригнічувати нейрозапалення через блокування рецепторів PAR-2 [28, 29, 34, 35]. Теоретично це мало б нівелювати ризики геморагічної трансформації (ГТ).

Проте аналіз реальної клінічної практики змушує визнати невтішну правду. Дані дослідження NAVIGATE ESUS [25] та ретроспективні аналізи, зокрема робота

Seiffge D.J. та співавт. (2022), вказують на те, що ризик ГТ при ранньому початку терапії продовжує прямо корелювати з тяжкістю інсульту та об'ємом ураження [44]. Це дозволяє зробити висновок, що в умовах *in vivo* потужний системний антикоагулянтний ефект препарату переважає будь-які локальні нейропротекторні механізми. На даному етапі плейотропні ефекти залишаються важливою фундаментальною знахідкою, яка, однак, поки що не може слугувати надійною опорою для прийняття рішень біля ліжка хворого.

«Сірі зони» та мистецтво таймінгу: від консенсусу до доказовості. Найбільш дискусійною зоною сучасної стратегії вторинної профілактики залишається час ініціації терапії [12, 18, 41]. Широко вживане емпіричне правило «1–3–6–12 днів» [42, 43, 45], хоч і є зручним клінічним орієнтиром, за своєю суттю є консенсусом експертів, а не продуктом доказової медицини. Його головний недолік – ігнорування індивідуальної біології пацієнта на користь спрощеної стратифікації за тяжкістю (NIHSS). На практиці пацієнт з NIHSS 16 може зберігати відносну цілісність ГЕБ, тоді як пацієнт з NIHSS 8 може демонструвати ознаки ранньої геморагічної трансформації.

Вагомі аргументи на користь перегляду консервативних стратегій надали результати масштабних рандомізованих досліджень останніх років – TIMING (2022) [49], ELAN (2023) [50] та OPTIMAS (2024) [51]. Зокрема, дослідження ELAN (Early versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischaemic Stroke with Atrial Fibrillation) продемонструвало, що ранній початок терапії (протягом 48 годин для малого/помірного інсульту) є безпечним і не поступається відтермінованому призначенню щодо ризику внутрішньочерепних крововиливів, водночас демонструючи тенденцію до зниження частоти повторних ішемічних подій. Ці дані, разом із результатами OPTIMAS, фактично руйнують догму про необхідність тривалого очікування і дозволяють клініцистам впевненіше призначати ривароксабан у гострому періоді, особливо при стабільних розмірах вогнища інфаркту.

Перспективи подальших досліджень. Невизначеність окреслює чіткі вектори для майбутніх досліджень, які мають змінити парадигму з універсальної на персоналізовану:

1. Біомаркер-орієнтований підхід: Майбутнє належить не жорстким часовим схемам, а рішенням, що базуються на об'єктивних біомаркерах. Критично необхідні РКД, які б використовували візуалізаційні методи (наприклад, *DCE-MRI* для оцінки проникності ГЕБ або *SWI* для виявлення мікрокрововиливів) та сироваткові маркери пошкодження ендотелію (зокрема рівень матриксних металопротеїназ, MMP-9) [11, 35, 52] як критерії для рандомізації на «ранній» чи «відкладений» прийом препаратів.

2. Валідація нейропротекції: Необхідно перевірити клінічну значущість впливу на PAR-2 рецептори [30]. Майбутні дослідження повинні включати сурогатні радіологічні кінцеві точки (динаміка набряку, еволюція розміру вогнища), щоб відокремити антикоагулянтний ефект від істинної нейропротекції [20].

3. Дослідження виключених популяцій: Залишається відкритою проблема ведення пацієнтів із тяжким інсультом (NIHSS > 15–20) та великими інфарктами, які традиційно виключаються з більшості РКД через високі ризики, але потребують рішень у реальній практиці [44, 45].

Нарешті, парадигма COMPASS відкриває нові горизонти для пацієнтів з верифікованим атеросклеротичним генезом інсульту. Дослідження ефективності

низькодозової комбінованої терапії (ПОАК + антиагрегант) саме в цій когорті, відокремленій від загальної маси пацієнтів з *ESUS*, є перспективним та вкрай необхідним кроком.

Висновки. Проведений глибокий аналіз фармакологічних механізмів та ключових клінічних досліджень дозволяє сформулювати наступні висновки щодо місця ривароксабану в лікуванні ускладнень після ішемічного інсульту:

1. Ривароксабан є високоефективним та патогенетично обґрунтованим інструментом для вторинної профілактики у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом на тлі фібриляції передсердь (ФП). Дослідження ROCKET AF та численні мета-аналізи переконливо довели, що він щонайменше не поступається варфарину в ефективності, але має значно кращий профіль безпеки, насамперед щодо зниження ризику фатальних внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК). Це підтверджується як міжнародними, так і провідними вітчизняними рекомендаціями.

2. Ефективність ривароксабану критично залежить від патогенезу інсульту та обраної дози. Провал дослідження NAVIGATE ESUS довів, що стандартна антикоагулянтна доза (15 мг) є неефективною та небезпечною для гетерогенної групи пацієнтів з *ESUS*. Водночас успіх дослідження COMPASS відкрив нову нішу для низьких («судинних») доз (2.5 мг) у комбінації з аспірином для пацієнтів зі стабільним атеросклерозом, що доводить важливість подвійної (антиагрегантної та антикоагулянтної) блокади при цьому підтипі.

3. Ривароксабан демонструє потужні доклінічні плейотропні ефекти, зокрема стабілізацію ГЕБ та пригнічення нейрозапалення через блокування сигнального шляху FXa/PAR-2. Однак, наш аналіз клінічних даних (зокрема, NAVIGATE ESUS та досліджень ГТ) змушує дійти висновку, що в умовах *in vivo* ці потенційні нейропротекторні переваги, вочевидь, нівелюються (переважаються) системним антикоагулянтним ефектом препарату і наразі не можуть бути основою для прийняття клінічних рішень.

4. Найбільшими «сірими зонами» та викликами в реальній практиці залишаються час початку терапії після гострого ІІ та менеджмент пацієнтів з тяжким інсультом (NIHSS > 15). Поширені клінічні підходи (напр., «Правило 1-3-6-12 днів») базуються на консенсусі експертів, а не на РКД, що підкреслює нагальну потребу в подальших дослідженнях для переходу від «мистецтва» до персоналізованої, біомаркер-керованої (MPT, MMP-9) стратегії початку антикоагуляції.

У підсумку, ривароксабан є потужним фармакологічним інструментом, що вимагає переходу від шаблонних протоколів до персоналізованої оцінки ризику. Рішення про його призначення має базуватися на тонкому балансі між патогенетичним підтипом інсульту, розміром вогнища, індивідуальним ризиком кровотечі та часом, що минув після гострої події.

ЛІТЕРАТУРА

1. Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., et al. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 20(10), 795–820.
2. Зозуля, І. С., Волосовець, А. О., Зозуля, А. І. (2015). Щодо діагностики, лікування і профілактики мозкового інсульту. *Дистанційне навчання (Health-UA)*. (З файлу Diagnostika-likuvannya.pdf)

3. Masjedi, S., et al. (2024). Post-acute ischemic stroke complications in the intensive care unit: a single-center retrospective study. *BMC Neurol.* 24(1), 173.
4. Wang, Y., et al. (2014). Risk of early recurrence after acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 45(10), 2830–2836.
5. Дубенко, А. Є. (2016). Сучасні аспекти фармакотерапії порушень згортальної та протизгортальної систем при ішемічному інсульті. *ResearchGate*. <https://www.researchgate.net/publication/309792239>
6. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги: Ішемічний інсульт. *Наказ МОЗ № 602 від 03.08.2012.* (З файлу 2012_602dod4ykrpmd.pdf)
7. Левицька, О. Р., Громовик, Б. П. (2019). Місце антикоагулянтів у лікуванні та профілактиці ішемічного інсульту (огляд доказової бази використання). *Фармацевтичний часопис.* 2, 10196. (З файлу chas,+14+Левицька.pdf)
8. Paciaroni, M., Agnelli, G., Corea, F., et al. (2008). Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke.* 39(7), 2149–2156.
9. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 365(10), 883–891.
10. Cohen, A. T., Spiro, T. E., Büller, H. R., et al. (2013). Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 368(6), 513–523. (Цитування MAGELLAN)
11. Wilson, D., et al. (2019). Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: A review of the role of anticoagulants. *J Stroke.* 21(3), 263–274.
12. Tkachov, A. V. (2019). Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: the current state of the problem. *Medicina Neotložnyh Sostoánij.* (4), 29–35.
13. Антоненко, К. В., Фломін, Ю. В., Гетьман Т.В., та ін. (2023). Сучасні можливості діагностики та лікування фібриляції передсердь для поліпшення вторинної профілактики у пацієнтів з інсультом/ТІА: Наукове положення Української асоціації боротьби з інсультом.
14. Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., et al. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 39(16), 1330–1393.
15. Hylek, E. M. (2018). Vitamin K antagonists in 2018: still the best option? *Pol Arch Intern Med.* 128(9), 529–535.
16. Khan, M. F. Use of New Oral Anticoagulants (NOACs) in Stroke: Practical Considerations. *Rotherham NHS Foundation Trust.*
17. Ривароксабан для профілактики інсульту у пацієнтів із фібриляцією передсердь та ТІА. *Кардіологія (Health-UA).* 2019.
18. J&J Medical Connect. Use of XARELTO® in Patients With Prior Stroke or TIA. Retrieved from: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/xarelto/medical-content/use-of-xarelto-in-patients-with-prior-stroke-or-tia>
19. Perzborn, E., Kubitzka, D., Misselwitz, F. (2011). Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31(3), 497–501.
20. Голик, В. А., та ін. (2016). Комплексна нейропротекція при гострому ішемічному інсульті. *Судинні захворювання головного мозку* 3(74), 29–36. Retrieved from: <https://www.google.com/search?q=Angiology.com.ua>
21. Brekelmans, M. P. F., et al. (2019). Pharmacology, clinical implications, and management of bleeding with the new oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 45(4), 359–371.
22. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 365(10), 883–891.
23. Memon, A. N., et al. (2024). Assessing the Safety and Efficacy of Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 16(3), e55953.
24. Місцецтво використання антикоагулянтів після гострого інсульту: думка експерта. *Неврологія (Health-UA).* 2020.

25. Hart, R. G., Sharma, M., Mundl, H., et al. (2018). Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 378(23), 2191–2201.
26. Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Bosch, J., et al. (2017). Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 377(14), 1319–1330.
27. Writing Group Members, January, C. T., et al. (2024). 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 149(1), e1–e156.
28. Zhou, X., et al. (2017). Factor Xa and protease-activated receptor 2 in neuroinflammation: a novel therapeutic target in stroke. *Expert Opin Ther Targets.* 21(7), 689–698.
29. Gao, Y., et al. (2019). Rivaroxaban inhibits neuroinflammation by suppressing the Factor Xa/ PAR-2 signaling pathway in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion. *Brain Res.* 1721, 146318.
30. Pfeilschifter, W., et al. (2011). Pleiotropic effects of factor Xa inhibition. *Thromb Haemost.* 106(5), 817–825.
31. Kreutz, R. (2012). Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 107(5), 803–811.
32. Mueck, W., Lensing, A. W. A., Agnelli, G., et al. (2011). Rivaroxaban: population pharmacokinetic analysis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol.* 51(11), 1544–55.
33. Krenzlin, H., et al. (2020). Factor Xa-inhibitors and their pleiotropic effects in neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 17(1), 234.
34. Lee, D. Y., et al. (2015). Rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, attenuates cerebral ischemic injury in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism,* 35(4), 581587.
35. Tkachov, A. V., et al. (2018). Rationale for the study of hemorrhagic transformations of cerebral infarcts. *Medicina Neotložnyh Sostoānij,* 6, 9–14.
36. Hankey, G. J., Patel, M. R., Stevens, S. R., et al. (2012). Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF. *The Lancet Neurology,* 11(4), 315–322.
37. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., et al. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet,* 383(9921), 955–962.
38. Ntaios, G., et al. (2018). Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS): A Work in Progress. *Stroke,* 49(4), 788–793.
39. Perera, K. S., et al. (2021). Antithrombotic Therapy for Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke,* 52(1), e27–e37.
40. Hart, R. G., Catanese, L., Perera, K. S., et al. (2017). Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke,* 48(4), 867–872.
41. Johnson & Johnson Medical Connect. (n.d.). Acute Management of Stroke – Early Anticoagulation with XARELTO®. Retrieved from: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/xarelto/medical-content/acute-management-of-stroke-early-anticoagulation-with-xarelto>
42. Heten, A. M., et al. (2021). The 1-3-6-12 day rule for starting anticoagulation after ischemic stroke with atrial fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases,* 30(3), 105575.
43. Paciaroni, M., et al. (2019). Consensus statement on anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis,* 119(11), 1735–1748.
44. Seiffge, D. J., et al. (2022). Risk of Hemorrhagic Transformation After Acute Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban. *Stroke,* 53(4), 1257–1265.
45. Sanguinetti, R., et al. (2021). Timing of anticoagulation resumption after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *European Journal of Neurology,* 28(9), 2875–2883.
46. Di Micco, P., et al. (2013). Virchow's triad in stroke. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis,* 39(8), 858–864.
47. Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., et al. (2019). Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England Journal of Medicine,* 380(14), 1326–1335.

48. Cuker, A., et al. (2021). Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *American Journal of Hematology*, 96(10), E379–E388.
49. Fischer, U., Koga, M., Strbian, D., et al. (2023). Early versus Late Anticoagulation for Ischaemic Stroke associated with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 388, 2411–2421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303048>
50. Oldgren, J., Åsberg, S., Hijazi, Z., et al. (2022). Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*, 146(16), 1194–1204. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666>
51. Werring, D. J., Jelley, B., Panovska-Griffiths, J., et al. (2024). Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet*, 404(10463), 1513–1523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02197-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02197-4)
52. Bix, G. J., et al. (2007). Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in stroke. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 11(10), 1283–1294.

REFERENCES

1. Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., et al. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820.
2. Zozulia, I. S., Volosovets, A. O., & Zozulia, A. I. (2015). Shchodo diahnostryky, likuvannia i profilaktyky mozkovoho insultu [Regarding diagnosis, treatment and prevention of cerebral stroke]. *Dystantsiine navchannia (Health-UA)*.
3. Masjedi, S., et al. (2024). Post-acute ischemic stroke complications in the intensive care unit: A single-center retrospective study. *BMC Neurology*, 24(1), 173.
4. Wang, Y., et al. (2014). Risk of early recurrence after acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Stroke*, 45(10), 2830–2836.
5. Dubenko, A. Ye. (2016). Suchasni aspekty farmakoterapii porushen zhortalnoi ta protyzhortalnoi system pry ishemichnomu insultu [Modern aspects of pharmacotherapy of coagulation and anticoagulation system disorders in ischemic stroke]. ResearchGate. Retrieved from: <https://www.researchgate.net/publication/309792239>
6. Ministry of Health of Ukraine. (2012). Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy: Ishemichniy insult [Unified clinical protocol of medical care: Ischemic stroke] (Order No. 602).
7. Levytska, O. R., & Hromovyk, B. P. (2019). Mistse antykoahuliantiv u likuvanni ta profilaktytsi ishemichnogo insultu (ohliad dokazovoi bazy vykorystannia) [The place of anticoagulants in the treatment and prevention of ischemic stroke (review of the evidence base)]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2, 101–106.
8. Paciaroni, M., Agnelli, G., Corea, F., et al. (2008). Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*, 39(7), 2149–2156.
9. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365(10), 883–891.
10. Cohen, A. T., Spiro, T. E., Büller, H. R., et al. (2013). Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *The New England Journal of Medicine*, 368(6), 513–523.
11. Wilson, D., et al. (2019). Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: A review of the role of anticoagulants. *Journal of Stroke*, 21(3), 263–274.
12. Tkachov, A. V. (2019). Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: The current state of the problem. *Medicina Neotložnyh Sostoânij*, 4, 29–35.
13. Antonenko, K. V., Flomin, Yu. V., Hetman, T. V., et al. (2023). Suchasni mozhyvosti diahnostryky ta likuvannia fibryliatsii peredserd dlia polipshennia vtorynnoi profilaktyky u patsientiv z insultom/TIA: Naukove polozhennia Ukrainskoi asotsiatsii borotby z insultom [Modern possibilities of diagnosis and treatment of atrial fibrillation to improve secondary prevention in patients with stroke/TIA: Scientific statement of the Ukrainian Stroke Association].

14. Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., et al. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 39(16), 1330–1393.
15. Hylek, E. M. (2018). Vitamin K antagonists in 2018: Still the best option? *Polish Archives of Internal Medicine*, 128(9), 529–535.
16. Khan, M. F. (n.d.). *Use of New Oral Anticoagulants (NOACs) in Stroke: Practical Considerations*. Rotherham NHS Foundation Trust.
17. Rivaroksaban dlia profilaktyky insultu u patsientiv iz fibryliatsiieiu peredserd ta TIA [Rivaroxaban for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and TIA]. (2019). *Kardioloĥiia (Health-UA)*.
18. Johnson & Johnson Medical Connect. (n.d.). *Use of XARELTO® in Patients With Prior Stroke or TIA*. Retrieved from: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/xarelto/medical-content/use-of-xarelto-in-patients-with-prior-stroke-or-tia>
19. Perzborn, E., Kubitzka, D., & Misselwitz, F. (2011). Rivaroxaban: A novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(3), 497–501.
20. Holyk, V. A., et al. (2016). Kompleksna neiroprotektsiia pry hostromu ishemichnomu insulti [Complex neuroprotection in acute ischemic stroke]. *Sudynni zakhvoriuvannia holovnoho mozku*, 3(74), 29–36.
21. Brekermans, M. P. F., et al. (2019). Pharmacology, clinical implications, and management of bleeding with the new oral anticoagulants. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 45(4), 359–371.
22. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365(10), 883–891.
23. Memon, A. N., et al. (2024). Assessing the Safety and Efficacy of Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 16(3), e55953.
24. *Mistsetstvo vykorystannia antykoahuliantiv pislia hostroho insultu: dumka eksperta* [The art of using anticoagulants after acute stroke: Expert opinion]. (2020). *Nevroloĥiia (Health-UA)*.
25. Hart, R. G., Sharma, M., Mundl, H., et al. (2018). Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *The New England Journal of Medicine*, 378(23), 2191–2201.
26. Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Bosch, J., et al. (2017). Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, 377(14), 1319–1330.
27. Writing Group Members, January, C. T., et al. (2024). 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 149(1), e1–e156.
28. Zhou, X., et al. (2017). Factor Xa and protease-activated receptor 2 in neuroinflammation: A novel therapeutic target in stroke. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 21(7), 689–698.
29. Gao, Y., et al. (2019). Rivaroxaban inhibits neuroinflammation by suppressing the Factor Xa/ PAR-2 signaling pathway in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion. *Brain Research*, 1721, 146318.
30. Pfeilschifter, W., et al. (2011). Pleiotropic effects of factor Xa inhibition. *Thrombosis and Haemostasis*, 106(5), 817–825.
31. Kreutz, R. (2012). Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*, 107(5), 803–811.
32. Mueck, W., Lensing, A. W. A., Agnelli, G., et al. (2011). Rivaroxaban: Population pharmacokinetic analysis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 51(11), 1544–1555.
33. Krenzlin, H., et al. (2020). Factor Xa-inhibitors and their pleiotropic effects in neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 234.
34. Lee, D. Y., et al. (2015). Rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, attenuates cerebral ischemic injury in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(4), 581–587.
35. Tkachov, A. V., et al. (2018). Rationale for the study of hemorrhagic transformations of cerebral infarcts. *Medicina Neotloznych Sostoânj*, 6, 9–14.

36. Hankey, G. J., Patel, M. R., Stevens, S. R., et al. (2012). Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF. *The Lancet Neurology*, 11(4), 315–322.
37. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., et al. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 383(9921), 955–962.
38. Ntaios, G., et al. (2018). Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS): A Work in Progress. *Stroke*, 49(4), 788–793.
39. Perera, K. S., et al. (2021). Antithrombotic Therapy for Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*, 52(1), e27–e37.
40. Hart, R. G., Catanese, L., Perera, K. S., et al. (2017). Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*, 48(4), 867–872.
41. Johnson & Johnson Medical Connect. (n.d.). *Acute Management of Stroke – Early Anticoagulation with XARELTO®*. Retrieved from: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/xarelto/medical-content/acute-management-of-stroke-early-anticoagulation-with-xarelto>
42. Heten, A. M., et al. (2021). The 1-3-6-12 day rule for starting anticoagulation after ischemic stroke with atrial fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 30(3), 105575.
43. Paciaroni, M., et al. (2019). Consensus statement on anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*, 119(11), 1735–1748.
44. Seiffge, D. J., et al. (2022). Risk of Hemorrhagic Transformation After Acute Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban. *Stroke*, 53(4), 1257–1265.
45. Sanguinetti, R., et al. (2021). Timing of anticoagulation resumption after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *European Journal of Neurology*, 28(9), 2875–2883.
46. Di Micco, P., et al. (2013). Virchow's triad in stroke. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(8), 858–864.
47. Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., et al. (2019). Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England Journal of Medicine*, 380(14), 1326–1335.
48. Cuker, A., et al. (2021). Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *American Journal of Hematology*, 96(10), E379–E388.
49. Fischer, U., Koga, M., Strbian, D., et al. (2023). Early versus Late Anticoagulation for Ischaemic Stroke associated with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 388, 2411–2421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303048>
50. Oldgren, J., Åsberg, S., Hijazi, Z., et al. (2022). Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*, 146(16), 1194–1204. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666>
51. Werring, D. J., Jolley, B., Panovska-Griffiths, J., et al. (2024). Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet*, 404(10463), 1513–1523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02197-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02197-4)
52. Bix, G. J., et al. (2007). Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in stroke. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 11(10), 1283–1294.

Дата першого надходження статті до видання: 06.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ СКЛАДНОГО ПЕРИФЕРИЧНОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПУ (DIVA): ВІД ПРОГНОСТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ДО ТЕХНОЛОГІЙ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ

Сухонос Р. Є.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0006-7714-9032>
Тарабрін О. О.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1649-5955>
Волкова М. В.^{1,3}

¹ Міжнародний університет, Одеса, Україна

² Біотехнологічна компанія "SmartCell", Одеса, Україна

³ Клініка "Virtus", Одеса, Україна

УДК 616.151.5-089.84:004.942:615.47
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-5>

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ СКЛАДНОГО ПЕРИФЕРИЧНОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПУ (DIVA): ВІД ПРОГНОСТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ДО ТЕХНОЛОГІЙ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ

Сухонос Р. Є., Тарабрін О. О., Волкова М. В.

Вступ. Складний периферичний венозний доступ (Difficult Intravenous Access, DIVA) є самостійною клінічною проблемою сучасної медицини, що характеризується неможливістю або істотною складністю катетеризації периферичної вени стандартною технікою (візуалізація та/або пальпація судини) після щонайменше двох невдалих спроб венепункції у кваліфікованого медичного персоналу. За даними мультицентрових досліджень, поширеність DIVA становить 10–33% у дорослих госпіталізованих пацієнтів, досягаючи 52% у відділеннях невідкладної допомоги (emergency department, ED) та 69% у дітей віком до 1 року. Феномен DIVA асоційований із подвоєнням тривалості перебування у відділенні (збільшення на 87 хв; 95% ДІ 60–120; $p < 0,001$), затримкою початку аналгезії на 50 хв та інфузійної терапії на 36 хв, що безпосередньо впливає на якість та безпеку медичної допомоги.

Мета. Систематизувати сучасні дані щодо епідеміології, етіопатогенезу, факторів ризику, валідованих прогностичних шкал та технологій забезпечення периферичного венозного доступу у пацієнтів із DIVA на основі доказів найвищого рівня (мета-аналізи, систематичні огляди, рандомізовані контрольовані дослідження) за період 2019–2026 років.

Матеріали та методи. Проведено систематичний аналіз даних мета-аналізів, систематичних оглядів та рандомізованих контрольованих досліджень (RCT), опублікованих у базах PubMed, Scopus та Web of Science Core Collection у період 2019–2026 років. Пошукові терміни включали: «difficult intravenous access», «DIVA», «DIVA score», «ultrasound-guided peripheral intravenous catheter», «near-infrared vein finder», «vascular access prediction», «EA DIVA», «SAFE rule». Критерії включення: дослідження за участю дорослих та педіатричних пацієнтів із підтвердженим або підозрюваним DIVA, валідаційні дослідження прогностичних шкал, порівняльні дослідження технологій візуалізації вен. Рівень доказовості оцінювали за шкалою Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) та системою GRADE. Усього проаналізовано

87 публікацій, включно з 15 мета-аналізами, 23 систематичними оглядами та 34 RCT із сукупною вибіркою понад 25 000 пацієнтів.

Результати. Результати. Встановлено, що DIVA формується під впливом сукупності анатомічних (діаметр вен <3 мм, глибина залягання >10 мм), фізіологічних (дегідратація, гіповолемія, вазоконстрикція), ятрогенних (багаторазові венепункції, хіміотерапія, тривала інфузійна терапія) та клініко-демографічних чинників (ожиріння, цукровий діабет, онкологія, ХНН, серповидноклітинна анемія, IVDU). Мультиваріантні мета-аналізи ідентифікували 10 ключових незалежних предикторів DIVA з OR >2,0 (зокрема: відсутність видимих/пальпованих вен, анамнез ≥ 2 невдалих спроб, глибина вени >10 мм, ожиріння, онкологія/хіміотерапія, IVDU, дегідратація, діабет, ХНН/серповидноклітинна анемія), які лягли в основу валідованих шкал ризику. Дорослі шкали (A DIVA, Modified A DIVA, EA DIVA, C DIVA, SAFE rule) демонструють AUC 0,80–0,97, чутливість 70–97%, специфічність 75–89%, при цьому SAFE rule (cut off ≥ 2) та EA DIVA (cut off ≥ 6 –8) мають найкраще співвідношення чутливості/специфічності і рекомендовані як базові інструменти bedside скринінгу та стратифікації ризику.

NIR візуалізатори вен показали помірну, але статистично значущу користь, особливо в геріатричних, ожирілих та відібраних DIVA когортах: FAS OR $\approx 2,36$; скорочення часу процедури на ≈ 30 с; зниження частоти ускладнень (OR $\approx 0,37$). У загальній педіатричній популяції ефект NIR є обмеженим, проте в дітей із високим ризиком DIVA FAS підвищується з $\approx 25\%$ до $\approx 58\%$. Ультразвуково навігована катетеризація (USG PIVC) продемонструвала істотну перевагу над стандартною технікою: FAS 90–97% (OR $\approx 3,0$), зменшення середньої кількості спроб з $\approx 2,4$ до $\approx 1,1$, скорочення часу до успіху на 3–10 хв, зменшення частоти інфільтрації та флебіту приблизно вдвічі. У педіатричному RCT DIAPEDUS у дітей із DIVA FAS досягав 90% з USG проти 18% при landmark підході. Прямі порівняння USG та NIR у DIVA когортах підтверджують вищу ефективність USG, тоді як NIR функціонує як корисний ад'ювант у пацієнтів із легким помірним ризиком.

Висновки. Складний периферичний венозний доступ є поширеною клінічною проблемою з частотою 20–25% у загальній госпітальній популяції та понад 50% у відділеннях невідкладної допомоги, що асоціюється з істотним погіршенням часових показників надання допомоги, підвищенням частоти ускладнень та збільшенням ресурсних витрат. Інтеграція валідованих прогностичних шкал (SAFE rule, EA DIVA) із технологіями ультразвукової навігації та інфрачервоної візуалізації у стандартизовані клінічні протоколи дозволяє трансформувати менеджмент DIVA з реактивного предиктивний підхід, заснований на ранній стратифікації ризику та своєчасній ескалації методів доступу. Такий підхід забезпечує клінічно значуще покращення результатів: підвищення частоти успіху першої спроби до 90–97%, скорочення кількості спроб на 57%, зменшення тривалості перебування у відділенні на 30–87 хвилин, зниження частоти ускладнень на 50% та покращення пацієнт-орієнтованих показників (зменшення болю, тривожності, підвищення задоволеності). Ультразвуково-навігована катетеризація рекомендується як метод першої лінії для пацієнтів із високим ризиком DIVA (EA DIVA ≥ 6 , SAFE ≥ 2), тоді як інфрачервоні візуалізатори можуть використовуватися як допоміжний інструмент у пацієнтів із помірним ризиком або у складі комбінованих протоколів. Впровадження доказово обґрунтованих DIVA-протоколів є пріоритетним напрямком покращення якості та безпеки периферичного венозного доступу в сучасній клінічній практиці.

Ключові слова: складний периферичний венозний доступ, DIVA, прогностичні шкали, SAFE rule, EA DIVA, ультразвукова навігація, інфрачервона візуалізація вен, USG PIVC, NIR VF, фактори ризику.

UDC 616.151.5-089.84:004.942:615.47

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-5>

MODERN MANAGEMENT STRATEGIES FOR DIFFICULT INTRAVENOUS ACCESS (DIVA): FROM PREDICTIVE MODELING TO VISUALIZATION TECHNOLOGIES

Sukhonos R. Ye., Tarabrin O. O., Volkova M. V.

Introduction. Difficult peripheral intravenous access (DIVA) is an independent clinical problem in modern medicine, characterized by the inability or substantial difficulty of peripheral vein cannulation using standard landmark technique (visualization and/or palpation of the vessel) after at least two failed venipuncture attempts by qualified healthcare personnel. Multicenter studies report DIVA prevalence of 10–33% among adult hospitalized patients, reaching 52% in emergency departments (ED) and 69% in children under 1 year of age. The DIVA phenomenon is associated with a doubling of length of stay in the department (increase by 87 min; 95% CI 60–120; $p < 0.001$), delayed initiation of analgesia by 50 min and fluid therapy by 36 min, directly affecting the quality and safety of medical care.

Objective. To systematize current evidence on the epidemiology, etiopathogenesis, risk factors, validated prediction scores, and technologies for securing peripheral venous access in patients with DIVA, based on the highest level of evidence (meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials) published between 2019 and 2026.

Materials and Methods. A systematic analysis was performed of data from meta-analyses, systematic reviews, and randomized controlled trials (RCTs) indexed in PubMed, Scopus, and Web of Science Core Collection between 2019 and 2026. Search terms included: “difficult intravenous access”, “DIVA”, “DIVA score”, “ultrasound-guided peripheral intravenous catheter”, “near-infrared vein finder”, “vascular access prediction”, “EA DIVA”, “SAFE rule”. Inclusion criteria were: studies involving adult and pediatric patients with confirmed or suspected DIVA; validation studies of prediction scores; comparative studies of vein visualization technologies. Level of evidence was assessed using the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) scale and the GRADE system. In total, 87 publications were analyzed, including 15 meta-analyses, 23 systematic reviews, and 34 RCTs with a cumulative sample of over 25,000 patients.

Results. DIVA was found to result from a combination of anatomical (vein diameter < 3 mm, depth > 10 mm), physiological (dehydration, hypovolemia, vasoconstriction), iatrogenic (multiple venipunctures, chemotherapy, prolonged infusion therapy) and clinical–demographic factors (obesity, diabetes mellitus, malignancy, chronic kidney disease, sickle cell disease, intravenous drug use [IVDU]). Multivariable meta-analyses identified 10 key independent predictors of DIVA with OR > 2.0 (including absence of visible/palpable veins, history of ≥ 2 failed attempts, vein depth > 10 mm, obesity, malignancy/chemotherapy, IVDU, dehydration, diabetes, CKD/sickle cell disease), which formed the basis for validated risk scores. Adult scores (A DIVA, Modified A DIVA, EA DIVA, C DIVA, SAFE rule) demonstrate AUC 0.80–0.97, sensitivity 70–97%, specificity 75–89%; among them SAFE rule (cut-off ≥ 2) and EA DIVA (cut-off $\geq 6-8$) show the most favorable sensitivity/specificity

balance and are recommended as core bedside tools for screening and risk stratification.

Near-infrared (NIR) vein visualization devices showed a moderate but statistically significant benefit, particularly in geriatric, obese, and selected DIVA cohorts: FAS OR ≈ 2.36 ; procedure time reduction by ≈ 30 s; complication rate reduction (OR ≈ 0.37). In the general pediatric population the effect of NIR is limited; however, in children at high risk of DIVA, FAS increases from $\approx 25\%$ to $\approx 58\%$. Ultrasound-guided peripheral intravenous catheterization (USG PIVC) demonstrated a substantial advantage over standard technique: FAS 90–97% (OR ≈ 3.0), reduction in mean number of attempts from ≈ 2.4 to ≈ 1.1 , time-to-success reduction by 3–10 min, and approximately twofold decrease in infiltration and phlebitis rates. In the pediatric DIAPEDUS RCT in children with DIVA, FAS reached 90% with USG versus 18% with landmark technique. Direct comparisons of USG and NIR in DIVA cohorts confirm higher efficacy of USG, whereas NIR functions as a useful adjunct in patients with mild-to-moderate risk.

Conclusions. Difficult peripheral intravenous access is a prevalent clinical problem with a frequency of 20–25% in the general hospital population and over 50% in emergency departments, associated with a marked deterioration in timeliness of care, increased complication rates, and higher resource utilization. Integration of validated prediction scores (SAFE rule, EA DIVA) with ultrasound guidance and NIR visualization into standardized clinical protocols enables transformation of DIVA management from a reactive to a predictive approach based on early risk stratification and timely escalation of access methods. Such an approach provides clinically meaningful improvements: increase in first-attempt success rates to 90–97%, reduction in the number of attempts by 57%, decrease in length of stay by 30–87 minutes, reduction in complication rates by 50%, and better patient-centered outcomes (less pain, reduced anxiety, higher satisfaction). Ultrasound-guided cannulation is recommended as a first-line method for patients at high risk of DIVA (EA DIVA ≥ 6 , SAFE ≥ 2), whereas NIR devices may be used as adjunctive tools in patients with moderate risk or within combined protocols. Implementation of evidence-based DIVA protocols is a priority direction for improving the quality and safety of peripheral venous access in contemporary clinical practice.

Key words: difficult peripheral intravenous access, DIVA, prediction scores, SAFE rule, EA DIVA, ultrasound guidance, near-infrared vein visualization, USG PIVC, NIR VF, risk factors.

Вступ. Складний периферичний венозний доступ (Difficult Intravenous Access, DIVA) визначають як неможливість або істотну складність катетеризації периферичної вени стандартною візуально-пальпаторною технікою після щонайменше двох послідовних невдалих спроб у кваліфікованого оператора [1]. За цією, на перший погляд, суто технічною дефініцією стоїть реальна клінічна ситуація, добре знайома як медичному персоналу, так і пацієнтам: тривалі пошуки «придатної» вени, багаторазові проколи, наростання тривоги, затримка початку лікування. Сукупність спроб забезпечити венозний доступ у таких пацієнтів рідко обмежується дискомфортом у місці пункції. DIVA асоціюється зі зростанням частоти локальних ускладнень – гематом, інфільтрації, флєбіту, екстравазації медикаментів, з необхідністю повторних втручань і, іноді, переходу до більш інвазивних методів судинного доступу [2, 3]. З клінічної точки зору це означає затримку критично важливих діагностичних і терапевтичних процедур: забору крові для лабораторної діагностики, початку інфузійної терапії, введення антибіотиків

чи вазоактивних препаратів, забезпечення адекватної аналгезії та седації [4]. У пацієнтів із сепсисом, гострим коронарним синдромом, полі травмою кожна додаткова хвилина очікування доступу набуває прямого прогностичного значення.

Організаційні наслідки DIVA також є суттєвими. Повторні невдалі спроби венепункції призводять до збільшення тривалості перебування у відділенні (length of stay), зниження пропускну здатності відділень невідкладної допомоги, перерозподілу часу медичного персоналу на користь «важких» пацієнтів, необхідності залучення спеціалізованих команд судинного доступу або застосування ультразвуково-навігованих, внутрішньокісткових чи центральних доступів [3, 8]. Це відображається на вартості лікування як через прямі витрати (додаткові катетери, витратні матеріали, апаратура, час персоналу), так і через непрямі – подовження госпіталізації, ризик ятрогенних ускладнень, збільшення навантаження на систему охорони здоров'я в цілому [3, 8, 14].

Не менш важливою є пацієнт-орієнтована площина проблеми. Для більшості хворих досвід багаторазових, болісних венепункцій стає джерелом вираженого психоемоційного стресу, формує очікування «важкого проколу» при кожному подальшому госпітальному епізоді, підриває довіру до медичного персоналу [6, 7]. У дітей, осіб похилого віку, пацієнтів із когнітивними порушеннями чи онкологічними захворюваннями цей досвід часто фіксується як один із найтравматичніших аспектів лікування.

На цьому тлі відбувається перегляд самого підходу до DIVA. У сучасній літературі його дедалі менше трактують як «невдачу медсестри/лікаря» і дедалі більше – як окремий клінічний фенотип, що формується під впливом поєднання анатомічних, фізіологічних, коморбідних та ятрогенних чинників [9, 10, 11, 12]. У рамках концепції «vessel health and preservation» судинний доступ розглядають не як разову процедуру, а як безперервний процес підтримання цілісності й функціональності венозного русла протягом усього лікування [11]. З цих позицій пацієнт із високим ризиком DIVA має бути ідентифікований ще до першої спроби венепункції, а не після серії невдалих втручань.

Валідовані прогностичні шкали (SAFE rule, A/Modified A DIVA, EA DIVA, C-DIVA, педіатричні DIVA-інструменти) та стандартизовані алгоритми поетапної ескалації судинного доступу (tiered vascular access algorithms) стали практичним втіленням цього підходу [10,13]. Вони дозволяють не лише формально «позначити» пацієнта як DIVA-ризикового, а й чітко прив'язати рівень ризику до конкретних клінічних дій: від вибору більш досвідченого оператора до раннього застосування ультразвуково-навігової канюляції чи альтернативних доступів.

Мета. Систематизувати сучасні дані щодо епідеміології, етіопатогенезу, факторів ризику, валідованих прогностичних шкал та технологій забезпечення периферичного венозного доступу у пацієнтів із DIVA на основі доказів найвищого рівня (мета-аналізи, систематичні огляди, рандомізовані контрольовані дослідження).

Матеріали та методи. Проведено систематичний аналіз даних мета-аналізів, систематичних оглядів та рандомізованих контрольованих досліджень (RCT), опублікованих у базах PubMed, Scopus та Web of Science. Пошукові терміни включали: «difficult intravenous access», «DIVA», «DIVA score», «ultrasound-guided peripheral intravenous catheter», «near-infrared vein finder», «vascular access prediction», «EA DIVA», «SAFE rule». Критерії включення: дослідження за участю

дорослих та педіатричних пацієнтів із підтвердженим або підозрюваним DIVA, валідаційні дослідження прогностичних шкал, порівняльні дослідження технологій візуалізації вен.

З урахуванням того, що DIVA супроводжує близько 20–25% процедур встановлення периферичного венозного доступу, а в окремих когортах (відділення невідкладної допомоги, онкологічні та педіатричні стаціонари, відділення інтенсивної терапії) ця частка перевищує 50% [3, 5], своєчасна, стандартизована діагностика і прогнозування DIVA набувають принципового значення. Йдеться не лише про оптимізацію техніки катетеризації, а про зміну парадигми – від реактивного усунення наслідків багаторазових невдалих спроб до проактивного, пацієнт-центричного ведення, що поєднує безпеку, ефективність та раціональне використання ресурсів.

За даними мультицентрових досліджень частота складного периферичного венозного доступу (DIVA) у дорослій госпітальній популяції коливається в межах 10–33% [3, 4]. Це означає, що щонайменше кожен десятий, а в окремих відділеннях – до кожного третього пацієнта – належить до групи з утрудненим периферичним венозним доступом уже на етапі першої спроби венепункції. Особливо високі показники реєструють у відділеннях невідкладної допомоги, де поширеність DIVA досягає 40–52% [4, 5, 14, 25]. Така частота відображає специфіку ургентної популяції: у цій когорті часто поєднуються гостра дегідратація та гіповолемія (внаслідок блювання, діареї, кровотечі, сепсису), різні форми шоку з вираженою периферичною вазоконстрикцією, висока поширеність ожиріння, множинні хронічні захворювання (цукровий діабет, хронічна серцева та ниркова недостатність, онкологічна патологія), а також повторні попередні венепункції й інфузійні курси [4, 5, 14, 25]. У сукупності це призводить до того, що значна частка пацієнтів ВНД фактично надходять із уже «вичерпаним» периферичним венозним ресурсом, для яких стандартна візуально-пальпаторна техніка з 1–2 спробами є апіорі недостатньою.

У хірургічних стаціонарах повідомляють поширеність DIVA на рівні близько 30–33%. У цій групі пацієнтів додатковими чинниками ризику є передопераційна гіповолемія (обмеження прийому рідини, втрати з блюванням і кровотечею, підготовчі процедури), повторні інфузійні терапії в анамнезі та високий рівень полікоморбідності, особливо в осіб похилого віку [5, 6]. Окрему категорію становлять онкологічні хворі, у яких частота DIVA може досягати 40–45%. У них тривалі й повторні курси цитотоксичної та підтримувальної терапії супроводжуються кумулятивним ушкодженням ендотелію, розвитком флебіту, склерозу й облітерації периферичних вен, що обмежує можливості подальшого використання традиційних периферичних доступів і часто зумовлює потребу в імплантації порт-систем чи тунельованих центральних катетерів.

У педіатричній популяції проблема DIVA є навіть більш вираженою. Проспективні дослідження демонструють, що у дітей віком до 1 року частота DIVA досягає 60–69%, у віковій групі 1–3 роки становить приблизно 45–50%, а в старших дітей знижується до 25–30% [5, 7, 13, 22, 32]. Такі показники пояснюються поєднанням характерних для дитячого віку анатомо-фізіологічних та поведінкових особливостей: малою каліберністю вен (часто <2 мм), відносно товстішою підшкірно-жировою клітковиною, що маскує венозний рельєф, високою руховою активністю, труднощами з іммобілізацією кінцівки, обмеженою співпрацею під час

процедури, а також вираженою стресовою відповіддю з периферичною вазоконстрикцією [13, 14, 25]. У немовлят і недоношених дітей ці фактори поєднуються з незрілою гемодинамікою, лабільністю об'ємного статусу та часто повторними курсами інфузійної терапії (антибіотики, парентеральне харчування), що додатково підвищує ризик утрудненого доступу.

З метою кількісної оцінки ризику DIVA в педіатрії розроблено й крос-культурно адаптовано шкалу DIVA-SP (Pediatric Difficult Intravenous Access score), яка враховує видимість вен, вік, недоношеність, відтінок шкіри та низку інших параметрів [14, 25, 33]. В іспанській адаптації 2025 року ця шкала продемонструвала площу під ROC-кривою близько 0,85, що відповідає високій дискримінативній здатності щодо прогнозування труднощів венозного доступу, насамперед у немовлят [14, 23, 25]. Отримані результати підтримують доцільність рутинного використання таких інструментів у педіатричних відділеннях, де частота DIVA є об'єктивно найвищою.

Узагальнений мета-аналіз показав кумулятивну частоту DIVA на рівні 20–25% у загальній госпітальній популяції [3, 34]. Іншими словами, кожен п'ятий–четвертий госпіталізований пацієнт має високий ризик складного периферичного венозного доступу. Аналіз часових трендів за останнє десятиліття продемонстрував стабільну тенденцію до зростання частоти DIVA, що пов'язують, насамперед, зі старінням населення, збільшенням поширеності полікоморбідних станів (онкологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет), епідемією ожиріння та розширенням спектра й тривалості внутрішньовенних терапій [3, 11, 39, 40]. Регіональні відмінності у зареєстрованих показниках (етнічний склад, частка пацієнтів з ожирінням, доступність ультразвукових технологій та спеціалізованих судинних команд, організаційні особливості системи охорони здоров'я) частково пояснюють варіабельність результатів між дослідженнями [34, 35], однак не змінюють загальної тенденції: DIVA перетворюється на звичну клінічну реальність у широкому спектрі стаціонарних підрозділів. Це, у свою чергу, обґрунтовує необхідність переходу від епізодичного застосування «рятівних» технологій до системного, протоколізованого підходу з рутинним епідеміологічним моніторингом та передпроцедурною оцінкою ризику DIVA.

Етіопатогенез складного периферичного венозного доступу є мультифакторним і включає взаємодію анатомічних, фізіологічних, ятрогенних та клініко-демографічних чинників, які разом формують стійкий фенотип DIVA. Важливо, що ці фактори рідко діють ізольовано: у більшості пацієнтів спостерігається їх комбінація, що зумовлює кумулятивне зростання ризику невдач венепункції навіть за умови виконання процедури досвідченим оператором.

Анатомічні чинники належать до базових детермінант DIVA. До них відносять малий діаметр периферичних вен (<3 мм), надмірну глибину їх залягання (>10 мм від поверхні шкіри), а також наявність склерозованих або облітерованих сегментів після попередніх венозних втручань [12, 33]. Ультразвукові дослідження послідовно демонструють, що вени з діаметром <3 мм або розташовані глибше ніж 10 мм мають значно нижчу ймовірність успішної канюляції при використанні стандартної візуально-пальпаторної техніки. Для цього предиктора описано відношення шансів (OR) 4,2 (95% ДІ 2,9–6,1) та чутливість до 92%, що робить його одним із найсильніших структурних маркерів DIVA. У пацієнтів з ожирінням глибина залягання поверхневих вен часто перевищує 10 мм, що додатково усклад-

нює їхню візуалізацію та пальпацію й прямо корелює з частотою невдалих спроб доступу [15, 16]. Анатомічна варіабельність венозного русла (відсутність типових стовбурів, аномальний хід *v. cephalica* та *v. basilica*, множинні дрібні притоки) ще більше ускладнює орієнтацію за анатомічними орієнтирами [17, 19].

Фізіологічні чинники реалізуються переважно через зміни об'ємного статусу й тону судинної стінки. Дегідратація, гіповолемія, артеріальна гіпотензія та периферична вазоконстрикція призводять до зменшення венозного наповнення, часткового або повного колапсу дрібних периферичних вен, зниження їх тургору та еластичності [11, 22, 27]. У таких умовах навіть анатомічно «придатні» за діаметром вени стають майже невидимими й непальпованими, а спроба канюляції перетворюється на «сліпу» маніпуляцію. Дегідратація як окремий клінічний фактор асоціюється з OR 3,2 (95% ДІ 2,1–4,9) щодо розвитку DIVA при поширеності 15–25% у відповідних когортах [12, 14, 18]. У шокових станах (гіповолемічний, септичний, кардіогенний шок) поєднання вираженої гіповолемії й системної вазоконстрикції робить периферичний венозний доступ вкрай проблемним і часто вимагає негайного переходу до ультразвуково-навігової канюляції, внутрішньокісткового або центрального венозного доступу [14, 18, 19].

Ятрогенні чинники пов'язані з кумулятивним ушкодженням венозної стінки внаслідок попередніх медичних втручань. Багаторазові венепункції, тривала інфузійна терапія, застосування везикантів (хіміотерапевтичні препарати, концентровані розчини електролітів і нутрієнтів) призводять до повторного механічного та хімічного впливу на ендотелій [15, 20, 21]. Це зумовлює розвиток хронічного флебіту, ендотеліальної дисфункції, фіброзу й склерозу судинної стінки, сегментарної облітерації просвіту вен, формування варикозних та аневризматичних змін, що функціонально «вимикає» значну частину периферичного венозного русла з потенційно доступних ділянок. У онкопацієнтів після ≥ 6 курсів цитотоксичної терапії до 60% основних поверхневих вен верхніх кінцівок демонструють гемодинамічно значущі зміни просвіту за даними УЗ-обстежень та інтраопераційних спостережень [15, 16, 17, 19].

Комплексний аналіз факторів ризику дозволив ідентифікувати низку клінічних предикторів, що найбільш надійно пов'язані з фенотипом DIVA. Мультиваріантні мета-аналізи (MVMA) виділяють щонайменше десять незалежних предикторів із відношенням шансів понад 2,0, підтверджених у чотирьох і більше незалежних дослідженнях. До них належать: відсутність видимих вен (OR 2,5; 95% ДІ 1,8–3,4; чутливість 81%) і відсутність пальпованих вен (OR 3,1; 95% ДІ 2,2–4,4; чутливість 81%), які відображають сумарний вплив анатомічних та фізіологічних детермінант. Дуже сильним предиктором є анамнез ≥ 2 невдалих спроб венепункції (*history DIVA / ≥ 2 fails*) з OR 5,1 (95% ДІ 3,2–8,1), високою специфічністю ($\approx 88\%$) та LR+ 4,3, що фактично маркує вже сформований фенотип «важкого венозного доступу». Ожиріння (BMI >30 кг/м²) підвищує ризик DIVA приблизно в 2,8 рази (95% ДІ 1,9–4,1). Внутрішньовенне вживання наркотиків (IVDU) асоціюється з OR 4,2 (95% ДІ 2,5–7,0), відображаючи глибокі структурні зміни венозної стінки й часту облітерацію поверхневих вен. Серед коморбідних станів значущими предикторами є цукровий діабет (OR 2,3; 95% ДІ 1,6–3,3), онкологічні захворювання та хіміотерапія (OR 2,8; 95% ДІ 1,9–4,1), клінічно значуща дегідратація (OR 3,2; 95% ДІ 2,1–4,9), серповидноклітинна анемія та хронічна ниркова недостатність (OR 3,0; 95% ДІ 1,8–5,0). Особливо підкреслюється значення ультразвуково верифі-

кованої глибини вени понад 10 мм, яка має OR 4,2 (95% ДІ 2,9–6,1) та чутливість до 92% і вважається одним із найпотужніших об'єктивних маркерів DIVA. [3, 4, 8, 15, 29, 32, 34, 38, 39, 40].

Сукупність цих предикторів стала підґрунтям для розробки валідованих адитивних шкал ризику (A DIVA, Modified A DIVA, EA DIVA, SAFE rule, C-DIVA, DIVA-SP тощо), у яких окремим факторам надається певна бальна вага. Такий підхід дозволяє не лише якісно описати ризик DIVA, але й кількісно його оцінити ще до першої спроби венепункції, що є принципово важливим для побудови поетапних алгоритмів судинного доступу та своєчасної ескалації до ультразвукових і інших технологічно асистованих методик.

Прогностичні шкали оцінки ризику DIVA. Систематизація факторів ризику складного периферичного венозного доступу привела до створення низки валідованих прогностичних шкал, які дозволяють кількісно оцінити ймовірність DIVA ще до першої спроби венепункції. Ці інструменти ґрунтуються на адитивному підрахунку балів за наявність клінічних, анатомічних і анамнестичних предикторів та забезпечують стратифікацію пацієнтів на групи низького, помірної й високого ризику, що безпосередньо прив'язується до вибору тактики судинного доступу.

У дорослих пацієнтів однією з перших систематизованих шкал стала A DIVA (Adult Difficult IntraVenous Access), розроблена й валідована в голландських мультицентрових дослідженнях. Шкала включає п'ять змінних: наявність в анамнезі складного венозного доступу (history DIVA), суб'єктивну оцінку очікуваної складності процедури клініцистом (expected difficulty), відсутність дилатованої вени при огляді або пальпації (no dilated vein – visible/palpable), діаметр вени <3 мм за даними ультразвукового дослідження та наявність екстреного хірургічного втручання. Кожен параметр оцінюється в 1 бал, сумарний показник варіює від 0 до 5 [22, 23]. При використанні порогового значення ≥ 3 балів у когортах хірургічних пацієнтів ($n \approx 1200$) A DIVA продемонструвала чутливість 85%, специфічність 75% та площу під ROC-кривою (AUC) 0,82 [27], що відповідає добрій дискримінативній здатності для виявлення осіб з високою ймовірністю DIVA.

Подальша оптимізація привела до створення Modified A DIVA (mA DIVA), яка зберігає 4–5 найінформативніших предикторів і усуває необхідність рутинного ультразвукового дослідження на етапі початкового скринінгу [22, 24]. У валідаційних дослідженнях у голландських та іспанських когортах mA DIVA продемонструвала чутливість 96,5%, специфічність 81,4% та AUC близько 0,85. Міжочінювальна узгодженість оцінок варіювала від 0,59 до 0,97 ($p < 0,0005$), що свідчить про добру–відмінну надійність шкали при застосуванні різними клініцистами. При cut-off ≥ 3 балів чітко виділяються дві клінічно значущі групи: у групі низького ризику частота невдач першої спроби становить $\approx 5\%$, тоді як у групі високого ризику вона досягає $\approx 50\%$ [9, 11, 13, 16, 24, 26, 27, 28].

Розширена шкала EA DIVA (Enhanced Adult DIVA score) була розроблена для дорослих пацієнтів хірургічного профілю та згодом адаптована для ED-контингенту [16, 24, 26]. Вона містить 12 змінних із сумарним діапазоном від 0 до 12 балів, включно з оцінкою видимості та пальпаторної доступності вен, глибиною залягання >10 мм за УЗД, значенням ІМТ >30 $\text{кг}/\text{м}^2$, анамнезом ≥ 2 невдалих внутрішньовенних спроб, наявністю хіміотерапії та/або внутрішньовенного вживання наркотиків, клінічними ознаками дегідратації, віком >65 років і жіночою статтю.

У зовнішній валідації ($n \approx 1006$) EA DIVA продемонструвала AUC 0,92–0,94; при пороговому значенні ≥ 8 балів чутливість становила 85,5%, специфічність – 89,2%, негативна прогностична цінність (NPV) – 97,5%. У проспективних дослідженнях у відділеннях невідкладної допомоги оптимальним cut-off для прийняття рішення про ескалацію визнано ≥ 6 балів: за цього порогу чутливість досягала 96,5%, специфічність – 81,4%, а середня кількість спроб венепункції зменшувалася з 2,8 до 1,2 на пацієнта ($\approx -57\%$; $p < 0,001$) [9, 11, 13, 16, 24, 26, 27, 28].

Шкала C-DIVA (Comprehensive Difficult IV Access Tool) позиціонується як простий point-of-care інструмент для лікарів загального профілю та медсестер. Вона включає 8–10 змінних, що відображають видимість/пальпаторність вен, анамнез DIVA, коморбідні стани (онкологія, серповидноклітинна анемія), ІМТ, відтінок шкіри та залежність від технологій візуалізації. У первинній валідації C-DIVA продемонструвала AUC близько 0,80, чутливість 70–80% і специфічність до 82% при cut-off ≥ 4 балів. Внутрішньокласовий кореляційний коефіцієнт (ICC) 0,49–0,55 вказує на помірну міжцінювальну узгодженість, що обумовлює потребу в цільовому навчанні користувачів для підвищення надійності інструмента. На практиці C-DIVA частіше використовується як «ескалаційний» інструмент: виявлення пацієнтів, яких доцільно направляти до спеціалізованих команд судинного доступу (VAST).

Особливе місце посідає SAFE rule (See–Ask–Feel–Evaluate BMI) – мнемонічний алгоритм, розроблений на основі систематичного огляду та мультиваріантного (включно з байєсівським) аналізу даних щонайменше з чотирьох незалежних досліджень для кожного предиктора. SAFE інтегрує чотири ключові компоненти: візуальну оцінку вен (See), з'ясування анамнезу DIVA/IVDU (Ask), пальпаторну оцінку наповнення вен (Feel) та оцінку ІМТ > 30 кг/м² як сурогату глибокого залягання вен (Evaluate). За узагальненими даними SLR/MVMA (≈ 20 досліджень, $> 11\,000$ пацієнтів) SAFE rule демонструє AUC до 0,97, загальну діагностичну точність 85–97%; при пороговому значенні ≥ 2 балів чутливість становить $\approx 90\%$, специфічність – 88%, NPV – $\approx 98\%$. Завдяки простоті та швидкості виконання (15–30 секунд, без потреби в апаратурі) SAFE rule рекомендований як універсальний bedside-скринінговий інструмент для всіх госпіталізованих дорослих, особливо в умовах ED та загальних стаціонарів [10, 22].

У педіатричній популяції основним інструментом є DIVA-SP (Pediatric Difficult Intravenous Access score), крос-культурно адаптований у 2025 р. в Іспанії. Шкала враховує видимість вен на кінцівках, вік, недоношеність, низьку масу тіла при народженні, відтінок шкіри та інші педіатрично специфічні параметри. У процесі валідації DIVA-SP продемонструвала AUC $\approx 0,75$, чутливість близько 70%, позитивний коефіцієнт правдоподібності (LR+) $\approx 2,44$ і загальну помилку класифікації $\approx 33\%$. Це відповідає помірній, але клінічно корисній дискримінативній здатності, достатній для використання як інструмента первинного скринінгу в педіатричних відділеннях. Запропоновані модифіковані педіатричні DIVA-шкали з включенням ІМТ та серповидноклітинної анемії продемонстрували в четвертинному ED ($n=300$) специфічність $\approx 83\%$ при чутливості $\approx 51\%$, тобто виявилися більш придатними для виключення істинного DIVA, ніж для виявлення всіх випадків високого ризику.

Узагальнюючи, дорослі (A DIVA, mA DIVA, EA DIVA, C-DIVA, SAFE) та педіатричні (DIVA-SP та модифіковані версії) шкали забезпечують стандартизований, кількіс-

ний підхід до оцінки ризику DIVA. Їх впровадження в клінічну практику дає змогу не лише прогнозувати ймовірність невдачі першої спроби, але й формалізувати алгоритми поетапної ескалації судинного доступу та раціонального використання технологічних ресурсів (ультразвук, NIR-візуалізатори, спеціалізовані судинні команди) [9, 11, 13, 16, 24, 26, 27, 28].

Технології візуалізації. Сучасні підходи до менеджменту DIVA базуються не лише на клінічній оцінці ризику, а й на використанні технологій візуалізації, які дозволяють перейти від «сліпих» спроб венепункції до цілеспрямованої, візуально контрольованої канюляції. Найбільш вивченими та впровадженими у клінічну практику є інфрачервоні візуалізатори вен (Near-Infrared Vein Finder, NIR VF) та ультразвуково-навігована катетеризація периферичних вен (ultrasound-guided peripheral intravenous catheterization, USG PIVC).

Інфрачервоні візуалізатори вен (NIR VF) базуються на використанні вузько-спектрального випромінювання в діапазоні 740–950 нм, яке селективно поглинається гемоглобіном у венозній крові. Різниця в коефіцієнті поглинання між кровонаповненими венами та навколишніми м'якими тканинами створює високий оптичний контраст, який реєструється камерою, обробляється вбудованим процесором і в режимі реального часу проєктується у вигляді двовимірного зображення венозної мережі на поверхню шкіри. Комерційно доступні системи (VeinViewer, AccuVein, VasculoLuminator тощо) дозволяють візуалізувати вени діаметром ≥ 1 мм на глибині до 10 мм, з частотою оновлення зображення >20 кадрів/с, що забезпечує достатню просторово-часову роздільність для клінічного використання [29, 30].

Ефективність NIR VF у дорослих, зокрема в геріатричних когортах, підтверджена низкою рандомізованих досліджень та мета-аналізів. Узагальнений аналіз 8 RCT у пацієнтів віком ≥ 65 років ($n=1022$) продемонстрував, що застосування NIR VF асоціюється з підвищенням частоти успіху першої спроби (first attempt success, FAS) з відносним шансом 2,36 (95% ДІ 1,73–3,21; $p<0,001$) порівняно зі стандартною візуально-пальпаторною технікою, скороченням часу процедури (стандартизована різниця середніх, SMD $-1,45$) та зниженням загальної частоти ускладнень (OR 0,37; 95% ДІ 0,23–0,59), включно з гематомами, інфільтрацією й флебітом [30, 33]. Окремі RCT у специфічних групах високого ризику, наприклад у пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу ($n=92$), показали, що FAS при використанні NIR VF досягає 60,9% проти 15,2% при стандартній техніці, а середній час до успішної канюляції зменшується з $94,3\pm 41,5$ с до $53,2\pm 28,9$ с ($p<0,001$). У відділеннях невідкладної допомоги включення NIR у комбінований протокол, заснований на попередньому скринінгу за EA DIVA (EA DIVA-скринінг \rightarrow NIR/USG), дозволяло зменшити середню кількість спроб венепункції з 2,8 до 1,2 на пацієнта та суттєво підвищити FAS у підгрупі пацієнтів високого ризику (EA DIVA ≥ 6).

У педіатричній популяції результати застосування NIR VF є більш неоднорідними. У неселективних когортах дітей (без попереднього відбору за ризиком DIVA) більшість досліджень не виявили стабільної та статистично значущої переваги NIR-асистованої техніки над стандартною за показником FAS. Водночас субаналізи демонструють, що у дітей із високим ризиком DIVA, визначеним за педіатричними шкалами (score >4), використання NIR VF підвищує FAS приблизно з 25% до $\approx 58\%$ (OR $\approx 1,8$; $p\approx 0,03$), що свідчить про доцільність таргетованого застосування технології саме в цій підгрупі [20, 30, 33].

Попри продемонстровані переваги, NIR-візуалізатори мають низку важливих обмежень. По-перше, вони забезпечують лише двовимірне зображення без інформації про глибину залягання судини, що є критичним у пацієнтів з ожирінням і глибоко розташованими венами [39, 40]. По-друге, ефективність візуалізації суттєво знижується при темній пігментації шкіри через підвищене поглинання й розсіювання інфрачервоного випромінювання меланіном, що зменшує контраст між венами та навколишніми тканинами. По-третє, відзначена значна оператор-залежність: для ефективного використання пристрою потрібна добра координація «око-рука» та досвід одночасного утримання в полі зору як проєкції вени, так і голки [39, 40]. Нарешті, у пацієнтів із вираженим DIVA, особливо за наявності глибоко розташованих або облітерованих судин, NIR VF не демонструє переваги над ультразвуком, який забезпечує тривимірну оцінку та контроль кінчика голки [40].

Ультразвуково-навігована катетеризація периферичних вен (USG PIVC) на сьогодні вважається референтною технологією для забезпечення венозного доступу в пацієнтів із DIVA. Використання височастотного лінійного датчика (6–15 МГц) дозволяє в реальному часі оцінювати діаметр вени, її глибину, прохідність, взаєморозташування з артеріями та нервами, а також візуалізувати траєкторію голки під час введення [20, 21]. Це принципово змінює характер процедури: замість орієнтації на непрямі візуально-пальпаторні ознаки оператор має можливість таргетовано пунктувати конкретну вену з урахуванням її просторових характеристик.

Мета-аналізи, проведені в 2023–2026 рр., послідовно демонструють суттєву перевагу USG PIVC над традиційною landmark-технікою у дорослих та дітей із DIVA [39, 40]. Сукупні оцінки свідчать про FAS OR 3,02–3,23 (95% ДІ 1,04–8,79) на користь USG, із абсолютними показниками FAS 90–97% у групі ультразвукової навігації проти 18–49% при стандартній техніці. Середня кількість спроб венепункції зменшується приблизно з 2,4 до 1,1 на пацієнта, а час до успіху скорочується на 3–10 хвилин залежно від клінічного контексту. Важливою є також редукція ускладнень: частота інфільтрації, екстравазації та флєбіту зменшується орієнтовно вдвічі, з OR близько 0,45 на користь USG.

У педіатрії дані найбільш переконливі саме для DIVA-когорт. У рандомізованому дослідженні DIAPEDUS (n=110, діти з високим ризиком DIVA) частота успіху першої спроби становила 90% у групі USG проти 18% у контрольній групі, де застосовувалась стандартна техніка ($p < 0,0001$), при цьому час до встановлення доступу скорочувався приблизно на 7,3 хвилини. В аналогічних дослідженнях у дорослих ED-когортах впровадження USG PIVC у пацієнтів із DIVA супроводжувалося підвищенням FAS на ≈ 30 –35% і суттєвим скороченням часу до успішної канюляції [30, 32].

Ключовим аспектом ефективності USG PIVC є вибір техніки. Найкращі результати продемонструвала методика Dynamic Needle Tip Positioning (DNTP) у короткій осі (short axis, out-of-plane), яка передбачає постійне переміщення датчика та голки для безперервного відстеження кінчика голки в поперечному зрізі вени. Мета-аналізи показують, що при використанні DNTP FAS може досягати 97% у DIVA-когортах, тоді як статична техніка (попередня УЗ-розмітка вени на шкірі без реального часу контролю) забезпечує FAS близько 80%, що краще за чистий landmark-підхід, але гірше за повноцінну динамічну навігацію.

Міжнародні рекомендації (INS, ACEP та інші професійні товариства) однозначно позиціонують USG PIVC як метод першої лінії для пацієнтів із високим ризиком DIVA. Зокрема, рекомендовано виконувати обов'язковий предиктивний скринінг (SAFE, EA DIVA) перед першою спробою периферичного венозного доступу; у разі виявлення високого ризику (SAFE ≥ 2 , EA DIVA ≥ 6 або ≥ 2 попередні невдалі спроби) відразу застосовувати ультразвукову навігацію як первинну, а не «рятівну» стратегію. Впровадження програм навчання персоналу USG-канюляції та алгоритмів DIVA-фокусованої ескалації асоціюється зі скороченням тривалості перебування у відділенні (LOS) на 30–87 хв, зменшенням кількості спроб венепункції та загальних витрат, пов'язаних із використанням витратних матеріалів і часом персоналу [20, 21, 32, 36, 37, 38].

Узагальнено, NIR-візуалізатори слід розглядати як корисний допоміжний інструмент у пацієнтів із легким–помірним ризиком DIVA та технічно утрудненою візуалізацією поверхневих вен, тоді як USG PIVC є технологією вибору для істинного DIVA з глибокими, невидимими або склерозованими венами. Інтеграція обох підходів у багаторівневі, шкало-керовані протоколи (SAFE/EA DIVA \rightarrow NIR/USG) дозволяє максимізувати частоту успішної першої спроби, мінімізувати кількість спроб та ускладнень і, відповідно, підвищити безпеку та ефективність периферичного венозного доступу.

Порівняння ультразвуково-навігової катетеризації периферичних вен (USG PIVC) та інфрачервоних візуалізаторів вен (NIR VF) показує, що обидві технології покращують результати венепункції порівняно зі стандартною візуально-пальпаторною технікою, однак їх ефективність та оптимальні сфери застосування істотно різняться. У сукупних мета-аналітичних оцінках USG PIVC забезпечує вищу частоту успіху першої спроби (first attempt success, FAS) та більш суттєве зниження кількості спроб порівняно з NIR VF. Для пацієнтів із DIVA FAS-ефект USG відносно landmark-техніки становить OR $\approx 3,0$ (95% ДІ 1,04–8,79), тоді як для NIR VF – приблизно 1,8–2,36 (95% ДІ 1,73–3,21). У кількісному вираженні USG знижує середню кількість спроб венепункції орієнтовно на 1,3–1,5 (наприклад, з $\approx 2,4$ до $\approx 1,0$ –1,1 спроб на пацієнта), тоді як NIR – на $\approx 0,47$ (95% ДІ $-0,84$ до $-0,10$). Це свідчить про те, що ультразвук має більш виражений вплив на ключові проксімальні показники якості доступу (FAS, кількість спроб), особливо в істинних DIVA-когортах із глибокими, невидимими або склерозованими венами.

Щодо часових показників, NIR VF демонструє свою ефективність у легких і помірно складних випадках за рахунок дуже швидкої поверхневої візуалізації вен: у мета-аналізах середнє скорочення часу процедури венепункції складає ≈ 29 секунд порівняно зі стандартною технікою. Натомість USG PIVC потребує додаткового часу на підготовку апаратури та позиціонування датчика, однак у DIVA-когортах забезпечує високу результативність у загальному скорочуючи таймінг на 3–10 хв за рахунок значно меншої кількості невдалих спроб [39, 40]. Таким чином, NIR є більш доцільним для швидкої візуалізації поверхневих вен при невисокому ризиком DIVA, тоді як USG забезпечує більший часовий та клінічний ефект саме у складних пацієнтів.

Прямі рандомізовані порівняння підтверджують ієрархію USG > NIR > landmark у DVA/DIVA-когортах. У дослідженні Keskin та співавт. (n=150), де пацієнтів із складним венозним доступом рандомізували до трьох груп (стандартна техніка, NIR VF, USG PIVC), ультразвук продемонстрував статистично вищий FAS порівня-

но як із NIR, так і зі стандартною технікою. NIR був кращим за landmark лише в частині помірно складних випадків, але не досяг еквівалентності чи переваги відносно USG. Аналогічні результати отримано в дослідженнях у службах екстреної медичної допомоги: NIR частіше забезпечував найкоротший час до первинної візуалізації поверхневої вени, тоді як USG забезпечував більш точне розташування катетера й меншу кількість повторних втручань, особливо при глибоких венах [39].

На підставі таких даних запропоновано поетапні (tiered) алгоритми, керовані шкалами ризику (SAFE, EA DIVA), які інтегрують обидві технології. На першому етапі виконується скринінг ризику DIVA: пацієнтам із низьким сумарним балом (наприклад, SAFE <2; EA DIVA <4–6) рекомендується стандартна візуально-пальпаторна техніка, тоді як у разі помірного ризику розглядається застосування NIR VF як підтримуючого методу, а при високому ризику (SAFE ≥ 2 , EA DIVA ≥ 6 –8 або наявність ≥ 2 попередніх невдалих спроб) USG PIVC розглядається як метод першої лінії.

У рамках такого tiered-підходу виділяють три рівні технологічної ескалації. Tier 1 передбачає використання NIR VF у пацієнтів із поверхневими венами та mild/moderate DIVA. У цій групі FAS при застосуванні інфрачервоного візуалізатора становить ≈ 58 –74%, спостерігається скорочення часу процедури приблизно на 30 секунд і помірне зменшення кількості спроб порівняно зі стандартною технікою [40]. Tier 2 відповідає застосуванню USG PIVC у пацієнтів із глибокими, невидимими або непальпованими венами і/або вираженою коморбідністю. Тут FAS досягає 90–97%, а також відзначається істотна редукція числа спроб та ускладнень (інфільтрація, екстравазація, флебіт). Нарешті, Tier 3 передбачає комбіноване використання USG та NIR у найбільш складних клінічних ситуаціях – у пацієнтів з морбідним ожирінням, темною пігментацією шкіри, множинними попередніми венозними втручаннями, історією IVDU або численними невдалими спробами доступу; у цій конфігурації NIR може використовуватися для первинної локалізації та маркування потенційних поверхневих сегментів, тоді як USG забезпечує точну навігацію голки й оцінку глибини [39, 40]. У таких комбінованих протоколах FAS перевищує 90–97%, при цьому досягається оптимальний баланс між швидкістю отримання доступу та його технічною точністю.

Порівняльні дані свідчать, що USG PIVC має вищу доказову базу та більший вплив на проксимальні показники успішності венозного доступу, особливо в DIVA-когортах, тоді як NIR VF посідає місце корисного ад'ювантного інструмента для пацієнтів із легким і помірним ризиком DIVA та для певних клінічних сценаріїв. Інтеграція обох технологій у стандартизовані, шкало-керовані поетапні протоколи (SAFE/EA DIVA-скринінг → вибір Tier 1/2/3) дозволяє гнучко адаптувати тактику судинного доступу до індивідуального профілю ризику пацієнта, мінімізуючи частоту невдалих спроб, ускладнень і часових затримок.

Обговорення. Наявні дані переконливо свідчать, що складний периферичний венозний доступ (DIVA) є не епізодичним ускладненням окремих маніпуляцій, а стабільним мультифакторним клінічним фенотипом, поширеність якого сягає 20–25% у загальній госпітальній популяції та перевищує 50% у відділеннях невідкладної допомоги. Це означає, що практично кожен п'ятий–четвертий пацієнт у стаціонарі, а в ED – кожен другий, потенційно потребує відмінної від рутинної тактики судинного доступу.

Аналіз факторів ризику та етіопатогенезу демонструє, що домінуючу роль у формуванні DIVA відіграють пацієнт-специфічні чинники, а не лише технічна кваліфікація оператора. Анатомічні особливості (малий діаметр вен, велика глибина залягання, склерозовані й облітеровані сегменти), коморбідні стани (онкологія, хронічна ниркова недостатність, серповидноклітинна анемія, цукровий діабет), ожиріння, анамнез багаторазових венепункцій і хіміотерапії, внутрішньовенне вживання наркотиків формують «структурно змінений» венозний пул, у якому навіть досвідчений клініцист зі стандартною технікою має обмежені шанси на успіх. У цьому контексті звинувачення окремого оператора в «невмінні поставити катетер» є методологічно хибним і потенційно шкідливим: воно відволікає увагу від необхідності системної, протоколізованої оцінки ризику DIVA та ранньої ескалації стратегії доступу.

На тлі такої патофізіологічної та клінічної гетерогенності особливу цінність мають прогностичні шкали ризику. SAFE rule, EA DIVA, A/Modified A DIVA, C-DIVA і педіатрична DIVA-SP продемонстрували високу дискримінативну здатність (AUC 0,80–0,97) і прийнятну надійність у різних клінічних популяціях. SAFE rule, завдяки простоті й швидкості (оцінка за 15–30 с без апаратури), є практичним інструментом для повсякденного bedside-скринінгу у всіх госпіталізованих дорослих; при cut-off ≥ 2 балів він забезпечує чутливість близько 90%, специфічність 88% і NPV $\approx 98\%$. EA DIVA, хоча й потребує трохи більше часу для заповнення, відзначається дуже високою прогностичною точністю у хірургічних і ED-когортах (AUC 0,92–0,94) та чітко стратифікує пацієнтів, яким показана рання ескалація до ультразвуково-навігової канюляції. Ці інструменти доцільно розглядати не як «додатковий папірець», а як обов'язковий етап перед першою спробою встановлення периферичного венозного катетера (ПВК), подібно до того, як шкали NEWS, qSOFA чи CHA₂DS₂-VASc стали стандартом у відповідних клінічних контекстах.

Стосовно технологій візуалізації, сукупна доказова база чітко вказує на перевагу ультразвуково-навігової катетеризації (USG PIVC) над як стандартною технікою, так і над NIR-візуалізаторами у пацієнтів із істинним DIVA. У дорослих і дітей високого ризику USG забезпечує FAS 90–97% проти 18–49% при landmark-підході, зменшує кількість спроб на 1,3–1,5 та скорочує час до успіху на 3–10 хв, одночасно зменшуючи частоту інфільтрації, екстравазації й флєбіту приблизно вдвічі. У педіатричному RCT DIAPEDUS у дітей із DIVA FAS становив 90% у групі USG проти 18% у контрольній групі ($p < 0,0001$). На цьому тлі рекомендації INS, ACEP та інших професійних товариств щодо використання USG PIVC як методу першої лінії в пацієнтів з високим ризиком DIVA (SAFE ≥ 2 , EA DIVA ≥ 6 , анамнез ≥ 2 невдалих спроб) виглядають цілком обґрунтованими.

Інфрачервоні візуалізатори вен (NIR VF) займають проміжне місце в ієрархії технологій. Вони демонструють помірний, але статистично значущий ефект: підвищують FAS (OR $\approx 2,36$ у геріатричних когортах), скорочують час процедури приблизно на 30 с і зменшують частоту ускладнень. Ці переваги особливо проявляються у пацієнтів із технічно утрудненою візуалізацією поверхневих вен (ожиріння, набряки, літній вік), а також у деяких DIVA-когортах (ожирілі та діабетичні пацієнти, пацієнти високого ризику в ED). Водночас у групах із глибоко розташованими венами та вираженим структурним ураженням венозного русла NIR VF поступається USG через відсутність інформації про глибину й просторове

положення судини. Тому на сучасному етапі NIR доцільно розглядати насамперед як ад'ювантний інструмент у пацієнтів із легким-помірним DIVA та як корисний засіб навчання для операторів із обмеженим досвідом, але не як альтернативу ультразвуковій навігації в клінічно складних випадках.

Важливим практичним кроком є впровадження комбінованих, шкало-керованих поетапних (tiered) протоколів, у яких результати прогностичних шкал безпосередньо визначають вибір технології доступу. Модель «SAFE/EA DIVA → вибір Tier 1/2/3» передбачає: використання стандартної техніки в пацієнтів низького ризику; застосування NIR VF як першого рівня технологічної підтримки у хворих із помірним ризиком і поверхневими венами; раннє використання USG PIVC як методу першої лінії в осіб із високим ризиком або вже підтвердженим DIVA; а в найбільш складних випадках – комбіноване використання NIR і USG для оптимізації як швидкості, так і точності доступу. Проспективні дослідження та проекти покращення якості свідчать, що така логіка ескалації дозволяє зменшити кількість спроб венепункції приблизно на 50–60%, скоротити LOS у відділенні на 30–87 хв і знизити частоту ускладнень на $\approx 50\%$.

Разом із тим інтерпретація наявних даних має враховувати низку обмежень. По-перше, відзначається гетерогенність визначень DIVA між дослідженнями: використовуються різні критерії (від ≥ 2 до ≥ 3 невдалих спроб, залучення більш досвідченого оператора, потреба в альтернативному доступі), що ускладнює прямі порівняння результатів. По-друге, порогові значення (cut-off) у шкалах (SAFE, EA DIVA, A/mA DIVA, DIVA-SP) варіюють залежно від дослідження та популяції, що може вимагати локальної калібровки при імплементації в нові клінічні контексти. По-третє, у педіатрії все ще бракує великих, добре спроектованих RCT, особливо в неселективних когортах, а наявні дані здебільшого сфокусовані на високоризикових групах, що обмежує можливість узагальнення. По-четверте, рівень підготовки операторів (як NIR, так і USG) суттєво варіює між закладами, а криві навчання не завжди враховуються при інтерпретації результатів. Нарешті, обмежена крос-культурна адаптація окремих шкал (зокрема, педіатричних) може впливати на їх точність у популяціях із відмінною пігментацією шкіри, структурою захворюваності та організаційними особливостями системи охорони здоров'я.

Для національної імплементації DIVA-протоколів ці обмеження означають необхідність поетапного, адаптивного підходу: вибору однієї-двох базових шкал (наприклад, SAFE rule та EA DIVA), їхньої локальної валідації; поєднання USG PIVC як методу першої лінії для пацієнтів високого ризику з раціональним, таргетованим використанням NIR VF; розробки стандартів навчання персоналу; моніторингу ключових індикаторів якості (FAS, кількість спроб, частота ускладнень, LOS). Перспективними напрямками є також інтеграція алгоритмів машинного навчання для автоматизованої оцінки ризику DIVA на основі електронних медичних записів, розвиток мобільних bedside-застосунків для підтримки прийняття рішень та розширення мультидисциплінарних судинних команд (VAST) у великих лікарнях.

Висновки. Складний периферичний венозний доступ (DIVA) зустрічається у 20–25% госпіталізованих пацієнтів і до 50–70% у високоризикових когортах (ED, педіатрія, онкологія), істотно погіршуючи часові показники надання допомоги, підвищуючи частоту ускладнень і витрати системи охорони здоров'я.

Найбільш вагомими предикторами DIVA є відсутність видимих/пальпованих вен, анамнез ≥ 2 невдалих спроб, глибина вени > 10 мм, ожиріння, IVDU, коморбідні стани (онкологія, діабет, ХНН, серповидноклітинна анемія) та дегідратація.

Валідовані шкали SAFE rule, EA DIVA та Modified A DIVA мають високу дискримінативну здатність (AUC 0,82–0,97) і повинні застосовуватися як стандартні інструменти передпроцедурної стратифікації ризику DIVA.

Ультразвуково-навігована катетеризація (USG PIVC) є методом вибору у пацієнтів із високим ризиком DIVA (SAFE ≥ 2 , EA DIVA ≥ 6), забезпечуючи FAS 90–97%, зменшення кількості спроб на 1,3–1,5, скорочення часу до доступу на 4–7 хв та зниження частоти ускладнень приблизно вдвічі.

Інфрачервоні візуалізатори вен (NIR VF) є корисним додатковим інструментом у пацієнтів із легким-помірним DIVA, в геріатричних та ожирілих когортах, підвищуючи FAS (OR $\approx 2,36$) і зменшуючи час процедури, однак не замінюють USG у високоризикових групах.

Впровадження стандартизованих DIVA-протоколів (SAFE/EA DIVA-скринінг \rightarrow tiered-ескалація NIR/USG) дозволяє зменшити кількість спроб на $\approx 57\%$, скоротити LOS на 30–87 хв, знизити частоту ускладнень на $\approx 50\%$ і покращити пацієнт-орієнтовані результати (біль, тривога, задоволеність).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Riker, M. W., Kennedy, C., Winfrey, B. S., Yen, K., & Dowd, M. D. (2011). Validation and refinement of the difficult intravenous access score: A clinical prediction rule for identifying children with difficult intravenous access. *Academic Emergency Medicine*, 18(11), 1129–1134. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01205.x>
2. Shokoohi, H., Loesche, M. A., Duggan, N. M., Liteplo, A. S., Huang, C., Al Saud, A. A., McEvoy, D., Liu, S. W., & Dutta, S. (2020). Difficult intravenous access as an independent predictor of delayed care and prolonged length of stay in the emergency department. *JACEP Open*, 1(6), 1660–1668. <https://doi.org/10.1002/emp2.12222>
3. Webster, J., Morris, H. L., Robinson, K., & Sanderson, U. (2007). Development and validation of a vein assessment tool (VAT). *Australian Journal of Advanced Nursing*, 24, 5–7.
4. Rodríguez-Calero, M. A., de Pedro-Gómez, J. E., Molero-Ballester, L. J., Fernández-Fernández, I., Matamalas-Massanet, C., & Moreno-Mejías, L. (2020). Risk factors for difficult peripheral intravenous cannulation: The PIVV2 multicentre case-control study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3).
5. Bell, J. A., & Spencer, T. R. (2021). Implementing an emergency department vascular access team: A quality review of training and competency. *Journal of Vascular Access*, 22, 81–89.
6. Bahl, A., Johnson, S., Alsbrooks, K., Mares, A., Gala, S., & Hoerauf, K. (2021). Defining difficult intravenous access (DIVA): A systematic review. *Journal of Vascular Access*, 24(5), 904–910. <https://doi.org/10.1177/11297298211059648>
7. Jacobson, A. F., & Winslow, E. H. (2005). Variables influencing intravenous catheter insertion difficulty and failure. *Heart & Lung*, 34, 345–359.
8. Pagnutti, L., Bin, A., Donato, R., Di Lena, G., Fabbro, C., et al. (2016). Difficult intravenous access tool in patients receiving peripheral chemotherapy: A pilot-validation study. *European Journal of Oncology Nursing*, 20, 58–63.
9. Xu, L. M., Zhao, D. X., Dong, H. R., & Lian, M. Q. (2026). Impact of near-infrared vein imaging on peripheral intravenous access success rates in geriatric patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 26(1), 177. <https://doi.org/10.1186/s12877-025-06940-3>
10. Yen, K., Riegert, A., & Gorelick, M. H. (2008). Derivation of the DIVA score. *Pediatric Emergency Care*, 24, 143–147.

11. Sou, V., McManus, C., Mifflin, N., Frost, S. A., Ale, J., & Alexandrou, E. (2017). A clinical pathway for the management of difficult venous access. *BMC Nursing*, 16, 64.
12. van Loon, F. H. J., Puijn, L. A. P. M., Houterman, S., & Bouwman, A. R. A. (2016). Development of the A-DIVA scale. *Medicine*, 95, e3428.
13. van Loon, F., van Hooff, L., de Boer, H., Koopman, S., Buise, M., et al. (2019). The modified A-DIVA scale as a predictive tool. *Journal of Clinical Medicine*, 8, 144.
14. Agency for Healthcare Research and Quality. (n.d.). Emergency Severity Index (ESI): A triage tool for emergency department care. Retrieved from: <https://www.ahrq.gov/patient-safety/settings/hospital/emergency/esi/index.html>
15. Magallón-Pedrerá, I., Pérez-Altozano, J., Virizuela Echaburu, J. A., Beato-Zambrano, C., Borrega-García, P., & de la Torre-Montero, J. C. (2020). Safety recommendations for cancer patients receiving intravenous therapy. *Clinical & Translational Oncology*, 22(11), 2049–2060.
16. Angles, E., Robin, F., Moal, B., Roy, M., Sesay, M., Ouattara, A., et al. (2021). Development of the VENSORE predictive scale. *Journal of Clinical Anesthesia*, 75, 110435.
17. Kollar, C. (2020). Optimizing the effectiveness of peripheral intravenous access. *Journal of Infusion Nursing*, 44, 163–175.
18. Dat, M., Jc, T. M., Ac, N., Reis, R. K., Mh, B., & Sem, T. (2021). Prevalence of difficult venipuncture in surgical patients. *Journal of Vascular Access*, 22(3), 404–410. <https://doi.org/10.1177/1129729820939335>
19. Armenteros-Yeguas, V., Gárate-Echenique, L., Tomás-López, M. A., et al. (2017). Prevalence of difficult venous access. *Journal of Clinical Nursing*, 26, 4267–4275.
20. Davis, E. M., Feinsmith, S., Amick, A. E., Sell, J., McDonald, V., et al. (2020). Ultrasound-guided IV insertion by nurses. *American Journal of Emergency Medicine*, 46, 539–544.
21. Nandapalan, K., Smallwood, A., Gething, K., & Alberti, H. (2025). Impact of DIVA and ultrasound-guided teaching. *Cureus*, 17(8), e91007. <https://doi.org/10.7759/cureus.91007>
22. Shokoohi, H., et al. (2020). Difficult intravenous access and delayed care. *JACEP Open*, 1(6), 1660–1668.
23. Nannini, F., Mancin, S., Morales Palomares, S., et al. (2025). Predicting difficult venous access. *Journal of Vascular Access. Advance online publication*.
24. Rodríguez-Calero, M. A., Blanco-Mavillard, I., Morales-Asencio, J. M., et al. (2020). Risk factors for difficult cannulation. *Heart & Lung*, 49(3), 273–286.
25. Rizvi, M. B., Silver, E. J., Khine, H., & Sellinger, C. (2022). Modified DIVA score. *Pediatric Emergency Care*, 38(10), e1646–e1649.
26. van Loon, F. H. J., et al. (2019). Modified A-DIVA scale validation. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 144.
27. Civetta, G., Cortesi, S., Mancardi, M., et al. (2019). EA-DIVA score. *Journal of Vascular Access*, 20(3), 281–289.
28. Bahl, A., Alsbrooks, K., Zazyczny, K. A., Johnson, S., & Hoerauf, K. (2024). SAFE rule for predicting DIVA. *Journal of Infusion Nursing*, 47(2), 96–107.
29. Vyas, V., Sharma, A., Goyal, S., & Kothari, N. (2021). Infrared vein visualization devices. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 53(1), 69–78.
30. Ng, S. L. A., Leow, X. R. G., Ang, W. W., & Lau, Y. (2024). Near-infrared devices effectiveness. *Journal of Pediatric Nursing*, 75, e81–e92.
31. Hosseini, S. J., et al. (2025). Technology-based devices for DIVA. *Journal of Vascular Access*, 26(4), 1087–1095.
32. Kleidon, T. M., Schults, J., Paterson, R., Rickard, C. M., & Ullman, A. J. (2022). Ultrasound-guided catheter insertion. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 58(6), 953–961.
33. Cuper, N. J., de Graaff, J. C., van Dijk, A. T. H., et al. (2020). Near-infrared vascular imaging trial. *Academic Emergency Medicine*, 27(8), 711–718.

34. Walsh, G. (2008). Difficult peripheral venous access. *Journal of the Association for Vascular Access*, 13(4), 198–203.
35. Validation and reliability of the comprehensive difficult IV access scoring tool. (2023). *The Permanente Journal*, 53(2), 120–135.
36. Anderssen, L. M., Petersen, M. S., Wang, A. G., et al. (2026). Ultrasound vs landmark technique. *Journal of Vascular Access*, 27(2), 435–443.
37. D'Alessandro, M., Ricci, M., Bellini, T., et al. (2024). DIAPEDUS study. *Journal of Intensive Care Medicine*, 39(3), 217–221.
38. Yuan, M., Liu, Y., Tang, L., & Zhang, W. (2025). Ultrasound in emergency patients. *Medicine*, 104(41), e44348.
39. Yalçınlı, S., Karbek Akarca, F., Can, Ö., Uz, İ., & Konakçı, G. (2022). Comparison of vascular access techniques. *Prehospital and Disaster Medicine*, 37(1), 65–70.
40. Bennakhi, H., Alajmi, M., Baqer, M., et al. (2025). Improving venous access with devices. *BMJ Open Quality*, 14(2), e003232.

Дата першого надходження статті до видання: 07.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА АЛОГЕННИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ СЕПСИСУ НА ЕТАПІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Цепколенко В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5885-6969>

Сухонос Р.^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0006-7714-9032>

Гончарова С.¹

¹Біотехнологічна компанія "SmartCell", Одеса, Україна

²Клініка "Virtus", Одеса, Україна

³Міжнародний університет, Одеса, Україна

УДК 616.94-085.2:611.018.5+602.9:611.018
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-6>

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА АЛОГЕННИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ СЕПСИСУ НА ЕТАПІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Цепколенко В., Сухонос Р., Гончарова С.

Вступ. Сепсис залишається провідною причиною глобальної летальності, на яку припадає близько 20% усіх смертей у світовій популяції. В Україні показники смертності у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) залишаються стабільно високими (40–60%), що корелює з демографічним старінням, високим рівнем коморбідності та змінами в епідеміологічній структурі інфекцій після пандемії COVID-19. Обмежена ефективність стандартних протоколів обумовлює необхідність розробки ад'ювантних методів терапії. Мезенхімальні стовбурові клітини пуповини (UC-MSC) розглядаються як потенційний терапевтичний агент завдяки їхнім імуномодуючим, антимікробним та регенеративним властивостям, що реалізуються через паракринні механізми впливу на системну запальну відповідь.

Мета дослідження. Оцінити ефективність та безпеку алогенних мезенхімальних стовбурових клітин пуповини (UC-MSC) як ад'ювантної терапії для лікування сепсису у пацієнтів відділення інтенсивної терапії, з фокусом на імуномодуляцію, органопротекцію та зниження летальності.

Матеріали і методи. Проведено огляд публікацій, баз даних PubMed, Web of Science, Scopus, клінічні реєстри ClinicalTrials.gov за тематикою сепсис, септичний шок де використовувалися в схемі лікування мезенхімальні стовбурові клітини, зокрема UC MSC, доклінічні моделі з використанням МСК/UC MSC; клінічні випробування фаз I–II у людей із сепсисом; огляди та мета аналізи з оцінкою летальності, органної дисфункції, біомаркерів.

Результати. Систематизація доклінічних даних (моделі CLP) продемонструвала зниження летальності при застосуванні UC-MSC (OR 0.26) та покращення функціональних показників нирок (креатинін ROM 0.63) і печінки (АЛТ ROM 0.69). Патолофізіологічний ефект базується на секретії паракринних факторів (TSG-6, PGE2, IDO), що ініціюють поляризацію макрофагів у проти-запальний M2-фенотип та знижують рівні прозапальних цитокінів (TNF- α на 30–60%, IL-6 – ROM 0.67). Доведено наявність прямої антимікробної активності (через пептид LL-37) та посилення фагоцитозу патогенів. Результати клінічних досліджень I фази підтвердили безпеку внутрішньовенних інфузій

у дозах до 3×10^6 МСК/кг. Відзначено статистично значущу редукцію рівнів С-реактивного білка (на ~40% на 8-му добу) та позитивну динаміку прокальцитоніну, що свідчить про обмеження системної запальної відповіді.

Висновки. Алогенні пуповинні МСК є патогенетично обґрунтованою та багатообіцяючою ад'ювантною терапією сепсису, але поки що лише на рівні доклінічних моделей і ранніх фаз клінічних випробувань. Основою їх дії є паракринна імунomodуляція: пригнічення прозапальних цитокінів, посилення антизапальної відповіді, підвищення фагоцитозу та органопротекція, що супроводжується зниженням летальності й виразності органної дисфункції в експериментах. Фаза I у людей підтвердила безпеку внутрішньовенного введення UC-MSC та сприятливу динаміку цитокінів/CRP, однак переконливих даних щодо зниження смертності ще немає, тому застосування слід обмежити рамками клінічних досліджень.

Ключові слова: сепсис, септичний шок, інтенсивна терапія, мезенхімальні стовбурові клітини пуповини, UC-MSC, імунomodуляція, цитокіни, стовбурові клітини, органопротекція.

UDC 616.94-085.2:611.018.5+602.9:611.018

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-6>

EFFICACY AND SAFETY OF ALLOGENEIC MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF SEPSIS IN INTENSIVE CARE SETTINGS

Tsepkolenko V., Sukhonos R., Honcharova S.

Introduction. Sepsis remains a leading cause of global mortality, accounting for approximately 20% of all deaths worldwide. In Ukraine, mortality rates in anesthesiology and intensive care units (AICUs) remain persistently high (40–60%), correlating with demographic aging, high levels of comorbidity, and shifts in the epidemiological structure of infections following the COVID-19 pandemic. The limited efficacy of standard protocols necessitates the development of adjuvant therapeutic methods. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (UC-MSCs) are considered a potential therapeutic agent due to their immunomodulatory, antimicrobial, and regenerative properties, which are mediated through paracrine mechanisms influencing the systemic inflammatory response.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as an adjuvant therapy for the treatment of sepsis in intensive care unit patients, focusing on immunomodulation, organoprotection, and mortality reduction.

Materials and Methods. A comprehensive review of publications and databases was conducted, including PubMed, Web of Science, Scopus, and clinical registries (ClinicalTrials.gov) regarding sepsis and septic shock where mesenchymal stem cells, specifically UC-MSCs, were utilized in treatment protocols. The analysis encompassed preclinical models using MSCs/UC-MSCs, Phase I–II clinical trials in humans with sepsis, as well as systematic reviews and meta-analyses assessing mortality, organ dysfunction, and biomarkers.

Results. Systematization of preclinical data (CLP models) demonstrated a reduction in mortality with UC-MSC application (OR 0.26) and improvement in functional indicators of the kidneys (creatinine ROM 0.63) and liver (ALT ROM 0.69). The pathophysiological effect is based on the secretion of paracrine factors (TSG-6, PGE2, IDO), which initiate macrophage polarization into an anti-inflammatory M2 phenotype and reduce levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α decreased by 30–60%, IL-6 – ROM 0.67). Direct antimicrobial activity (via the LL-37 peptide)

and potentiation of pathogen phagocytosis were established. Phase I clinical trial results confirmed the safety of intravenous infusions at doses up to 3×10^6 cells/kg. A statistically significant reduction in C-reactive protein levels (~40% by day 8) and a positive trend in procalcitonin were observed, indicating a limitation of the systemic inflammatory response.

Conclusions. Allogeneic umbilical cord MSCs represent a pathogenetically justified and promising adjuvant therapy for sepsis, though currently validated primarily at the level of preclinical models and early-phase clinical trials. Their primary mechanism of action is paracrine immunomodulation: suppression of pro-inflammatory cytokines, enhancement of the anti-inflammatory response, increased phagocytosis, and organoprotection, accompanied by reduced mortality and severity of organ dysfunction in experimental settings. Phase I human trials confirmed the safety of intravenous UC-MSC administration and favorable cytokine/CRP dynamics; however, as conclusive data on mortality reduction are still lacking, their application should remain within the framework of clinical trials.

Key words: sepsis, septic shock, intensive care, umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs, immunomodulation, cytokines, stem cells, organoprotection.

Вступ. Сепсис залишається однією з найбільш актуальних та невіршених проблем сучасної клінічної медицини, посідаючи провідне місце серед причин летальності у глобальному масштабі. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, у 2021 році було зареєстровано приблизно 166 мільйонів випадків сепсису у світі, що призвело до 21,4 мільйона летальних наслідків. Ці показники свідчать про те, що сепсис є причиною близько третини всіх смертей у світовій популяції, що підкреслює надзвичайну медико-соціальну значущість даної патології.

Епідеміологічна ситуація в Україні характеризується ще більш тривожними тенденціями. У відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії вітчизняних лікувальних закладів рівень летальності від сепсису коливається в межах 40–60%, що значно перевищує середньосвітові показники. Прогностичні моделі вказують на подальше зростання захворюваності на сепсис, що обумовлено декількома ключовими факторами. По-перше, спостерігається прогресуюче старіння населення з відповідним збільшенням частки пацієнтів похилого та старечого віку, які характеризуються множинною коморбідною патологією та зниженою імунологічною реактивністю. По-друге, пандемія COVID-19 суттєво вплинула на епідеміологію сепсису, спричинивши значне зростання кількості випадків як вірус-асоційованого, так і вторинного бактеріального сепсису [1, 2].

Сепсис являє собою глобальну проблему охорони здоров'я з катастрофічними масштабами поширення та летальності. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та результатами масштабних епідеміологічних досліджень, у 2020 році було зареєстровано приблизно 48,9 мільйона випадків сепсису у світі, що призвело до 11 мільйонів летальних наслідків. Ці показники свідчать про те, що сепсис є безпосередньою причиною кожної п'ятої смерті у світовій популяції, тобто відповідає за 20% усіх смертельних випадків незалежно від нозологічної структури.

Динаміка епідеміологічних показників демонструє драматичне погіршення ситуації: за даними 2021 року кількість випадків сепсису зросла до 166 мільйонів, а кількість летальних наслідків досягла 21,4 мільйона. Такий стрімкий при-

ріст показників пов'язаний передусім із пандемією COVID-19, яка не лише безпосередньо спричинила мільйони випадків вірус-асоційованого сепсису, але й нівелювала досягнутий за попередні десятиліття прогрес у боротьбі з цією патологією. Особливої уваги заслуговує епідеміологія сепсису у педіатричній популяції. Діти віком до п'яти років становлять найбільш вразливу групу, на яку припадає близько 20 мільйонів випадків сепсису щороку. Найвищі показники захворюваності та летальності реєструються у країнах з низьким та середнім рівнем доходу (Low- and Middle-Income Countries, LMICs), де летальність від сепсису сягає 33,9%, що майже вдвічі перевищує середньосвітові показники. Така диспропорція обумовлена обмеженим доступом до сучасних діагностичних технологій, антибактеріальних препаратів широкого спектру дії, а також недостатньою розвиненістю інфраструктури інтенсивної терапії. Аналіз довготривалих епідеміологічних трендів свідчить про драматичне зростання інцидентності сепсису серед дорослого населення. Порівняльні дослідження демонструють приріст захворюваності на 230% у період з 1990 року до сьогодення. Однак пандемія COVID-19 спричинила реверс багаторічного прогресу у зниженні летальності від сепсису, повернувши показники смертності до рівня, який спостерігався два-три десятиліття тому.

Національна статистика демонструє ще більш тривожну картину епідеміологічної ситуації. Летальність від сепсису в Україні коливається в межах 20–40% для неускладнених форм, тоді як при розвитку септичного шоку цей показник зростає до критичних 60–80%. У допандемічний період (до 2020 року) в Україні реєструвалося від 300 до 400 тисяч випадків сепсису щорічно, що становило значний тягар для системи охорони здоров'я та вимагало мобілізації значних медичних і фінансових ресурсів.

Особливо критичною є ситуація у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії, де сепсис посідає перше місце серед причин летальності. За результатами національних багатоцентрових досліджень, загальна летальність пацієнтів із сепсисом у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії становить 42,5%. Дані міжнародного дослідження POLO (Perioperative Lethality and mOrbidity), проведеного за участю українських клінік, фіксують дещо нижчий, але все ще неприйнятно високий показник летальності на рівні 37%. Ці цифри свідчать про те, що навіть за умов надання спеціалізованої допомоги у відділеннях інтенсивної терапії більше третини пацієнтів із сепсисом помирають, незважаючи на застосування сучасних протоколів лікування.

Прогностичні моделі вказують на подальше зростання захворюваності на сепсис в Україні, що обумовлено комплексом взаємопов'язаних факторів. Ключовим детермінантом є прогресуюче демографічне старіння населення з відповідним збільшенням частки осіб похилого та старечого віку у популяційній структурі. Пацієнти старших вікових груп характеризуються множинною коморбідною патологією, імуносенесценцією (віковим зниженням імунологічної реактивності), зниженням функціональних резервів органів і систем, що суттєво підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень та їх прогресування до сепсису. Додатковим фактором ризику є високий рівень поширеності хронічних неінфекційних захворювань, таких як цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, серцево-судинна патологія, онкологічні захворювання, які значно компрометують імунну відповідь та створюють передумови для розвитку тяжких інфекційних процесів [3,4].

Мета дослідження. Оцінити ефективність та безпеку алогенних мезенхімальних стовбурових клітин пуповини (UC-MSC) як ад'ювантної терапії для лікування сепсису у пацієнтів відділення інтенсивної терапії, з фокусом на імунomodуляцію, органопротекцію та зниження летальності.

Матеріали і методи. Проведено огляд публікацій, баз даних PubMed, Web of Science, Scopus, клінічні реєстри ClinicalTrials.gov за тематикою сепсис, септичний шок де використовувалися в схемі лікування мезенхімальні стовбурові клітини, зокрема UC MSC, доклінічні моделі з використанням МСК/UC MSC; клінічні випробування фаз I–II у людей із сепсисом; огляди та мета аналізи з оцінкою летальності, органної дисфункції, біомаркерів.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) являють собою гетерогенну популяцію мультипотентних клітин мезодермального походження, які локалізуються у різних типах сполучної тканини організму. Основними анатомічними джерелами виділення МСК є кістковий мозок, жирова тканина, пуповина та плацента. Ці клітини характеризуються здатністю до самооновлення, мультилінійної диференціації та секреції широкого спектру біологічно активних молекул.

Особливий науковий та клінічний інтерес представляють алогенні мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з пуповини (umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSC). Ці клітини володіють унікальними характеристиками, що робить їх перспективним терапевтичним продуктом категорії «off-the-shelf», тобто готовим до негайного використання. На відміну від аутологічних клітинних препаратів, UC-MSC можуть застосовуватися без необхідності індивідуального збору та культивування для кожного пацієнта, що значно скорочує час до початку терапії та знижує її вартість.

Ключовими перевагами пуповинних МСК є низький імуногенний потенціал, що обумовлено слабкою експресією молекул головного комплексу гістосумісності класу I (МНС-I) та відсутністю експресії МНС-II на поверхні клітин. Це дозволяє застосовувати алогенні UC-MSC без ризику розвитку реакції відторгнення трансплантата. Додатковою перевагою є висока проліферативна активність пуповинних МСК порівняно з клітинами, отриманими з інших джерел, що забезпечує можливість масштабного виробництва клітинного продукту. Крім того, UC-MSC демонструють виражені імунomodулюючі властивості, здійснюючи регуляцію як вродженого, так і адаптивного імунітету через паракринні механізми [5, 6, 7].

Мезенхімальні стовбурові клітини володіють двома ключовими властивостями, що визначають їх терапевтичний потенціал: здатністю до самооновлення та мультилінійною диференціацією. За відповідних умов культивування МСК здатні диференціюватися у клітини мезенхімального ряду, зокрема остеобласти (кісткова тканина), хондробласти (хрящова тканина) та адіпоцити (жирова тканина). Однак найбільш клінічно значущою є їх паракринна активність – здатність секретувати широкий спектр біологічно активних молекул, які здійснюють системний вплив на організм реципієнта. До ключових паракринних факторів, що секретуються МСК, належать судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту гепатоцитів (HGF), фактор-6, стимульований фактором некрозу пухлини (TSG-6), простагландин E2 (PGE2) та індоламін-2,3-діоксигеназу (IDO). Ці молекули опосередковують множинні терапевтичні ефекти МСК через складні міжклітинні взаємодії та модуляцію мікрооточення.

Ключові ефекти: імуносупресія (пригнічення Т/В/НК, поляризація М2-макрофагів), антиапоптоз, ангиогенез, антифіброз [6].

Переваги UC-MSC:

- Джерело: пуповинний канатик (Wharton's jelly) – 109–1010 клітин/одиницю, легкий доступ.
- Низький HLA-DR, відсутність ко-стимуляції → мінімальний GVHD.
- Висока життєздатність (>90%), масштабованість для GMP.
- Безпека у фазі I сепсису (до 3×10^6 кл/кг i.v.) [7].

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) при сепсисі діють переважно через паракринні та імуномодулюючі механізми, пригнічуючи «цитокіновий шторм» та покращуючи органну перфузію. Вони активуються про-запальними цитокінами (IFN- γ , TNF- α , IL-1), секретуючи TSG-6, PGE2, IDO, що блокує NF- κ B шлях та знижує IL-6/TNF- α [8]. (табл.1) UC-MSC діють при сепсисі через імуномодуляцію, антимікробний ефект, антиоксидантні властивості та регуляцію загибелі клітин. Вони покращують фагоцитоз та регенерацію органів за рахунок паракринових факторів (TSG-6, PGE2, IDO, IL-10) [7, 8].

Імуномодуляція та імуносупресія. МСК здійснюють потужний імуносупресивний вплив на всі ланки імунної системи. Вони пригнічують проліферацію та функціональну активність Т-лімфоцитів (як CD4+, так і CD8+ субпопуляцій), В-лімфоцитів та природних кілерів (НК-клітин). Особливо важливим є вплив на макрофаги: МСК індукують поляризацію макрофагів із прозапального М1-фенотипу у протизапальний М2-фенотип, що сприяє резолюції запалення та репарації тканин. МСК поляризують макрофаги М1→М2, індукують Treg, пригнічують Th17/НК/дендритні клітини; екзосоми несуть miR-146a/223 для блокади запалення.

UC-MSC активуються IFN- γ та IL-1 β , секретують TSG-6, PGE2, IL-1ra, IDO, TGF- β , пригнічуючи TNF- α , IL-6; поляризують макрофаги до М2, Treg до CD4+/CD8+, інгібують NK, DCs, В/Т-ефекторні клітини. Це зменшує інфільтрацію нейтрофілів/моноцитів у легені/нирки/печінку. Екзосоми UC-MSC доставляють miR-223/146a, блокуючи NF- κ B для редукції IL-1 β /IL-6/TNF- α [7, 8].

Антимікробна дія. Окрім імуномодулюючих ефектів, МСК демонструють пряму та непряму антимікробну активність, що має особливе значення у контексті терапії сепсису. Мезенхімальні стовбурові клітини здатні продукувати ендogenous антимікробні пептиди, зокрема кателіцидин LL-37, β -дефенсин-2 та ліпокалін-2. Ці молекули володіють широким спектром антибактеріальної дії, безпосередньо пошкоджуючи мембрани мікроорганізмів та порушуючи їх метаболічні процеси.

Непрямий антимікробний ефект МСК реалізується через потенціацію фагоцитарної активності клітин вродженого імунітету. Секретуючи інтерлейкін-8 (IL-8) та фактор інгібування міграції макрофагів (MIF), МСК посилюють фагоцитарну здатність моноцитів та макрофагів, що призводить до більш ефективної елімінації патогенів. Клінічні та експериментальні дослідження демонструють, що застосування МСК значно покращує бактеріальний кліренс як у легеневій тканині (що особливо актуально при пневмонія-асоційованому сепсисі), так і в системному кровотоці, знижуючи бактеріальне навантаження та ризик прогресування інфекційного процесу до септичного шоку.

UC-MSC продукують антимікробні пептиди (LL-37, lipocalin-2, β -defensin-2, hercidin), руйнують біоплівки, регресують Gram+/- бактерії/віруси. Вони поси-

люють фагоцитоз моноцитів/нейтрофілів через IL-8/MIF/IDO/IL-17, покращують кліренс патогенів у перитонеї/легенях/крові [6, 7, 16, 20].

Захист органів:

- Антиоксидант: \uparrow SOD/GPx, \downarrow ROS via Nrf2.
- Антиапоптоз: Wnt/ β -catenin, SIRT1 у ендотелії/епітелії.
- Антикоагуляція: \downarrow TF, \uparrow TM у мікросудинах.

Таблиця 1

Механізм дії MCK при сепсисі

Механізм	Ефект	Ключові фактори
Імуносупресія	\downarrow IL-6/TNF- α	TSG-6, PGE2, IDO
Антимікробний	\uparrow Фагоцитоз	LL-37, IL-8
Органопротекція	\downarrow Апоптоз	miR-146a, Nrf2

MCK при сепсисі пригнічують прозапальні цитокіни TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 та HMGB1, одночасно підвищуючи антизапальні IL-10 та TGF- β . Це відбувається через секрецію TSG-6, PGE2, IDO, що блокує NF- κ B/MAPK шляхи в макрофагах/нейтрофілах [7, 8, 9, 20].

У доклінічних моделях (CLP) MCK \downarrow TNF- α /IL-6 у легенях/печінці на 48 год; клінічно (фаза I) \downarrow IL-6/IL-8/CRP на 8 добу:

- TNF- α : Зниження на 30–60% у сироватці (моделі CLP, LPS); інгібіція via PGE2/TSG-6.
- IL-6: ROM 0.67 (7-24 год); блокада NF- κ B/ERK/p38.
- IL-1 β : \downarrow via IDO, екзосоми miR-146a.
- IL-8/IL-12: Зниження хемотаксису нейтрофілів, активації Th1.
- Підвищення: IL-10 (\uparrow 2-5 разів), TGF- β для Treg/M2 поляризації [5, 8].

Таблиця 2

Ефекти MCK на цитокіни у пацієнтів з наявним сепсисом

Цитокін	Зміна	Механізм
TNF- α	\downarrow 30-60%	PGE2, TSG-6
IL-6	\downarrow ROM 0.67	NF- κ B/ERK
IL-1 β	\downarrow	IDO, miR-146a
IL-10	\uparrow 2-5x	M2/Treg

MCK при сепсисі знижують рівні CRP та PCT як маркери запалення, переважно за доклінічними даними та обмеженими клінічними спостереженнями. CRP падає на 20–50% у моделях CLP/LPS, PCT – на 30–40% у фазі I; ефект опосередкований \downarrow IL-6/TNF- α (див. табл. 3).

Антиоксидантний захист. UC-MSC підвищують SOD/CAT/GPX у хазяїна, блокують NADPH-оксидазу в імунних клітинах, передають мітохондрії через

TNT/EVs, відновлюючи $\Delta\Psi$ та АТФ. Знижують ROS у печінці/серці/легенях/нирках, активуючи Nrf2/GPX4, інгібуючи NF- κ B [16, 20].

Регуляція PCD. UC-MSK інгібують апоптоз (Wnt/ β -catenin, SIRT1/Parkin), піроптоз (NLRP3, IL-10), ферроптоз (miR-125b-5p/Keap1/Nrf2), автофагію (miR-26a-5p/CAT/GPX) у епітелії/ендотелії/кардіоміоцитах. Екзосоми доставляють miR для блокади NF- κ B/caspase-9/3 [7].

Вплив на CRP. Одним із ключових маркерів ефективності терапії МСК при сепсисі є динаміка С-реактивного білка (CRP) – основного гострофазового білка, синтез якого в гепатоцитах індукується прозапальними цитокінами, передусім інтерлейкіном-6 (IL-6). Результати клінічних досліджень I фази демонструють статистично значуще зниження рівня CRP у пацієнтів із сепсисом на 5-8 добу після введення МСК, причому редукція концентрації цього біомаркера становить приблизно 40% порівняно з вихідним рівнем.

Дані доклінічних експериментальних моделей сепсису корелюють із результатами клінічних випробувань, демонструючи зниження концентрації CRP на 20–50% як у сироватці крові, так і безпосередньо в легеневій тканині – органі-мішені при багатьох формах сепсису. Така тканинна специфічність ефекту вказує на здатність МСК модулювати локальну запальну відповідь у вогнищі інфекційного ураження.

Молекулярні механізми зниження рівня CRP під впливом МСК пов'язані з пригніченням активності ключового прозапального транскрипційного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) у гепатоцитах та макрофагах. Цей ефект опосередковується паракринними факторами, що секретуються МСК, зокрема простагландином E2 (PGE2) та TSG-6. Блокада NF- κ B призводить до зниження транскрипції генів прозапальних цитокінів, включаючи IL-6, що, у свою чергу, редукує стимуляцію синтезу CRP у печінці та зменшує системну запальну відповідь. Таким чином, МСК реалізують протизапальний ефект через модуляцію центральних сигнальних шляхів запалення на молекулярному рівні [11, 12, 13].

Вплив на PCT. Прокальцитонін (PCT) – попередник гормону кальцитоніну, який є високоспецифічним біомаркером бактеріального сепсису та використовується для диференційної діагностики з вірусними інфекціями та неінфекційними системними запальними станами. На відміну від CRP, рівень PCT підвищується переважно при бактеріальних інфекціях, що робить його більш специфічним індикатором сепсису та інструментом моніторингу ефективності антибактеріальної терапії.

Результати експериментальних досліджень на тваринних моделях бактеріального сепсису демонструють зниження концентрації прокальцитоніну на 30–40% на 3–7 добу після введення МСК. Ця динаміка відображає редукцію системної бактеріальної інфекції та зменшення інтенсивності запальної відповіді під впливом клітинної терапії.

У клінічних дослідженнях I фази спостерігається тенденція до нормалізації рівня прокальцитоніну у пацієнтів, які отримували терапію МСК, однак ці зміни не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$), що може бути пов'язано з обмеженим розміром вибірки на ранніх фазах клінічних випробувань та гетерогенністю популяції пацієнтів із сепсисом.

Важливо відзначити, що зниження рівня PCT під впливом MCK не є лише пасивним відображенням зменшення запалення, а корелює з посиленням антимікробних ефектів клітинної терапії. Зокрема, редукція прокальцитоніну асоціюється з підвищенням фагоцитарної активності моноцитів та макрофагів, що свідчить про синергичний ефект імуномодулюючих та антимікробних властивостей MCK у контексті елімінації бактеріального патогену та контролю інфекційного процесу [13, 14, 15].

Таблиця 3

Вплив MCK на біомаркери сепсису: CRP (гострофазовий білок, ↑IL-6) знижується на day 5–8 у клінічних (фаза I, ↓~40%) та доклінічних моделях (↓20–50% у сироватці/легенях)

Біомаркер	Зміна MCK	Час
CRP	↓20–50%	Day 5–8
PCT	↓30–40%	Day 3–7

Механізм: блокада NF-κB у гепатоцитах/макрофагах via PGE2/TSG-6. PCT (кальцитонін-предшественник, ↑бактеріальний сепсис) зменшується на 30–40% (day 3–7) у моделях; клінічно – тенденція до нормалізації у фазі I ($p > 0.05$). Посилює антимікробний ефект MCK (↑фагоцитоз). Мета-аналіз (n=980 тварин) – ↓CRP/PCT корелює з ↓летальності OR 0.27. Фаза I сепсис (n=15) – ↓CRP day 8; протокол Wang – моніторинг PCT/CRP.

Алогенні мезенхіальні стовбурові клітини пуповини (UC-MSC) є перспективним ад'ювантним засобом для лікування сепсису у відділенні інтенсивної терапії, з доведеною безпекою у фазі I та сильними доклінічними даними. Фахові огляди в індексованих журналах (PubMed, Stem Cells Translational Medicine) підтверджують зниження летальності та органної дисфункції. Клінічні випробування фази II тривають для оцінки ефективності у септичному шоці [5, 6].

Доклінічна ефективність: Мета-аналіз 26 досліджень (34 експерименти, n=1258 тварин) у Stem Cells Translational Medicine показав зниження летальності UC-MSC порівняно з контролем (OR 0.26, 95% CI 0.18–0.36). UC-MSC зменшують маркери ниркової (креатинін ROM 0.63), печінкової (ALT ROM 0.69) та легеневої дисфункції, коагулопатію, проникність ендотелію та покращують кліренс патогенів. Вони модулюють запалення (зниження TNF-α ROM 0.67, IL-6; підвищення IL-10) [5, 6].

Клінічні дані: Фаза I (n=15 пацієнтів з тяжким сепсисом, Transl Res 2019) підтвердила безпеку одноразової і.в. дози до 3×10^6 клітин/кг без серйозних побічних ефектів. RCT протокол (BMJ Open 2022, n=40, пневмонійний сепсис) тестує дозу 1×10^6 /кг; первинний – безпека, вторинні – SOFA, APACHE II, виживаність. Фаза II UC-CISS II (NCT05969275, Канада) оцінює ефективність у септичному шоці [5, 6, 12] (табл. 4).

Клінічні випробування UC-MSC при сепсисі у людей обмежені фазами I–II, з фокусом на безпеку та толерантність у тяжких випадках ВІТ. Завершені фаза I підтверджують безпеку доз до 3×10^6 кл/кг; фаза II тривають для оцінки виживання/SOFA [6, 8, 12].

Таблиця 4

Відображення ключових ефектів MSC: Клінічні дані пацієнтів з тяжким сепсисом (Transl Res 2019)

Параметр	Контроль	UC-MSC	Ефект
Летальність	64–82%	38–62%	OR 0.26
Креатинін	Базовий	Знижено	ROM 0.63
ALT	Базовий	Знижено	ROM 0.69
TNF- α	Базовий	Знижено	ROM 0.67

Завершені випробування: Фаза I (Китай, 2018, n=15, тяжкий сепсис): одно-разова в/в доза $1-3 \times 10^6$ кл/кг безпечна, добре переносима, без серйозних АЕ; пневмонія – основна етіологія. Зниження IL-6/IL-8/CRP на день 8 без дозозалежності. Протокол фази I RCT (Китай, 2022, n=40, сепсис від пневмонії): доза 1×10^6 кл/кг + стандартна терапія; статус – завершення/публікація очікується [6, 12, 6].

Триваючі випробування. UC-CISS II (Канада, фаза II RCT, NCT05969275, n~120, септичний шок): алогенні UC-MSC vs плацебо; первинний – толерантність/ефективність (SOFA), вторинні – біомаркери, виживання, економіка. Інші: фаза I/II у Китаї/Індонезії (NCT05808400, INA-registry), але статус recruiting/завершення [8, 17, 18, 19] (табл. 5).

Таблиця 5

Клінічні випробування UC-MSC при сепсисі у людей

Випробування	Фаза	n	Доза	Статус	Ключові результати
ChiCTR-TRC14005094	I	15	$1-3 \times 10^6$ /кг	Завершено	Безпечно, цитокіни
BMJ Open (Shanghai)	I RCT	40	1×10^6 /кг	Протокол	Безпека/SOFA
UC-CISS II (Canada)	II RCT	120	?	Recruiting	Толерантність/SOFA

З опублікованих клінічних результатів випробування HUC MSC при пневмонійному сепсисі С. Wang. Доступний опис протоколу фази I RCT без фінальних даних ефективності та безпеки.

Випробування С. Wang та співавт. (BMJ Open, 2022) є протоколом одноцентрового, рандомізованого, single blind, плацебо-контрольованого дослідження фази I, зареєстрованого як ChiCTR2100050544 та виконаного у Shanghai East Hospital. Планується включення 40 пацієнтів (1:1), які отримують внутрішньовенне введення HUC MSC у дозі 1×10^6 клітин/кг у 100 мл 0,9% NaCl (швидкість інфузії 120 мл/год) на тлі стандартної терапії згідно з Sepsis 3 [12].

Критерії включення: вік 18–65 років, сепсис, зумовлений пневмонією, із SOFA ≥ 2 (діапазон 6–15 балів), очікувана тривалість життя понад 7 днів.

Первинною кінцевою точкою визначено безпеку (серйозні/несерйозні побічні явища, імунні реакції) протягом 12 місяців спостереження. Вторинні кінцеві точки включають динаміку SOFA та APACHE II, 28 денну виживаність, рівні цитокінів, лактату, потребу у вазопресорах та параметри імунного статусу (табл. 6).

У публікації BMJ Open 2022 стан дослідження позначений як «pre results», а в індексованих джерелах станом на теперішній час відсутні повідомлення про завершені результати чи аналіз ефективності [12].

У протоколі С. Wang (BMJ Open 2022, ChiCTR2100050544) дозування HUC-MSС для пневмонійного сепсису становить 1×10^6 клітин/кг маси тіла одноразово. Клітини розводять у 100 мл фізрозчину (NaCl 0.9%), вводять внутрішньовенно через центральний катетер зі швидкістю 120 мл/год.

Підготовка та контроль. HUC-MSС ($5.5-6.5 \times 10^7$ клітин, життєздатність >90%) розводять у 100 мл NaCl безпосередньо перед інфузією; швидка перевірка перед введенням. Плацебо – 100 мл NaCl аналогічно.

Графік введення

- День 1: інфузія протягом ~50 хв (120 мл/год) + стандартна терапія (Sepsis 3.0).
- Введення ≤ 12 год від скринінгу, sentinel-метод (6+14 пацієнтів на групу) [12].

Безпека дозування

Доза базується на фазі I (до 3×10^6 /кг безпечна); моніторинг vital signs до 24 год, АЕ/SAЕ до 1 року.[12]

У протоколі випробування С. Wang (ChiCTR2100050544, BMJ Open 2022) моніторують біомаркери для оцінки безпеки, ефективності та імунної відповіді при пневмонійному сепсисі. Первинні – АЕ/SAЕ; вторинні включають клінічні скорі, цитокіни, лабораторні показники та імунний статус. Збір даних на baseline, day 1, 3, 5, 7, 14, 28 та 1 рік.

Клінічні показники:

- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – щоденно 7 днів (Δ SOFA day 7).
- APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) – день 1, 3, 7.
- Виживання day 28, середній час виживання.

Лабораторні та запальні біомаркери:

- Цитокіни: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 (ELISA, baseline/day 1/3/7).
- CRP (C-reactive protein), PCT (procalcitonin), лактат.
- Функція органів: креатинін, білірубін, PaO₂/FiO₂, тромбоцити, білий лейкоцитарний формула.
- Вазопресорна підтримка (норадреналін, доба).

Імунологічні біомаркери

- Клітинний імунітет: CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD14+, NK (CD3-CD56+), Treg (CD4+CD25+FoxP3+), Th17 (CD4+IL-17+) – проточна цитометрія (baseline/day 1/3/7).
- Потенційні реакції відторгнення (HLA-DR, anti-HUC-MSС IgG/M) [12].

Таблиця 6

Дані моніторингу випробування С. Wang (ChiCTR2100050544)

Категорія	Біомаркери	Часові точки
Клінічні	SOFA, APACHE II	Щоденно до day 7
Запалення	TNF- α , IL-6/8/10, CRP, PCT	Day 1,3,5,7
Імунні	CD4+, Treg, NK	Day 1,3,7
Органи	Креатинін, PaO ₂ /FiO ₂	Day 1-7,14,28

Висновки:

1. Алогенні пуповинні МСК є патогенетично обґрунтованою та багатообіцяючою ад'ювантною терапією сепсису, але поки що лише на рівні доклінічних моделей і раних фаз клінічних випробувань.

2. Основою їх дії є паракринна імунотуляція: пригнічення прозапальних цитокінів, посилення антизапальної відповіді, підвищення фагоцитозу та органопротекція, що супроводжується зниженням летальності й виразності органної дисфункції в експериментах.

3. Фаза І у людей підтвердила безпеку внутрішньовенного введення UC-MSC та сприятливу динаміку цитокінів/CRP, однак переконливих даних щодо зниження смертності ще немає, тому застосування слід обмежити рамками клінічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. (3 May 2024). Sepsis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
2. La Via, L., Ferlito, S., Di Modica, M. S., Marino, A., Nunnari, G., Casopardo, B., Lechien, J. R., Lentini, M., Lavalle, S., Botto, G. C., Buscema, P., Gruppuso, L., Maniaci, A. (2026). The Global Impact of Sepsis: Epidemiology, Recognition, Management, and Health System Challenges. *Epidemiologia (Basel)*. Feb 3;7(1), 20. doi: 10.3390/epidemiologia7010020. PMID: 41718052; PMCID: PMC12921907.
3. Цзо Тінлань. (2021). Вибір стартової інфузійної терапії для пацієнтів з септичним шоком./автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / Нац. ун-т охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика МОЗ України. Київ.
4. Gray, Authia P. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*, Volume 13, Issue 12, e2013–e2026
5. Hum, C., Tahir, U., Mei, S. H. J., Champagne, J., Fergusson, D. A., Lalu, M., Stewart, D. J., Walley, K., Marshall, J., Dos Santos, C. C., Winston, B. W., Mendelson, A. A., Dave, C., McIntyre, L. (2024). Efficacy and Safety of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Preclinical Models of Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Stem Cells Transl Med*. Apr 15;13(4), 346–361. doi: 10.1093/stcltm/zae003. PMID: 38381583; PMCID: PMC11016835.
6. He, Xiao et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: a phase 1 clinical trial. *Translational Research*, Volume 199, 52–61
7. Yang, T., Xu, X., An, J., Li, B., Dou, Z. (2025). Mesenchymal stem cells in sepsis-induced organ dysfunction: mechanisms and therapeutic potential. *Stem Cell Res Ther*. Nov 5;16(1), 615. doi: 10.1186/s13287-025-04752-1. PMID: 41194123; PMCID: PMC12590784.
8. Premer, C., Hare, J. M., Yuan, S. Y., Wilson, J. W. (2025). Mesenchymal stem/stromal cells as a therapeutic for sepsis: a review on where do we stand? *Stem Cell Res Ther*. May 15;16(1), 245. doi: 10.1186/s13287-025-04371-w. PMID: 40375314; PMCID: PMC12082945.
9. Ф. С. Глумчер, В. В. Чоп'як, В. Ю. Федоров. (2018). Сепсис: патогенез, імунодіагностика та імунотерапія (огляд та власні спостереження). Біль, знеболення та інтенсивна терапія. темат. вип.: «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія». № 3 (33)
10. Laroye, C., Gibot, S., Huselstein, C., Bensoussan, D. (2020). Mesenchymal stromal cells for sepsis and septic shock: Lessons for treatment of COVID-19. *Stem Cells Transl Med*. Dec;9(12), 1488–1494. doi: 10.1002/sctm.20-0239. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32808462; PMCID: PMC7461462.
11. Sun, X. Y., Ding, X. F., Liang, H. Y., Zhang, X. J., Liu, S. H., Bing-Han, Duan, X. G., Sun, T. W. (2020). Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: a meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther*. Jun 3;11(1), 214. doi: 10.1186/s13287-020-01730-7. PMID: 32493435; PMCID: PMC7268531.

12. Wang, C., Zhao, D., Zheng, L., et al. (2022). Safety and efficacy of human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of sepsis induced by pneumonia: study protocol for a single-centre, randomised single-blind parallel group trial. *BMJ Open* 12:e058444. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058444
13. Bourika, V., Rekoumi, E. A., Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2025). Biomarkers to guide sepsis management. *Ann Intensive Care*. Jul 21;15(1), 103. doi: 10.1186/s13613-025-01524-1. PMID: 40685448; PMCID: PMC12277237.
14. Lalu, M. M., Sullivan, K. J., Mei, S. H., Moher, D., Straus, A., Fergusson, D. A., Stewart, D. J., Jazi, M., MacLeod, M., Winston, B., Marshall, J., Hutton, B., Walley, K. R., McIntyre, L. (2016). Evaluating mesenchymal stem cell therapy for sepsis with preclinical meta-analyses prior to initiating a first-in-human trial. *Elife*. Nov 17;5:e17850. doi: 10.7554/eLife.17850. PMID: 27870924; PMCID: PMC5153252.
15. Xu, X., An, J., Yang, T., Li, B., Dou, Z. (2025). Research progress on the role of mesenchymal stem cells in pyroptosis in sepsis. *Stem Cell Res Ther*. Dec 7. 17(1), 24. doi: 10.1186/s13287-025-04837-x. PMID: 41354942; PMCID: PMC12797771.
16. Krasnodembskaya, A., Samarani, G., Song, Y., Zhuo, H., Su, X., Lee, J. W., Gupta, N., Petrini, M., Matthay, M. A. (2012). Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. May 15;302(10), L1003-13. doi: 10.1152/ajplung.00180.2011. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22427530; PMCID: PMC3362255.
17. Laroye, C., Lemarié, J., Boufenzler, A., Labroca, P., Cunat, L., Alauzet, C., Groubatch, F., Cailac, C., Jolly, L., Bensoussan, D., Reppel, L., Gibot, S. (2018). Clinical-grade mesenchymal stem cells derived from umbilical cord improve septic shock in pigs. *Intensive Care Med*. Aug 8. 6(1), 24. doi: 10.1186/s40635-018-0194-1. PMID: 30091119; PMCID: PMC6082751.
18. Chinnici, C. M., Iannolo, G., Cittadini, E., Carreca, A. P., Nascari, D., Timoneri, F., Bella, M. D., Cuscino, N., Amico, G., Carcione, C., Conaldi, P. G. (2021). Extracellular Vesicle-Derived microRNAs of Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stromal Cells May Activate Endogenous VEGF-A to Promote Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. Feb 19;22(4), 2045. doi: 10.3390/ijms22042045. PMID: 33669517
19. Gao, L., Zhang, Y., Hu, B., Liu, J., Kong, P., Lou, S., Su, Y., Yang, T., Li, H., Liu, Y., Zhang, C., Gao, L., Zhu, L., Wen, Q., Wang, P., Chen, X., Zhong, J., Zhang, X. (2016). Phase II Multicenter, Randomized, Double-Blind Controlled Study of Efficacy and Safety of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells in the Prophylaxis of Chronic Graft-Versus-Host Disease After HLA-Haploidentical Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. Aug 20;34(24), 2843-50. doi: 10.1200/JCO.2015.65.3642. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27400949.
20. Johnson, C. L., Soeder, Y., Dahlke, M. H. (2017). Concise Review: Mesenchymal Stromal Cell-Based Approaches for the Treatment of Acute Respiratory Distress and Sepsis Syndromes. *Stem Cells Transl Med*. Apr;6(4), 1141-1151. doi: 10.1002/sctm.16-0415. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28186706; PMCID: PMC5442840.

REFERENCES:

1. World Health Organization. (2024, May 3). *Sepsis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
2. La Via, L., Ferlito, S., Di Modica, M. S., Marino, A., Nunnari, G., Cacopardo, B., Lechien, J. R., Lentini, M., Lavalle, S., Botto, G. C., Buscema, P., Gruppuso, L., & Maniaci, A. (2026). The global impact of sepsis: Epidemiology, recognition, management, and health system challenges. *Epidemiologia*, 7(1), 20. <https://doi.org/10.3390/epidemiologia7010020>
3. Tso, T. (2021). *Vybir startovoi infuziinoi terapii dlia patsientiv z septychnym shokom* [Selection of starting infusion therapy for patients with septic shock] (Publication No. 14.01.30) [Author's abstract of Candidate's thesis, Shupyk National Healthcare University of Ukraine]. [in Ukrainian].

4. Gray, A. P., et al. (2025). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: A systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 13(12), e2013–e2026. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(25\)XXXXX-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(25)XXXXX-X) (прим.: перевірте точний DOI)
5. Hum, C., Tahir, U., Mei, S. H. J., Champagne, J., Fergusson, D. A., Lalu, M., Stewart, D. J., Walley, K., Marshall, J., Dos Santos, C. C., Winston, B. W., Mendelson, A. A., Dave, C., & McIntyre, L. (2024). Efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cell therapy in preclinical models of sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Translational Medicine*, 13(4), 346–361. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szae003>
6. He, X., et al. (2018). Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: A phase I clinical trial. *Translational Research*, 199, 52–61. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.04.003>
7. Yang, T., Xu, X., An, J., Li, B., & Dou, Z. (2025). Mesenchymal stem cells in sepsis-induced organ dysfunction: Mechanisms and therapeutic potential. *Stem Cell Research & Therapy*, 16(1), 615. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04752-1>
8. Premer, C., Hare, J. M., Yuan, S. Y., & Wilson, J. W. (2025). Mesenchymal stem/stromal cells as a therapeutic for sepsis: A review on where do we stand? *Stem Cell Research & Therapy*, 16(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04371-w>
9. Hlumcher, F. S., Chopiak, V. V., & Fedorov, V. Y. (2018). Sepsys: Patohenez, imunodiahnostyka ta imunoterapiia (ohliad ta vlasni sposterezhenia) [Sepsis: Pathogenesis, immunodiagnostics and immunotherapy (review and own observations)]. *Bil, zneboleunia ta intensyvna terapiia [Pain, Anaesthesia and Intensive Care]*, 3(33). [in Ukrainian].
10. Laroye, C., Gibot, S., Huselstein, C., & Bensoussan, D. (2020). Mesenchymal stromal cells for sepsis and septic shock: Lessons for treatment of COVID-19. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(12), 1488–1494. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0239>
11. Sun, X. Y., Ding, X. F., Liang, H. Y., Zhang, X. J., Liu, S. H., Bing-Han, Duan, X. G., & Sun, T. W. (2020). Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: A meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01730-7>
12. Wang, C., Zhao, D., Zheng, L., et al. (2022). Safety and efficacy of human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of sepsis induced by pneumonia: Study protocol for a single-centre, randomised single-blind parallel group trial. *BMJ Open*, 12, e058444. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058444>
13. Bourika, V., Rekoumi, E. A., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2025). Biomarkers to guide sepsis management. *Annals of Intensive Care*, 15(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13613-025-01524-1>
14. Lalu, M. M., Sullivan, K. J., Mei, S. H., Moher, D., Straus, A., Fergusson, D. A., Stewart, D. J., Jazi, M., MacLeod, M., Winston, B., Marshall, J., Hutton, B., Walley, K. R., & McIntyre, L. (2016). Evaluating mesenchymal stem cell therapy for sepsis with preclinical meta-analyses prior to initiating a first-in-human trial. *eLife*, 5, e17850. <https://doi.org/10.7554/eLife.17850>
15. Xu, X., An, J., Yang, T., Li, B., & Dou, Z. (2025). Research progress on the role of mesenchymal stem cells in pyroptosis in sepsis. *Stem Cell Research & Therapy*, 17(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04837-x>
16. Krasnodembskaya, A., Samarani, G., Song, Y., Zhuo, H., Su, X., Lee, J. W., Gupta, N., Petrini, M., & Matthay, M. A. (2012). Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 302(10), L1003–L1013. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00180.2011>
17. Laroye, C., Lemarié, J., Boufenzler, A., Labroca, P., Cunat, L., Alauzet, C., Groubatch, F., Cailac, C., Jolly, L., Bensoussan, D., Reppel, L., & Gibot, S. (2018). Clinical-grade mesenchymal stem cells derived from umbilical cord improve septic shock in pigs. *Intensive Care Medicine Experimental*, 6(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0194-1>

18. Chinnici, C. M., Iannolo, G., Cittadini, E., Carreca, A. P., Nascari, D., Timoneri, F., Bella, M. D., Cuscino, N., Amico, G., Carcione, C., & Conaldi, P. G. (2021). Extracellular vesicle-derived microRNAs of human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells may activate endogenous VEGF-A to promote angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 2045. <https://doi.org/10.3390/ijms22042045>
19. Gao, L., Zhang, Y., Hu, B., Liu, J., Kong, P., Lou, S., Su, Y., Yang, T., Li, H., Liu, Y., Zhang, C., Gao, L., Zhu, L., Wen, Q., Wang, P., Chen, X., Zhong, J., & Zhang, X. (2016). Phase II multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 34(24), 2843–2850. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3642>
20. Johnson, C. L., Soeder, Y., & Dahlke, M. H. (2017). Concise review: Mesenchymal stromal cell-based approaches for the treatment of acute respiratory distress and sepsis syndromes. *Stem Cells Translational Medicine*, 6(4), 1141–1151. <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0415>

Дата першого надходження статті до видання: 02.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

УДК 616.12-089-089.5-031:611.731.36
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-7>

ДВОСТОРОННІЙ ПОДОВЖЕНИЙ ESPB ЯК КОМПОНЕНТ ERAS В КАРДІОХІРУРГІЇ

Таран Р. М.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0008-4291-0906>
Воротинцев С. І.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9159-6617>

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

²КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, Запоріжжя, Україна

УДК 616.12-089-089.5-031:611.731.36
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-7>

ДВОСТОРОННІЙ ПОДОВЖЕНИЙ ESPB ЯК КОМПОНЕНТ ERAS В КАРДІОХІРУРГІЇ

Таран Р. М., Воротинцев С. І.

Вступ. Останнім часом блокаду площини м'язів випрямляча спини (ESPB) почали використовувати як компонент мультимодальної аналгезії (ММА) в кардіохірургії. Однак, вплив блокади площини м'язів випрямляча спини (ESPB) на швидкість післяопераційного відновлення пацієнтів залишається не остаточно визначеним.

Мета. Оцінити ефективність двосторонньої подовженої ESPB як компонента програми швидкого відновлення після кардіохірургічних операцій (ERASC) із серединною стернотомією.

Матеріали та методи. У дослідження включено 217 пацієнтів (середній вік – $60,6 \pm 10,9$ років, операції на серці зі серединною стернотомією в умовах штучного кровообігу), які були розподілені на 2 групи в залежності від періопераційних компонентів ММА: група 1 (n=76) – наркотичні анальгетики, парацетамол, лідокаїн, кеторолак; група 2 (n=141) – ESPB, парацетамол, лідокаїн, кеторолак, наркотичні анальгетики – за необхідністю. Аналізували інтраопераційне споживання фентанілу, стабільність гемодинаміки, порушення системної перфузії (рівень лактату), системну реакцію на операційний стрес (рівень глікемії), час до екстубації трахеї, інтенсивність післяопераційного болю, післяопераційне використання наркотичних анальгетиків, активізацію пацієнтів, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (BIT)

та стаціонарі. Для статистичної обробки використовували пакети Statistica та Microsoft Excel 2013.

Результати. У групі 2 загальна інтраопераційна доза фентанілу була нижчою, ніж у групі 1 ($0,2 \pm 0,05$ мг проти $1,02 \pm 0,27$ мг, відповідно, $p=0,07$). Гемодинамічні показники в групі 2 протягом операції залишалися більш контрольованими та стабільними. Лактат на кінець операції підвищувався в обох групах у 2,5 рази ($p<0,05$) без достовірної міжгрупової різниці ($p=0,128$). Глікемія теж збільшувалась в обох групах ($p<0,05$), але в групі 2 була достовірно нижчою, ніж у групі 1 ($8,4 \pm 1,39$ ммоль/л проти $11,54 \pm 2,16$ ммоль/л відповідно, $p=0,0001$). Час екстубації трахеї після операції в групі ESPB був в середньому на 315 хвилин коротший, ніж у групі без ESPB ($p=0,0001$) і складав $47,53 \pm 147,91$ хв. Інтенсивність болю за ВАШ в групі 2 була в середньому втричі нижчою, ніж у групі 1 як безпосередньо після операції ($p=0,00001$), так і упродовж 48 годин після операції ($p=0,0001$). Наркотичні анальгетики призначали лише 16 (11,3%) пацієнтам у групі 2, тоді як у групі 1 – 60 (78,94%) пацієнтам ($p=0,00001$). ESPB дозволяла активізуватись пацієнтам на 15 годин раніше ($p=0,00001$), скоротити час перебування у ВІТ на 85 годин ($p=0,00016$), а в стаціонарі – на 11 діб ($p=0,00001$).

Висновки. Використання двосторонньої подовженої ESPB як компонента ERASC призводить до зменшення періопераційного споживання наркотичних анальгетиків, ранній екстубації трахеї, скороченню часу перебування хворих у ВІТ та стаціонарі.

Ключові слова: кардіохірургія, ERAS, мультимодальна аналгезія, блокада площини м'язів випрямляча спини, повна повздожня стернотомія, післяопераційний біль, опіоїди.

UDC 616.12-089-089.5-031:611.731.36

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-7>

BILATERAL EXTENDED ESPB AS A COMPONENT OF ERAS IN CARDIAC SURGERY

Taran R. M., Vorotyntsev S. I.

Introduction. Recently, the use of ESPB as a component of multimodal analgesia (MMA) in cardiac surgery has been introduced. However, the effect of ESPB on the speed of postoperative recovery in patients remains unclear.

Aim. To evaluate the effectiveness of bilateral extended ESPB as a component of the rapid recovery after cardiac surgery (ERASC) program with median sternotomy.

Materials and methods. The study included 217 patients who underwent cardiac surgery with median sternotomy with artificial blood circulation. The average age of patients was 60.6 ± 10.9 years. Patients were divided into: group 1 ($n=76$) – narcotic analgesics, paracetamol, lidocaine, ketorolac; group 2 ($n=141$) – ESPB, paracetamol, lidocaine, ketorolac, narcotic analgesics – as needed. Intraoperative fentanyl consumption, hemodynamic stability, systemic perfusion disorders (lactate level), systemic response to operative stress (glycemia level), time to tracheal extubation, postoperative pain intensity, postoperative use of narcotic analgesics, patient activation, length of stay in the intensive care unit (ICU) and hospital stay.

For statistical processing, Statistica and Microsoft Excel 2013 packages were used.

Results. Intraoperative fentanyl requirement was lower in group 2 than in group 1 (0.2 ± 0.05 mg vs. 1.02 ± 0.27 mg $p=0.07$). Hemodynamic parameters in group 2 remained more controlled and stable during surgery. Lactate at the end of the operation increased in both groups by 2.5 times ($p<0.05$) without a significant

difference between groups ($p=0.128$). Glycemia also increased in both groups ($p<0.05$), but in group 2 it was significantly lower than in group 1 (8.4 ± 1.39 mmol/l versus 11.54 ± 2.16 mmol/l, respectively, $p=0.0001$). The time to tracheal extubation after surgery in the ESPV group was on average 315 minutes shorter than in the group without ESPV ($p=0.0001$) and was 47.53 ± 147.91 minutes. The intensity of pain according to VAS in group 2 was on average three times lower than in group 1 both immediately after surgery ($p=0.00001$) and within 48 hours after surgery ($p=0.0001$). Narcotic analgesics were prescribed to only 16 (11.3%) patients in group 2, compared to 60 (78.94%) patients in group 1 ($p=0.00001$). ESPV allowed patients to become active 15 hours earlier ($p=0.00001$), reduced ICU stay by 85 hours ($p=0.00016$), and hospital stay by 11 days ($p=0.00001$).

Conclusions. The use of bilateral extended ESPV as a component of ERASC leads to a decrease in perioperative consumption of narcotic analgesics, early tracheal extubation, and a reduction in the time patients spend in the ICU and hospital.

Key words: cardiac surgery, ERAS, multimodal analgesia, rectus abdominis plane block, complete longitudinal sternotomy, postoperative pain, opioids.

Вступ. Операції на серці супроводжуються післяопераційним болем, який є сильним і викликає значний дискомфорт у пацієнтів, призводить до більш тривалого лікування в лікарні [1]. Післяопераційний біль є одним із найпоширеніших ускладнень після хірургічного втручання: понад 47% хірургічних пацієнтів у всьому світі відчувають післяопераційний дискомфорт [2]. За даними Американського товариства болю, близько 80% прооперованих пацієнтів відчувають гострий післяопераційний біль [3]. Інтраопераційний біль виникає через сильну хірургічну стимуляцію, зумовлений різними причинами (пошкодження тканин, стернотомія, наявність післяопераційних дренажів, переломи ребер та обширна ретракція грудної клітки). Внутрішньовенне введення опіоїдних анальгетиків є основою лікування періопераційного болю у пацієнтів, яким проводять кардіохірургічне втручання через серединну стернотомію [4]. Нудота, блювання, порушення функції інших органів та систем, які виникають унаслідок використання опіоїдів, спричиняють значно серйозніші побічні ефекти, зокрема післяопераційне пригнічення дихання, гемодинамічні розлади та навіть смерть пацієнта [5]. Комбіноване застосування мультимодальної аналгезії на основі опіоїдів та методів провідникової анестезії може зменшити відповідь на хірургічний стрес і забезпечити можливість ранньої екстубації [6]. Подовжена регіонарна анестезія знижує інтенсивність інтра- та післяопераційного болю після операцій на відкритому серці [7]. Нейроаксіальну регіонарну анестезію в кардіохірургії застосовували раніше [8]. Доступність ультразвуку спричинила еволюцію технік регіонарної аналгезії та блокад периферичних нервів [9]. Міжфасціальна блокада периферичних нервів повинна забезпечувати задовільну післяопераційну аналгезію [10,11]. Післяопераційний біль після стернотомії можна полегшити шляхом блокування аферентних імпульсів від нервів, які іннервують грудину [12]. ESPB – блокада площини м'язів випрямляча спини – є ефективним і відносно простим методом регіонарної анестезії, який використовується як інтраопераційно, так і з метою лікування післяопераційного болю в кардіохірургії [5].

Однак ця методика не включена до чинних протоколів і стандартів кардіоанестезіології, тому потребує подальшого вивчення й дослідження.

Мета. Оцінити ефективність двосторонньої подовженої ESPB як компонента програми швидкого відновлення після кардіохірургічних операцій із серединною стернотомією.

Матеріали та методи. Це одноцентрове, ретроспективно-проспективне, відкрите контрольоване дослідження проводилося в КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна. До остаточного аналізу було включено 217 пацієнтів віком від 22 до 87 років, яким виконували оперативне втручання на відкритому серці з використанням серединної стернотомії в умовах штучного кровообігу.

Відповідно до локального протоколу анестезіологічного ведення кардіохірургічних пацієнтів ЗОКЛ (табл. 1) та в залежності від методу періопераційної анальгезії пацієнти були розподілені на 2 групи: 1 – група порівняння (n=76), де використовували наркотичний анальгетик (інтраопераційно – фентаніл, після операції – морфін, омнопон або фентаніл), парацетамол, місцевий анестетик (лідоканін 1%, в/в) та НПЗЗ (кеторолак/декскетопрофен); 2 – основна група (n=141), в якій додатково застосовували подовжений ESPB (катетеризація ESP з обох сторін), а фентаніл – за необхідністю.

Таблиця 1

Локальний протокол анестезіологічного ведення кардіохірургічних пацієнтів

Етапи контролю	Протокол ведення
Моніторинг	ЕКГ, Sat, IBP, CVP, ABGs, BIS, NMT (TOF), MAC, T°C
Премедикація	Мідазолам 0,15 мг/кг в/в, фентаніл 0,05 мг в/в, парацетамол 1000 мг в/в
Індукція	Пропофол 1,5–2 мг/кг в/в Релаксація – атракуріум 0,4–0,6 мг/кг в/в
Підтримка	Севофлюран – 1,4–1,6 об %, FGF – 0,4–0,5 л/хв, FiO ₂ – 70% (цільовий MAC 0,7 – 0,8, цільовий BIS 40–60) Релаксація – атракуріум 0,2–0,4 мг/кг/год в/в безперервно (цільовий TOF count – 0–3 відкликів) Пропофол – 5–8 мг/кг/год (під час застосування ШК)
Інтраопераційна анальгезія	Група 1: Фентаніл 15–20 мкг/кг в/в (на весь час операції), лідокаїн 1 мг/кг/год в/в, кеторолак 30 мг в/в Група 2: Фентаніл 2–3 мкг/кг в/в (за необхідністю), лідокаїн 1 мг/кг/год в/в, кеторолак 30 мг в/в + ESP-блок Th3-Th4 з катетеризацією з обох сторін
Післяопераційна анальгезія	Група 1: Морфін/омнопон/фентаніл – в перерахунку на морфін гідрохлорид 0,4–0,5 мкг/кг/хв в/в безперервно, декскетопрофен 1–2 мг/кг/добу в/в, парацетамол 1000 мг в/в 2 рази на добу Група 2: Морфін/омнопон/фентаніл – в перерахунку на морфін гідрохлорид 0,4–0,5 мкг/кг/хв в/в (за необхідністю), декскетопрофен 1–2 мг/кг/добу в/в, парацетамол 1000 мг в/в 2 рази на добу, ропівакаїну гідрохлорид 0,2–0,5% по 10–15 мл в кожний порт ESPB кожні 6 годин

Примітки: ЕКГ – електрокардіограма; Sat – сатурація, показник насичення крові киснем; IBP – інвазивний артеріальний тиск; CVP – інвазивний центральний венозний тиск; ABGs – показники газів крові; BIS – біспектральний індекс головного мозку; NMT (TOF) – моніторинг нейром'язової провідності; FGF – потік свіжого газу; MAC – мінімальна альвеолярна концентрація інгаляційного анестетика; T°C – температура тіла пацієнта



Рис. 1. Положення пацієнта перед виконанням ESPB (власні дані)

ESPB виконували у день хірургічного втручання, в асептичних умовах, у стані медикаментозного сну після переведення пацієнта на ШВЛ, у положенні лежачи на боці (рис. 1).

За допомогою лінійного датчика 12LRS® (ультразвуковий апарат General Electric® Medical Systems, China) визначали анатомічні структури задньої поверхні грудної клітки, знаходили поперечний відросток Th3-Th4 хребця з одного боку та контролювали просування кінчика голки доти, доки вона не досягала площини м'яза-випрямляча спини (рис. 2). Після підтвердження правильного положення кінчика голки гідродисекцією 2–3 мл 5% глюкози, катетер заводили за другий сусідній поперечний відросток хребця в каудальному напрямку з наступною обов'язковою візуалізацією розташування катетера. Процедуру повторювали з іншого боку.

Катетери фіксували до шкіри 1–2 швами та накривали стерильним лейкопластиром (рис. 3).



Рис. 2. Поперековий відросток хребця та візуалізація кінчика голки і катетера в площини м'язу випрямляча спини (власні дані)

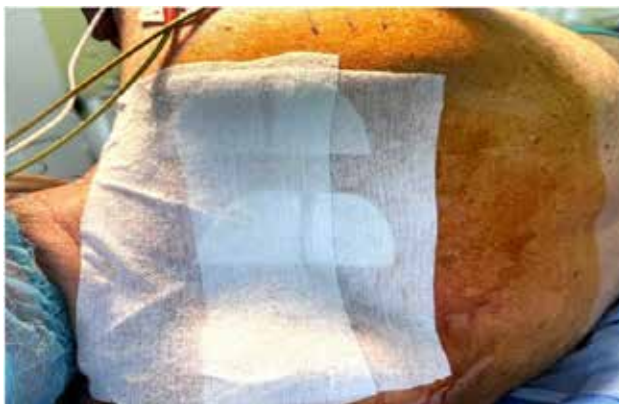


Рис. 3. Асептична фіксація катетерів (власні дані)

Перше введення місцевого анестетика (0,75% розчин ропівакаїну – 15 мл) в обидва порти виконували за 15–20 хвилин до шкірного розрізу, наступне болюсне введення 0,5% ропівакаїну 15 мл в обидва порти – через 6 годин від часу первинної дози введення. У відділенні інтенсивної терапії продовжували введення 0,2% ропівакаїну 15 мл в обидва порти кожні 6 годин. Видаляли ESP-катетери на 3-ю добу післяопераційного періоду.

Нами зібрані та проаналізовані наступні показники пацієнтів: демографічні дані, діагноз, супутня патологія, тип та тривалість оперативного втручання, інтраопераційні дози наркотичних анальгетиків, потреба в післяопераційному призначенні опіоїдів та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), гемодинамічні інтраопераційні показники як критерії оцінки реакції на хірургічний стрес (АТ, ЧСС, рівень лактату та глікемії), час екстубації, інтенсивність післяопераційного болю за ВАШ, активізація та мобільність пацієнтів після операції (сідання в ліжку, можливість виконання вдиху «на повні груди» та відкашлювання без болю), тривалість перебування у ВІТ та стаціонарі.

У післяопераційному періоді інтенсивність болю оцінювали відразу після екстубації, через 4, 12 та 48 години після закінчення операції. Поєднана візуально-аналогова шкала оцінки (ВАШ) болю є однією з різновидів запропонованих шкал МОЗ України [13] та прийнята для використання (рис. 4).

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою комп'ютерних програм пакета Statistica (Stat Soft Statistica v.13.0) та Microsoft Excel 2013. Для оцінки достовірності різниці абсолютних значень середніх вели-



Рис. 4. Візуально-аналогова шкала оцінки болю

чин застосовували критерій Манна-Уїтні (U), для оцінки достовірності різниці відносних величин – критерій χ^2 . Статистично значущими вважалися результати аналізу при рівні $p < 0,05$.

Результати. Характеристика досліджуваних пацієнтів представлена в (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика досліджуваних пацієнтів (M \pm m)

Параметри		Група 1 (n = 76)	Група 2 (n = 141)	p
Жінки, n (%)		20 (26)	40 (29)	NS
Чоловіки, n (%)		56 (74)	101 (71)	NS
Вік, років		57,86 \pm 10,36	63,35 \pm 11,61	0,0001
ІМТ, кг/м ²		28,33 \pm 4,06	27,24 \pm 2,65	0,0001
ППТ, м ²		1,85 \pm 0,13	1,92 \pm 0,18	0,522
Супутня патологія, n (%)	ГХ	66 (87,2)	127 (90)	NS
	Порушення ритму серця	14 (18,4)	27 (19)	NS
	ЦД	17 (22,36)	34 (24)	NS
	Патологія щитоподібної залози	13 (17,1)	14 (9,9)	NS
	Порушення обміну АК	10 (13,5)	22 (15,6)	NS
	Онкопатологія	4 (4,9)	8 (5,6)	NS
	ГХН, ХХН	1 (1,3)	10 (7)	NS
	ГПМК, наслідки	5 (6,5)	6 (4,25)	NS
	ТЕЛА	0	1 (0,7)	NS
	Інші захворювання	13 (7,1)	26 (18,5)	NS
Операції, n (%)	АКШ+ПАК/ПМК/клапанна пластика	15 (19)	34 (24)	NS
	АКШ	21 (28)	44 (31)	NS
	ПАК	12 (16)	33 (23)	NS
	Пластика або ПМК	24 (32)	20 (15)	NS
	Інші операції на серці	4 (5)	10 (7)	NS
	Тривалість операції, (хвилин)	355,52 \pm 70,32	313,82 \pm 74,12	0,0001

Примітки: p – розрахунок за U-критеріями Манна-Уїтні; NS – відсутня статистична різниця; ІМТ – індекс маси тіла; ППТ – площа поверхні тіла; АКШ – аорто-коронарне шунтування; ПАК – протезування аортального клапана; ПМК – протезування мітрального клапана; ГХ – гіпертонічна хвороба; ЦД – цукровий діабет; АК – амінокислота; ГХН – гостра хвороба нирок; ХХН – хронічна хвороба нирок; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

Як видно з таблиці 2, групи були співставні за статтю, характером супутньої патології та оперативного втручання. Пацієнти групи 2 були в середньому на 6 років старші та мали менший на 1 кг/м² ІМТ, але величина ППТ достовірно не відрізнялась між групами дослідження. Тривалість операції у групі 1 виявилась в

середньому на 40 хвилин довшою, ніж у групі 2. Проте, входячи з клінічно незначних зазначених розбіжностей, – групи вважали однорідними.

Досліджувані показники глибини анестезії, інтраопераційного знеболення, реакції на операційний стрес представлені в (табл. 3).

Таблиця 3

Показники якості інтраопераційного знеболення ($M \pm m$)

Показники		Група 1 (n = 76)	Група 2 (n = 141)	p
BIS, %		45 ± 4,06	45 ± 5,76	0,11
Фентаніл, мг		1,02 ± 0,27	0,2 ± 0,05	0,07
Глікемія, (ммоль/л)	початок операції	6,45 ± 1,74	7,63 ± 6,21	0,008
	кінець операції	11,54 ± 2,16	8,4 ± 1,39	0,0001
Лактат, (ммоль/л)	початок операції	1,03 ± 0,33	1,13 ± 0,45	0,71
	кінець операції	2,98 ± 1,3	2,88 ± 1,45	0,128

Примітка: p – розрахунок за U-критеріями Манна-Уїтні, BIS – біспектральний індекс головного мозку.

Як видно з таблиці 3, пацієнти обох груп мали практично однаковий рівень глибини анестезії за BIS індексом. Однак, загальна інтраопераційна доза фентанілу в групі ESPB була, хоча і не достовірно, – проте майже в 5,1 рази меншою, ніж у групі порівняння ($p=0,07$). Вихідний рівень глікемії в 1 групі достовірно був нижчим в середньому на 1 ммоль/л в порівнянні з величиною даного показника у групі 2 ($p=0,008$), але на кінець операції – тенденція була зворотньою: в групі ESPB рівень глікемії знаходився в межах значень «стресс-норми»; в групі порівняння рівень глікемії був у 1,5 рази більшим та відповідав значенням «стресс-пошкодження» ($p=0,0001$). Величина лактату крові не відрізнялась між групами дослідження та збільшувалась майже у 3 рази на кінець операції при нормальному вихідному рівні, що є закономірною післяперфузійною реакцією в кардіохірургії.

Інтраопераційні коливання СерАТ та ЧСС в групах дослідження були в межах допустимих значень (рис. 5, рис. 6). Динаміка змін зазначених показників мала однотипний характер на всіх етапах дослідження окрім етапу стернотомії, коли в групі 1 як артеріальний тиск, так і ЧСС збільшувались майже до вихідного рівня, а в групі 2 – залишалися на рівні попереднього етапу ($p=0,0001$). На інших етапах величини АТ та ЧСС у групі 2 були на 10-15 мм рт. ст. та на 10–15 уд/хв., відповідно, нижчими, ніж у групі 1 ($p=0,0001$). Інтраопераційна міжетапна варіабельність середніх величин середнього АТ та ЧСС у групі ESPB виглядала менш вираженою і дорівнювала максимально 14 мм рт. ст. та 7 уд/хв., відповідно. У групі порівняння максимальна різниця за цими показниками складала 24 мм рт. ст. ($p<0,05$) та 10 уд/хв. ($p>0,05$), відповідно.

Аналіз якості періопераційного знеболення виявив, що ESPB ефективно впливав на цей показник (рис. 7). Порівняно з рівнем післяопераційного болю в групі 1, інтенсивність больових відчуттів у групі 2 була значно нижчою: після екстубації – у середньому в 6,22 рази ($p=0,00001$); через 4 години після операції

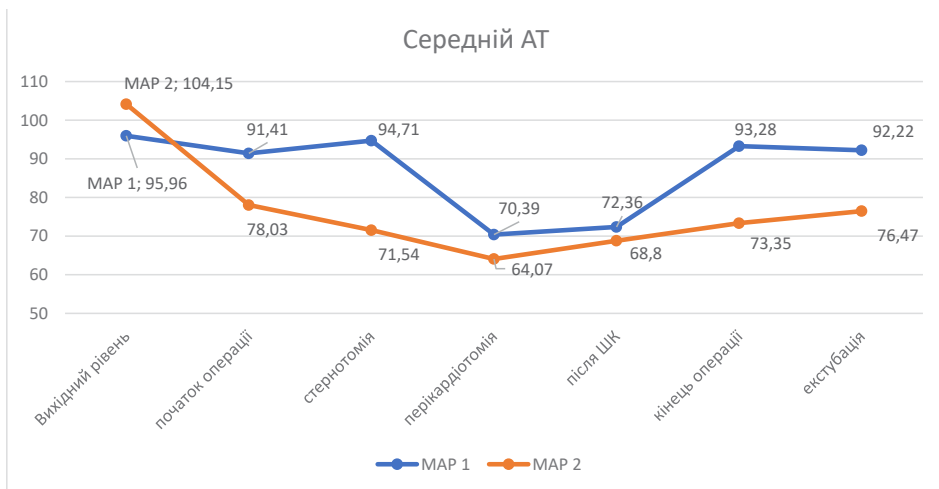


Рис. 5. Динаміка середнього АТ на етапах дослідження

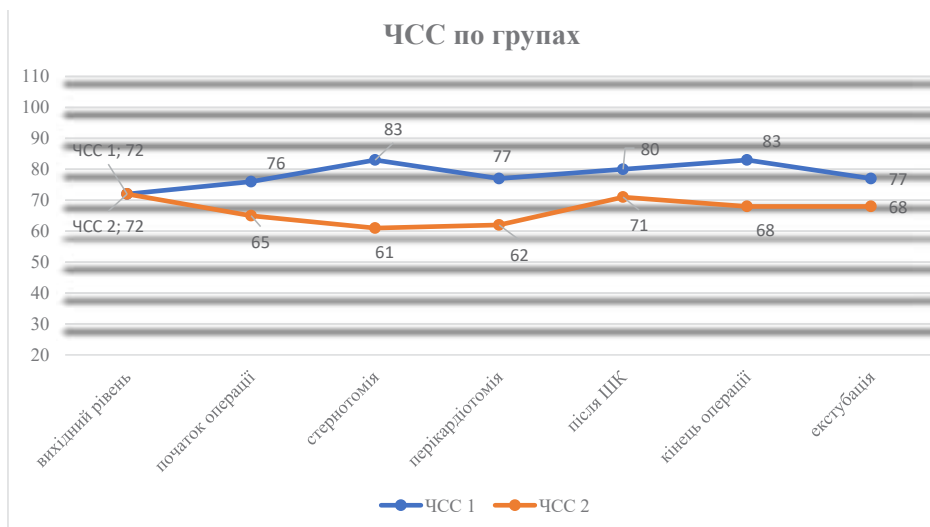


Рис. 6. Динаміка ЧСС на етапах дослідження

– у середньому в 3,8 рази ($p=0,00001$); через 12 годин – у середньому в 2,99 рази ($p=0,00001$); через 48 годин – у середньому в 2,5 рази ($p=0,0001$).

Характеристика основних показників ERASC представлена в (табл. 4).

Як видно з таблиці 4, час екстубації трахеї в групі 2 був достовірно, в середньому на 315 хв. меншим, в порівнянні з аналогічним показником у групі 1. Сідати в ліжку, виконувати вдих «на повні груди» та відкашлюватися без болю пацієнти із групи 2 могли в середньому на 15 годин раніше, ніж пацієнти із групи 1. 78,94% пацієнтів із групи 1 потребували призначення наркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді, що значно перевищувало цей показник у групі 2 –

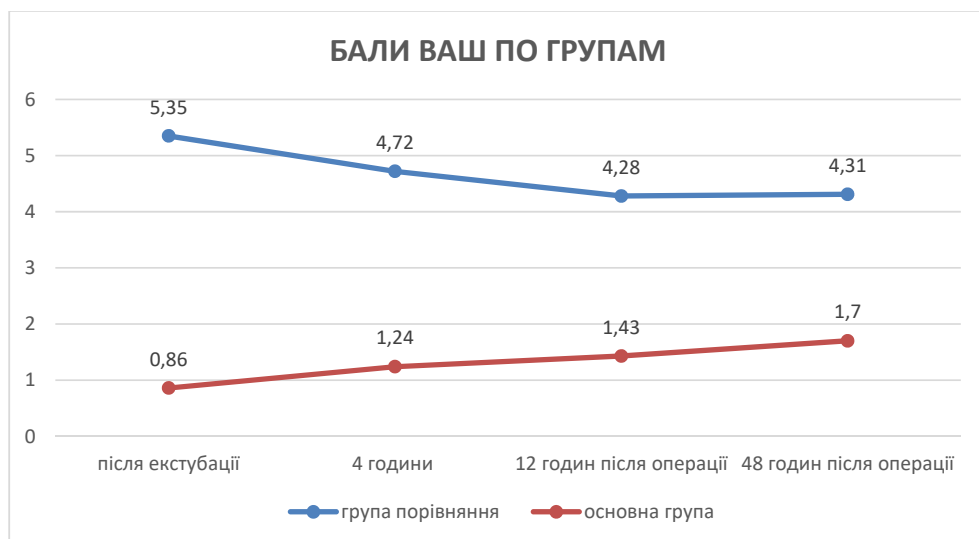


Рис. 7. Оцінка післяопераційного болю в групах дослідження

Таблиця 4

Час екстубації трахеї, періопераційне споживання опіоїдів та показники відновлення після операції ($M \pm m$)

Показники	Група 1 (n = 76)	Група 2 (n = 141)	p
Час екстубації трахеї, хв.	363,16 ± 224,48	47,53 ± 147,91	0,00001
Час активізації та мобільності, год	40,32 ± 11,28	24,48 ± 3,84	0,00001
Опіоїди, n (%)	60 (78,94)	16 (11,3)	0,00001
Час у ВІТ, год	138,57 ± 66,4	53,34 ± 34,02	0,00016
Ліжко-дні після ВІТ, днів	10,13 ± 4,74	6,58 ± 3,88	0,00001
Ліжко-днів в стаціонарі, днів	24,4 ± 8,57	13,3 ± 5,44	0,00001

Примітка: p – розрахунок за U-критеріями Манна-Уїтні та за критерієм χ^2 .

11,3% пацієнтів ($p=0,00001$). Вищезазначене, безумовно сприяло скороченню в середньому на 85 годин часу перебування у ВІТ пацієнтів, яким виконували ESPB ($p=0,00016$). Цілком можливо, що завдяки саме використанню ESPB ці пацієнти виписувались зі стаціонару на 11 діб раніше.

Обговорення. Сучасні протоколи швидкого відновлення після операції (ERAS) розробляються для забезпечення оптимального часу перебування пацієнта в стаціонарі. Одним з ключових елементів протоколів ERAS є мультимодальні схеми знеболення, анестезії та ранньої мобілізації прооперованого пацієнта. Brigid C. Flynn, MD [14] в своїй роботі показує, що на даний час ERAS в кардіохірургії перебуває на початковому етапі порівняно з протоколами ERAS в іншій сфері хірур-

гії. Автор висловлює думку, що це пов'язано з більш складними дослідженнями в кардіохірургії та через складність кардіохірургічних процедур, а також – у зв'язку з різноманітністю захворювань пацієнтів і хірургічних ризиків кожного окремого кардіохірургічного випадку.

Аналізуючи системний огляд та дані метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, ми виявили, що автори остаточно не прийшли до впевненого висновку щодо ефективності та впливу ESPB при кардіохірургічних втручаннях зі серединною стернотомією [15, 16]. Вони посилаються на недостатність саме «великих» рандомізованих контрольованих досліджень та необхідність їх подальшого проведення. Інші автори вказують, що ESPB зменшує післяопераційне споживання опіоїдів та час штучної вентиляції легень, але суттєво не знижує інтраопераційне споживання опіоїдів та показники болю після екстубації, посилаючись на метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень, які включали техніку «одного уколу» для ESPB замість катетеризації простору та подовженої аналгезії [17]. Тому виявилось цікавим вивчити подовжену блокаду простору м'язів випрямляча спини у кардіохірургії як компонент мультимодального знеболення.

Основною метою цього дослідження було оцінити ефективність двосторонньої подовженої ESPB як компонента програми швидкого відновлення після кардіохірургічних операцій (ERASC) із серединною стернотомією та визначити ефективність блокади, загальну дозу наркотичних анальгетиків, які призначалися протягом перших 48 годин після операції, а також факторів, які могли на це вплинути. За даними результатів статті Hanra A. та співавторів [6], які проаналізували данні сучасної літератури з приводу лікування гострого торакального болю, якісне знеболення запобігає виникненню різноманітних ускладнень та покращує лікування. Однак, King M. [15] в своєму аналізі повідомляє, що ESPB в кардіохірургії не була пов'язана зі зменшенням післяопераційного болю, інтраопераційної потреби в опіоїдах, часу до екстубації та тривалості перебування в реанімації. Wenzhu Wang [18], навпаки, показав, що споживання опіоїдів через 24 години після операції в кардіохірургії з використанням ESPB зменшилося на 35,72 мг пероральних еквівалентів морфіну (від 50,88 мг до 20,57 мг; p для гетерогенності $< 0,0001$). У групі пацієнтів, яким ми виконували ESPB із катетеризацією площини м'язів випрямляча спини на рівні Th3-Th4, визначено, що інтенсивність болю у них була в 6 разів, 4 рази, 3 рази та 2,5 рази меншою відповідно через 1 годину, 4 години, 12 годин та 48 годин після операції, ніж в групі без блокади. Так само, в групі скоротився час перебування пацієнтів на ШВЛ в середньому на 315 хвилин в порівнянні з 1 групою; та час перебування цих пацієнтів у ВІТ. 11,3% пацієнтів у групі блокади потребували введення опіоїдів в післяопераційному періоді, але це – у 7 разів менше ніж в групі без блокади. Зазначений відсоток пацієнтів на жаль не могли повноцінно вдихнути та відкашлятися внаслідок неадекватної блокади, яку пов'язали з можливими особливостями при її проведенні: складністю заведення катетерів під час ESPB у пацієнтів з ІМТ більше 30 кг/м^2 , відсутністю 100% впевненості у правильному розташуванні катетерів для подовженого знеболення, їх дислокацією при активізації пацієнтів, а також зниженим порогом індивідуальної больової чутливості. Втім, зазначені особливості для загальної когорти пацієнтів не є суттєвими і не належать до по-

мітно значущих. Інших зафіксованих ускладнень ESPB (інфекційних, алергічних, гемодинамічних, гематом у місці встановлення катетерів, пневмотораксу, дискомфорту у пацієнтів) не спостерігали.

За результатами Jonathon Minton та співавторів [19] гіперлактатемія в кардіохірургії може виникати у 20 % прооперованих в умовах ШК пацієнтів та підвищувати рівень ускладнень та летальності. Aslı Z Demir [20] у своїй роботі акцентує увагу на тому, що ESPB, покращуючи регіонарну перфузію, призводить до зниження інтраопераційного рівня лактату у пацієнтів кардіохірургічного профілю на етапі закінчення ШК (1,23 ммоль/л в групі блокади та 2,78 ммоль/л в групі без ESPB, $p = 0,039$) та під час періоду закриття груднини (1,27 ммоль/л та 2,42 ммоль/л, відповідно по групах, $p = 0,009$). Ми виявили підвищення рівня лактату на кінець операції в обох групах пацієнтів ($2,98 \pm 1,3$ ммоль/л та $2,88 \pm 1,45$ ммоль/л, $p=0,128$), але воно було незначним і свідчило про відсутність значущого впливу ESPB на перфузію та метаболічний стан пацієнтів.

Результати нашого поточного дослідження продемонстрували, що застосування блокади простору м'язів випрямляча спини з катетеризацією на рівні Th3–Th4 з обох сторін у пацієнтів, яким проводили операцію на відкритому серці із серединною стернотомією в умовах штучного кровообігу, має статистичну та клінічну значущість. Вона пов'язана зі зниженою періопераційною потребою у фентанілі та інших опіоїдах, зниженням інтенсивності болю за ВАШ, стабільністю гемодинамічних показників під час оперативного втручання, ранньою екстубацією пацієнтів, скорішою активізацією та мобільністю і зменшенням тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії. Ці дані дозволяють з упевненістю стверджувати, що ESPB є перспективним періопераційним методом анальгезії, який вже починають використовувати в кардіоторакальній хірургії.

Висновки. Використання двосторонньої подовженої ESPB як компонента ERASC призводить до зменшення періопераційного споживання наркотичних анальгетиків, ранній екстубації трахеї, скороченню часу перебування хворих у ВІТ та стаціонарі.

Подяки. Автори висловлюють подяку за злагожену роботу, професіоналізм, оперативні комунікації та зацікавленість у взаємодіях співробітникам відділень кардіохірургії, анестезіології та відділення екстреної невідкладної медичної допомоги №4 КНП «ЗОКЛ» ЗОР м. Запоріжжя, Україна. Окрема подяка лікарю-анестезіологу Бухтію Сергію Миколайовичу та лікарю-інтерну 3 року навчання зі спеціальності «Анестезіологія» Мустафаєвій Сіасет Алімівні.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zubrzycki, M., Liebold, A., Skrabal, C., Reinelt, H., Ziegler, M., Perdaz, E., & Zubrzycka, M. (2018). Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery. *Journal of Pain Research*, 11, 1599–1611. <https://doi.org/10.2147/JPR.S162067>
2. Gao, L., Mu, H., Lin, Y., Wen, Q., & Gao, P. (2023). Review of the current situation of postoperative pain and causes of inadequate pain management in Africa. *Journal of Pain Research*, 16, 1767–1778. <https://doi.org/10.2147/JPR.S405574>

3. Apfelbaum, J. L., Chen, C., Mehta, S. S., et al. (2003). Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia & Analgesia*, 97(2), 534–540.
4. Fernandes, R. M., Pontes, J. P. J., Rezende Borges, C. E., de Brito Neto, D. R., Pereira, A. J., Carvalho, V. P., Gomes, L. G., & Prado Silva, F. C. (2024). Multimodal analgesia strategies for cardiac surgery: A literature review. *Hearts*, 5(3), 349–364. <https://doi.org/10.3390/hearts5030025>
5. Barsa, M. M. (2022). Erector spinae plane block as a universal, safe and effective component of multimodal anesthesia. *Zaporozhye Medical Journal*, 24(1), 115–122. URL: <https://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/231687>
6. Pain management for multiple rib fractures: A narrative review. (2024). *PRMD*, 6(2), 40–51. Retrieved from: <https://perioperative.org.ua/index.php/prtmdc/article/view/119>
7. Weinstein, E. J., Levene, J. L., Cohen, M. S., Andraea, D. A., Chao, J. Y., Johnson, M., Hall, C. B., & Andraea, M. H. (2018). Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), Article CD007105. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007105.pub3>
8. Shimizu, C., Wakimoto, M., & Kita, T. (2024). Efficacy of epidural anesthesia in minimally invasive cardiac surgery. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 18(4), 528–533. https://doi.org/10.4103/sja.sja_334_24
9. Gürkan, Y., & Vlassakov, K. (2023). Future of regional anaesthesia: “A block for everyone”. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 51(2), 157–162. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2023.22101>
10. Niyonkuru, E., Iqbal, M. A., Zeng, R., Zhang, X., & Ma, P. (2024). Nerve blocks for post-surgical pain management: A narrative review of current research. *Journal of Pain Research*, 17, 3217–3239. <https://doi.org/10.2147/JPR.S476563>
11. Sangkum, L., Tangjitbampenbun, A., Chalacheewa, T., Brennan, K., & Liu, H. (2023). Peripheral nerve blocks for cesarean delivery analgesia: A narrative review. *Medicina*, 59(11), 1951. <https://doi.org/10.3390/medicina59111951>
12. Larsson, M., Sartipy, U., Franco-Cereceda, A., Öwall, A., & Jakobsson, J. (2022). Parasternal after cardiac surgery (PACS): A prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial study protocol. *Trials*, 23(1), 516. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06469-5>
13. Ministry of Health of Ukraine. (2022). Order No. 1122 of June 28, 2022. Retrieved from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-28062022--1122-pro-zatverdzhennja-metodichnih-rekomendacij-schodo-znebolennja-postrazhdalih-na-etapah-evakuacii>
14. Flynn, B. C., et al. (2024). On the 2024 cardiac surgical enhanced recovery after surgery (ERAS) joint consensus statement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 38(8), 1615–1619.
15. King, M., Stambulic, T., Servito, M., Mizubuti, G. B., Payne, D., & El-Diasty, M. (2022). Erector spinae plane block as perioperative analgesia for midline sternotomy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery*, 37(12), 5220–5229. <https://doi.org/10.1111/jocs.17005>
16. Greene, J. J., Chao, S., & Tsui, B. C. H. (2024). Clinical outcomes of erector spinae plane block for midline sternotomy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 38(4), 964–973. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.12.014>
17. Patel, N., Fayed, M., Maroun, W., Milad, H., Adlaka, K., Schultz, L., Aiyer, R., Forrest, P., & Mitchell, J. D. (2024). Effectiveness of erector spinae plane block as perioperative analgesia in midline sternotomies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 27(3), 193–201. https://doi.org/10.4103/aca.aca_134_23
18. Wang, W., Yang, W., Liu, A., Liu, J., & Yuan, C. (2024). The analgesic effect of ultrasound-guided erector spinae plane block in median sternotomy cardiac surgery in adults: A systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 38(11), 2792–2800. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.05.019>

19. Minton, J., & Sidebotham, D. A. (2017). Hyperlactatemia and cardiac surgery. *Journal of Extra-Corporeal Technology*, 49(1), 7–15.
20. Demir, A. Z., Özgök, A., Balcı, E., Karaca, O. G., Şimşek, E., & Günaydin, S. (2024). Preoperative ultrasound-guided bilateral thoracic erector spinae plane block within an enhanced recovery program is associated with decreased intraoperative lactate levels in cardiac surgery. *Perfusion*, 39(2), 324–333. <https://doi.org/10.1177/02676591221140754>

Дата першого надходження статті до видання: 10.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

ВПЛИВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ НА ДИНАМКУ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Левчук Р. Д.

*Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна*

УДК 612.017.1-02:616-005.1:616-001.3
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-8>

ВПЛИВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ НА ДИНАМКУ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Левчук Р. Д.

Вступ. Травма є основною причиною смерті людей віком до сорока п'яти років. Незважаючи на значні здобутки в лікуванні травмованих пацієнтів, дотепер немає відчутної тенденції до зниження летальності внаслідок травм. Як за умов тяжкої травми, так і гіповолемічного пошкодження вроджена імунна відповідь відіграє центральну роль у патофізіології тяжких ускладнень та вторинного пошкодження органів у пацієнтів, які вижили. Однак роль гіповолемії в патогенезі накопичення у крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) на тлі черепно-мозкової травми (ЧМТ), тупої травми живота (ТТЖ) та скелетної травми СКТ) вивчена недостатньо.

Мета. З'ясувати вплив гострої крововтрати на динамку імунних реакцій за умов механічної травми різної локалізації

Методи. Експерименти проведено на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар. В умовах тіопентало-натрієвого наркозу у щурів моделювали ЧМТ, ТТЖ та СКТ, стандартизовані за величиною летальності. В окремих групах щурів додатково моделювали гостру крововтрату в обсязі 1,5% від маси тіла. Щурів виводили з експерименту через 3, 7, 14, 21 та 28 діб посттравматичного періоду. В сироватці крові визначали вміст ЦІК.

Результати. Моделювання ЧМТ, ТТЖ і СКТ супроводжується збільшенням концентрації ЦІК у сироватці крові з максимумом через 7 діб посттравматичного періоду і наступним зниженням, яке до 28 доби експерименту тільки у щурів з ЧМТ і СКТ досягає рівня контролю. Через 7, 14, 21 та 28 діб експерименту показник суттєво більший у групі щурів з ТТЖ, порівняно з іншими дослідними групами. Ускладнення модельованих травм гострою крововтратою в кількості 1,5% від маси тіла сприяє більшому накопиченню ЦІК у крові порівняно зі щурами, яким моделювали саму механічну травму. У щурів з ЧМТ і гострою крововтратою показник досягає максимуму через 7 діб посттравматичного періоду і повертається до рівня контролю через 28 діб. У щурів з ТТЖ і СКТ, ускладнених гострою крововтратою, показник залишається на максимальному рівні протягом 7–14 діб посттравматичного періоду і до закінчення експерименту суттєво більший від рівня контролю. Протягом 3–21 діб посттравматичного періоду показник істотно переважає у щурів з ТТЖ і гострою крововтратою.

Висновки. Механічна травма, незалежно від локалізації, супроводжується накопиченням у сироватці крові ЦІК, що суттєво збільшується на тлі гострої крововтрати, є тривалим в часі і переважає у шурів з ТТЖ.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, тупа травма живота, скелетна травма, гостра крововтрата, імунні комплекси.

UDC 612.017.1-02:616-005.1:616-001.3

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-8>

THE EFFECT OF ACUTE BLOOD LOSS ON THE DYNAMICS OF IMMUNE RESPONSES IN CONDITIONS OF MECHANICAL TRAUMA OF VARIOUS LOCALIZATION

Levchuk R. D.

Introduction. Trauma is the leading cause of death in people under the age of forty-five. Despite significant advances in the treatment of traumatized patients, there is still no noticeable tendency toward a decrease in mortality due to trauma. As in the case of severe trauma and hypovolemic injury, the congenital immune response plays a central role in the pathophysiology of serious complications and secondary organ damage in surviving patients. However, the role of hypovolemia in the pathogenesis of circulating immune complexes (CIC) accumulation in the blood against the background of traumatic brain injury (TBI), blunt abdominal trauma (BAT), and skeletal trauma (ST) has not been sufficiently studied.

Purpose. To determine the effect of acute blood loss on the dynamics of immune responses in conditions of mechanical trauma of various localization.

Methods. Experiments were performed on mature male Wistar line rats. Under thiopental sodium anesthesia, rats were subjected to simulated TBI, BAT, and ST, standardized by mortality rate. In some groups of rats, acute blood loss amounting to 1,5% of body weight was additionally simulated. Rats were taken out of the experiment after 3, 7, 14, 21, and 28 days of the post-traumatic period. The content of CIC was determined in blood serum.

Results. Modeling of TBI, BAT, and ST is accompanied by an increase in the concentration of CIC in blood serum, reaching a maximum 7 days after the post-traumatic period and then decreasing, reaching control levels by the 28th day of the experiment only in rats with TBI and ST. After 7, 14, 21, and 28 days of the experiment, the indicator is significantly higher in the group of rats with BAT compared to other experimental groups. Complications of simulated injuries with acute blood loss amounting to 1,5% of body weight contribute to a greater accumulation of CIC in the blood compared to rats that underwent only mechanical trauma. In rats with TBI and acute blood loss, the indicator reaches its maximum 7 days after the post-traumatic period and returns to the control level after the 28th day. In rats with BAT and ST complicated by acute blood loss, the indicator remains at its maximum level for 7–14 days of the post-traumatic period and is significantly higher than the control level by the end of the experiment. During the 3–21 days of the post-traumatic period, the indicator significantly prevails in rats with BAT and acute blood loss.

Conclusions. Mechanical trauma, regardless of localization, is accompanied by an accumulation of CIC in the blood serum, which increases significantly against the background of acute blood loss, is prolonged in time, and prevails in rats with BAT.

Key words: traumatic brain injury, blunt abdominal trauma, skeletal trauma, acute blood loss, immune complexes.

Актуальність та постановка проблеми. Травма є основною причиною смерті людей віком до сорока п'яти років. Щорічно у всьому світі від травм гине понад 6 мільйонів осіб, що становить значну не тільки медичну, але й соціальну проблему [1].

Тяжка травма супроводжується гострим порушенням життєвоважливих функцій організму, що вимагає хірургічного лікування та заходів інтенсивної терапії у спеціалізованих багатопрофільних травматологічних центрах [2]. В сучасних умовах у зв'язку зі збільшенням частоти вогнепальних та мінновибухових уражень механічна травма нерідко поєднується зі гострою крововтратою, яка стає предиктором тяжкості перебігу травматичної хвороби і супроводжується високою смертністю та інвалідністю [3]. Незважаючи на значні здобутки в лікуванні травмованих пацієнтів, дотепер немає відчутної тенденції до зниження летальності внаслідок травм. Все це націлює на поглиблене вивчення патогенезу травматичної хвороби та визначення внеску різних за походженням, локалізацією і тяжкістю травм у сукупність системних порушень, які визначають ефективність лікування та подальшу якість життя.

Як за умов тяжкої травми, так і гіповолемічного пошкодження вроджена імунна відповідь відіграє центральну роль у патофізіології тяжких ускладнень та вторинного пошкодження органів у пацієнтів, які вижили. Вроджений імунітет діє як перша лінія захисту, опосередковуючи швидку реакцію на патогени або сигнали небезпеки. Однак рання та перебільшена активація вродженого імунітету, яка широко поширена у пацієнтів з травматичним та геморагічним шоком призводить до системного запалення, цитокінового шторму, надмірної активації факторів комплементу та імунокомпетентних клітин. У подальшому такі порушення при тяжких травматичних ушкодженнях спричиняють індуковану форму вторинного імунодефіциту, що супроводжується переважним пригніченням функцій клітинної ланки імунної системи та неспецифічних факторів захисту, а також порушенням регуляції цитокін/хемокінової мережі [4].

Крім зростання рівня прозапальних цитокінів у крові реакція на запалення включає підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що складаються з ендогенних антигенів, утворених в результаті некрозу тканин, комплементу та преципітуючих антитіл Ig M, Ig G1, Ig G2 та Ig G3. Утворення та присутність ЦІК у рідинах вважають одним з проявів імунної відповіді організму на надходження антигенів та важливим чинником, що забезпечує імунітет [5].

Однак роль гіповолемії в патогенезі накопичення у крові ЦІК на тлі черепно-мозкової травми (ЧМТ), тупої травми живота (ТТЖ) та скелетної травми (СКТ) вивчена недостатньо.

Мета роботи: з'ясувати вплив гострої крововтрати на динамку імунних реакцій за умов механічної травми різної локалізації

Матеріали та методи. Експерименти проведено на 316 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200-220 г. Щурів поділили на сім груп: контрольну та шість дослідних. Нанесення травм проводили в умовах тіопентало-натрієвого наркозу ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$). У дослідній групі 1 моделювали ЧМТ, у дослідній групі 2 – ТТЖ, у дослідній групі 3 – СКТ, які були стандартизовані за рівнем летальності [6].

ЧМТ викликали шляхом одноразового дозованого удару по черепу з енергією $0,375 \text{ Дж}$ [7]. ТТЖ моделювали шляхом нанесення однократного дозованого удару в епігастральну ділянку пристроєм діаметром $2,5 \text{ см}$ з енергією

0,177 Дж·см⁻² [8]. СКТ отримали шляхом дозованого механічного удару по кожному стегну пристроєм з клиновидною насадкою та енергією 0,637 Дж, який викликав закритий перелом стегнових кісток [8].

У дослідних групах 4, 5 та 6 у щурів з ЧМТ, ТТЖ та СКТ додатково викликали гостру крововтрату в об'ємі 1,5% від маси тіла шляхом пересікання стегнової вени. Об'єм крововтрати визначали гравіметричним методом.

Через 3, 7, 14, 21 та 28 діб посттравматичного періоду в умовах наркозу щурів кожної із дослідних груп виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. Для дослідження брали сироватку крові, в якій за допомогою спектрофотометра LabAnalyt SP-V1000 (Китай) визначали вміст ЦІК [9]. Щурів контрольної групи тільки вводили у наркоз і виводили з експерименту в аналогічних умовах через 14 діб.

Усі експерименти виконували з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які були ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджені із положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Для статистичного аналізу одержаних результатів використовували програмний пакет STATISTICA 10.0 («StatSoft Inc.», США), серійний номер диска VXXR303F737429FA-8. З метою оцінки ступеня відхилення ЦІК сироватки крові у травмованих щурів під впливом гострої крововтрати розраховували середнє відношення індивідуальних величин показника травмованих щурів з гострою крововтратою до середньої величини травмованих щурів без крововтрати. Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ), які представлені в таблицях. Вірогідність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна-Уїтні.

Результати. Дослідження показали (табл. 1), що за умов ЧМТ (дослідна група 1) вміст ЦІК у сироватці крові порівняно з контролем через 3 доби посттравматичного періоду був статистично вірогідно більшим (на 90,8%, $p < 0,05$). Через 7 діб показник зростав (на 28,2% порівняно з результатом 1 доби, $p < 0,05$), досягав максимуму й у 2,45 рази перевищив контрольну групу ($p < 0,05$). Далі показник поступово знижувався і порівняно з попередніми термінами спостереження ставав статистично вірогідно меншим ($p < 0,05$). Незважаючи на це, через 14 та 21 доби експерименту показник залишався істотно більшим, ніж у контролі (відповідно на 64,6 та 29,3%, $p < 0,05$), а через 28 діб досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$). (табл. 1).

На тлі ТТЖ (дослідна група 2) вміст ЦІК у сироватці крові через 3 доби експерименту у 2,11 рази перевищив рівень контрольної групи ($p < 0,05$). Через 7 діб показник порівняно з результатом попереднього терміну експерименту збільшився на 26,6% ($p < 0,05$), досягав максимальної величини і ставав у 2,67 рази, ніж у контролі ($p < 0,05$). Через 14 діб експерименту показник знижувався, проте відмінності порівняно з результатом 7 доби були статистично не значущими ($p > 0,05$). У подальшому вміст ЦІК у сироватці крові продовжував знижуватися, проте до закінчення експерименту (через 28 діб) не досягав рівня контролю і залишався істотно більшим (на 32,3%, $p < 0,05$).

На тлі СКТ (дослідна група 3) вміст ЦІК у сироватці крові через 3 доби посттравматичного періоду порівняно з контролем підвищувався у 2,00 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Вміст ЦІК у сироватці крові (ум.од.) після моделювання черепно-мозкової травми, тупої травми живота та скелетної травми ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група щурів	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контроль	65,0 (62,5; 69,8)				
Дослідна група 1 ЧМТ	124,0* (116,0; 130,0) n=9	159,0* ³ (150,0; 164,0) n=9	107,0* ⁷ 96,0; 116,0) n=9	84,0* ^{3,7,14} (77,0; 90,0) n=9	68,0* ^{3,7,14,21} (65,0; 70,0) n=9
Дослідна група 2 ТТЖ	137,0* (130,2 142,2) n=8	173,5* ³ (167,5; 177,8) n=8	155,0* ³ (144,0; 167,5) n=7	115,0* ^{3,7,14} (110,0; 120,0) n=7	86,0* ^{3,7,14,21} (80,0; 88,5) n=7
Дослідна група 3 СКТ	130,0* (122,0; 135,0) n=9	153,0* ³ (150,0; 158,0) n=9	121,0* ⁷ (116,8; 128,3) n=8	94,0* ^{3,7,14} (93,0; 97,0) n=8	70,0* ^{3,7,14,21} (65,8; 77,0) n=8
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

- * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05);
- ^{3,7,14,21} – відмінності стосовно результату 3, 7, 14 та 21 діб статистично вірогідні (p<0,05).
- p₁₋₂ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2;
- p₁₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3;
- p₂₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.

Через 7 діб експерименту показник ставав ще більшим і на 17,7% перевищив результат 3 доби (p<0,05) й у 2,35 раза результат контрольної групи (p<0,05). Далі показник знижувався і через 14 діб експерименту ставав на 20,9 % меншим порівняно з результатом 7 доби (p<0,05), проте залишався на 86,2 % більшим, ніж у контролі (p<0,05). В подальшому показник продовжував знижуватися, проте через 21 експерименту залишався істотно більшим, ніж у контролі – на 44,6% (p<0,05). Через 28 діб посттравматичного періоду відмінності показника порівняно з контрольною групою були статистично не вірогідними (p>0,05).

Порівняння дослідних груп 1, 2 і 3 показало, що через 3 доби посттравматичного періоду відмінності за вмістом ЦІК у сироватці крові між дослідними групами були статистично не вірогідними (p₁₋₂>0,05; p₁₋₃>0,05, p₂₋₃>0,05). Через 7, 14, 21 та 28 діб експерименту вміст ЦІК у сироватці крові виявився суттєво більшим у дослідній групі 2, порівняно з дослідними групами 1 і 3 (p₁₋₂<0,05; p₂₋₃<0,05). Звертає на себе увагу той факт, що через 7, 14 та 28 діб відмінності вмісту ЦІК у сироватці крові були статистично не значущими (p₁₋₃>0,05), у той же час через 21 добу показник статистично вірогідно переважав у дослідній групі 3, порівняно з дослідною групою 1 (на 11,9%, p₁₋₃<0,05).

На тлі модельованих механічних травм різної локалізації і гострої крововтрати (табл. 2) вміст ЦІК у сироватці крові порівняно з контрольною групою підвищувався. На тлі ЧМТ і гострої крововтрати (дослідна група 4) через 3 доби посттрав-

матичного періоду показник перевищував рівень контролю у 2,00 раза ($p < 0,05$). Через 7 діб показник досягав максимальної величини і був на 26,2% більшим, порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$) та у 2,63 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$). У подальшому показник поступово знижувався й до 28 доби експерименту досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Водночас через 14 та 21 доби посттравматичного періоду вміст ЦІК у сироватці крові в цій дослідній групі перевищував рівень контролю відповідно у 2,03 раза та на 60,0%, що виявилось статистично вірогідним ($p < 0,05$).

Після моделювання ТТЖ і гострої крововтрати (дослідна група 5) вміст ЦІК у сироватці крові порівняно з контролем через 3 доби посттравматичного періоду зростав у 2,55 раза ($p < 0,05$). Через 7 діб показник досягав максимуму, на 16,0% перевищив результат 3 доби експерименту ($p < 0,05$) й був у 2,96 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився і через 14 діб експерименту ($p > 0,05$). Через 21 добу показник знижувався (на 28,6% порівняно з результатом 14 доби, $p < 0,05$), проте залишався у 2,03 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). До 28 доби показник продовжував знижуватися (на 28,8% порівняно з результатом 21 доби, $p < 0,05$), проте не досягав рівня контролю й був на 44,6% більшим ($p < 0,05$).

У дослідній групі 6, в якій моделювали СКТ і гостру крововтрату динаміка вмісту ЦІК у сироватці крові була подібною до дослідної групи 5. Так, через 3 доби посттравматичного періоду показник зростав й у 2,05 раза перевищував рівень контролю ($p < 0,05$). Через 7 діб посттравматичного періоду показник досягав максимуму (на 26,6% перевищив результат 3 доби, $p < 0,05$) й був у 2,82 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався і до 14 доби експерименту ($p < 0,05$). Через 21 добу в цій групі відмічали зниження вмісту ЦІК у сироватці крові. Порівняно з результатом 14 доби показник ставав на 29,8% меншим ($p < 0,05$), проте на 84,6% перевищував рівень контролю ($p < 0,05$). До 28 доби посттравматичного періоду показник ще більше знижувався (на 26,7% порівняно з результатом 21 доби експерименту, $p < 0,05$), однак залишався на 35,4% більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп 4, 5 і 6 показало, що через 3, 7, 14 та 21 доби посттравматичного періоду вміст ЦІК у сироватці крові виявився статистично вірогідно більшим у дослідній групі 2, в якій моделювали ТТЖ і гостру крововтрату порівняно з іншими дослідними групами ($p_{4,5} < 0,05$, $p_{5,6} < 0,05$). Якщо через 3 доби посттравматичного періоду у дослідних групах 1 і 3 вміст ЦІК у сироватці крові був практично однаковим ($p_{4,6} > 0,05$), то через 7, 14 та 21 доби посттравматичного періоду показник виявився суттєво більшим у дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 1 (відповідно на 7,3, 29,5 та 15,4%, $p_{4-6} < 0,05$). Через 28 діб експерименту показник був статистично вірогідно більшим у дослідних групах 5 і 6 порівняно з дослідною групою 4 (відповідно на 24,5%, $p_{4,5} < 0,05$ та на 16,6%, $p_{5,6} < 0,05$).

Слід зауважити, що амплітуда порушень вмісту ЦІК у сироватці крові на тлі моделювання різних за локалізацією механічних травм, ускладнених гострою крововтратою, порівняно з аналогічними травмами без втрати крові була більшою. Так, на тлі ЧМТ і гострої крововтрати порівняно з моделюванням лише ЧМТ показник через 7 діб посттравматичного періоду виявився більшим на 7,5% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 23,4% ($p < 0,05$), через 21 добу – на 23,8% ($p < 0,05$). Після

моделювання ТТЖ і гострої крововтрати показник був істотно більшим, порівняно зі щурами, яким моделювали лише ТТЖ, у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду: через 3 доби – на 21,2% ($p < 0,05$), через 7 діб – на 11,3% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 25,0% ($p < 0,05$), через 21 добу – на 14,8% ($p < 0,05$), через 28 діб – на 6,8% ($p < 0,05$). Аналогічно показник був більшим і на тлі СКТ і гострої крововтрати порівняно з нанесенням самої СКТ (відповідно на 11,5, 19,9, 41,2, 27,7 та 25,7%, $p < 0,05$).

Аналіз середнього відношення індивідуальних величин вмісту ЦІК у сироватці крові травмованих щурів з гострою крововтратою до середньої величини травмованих щурів без крововтрати (табл. 3) показав, що через 1 добу посттравматичного періоду показник виявився статистично вірогідно більшим у дослідній групі 5: на 11,0% порівняно з дослідною групою 4 ($p_{4-5} < 0,05$) та на 8,0% ($p_{5-6} < 0,05$). Однак, через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду показник став суттєво більшим у дослідній групі 6 порівняно з дослідними групами 4 і 5 ($p_{4-6} < 0,05$, $p_{5-6} < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що через 21 добу посттравматичного періоду показник між дослідними групами статистично вірогідно не відрізнявся ($p_{4-5} < 0,05$; $p_{4-6} > 0,05$; $p_{5-6} > 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що під впливом механічних травм різної локалізації у сироватці крові суттєво зростає вміст ЦІК. Показник у дослідних групах суттєво більший порівняно з контролем вже через 3 доби експерименту, в подальшому зростає і до 7 доби досягає максимуму, а далі поступово знижується і лише у групах, в яких моделювали ЧМТ і СКТ, до 28 доби посттравматичного періоду досягає рівня контролю (табл. 2).

Ці результати підтверджують існуюче положення про те, що під впливом травматичного uszkodження вже у ранній посттравматичний період має місце активація гуморальної імунної відповіді зі збільшенням кількості у крові В-лімфоцитів та імуноглобулінів, що свідчить про активацію та початковий процес антитілогенезу і, як наслідок, підвищення ЦІК [10].

Порівнюючи дослідні групи, встановлено, що найбільший вміст ЦІК у сироватці крові виникає у щурів, яким моделювали ТТЖ, порівняно із травмами іншої локалізації. Очевидно, такі порушення пов'язані зі значним пошкодженням тканин, що має місце під час ТТЖ. За цих умов вивільняється значна кількість тканинного фактора та молекулярних паттернів, пов'язаних з пошкодженням (DAMP), які ініціюють запальну реакцію [11]. У відповідь активізується лімфоїдна тканина кишок, яка стає джерелом імуноглобулінів, спрямованих на елімінацію пошкоджених тканин. Окремі автори вважають, що за цих умов шлунково-кишковий тракт є критичним, але часто недооціненим посередником системного запалення [12].

Разом з тим, накопичення у крові ЦІК при травмі з одного боку пов'язано із тяжкістю пошкодження тканин та активацією імунної системи, а з іншого – здатністю до елімінації комплексів «антиген-антитіло». Враховуючи, що за умов травми має місце сповільнення фагоцитарної активності можна припустити, що модельовані травми супроводжуються також і порушенням фагоцитозу, зокрема внаслідок зниження продукції фагоцитів, їх швидкого руйнування, сповільнення міграції до вогнища ураження, порушення процесу ендцитозу та руйнування чужорідного агента [13].

Таблиця 2

Вплив гострої крововтрати на вміст ЦІК у сироватці крові (ум.од.) після моделювання черепно-мозкової травми, тупої травми живота та скелетної травми, ускладнених гострою крововтратою ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група щурів	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Інтакtnі	65,0 (62,5; 69,8)				
Дослідна група 4 ЧМТ + крововтрата	135,5* (127,0; 142,8) n=9	171,0*#3 (169,8; 177,5) n=9	132,0*#7 (126,5; 137,5) n=8	104,0*#3,7,14 (97,2; 107,2) n=8	75,5#3,7,14,21 (68,0; 82,5) n=8
Дослідна група 5 ТТЖ + крововтрата	166,0*# (163,5; 167,8) n=8	192,5*#3 (190,5; 195,0) n=8	185,0*#3 (178,8; 191,2) n=8	132,0*#3,7,14 (129,0; 136,5) n=6	94,0*#3,7,14,21 (91,0; 95,5) n=6
Дослідна група 6 СКТ + крововтрата	145,0*# (141,0; 151,5) n=8	183,5*#3 (178,5; 185,5) n=8	171,0*#3,7 (168,8; 175,0) n=8	120,0*#3,7,14 (111,0; 121,5) n=7	88,0*#3,7,14,21 (83,0; 91,0) n=7
p ₄₋₅	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₄₋₆	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₅₋₆	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

- * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05);
- # – відмінності стосовно травмованих щурів без гострої крововтрати статистично вірогідні (p<0,05);
- p₄₋₅ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 5;
- p₄₋₆ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 6;
- p₅₋₆ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 5 і 6.

Ще більше накопичення ЦІК у крові настає після ускладнення модельованих травм гострою крововтратою. Незважаючи на те, що втрата крові в кількості 1,5% від маси тіла у щура становить приблизно 25% від об'єму циркулюючої крові і належить до крововтрати II класу (втрата крові 15–30%), яка викликає ініціацію компенсаторних механізмів, включаючи симпатичну активацію та тахікардію зі зниженням пульсового тиску та дефіцитом буферних основ від 2 до 6 mEq/L [14], на тлі ЧМТ, ТТЖ і СКТ така крововтрата здатна поглибити порушення концентрації ЦІК у сироватці крові. Порівняно зі щурами без крововтрати, ЧМТ, ускладнена крововтратою, супроводжується статистично значущим збільшенням показника через 7, 14 та 21 добу посттравматичного періоду. На тлі ТТЖ і СКТ, поєднаних з крововтратою, показник стає статистично вірогідно більшим у всі терміни посттравматичного періоду. Очевидно, при впливі на імунну систему має місце ефект сумації патогенних механізмів як механічної травми, так і гострої крововтрати. Не можна виключити і вплив швидкості крововтрати, яка при пересікання стенової вени триває 3–5 хв.

Таблиця 3

Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ЦІК в сироватці крові травмованих щурів з гострою крововтратою в обсязі 1,5% від маси тіла до середньої величини травмованих щурів без крововтрати ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група щурів	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Дослідна група 4 ЧМТ + крововтрата	1,09 (1,02; 1,15)	1,08 (1,07; 1,12)	1,23 (1,18; 1,29)	1,24 (1,16; 1,28)	1,11 (1,00; 1,21)
Дослідна група 5 ТТЖ + крововтрата	1,21 (1,19; 1,22)	1,11 (1,10; 1,15)	1,19 (1,15; 1,23)	1,15 (1,12; 1,19)	1,09 (1,06; 1,11)
Дослідна група 6 СКТ + крововтрата	1,12 (1,08; 1,17)	1,20 (1,17; 1,21)	1,41 (1,39; 1,45)	1,28 (1,18; 1,29)	1,26 (1,19; 1,30)
p_{4-5}	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p_{4-6}	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p_{5-6}	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Примітки:

1. p_{4-5} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 5;
2. p_{4-6} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 6;
3. p_{5-6} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 5 і 6.

Знову ж на тлі ТТЖ і гострої крововтрати абсолютний вміст ЦІК у сироватці крові суттєво більший, ніж у всіх дослідних групах протягом 3–21 діб експерименту. Можна припустити, що ранні компенсаторні механізми кровотечі, які включають симпатичну активацію з подальшим збільшенням частоти серцевих скорочень та периферичної вазоконстрикції, зменшують перфузією шлунково-кишкового тракту [15], що викликає пошкодження ентероцитів та порушення бар'єрної функції кишок і запускає каскад локальних та системних запальних реакцій, в тому числі і посилене утворення ЦІК.

Звертає на себе увагу той факт, що через 7, 14 та 21 доби експерименту інтенсивність накопичення ЦІК у сироватці крові розподіляється так: ЧМТ і крововтрата ← СКТ і крововтрата ← ТТЖ і крововтрата.

Через 28 діб посттравматичного періоду вміст ЦІК у сироватці крові у дослідних групах 5 і 6 практично однакове. Можна припустити, що гостра крововтрата на тлі СКТ, яка включає перелом обох стегнових кісток, суттєво модулює системну реакцію організму на запалення, починаючи з 7 доби посттравматичного періоду. Підтвердженням цьому також є суттєве зростання ступеня підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові на тлі СКТ і гострої крововтрати, про що свідчить динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ЦІК в сироватці крові травмованих щурів з гострою крововтратою до середньої величини травмованих щурів без крововтрати, яка в цій дослідній групі через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду суттєво більша, ніж в інших дослідних групах.

Таким чином, механічна травма, незалежно від локалізації, супроводжується накопиченням у сироватці крові ЦІК, що суттєво збільшується на тлі гострої крововтрати, є тривалим в часі і переважає у щурів з ТТЖ. Отримані результати

мають важливе практичне значення, скільки імунні комплекси можуть відкладатися в кровоносних судинах і призводити до тяжких запальних реакцій та пошкодження органів, серед яких особливо страждають нирки, легені, серце, суглоби та шкіра, що вимагає розробки специфічних засобів імунокорекції і потребує подальших поглиблених доклінічних досліджень.

Висновки:

1. Моделювання ЧМТ, ТТЖ і СКТ супроводжується збільшенням концентрації ЦІК у сироватці крові з максимумом через 7 діб посттравматичного періоду і наступним зниженням, яке до 28 доби експерименту тільки у щурів з ЧМТ і СКТ досягає рівня контролю. Через 7, 14, 21 та 28 діб експерименту показник суттєво більший у групі щурів з ТТЖ, порівняно з іншими дослідними групами.

2. Ускладнення модельованих травм гострою крововтратою в кількості 1,5% від маси тіла сприяє більшому накопиченню ЦІК у крові порівняно зі щурами, яким моделювали саму механічну травму. У щурів з ЧМТ і гострою крововтратою показник досягає максимуму через 7 діб посттравматичного періоду і повертається до рівня контролю через 28 діб. У щурів з ТТЖ і СКТ, ускладнених гострою крововтратою, показник залишається на максимальному рівні протягом 7–14 діб посттравматичного періоду і до закінчення експерименту суттєво більший від рівня контролю. Протягом 3–21 діб посттравматичного періоду показник істотно переважає у щурів з ТТЖ і гострою крововтратою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rossiter, N. D. (2022). "Trauma-the forgotten pandemic?". *International orthopaedics*, 46(1), 3–11. <https://doi.org/10.1007/s00264-021-05213-z>.
2. Nauth, A., Hildebrand, F., Vallier, H., Moore, T., Leenen, L., Mckinley, T., & Pape, H. C. (2021). Polyt trauma: update on basic science and clinical evidence. *OTA international: the open access journal of orthopaedics trauma*, 4(1), e116. <https://doi.org/10.1097/OI9.000000000000116>.
3. Quinn, J., Panasenکو, S. I., Leshchenko, Y., Gumeniuk, K., Onderková, A., Stewart, D., Gimpelson, A. J., Buriachyk, M., Martinez, M., Parnell, T. A., Brain, L., Sciuilli, L., & Holcomb, J. B. (2024). Prehospital Lessons from the War in Ukraine: Damage Control Resuscitation and Surgery Experiences from Point of Injury to Role 2. *Military medicine*, 189(1-2), 17–29. <https://doi.org/10.1093/milmed/usad253>.
4. Huber-Lang, M., Lambris, J. D., & Ward, P. A. (2018). Innate immune responses to trauma. *Nature immunology*, 19(4), 327–341. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0064-8>.
5. Ziablitsev, S. V., Pishchulina, S. V., Kolesnikova, S. V., & Boris, R. N. (2015). Systemic effects of unspecific inflammatory reaction at traumatic brain injury. *Fiziologichnyi zhurnal – Physiological Journal*, 62(1), 68–73. <https://doi.org/10.15407/fz62.01.068>.
6. Левчук, Р. Д. (2024). Порівняльний вплив гострої крововтрати на перебіг черепно-мозкової, скелетної та тупої травми живота. У *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* (с. 83–84). Укрмедкнига. <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17965>.
7. Сушко, Ю. І., Гудима, А. А., & Зачепа, О. А. (2022). Вплив краніоскелетної травми на прояви цитолітичного синдрому в умовах краніоскелетної травми щурів різного віку. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (3), 54–62. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.3.13393>
8. Угляр, Т. Ю., Бадюк, М. І., Гудима, А. А., Салій, М. І., Цимбалюк, Г. Ю., Прохоренко, О. О., & Майка, І. А. (2023) Особливості функціонального стану печінки за умов краніоскелетної травми, поєднаної з тупою травмою живота. *Світ медицини та біології*, (1), 238–242. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-1-83-238-242>.
9. Влізло, В. В. (Ред.) (2012) Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві і ветеринарній медицині. Львів : Сполом.

10. Shankar Hari, M., & Summers, C. (2018). Major surgery and the immune system: from pathophysiology to treatment. *Current opinion in critical care*, 24(6), 588–593. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000561>.
11. Relja, B., & Land, W. G. (2020). Damage-associated molecular patterns in trauma. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*, 46(4), 751–775. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01235-w>.
12. Wrba, L., Palmer, A., Braun, C. K., & Huber-Lang, M. (2017). Evaluation of gut-blood barrier dysfunction in various models of trauma, hemorrhagic shock, and burn injury. *The journal of trauma and acute care surgery*, 83(5), 944–953. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001654>.
13. Anand, T., Reyes, A. A., Sjoquist, M. C., Magnotti, L., & Joseph, B. (2023). Resuscitating the Endothelial Glycocalyx in Trauma and Hemorrhagic Shock. *Annals of surgery open : perspectives of surgical history, education, and clinical approaches*, 4(3), e298. <https://doi.org/10.1097/AS9.0000000000000298>.
14. American College of Surgeons. (2025). *Advanced Trauma Life Support (ATLS) Course Manual Final* (11th ed.). Chicago, IL: American College of Surgeons.
15. Fage, N., Asfar, P., Radermacher, P., & Demiselle, J. (2023). Norepinephrine and Vasopressin in Hemorrhagic Shock: A Focus on Renal Hemodynamics. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 4103. <https://doi.org/10.3390/ijms24044103>.

REFERENCES

1. Rossiter N. D. (2022). «Trauma-the forgotten pandemic?». *International orthopaedics*, 46(1), 3–11. <https://doi.org/10.1007/s00264-021-05213-z>.
2. Nauth, A., Hildebrand, F., Vallier, H., Moore, T., Leenen, L., Mckinley, T., & Pape, H. C. (2021). Polytrauma: update on basic science and clinical evidence. *OTA international : the open access journal of orthopaedic trauma*, 4(1), e116. <https://doi.org/10.1097/O19.0000000000000116>.
3. Quinn, J., Panasenko, S. I., Leshchenko, Y., Gumeniuk, K., Onderková, A., Stewart, D., Gimpelson, A. J., Buriachyk, M., Martinez, M., Parnell, T. A., Brain, L., Sciulli, L., & Holcomb, J. B. (2024). Prehospital Lessons from the War in Ukraine: Damage Control Resuscitation and Surgery Experiences from Point of Injury to Role 2. *Military medicine*, 189(1-2), 17–29. <https://doi.org/10.1093/milmed/usad253>.
4. Huber-Lang, M., Lambris, J. D., & Ward, P. A. (2018). Innate immune responses to trauma. *Nature immunology*, 19(4), 327–341. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0064-8>.
5. Ziablitsev, S. V., Pishchulina, S. V., Kolesnikova, S. V., & Boris, R. N. (2015). Systemic effects of unspecific inflammatory reaction at traumatic brain injury. *Fiziologichnyi zhurnal – Physiological Journal*, 62(1), 68–73. <https://doi.org/10.15407/fz62.01.068>.
6. Levchuk, R. D. (2024) Porivnialnyi vplyv hostroi krovovtraty na perebih cherepno-mozkovoï, skeletnoi ta tupoi travmy zhyvota [Comparative impact of acute blood loss on the course of craniocerebral, skeletal and blunt abdominal trauma]. In *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of clinical and experimental medicine* (pp. 83–84). Ternopil: Ukrmedknyha. <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17965>. [in Ukrainian].
7. Sushko, Yu. I., Hudyma, A. A., & Zachepa, O. A. (2022). Vplyv kranioskeletnoi travmy na proiavy tsytolitychnoho syndromu v umovakh kranioskeletnoi travmy shchuriv riznogo viku [Influence of craniocerebral trauma on the manifestations of cytolytic Syndrome in conditions of craniocerebral trauma in rats of different ages]. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L.Ya.Kovalchuka—Hospital Surgery, Journal named by L.Ya.Kovalchuk*, (3), 54–62. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.3.13393>. [in Ukrainian].
8. Uhlyar, T. Y., Badiuk, M. I., Hudyma, A. A., Saliy, M. I., Tsymbaliuk, H. Y., Prokhorenko, O. O., & Maika, I. A. (2023). Osoblyvosti funktsionalnogo stanu pechinky za umov kranioskeletnoi travmy, poiednanoi z tupoiu travmouï zhyvota [Features of the liver’s functional state under conditions of cranio-skeletal injury combined with blunt abdominal trauma]. *Svit medytsyny*

ta biolohii — *World of Medicine and Biology*, (1), 238–242. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-1-83-238-242>. [in Ukrainian].

9. Vlizlo, V. V. (Ed.). (2012). *Laboratorni metody doslidzhennia u biolohii, tvarynyntstvi i veterynarnii medytsyni [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine]*. Lviv: Spolom. [in Ukrainian].
10. Shankar Hari, M., & Summers, C. (2018). Major surgery and the immune system: from pathophysiology to treatment. *Current opinion in critical care*, 24(6), 588–593. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000561>.
11. Relja, B., & Land, W. G. (2020). Damage-associated molecular patterns in trauma. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*, 46(4), 751–775. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01235-w>.
12. Wrba, L., Palmer, A., Braun, C. K., & Huber-Lang, M. (2017). Evaluation of gut-blood barrier dysfunction in various models of trauma, hemorrhagic shock, and burn injury. *The journal of trauma and acute care surgery*, 83(5), 944–953. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001654>.
13. Anand, T., Reyes, A. A., Sjoquist, M. C., Magnotti, L., & Joseph, B. (2023). Resuscitating the Endothelial Glycocalyx in Trauma and Hemorrhagic Shock. *Annals of surgery open : perspectives of surgical history, education, and clinical approaches*, 4(3), e298. <https://doi.org/10.1097/AS9.0000000000000298>.
14. American College of Surgeons. (2025). *Advanced Trauma Life Support (ATLS) Course Manual Final* (11th ed.). Chicago, IL: American College of Surgeons.
15. Fage, N., Asfar, P., Radermacher, P., & Demiselle, J. (2023). Norepinephrine and Vasopressin in Hemorrhagic Shock: A Focus on Renal Hemodynamics. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 4103. <https://doi.org/10.3390/ijms24044103>.

Дата першого надходження статті до видання: 07.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

ЕМОЦІЙНЕ ВИГОРЯННЯ, КОМУНІКАТИВНА ТОЛЕРАНТНІСТЬ І СОЦІАЛЬНИЙ ІНТЕЛЕКТ ЛІКАРІВ ТА ІНШИХ ФАХІВЦІВ СОЦІОНОМІЧНОГО ПРОФІЛЮ

Лефтеров В., <https://orcid.org/0000-0002-9163-0555>
Максименко Ю., <https://orcid.org/0000-0003-0261-6231>

Міжнародний університет, Одеса, Україна

УДК 159.96-022.257:165.242.1
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-9>

ЕМОЦІЙНЕ ВИГОРЯННЯ, КОМУНІКАТИВНА ТОЛЕРАНТНІСТЬ І СОЦІАЛЬНИЙ ІНТЕЛЕКТ ЛІКАРІВ ТА ІНШИХ ФАХІВЦІВ СОЦІОНОМІЧНОГО ПРОФІЛЮ

Лефтеров В., Максименко Ю.

У статті представлено результати теоретико-емпіричного дослідження взаємозв'язку емоційного вигорання, комунікативної толерантності та соціального інтелекту у лікарів, а також представників інших соціономічних професій.

Метою статті є на основі теоретико-емпіричного вивчення, виявити особливості прояву і взаємозв'язок емоційного вигорання, соціального інтелекту та комунікативної толерантності у лікарів і представників інших соціономічних професій.

Методи дослідження. У дослідженні взяли участь 82 респонденти, серед яких – 46 лікарів різних спеціалізацій, 38 фахівців інших соціономічних професій (юристи, психологи, педагоги, соціальні працівники). Для проведення дослідження використовувалися такі психодіагностичні методики: діагностика професійного вигорання К. Маслач, С. Джексон, методика комунікативної толерантності В. Бойка, тест соціального інтелекту Дж. Гілфорда – М. Саллівена.

Результати. Встановлено, що рівень емоційного вигорання статистично пов'язаний із показниками соціального інтелекту та комунікативної толерантності. Виявлено, що у лікарів рівень емоційного виснаження та деперсоналізації є статистично вищим, ніж у юристів, психологів, педагогів і соціальних працівників. Це свідчить про значний вплив професійного навантаження, високого рівня відповідальності та постійної взаємодії з пацієнтами на психологічний стан медичних працівників. Показано, що високий рівень соціального інтелекту та толерантності у міжособистісному спілкуванні і взаємодії виступає важливим психологічним ресурсом професійної стійкості, адаптації та емоційної саморегуляції фахівців, знижує ризик розвитку у них емоційного вигорання. Розвиток соціального інтелекту та комунікативної толерантності може розглядатися як один із важливих напрямів психологічного супроводу професійного становлення та адаптації фахівців соціономічного профілю, а також як ефективний засіб профілактики емоційного вигорання у процесі їхньої професійної діяльності.

Ключові слова: емоційне вигорання, соціальний інтелект, комунікативна толерантність, міжособистісне спілкування і взаємодія, адаптація, емоційна саморегуляція, особистість, лікарі, фахівці соціономічних професій, професійне становлення.

EMOTIONAL BURNOUT, COMMUNICATIVE TOLERANCE AND SOCIAL INTELLIGENCE OF PHYSICIANS AND OTHER SPECIALISTS OF SOCIONOMIC PROFILE

Lefterov V., Maksymenko Yu.

The article presents the results of a theoretical and empirical study of the relationship between emotional burnout, communicative tolerance and social intelligence in doctors, as well as representatives of other socio-economic professions.

The purpose of the article is to identify, based on theoretical and empirical study, the features of the manifestation and relationship between emotional burnout, social intelligence and communicative tolerance in doctors and representatives of other socio-economic professions.

Research methods. 82 respondents took part in the study, including 46 doctors of various specializations, 38 specialists of other socio-economic professions (lawyers, psychologists, teachers, social workers). The following psychodiagnostic methods were used to conduct the study: diagnostics of professional burnout K. Maslach, S. Jackson, communicative tolerance method V. Boyko, social intelligence test J. Guilford – M. Sullivan.

The results. It was found that the level of emotional burnout is statistically related to indicators of social intelligence and communicative tolerance. It was found that the level of emotional exhaustion and depersonalization in doctors is statistically higher than in lawyers, psychologists, teachers and social workers. This indicates a significant impact of professional workload, high level of responsibility and constant interaction with patients on the psychological state of medical workers. It is shown that a high level of social intelligence and tolerance in interpersonal communication and interaction acts as an important psychological resource for professional stability, adaptation and emotional self-regulation of specialists, reduces the risk of developing emotional burnout in them. The development of social intelligence and communicative tolerance can be considered as one of the important areas of psychological support for the professional development and adaptation of specialists of a socio-economic profile, as well as an effective means of preventing emotional burnout in the process of their professional activities.

Key words: emotional burnout, social intelligence, communicative tolerance, interpersonal communication and interaction, adaptation, emotional self-regulation, personality, doctors, specialists in socio-economic professions, professional development.

Вступ. У сучасних соціальних умовах проблема емоційного вигорання набуває особливої актуальності. Глобальні соціальні трансформації, військові конфлікти, економічна нестабільність і постійне зростання психоемоційних навантажень суттєво впливають на психологічний стан людини. Особливо відчутним цей вплив є для представників професій, діяльність яких пов'язана з підвищеною відповідальністю, інтенсивною міжособистісною взаємодією та перебуванням у стресогенних умовах. До таких груп належать, працівники правоохоронних органів, рятувальники, медичні працівники, психологи, педагоги та інші фахівці соціономічного профілю.

У зазначених професійних сферах людина змушена систематично взаємодіяти з іншими людьми, приймати складні рішення в умовах невизначеності та контр-

оловати власні емоційні реакції. Тривале перебування у подібних умовах може призводити до поступового виснаження психологічних ресурсів, що проявляється у формуванні синдрому емоційного вигорання. Даний феномен характеризується емоційною виснаженістю, зниженням особистісної залученості до професійної діяльності, розвитком деперсоналізації та зменшенням відчуття професійної ефективності.

Наслідки емоційного вигорання можуть мати комплексний характер. Вони проявляються не лише у зниженні професійної продуктивності, але й у погіршенні якості соціальної взаємодії, ослабленні емпатії, втраті інтересу до професійної діяльності, зменшенні когнітивної гнучкості та зростанні психологічної дистанції у спілкуванні. У свою чергу, як доводить Л.М. Карамушка та інші автори, це негативно впливає на ефективність міжособистісної комунікації та якість виконання професійних функцій [1].

Особливу увагу сучасні дослідники приділяють вивченню емоційного вигорання у представників медичних професій. Зокрема, у роботах В.Б. Шауфелі та інших авторів доведено, що лікарі є однією з професійних груп з найвищим рівнем професійного вигорання, що пов'язано з високим рівнем відповідальності, емоційним навантаженням та складністю професійних рішень [2]. У сучасних дослідженнях також підкреслюється вплив пандемії COVID-19 та військових криз на психологічний стан медичних працівників, що призвело до значного зростання рівня професійного виснаження.

Численні емпіричні дослідження підтверджують типовість емоційного виснаження лікарів, що призводить до порушень у сфері спілкування та саморегуляції, здатне спричинити негативні особистісні зміни [3-6]. Так, Л.Л. Лотоцька-Голуб у своєму дослідженні визначила природу, зміст та основні фактори соціально-психологічних механізмів, що лежать в основі емоційного вигорання лікарів та істотно впливають на продуктивність їх професійної діяльності. Явище резистентності до емоційного вигорання, на думку Л.Л. Лотоцької-Голуб, варто розглядати на трьох рівнях: на рівні особистісних та соціальних ресурсів; на рівні прояву специфічних поведінкових та когнітивних стратегій; на рівні індивідуальних стилів поведінки (індивідуальних копінг-стратегій) [3].

Одним із важливих психологічних ресурсів, що може знижувати ризик розвитку емоційного вигорання, є соціальний інтелект. Концепція соціального інтелекту бере свій початок у працях Е. Торндайка, який визначав його як здатність розуміти інших людей і ефективно взаємодіяти з ними. Подальший розвиток теорії соціального інтелекту отримав у працях Дж. Гілфорда та М. Саллівана, які розглядали соціальний інтелект як систему когнітивних здібностей, що забезпечують адаптацію, інтерпретацію поведінки інших людей та прогнозування соціальних ситуацій [7; 8].

Не менш важливим психологічним чинником ефективної міжособистісної взаємодії є комунікативна толерантність. Цей феномен розглядається як здатність особистості приймати індивідуальні особливості інших людей, їхні погляди, поведінку та стиль спілкування. У працях науковців, комунікативна толерантність визначається як комплексна характеристика особистості, що проявляється у здатності зберігати конструктивність і емоційну врівноваженість у процесі міжособистісної взаємодії [9; 10]. Дослідження комунікативної толерантності Л.Е. Орбан-Лембрик у професіях соціономічного профілю показують, що високий рівень

цієї якості сприяє зниженню міжособистісних конфліктів, підвищенню ефективності професійного спілкування та формуванню позитивного психологічного клімату у професійному середовищі [11].

Водночас, незважаючи на певну кількість досліджень, питання взаємозв'язку емоційного вигорання, соціального інтелекту та комунікативної толерантності у представників різних соціономічних професій, зокрема лікарів, потребує подальшого комплексного емпіричного вивчення. Це зумовлює необхідність проведення емпіричних досліджень, спрямованих на виявлення психологічних чинників, що можуть виступати ресурсами профілактики професійного вигорання.

Метою дослідження є на основі теоретико-емпіричного вивчення, виявити особливості прояву і взаємозв'язок емоційного вигорання, соціального інтелекту та комунікативної толерантності у лікарів і представників інших соціономічних професій.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 82 респонденти, серед яких – 46 лікарів різних спеціалізацій, 38 фахівців інших соціономічних професій (юристи, психологи, педагоги, соціальні працівники). Середній вік учасників становив 35,7 року, стаж професійної діяльності – від 5 до 20 років. Для проведення дослідження використовувалися такі психодіагностичні методики:

1. Діагностика професійного вигорання К. Маслач, С. Джексон.
2. Методика комунікативної толерантності В. Бойка, що спрямована на дослідження здатності особистості приймати індивідуальні особливості партнерів по спілкуванню.
3. Тест соціального інтелекту Дж. Гілфорда – М. Саллівена, що використовується для оцінки здатності людини розуміти соціальні ситуації, поведінку інших людей та прогнозувати міжособистісні взаємодії.

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою методів математичної статистики, t-критерію Стьюдента та кореляційного аналізу Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження показали, що серед представників соціономічних професій спостерігається помірний рівень емоційного вигорання, однак серед лікарів ці показники є статистично вищими (табл. 1).

Аналіз отриманих результатів свідчить, що найбільш вираженим компонентом вигорання у лікарів й інших фахівців соціономічних професій є емоційне виснаження. Це можна пояснити високою інтенсивністю професійної діяльності, постійною взаємодією з людьми, необхідністю прийняття складних професійних рішень, в тому числі, відповідальністю за життя і здоров'я людей.

Таблиця 1

Результати дослідження емоційного вигорання

Показник	Лікарі (n=46) M±SD	Інші фахівці (n=36) M±SD
Емоційне виснаження	54.2 ± 10.3	48.6 ± 9.7
Деперсоналізація	41.8 ± 8.4	37.2 ± 7.9
Редукція професійних досягнень	39.5 ± 7.8	35.4 ± 6.9

Також у лікарів спостерігається більш виражена деперсоналізація, що проявляється у формуванні психологічної дистанції у взаємодії з пацієнтами, як механізму емоційного захисту.

Дослідження соціального інтелекту показало, що більшість респондентів мають середній або високий рівень цієї характеристики (табл. 2).

Отримані результати свідчать, що представники соціономічних професій загалом характеризуються достатньо розвиненими здібностями до розуміння поведінки інших людей, інтерпретації соціальних ситуацій та прогнозування міжособистісних взаємодій. Водночас серед лікарів дещо частіше зустрічається середній рівень соціального інтелекту, тоді як серед інших фахівців частка високого рівня є більшою.

Результати дослідження комунікативної толерантності показали, що у більшості респондентів вона знаходиться на середньому рівні (табл. 3). Проте, у частини лікарів спостерігається нижчий рівень комунікативної толерантності, що може бути пов'язано з професійним перевантаженням, високим рівнем стресу та емоційним виснаженням. Разом із тим, у представників інших соціономічних професій дещо частіше виявляється високий рівень комунікативної толерантності.

Отримані результати, наведені в табл. 4, свідчать про наявність статистично значущих відмінностей між лікарями та іншими фахівцями соціономічного профілю за різними показниками. Зокрема, рівень емоційного вигорання у лікарів значимо вище ніж у юристів, психологів, педагогів та соціальних працівників.

Таблиця 2

Рівні соціального інтелекту у досліджуваних групах

Рівень соціального інтелекту	Лікарі (n=46)	Інші фахівці (n=36)
Низький	8 (17%)	4 (11%)
Середній	24 (52%)	18 (49%)
Високий	14 (31%)	14 (40%)

Таблиця 3

Рівні комунікативної толерантності

Рівень	Лікарі (n=46)	Інші фахівці (n=36)
Низький	10 (22%)	5 (15%)
Середній	23 (51%)	17 (47%)
Високий	13 (27%)	14 (38%)

Таблиця 4

Порівняльний аналіз показників (t-критерій Стьюдента)

Показник	t	p
Емоційне виснаження	2.41	0.018
Деперсоналізація	2.07	0.042
Соціальний інтелект	-2.13	0.036
Комунікативна толерантність	-2.28	0.025

Таблиця 5*Кореляційна матриця досліджуваних показників*

Показник	1	2	3	4
1. Емоційне виснаження	1			
2. Деперсоналізація	0.61**	1		
3. Соціальний інтелект	-0.37*	-0.32*	1	
4. Комунікативна толерантність	-0.42**	-0.36*	0.48**	1

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Натомість рівень соціального інтелекту і комунікативної толерантності у лікарів статистично нижчий. Це підтверджує припущення про специфічний характер професійного навантаження у медичній сфері (табл. 4).

Для визначення взаємозв'язків між досліджуваними психологічними характеристиками було проведено кореляційний аналіз (табл. 5). Результати аналізу виявили негативний зв'язок між емоційним виснаженням і соціальним інтелектом, негативний зв'язок між емоційним вигоранням і комунікативною толерантністю, а також позитивний зв'язок між соціальним інтелектом і комунікативною толерантністю. Це означає, що фахівці з більш розвиненими соціально-комунікативними здібностями мають менший ризик розвитку професійного вигорання.

Отримані результати дослідження дозволяють зробити висновок, що соціальний інтелект і комунікативна толерантність виступають важливими психологічними ресурсами професійної стійкості представників соціономічних професій, зокрема лікарів. Їхній розвиток сприяє більш ефективній міжособистісній взаємодії, кращому розумінню емоційних станів інших людей та конструктивному вирішенню складних професійних ситуацій.

Водночас результати дослідження свідчать про те, що високий рівень емоційного навантаження у професіях типу «людина – людина» може призводити до формування проявів емоційного вигорання, особливо на етапах інтенсивної професійної діяльності. У цьому контексті особливого значення набуває професійне становлення та психологічна адаптація фахівців соціономічного профілю, які виступають важливими умовами формування їхньої професійної компетентності, емоційної саморегуляції та готовності до ефективної взаємодії з різними категоріями людей.

Процес професійного становлення передбачає не лише набуття спеціальних знань і професійних навичок, але й розвиток соціально-психологічних компетентностей, зокрема соціального інтелекту, комунікативної культури, емпатії та толерантності у спілкуванні. Саме ці якості значною мірою визначають успішність професійної адаптації фахівців, їх здатність ефективно функціонувати в умовах підвищеного емоційного навантаження та зберігати високий рівень професійної мотивації.

Таким чином, розвиток соціального інтелекту та комунікативної толерантності може розглядатися як один із важливих напрямів психологічного супроводу професійного становлення та адаптації фахівців соціономічного профілю, а

також як ефективний засіб профілактики емоційного вигорання у процесі їхньої професійної діяльності.

Висновки. За результатами дослідження встановлено, що у представників соціономічних професій виявлено помірний рівень емоційного вигорання, при цьому серед лікарів він є статистично вищим. Більшість респондентів демонструють середній або високий рівень соціального інтелекту. Комунікативна толерантність у більшості досліджуваних знаходиться на середньому рівні, однак у лікарів вона дещо нижча. Встановлено негативний кореляційний зв'язок між емоційним вигоранням і соціальним інтелектом, а також між емоційним вигоранням і комунікативною толерантністю. Розвиток соціального інтелекту та комунікативної толерантності може розглядатися як ефективний напрям профілактики емоційного вигорання у представників соціономічних професій.

Виявлені закономірності засвідчили про значний вплив професійного навантаження, високого рівня відповідальності та постійної міжособистісної взаємодії з пацієнтами на психологічний стан медичних працівників. Соціальний інтелект та комунікативна толерантність виступають важливими психологічними ресурсами, які знижують ризик розвитку емоційного вигорання. Здатність розуміти соціальні ситуації, емоції та поведінку інших людей сприяє більш ефективній регуляції власних емоційних станів.

Результати дослідження підтверджують, що розвиток соціально-психологічних компетентностей є важливою умовою забезпечення психологічної стійкості та професійного становлення фахівців соціономічного профілю. Перспективними напрямками подальших наукових досліджень є поглиблене дослідження психологічних механізмів розвитку емоційного вигорання у представників різних професій соціономічного профілю, вивчення ролі емоційного інтелекту, психологічної стійкості та копінг-стратегій у профілактиці професійного вигорання, а також розробка та апробація програм психологічної профілактики емоційного вигорання для лікарів та інших фахівців соціономічних професій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Карамушка, Л. М., Креденцер, О. В., Терещенко, К. В. (2021). Психологічні чинники професійного вигорання працівників соціономічних професій. *Організаційна психологія*. № 1. С. 55–71.
2. Schaufeli, W. B. (2021). Burnout: a short socio-cultural history. *Burnout Research*. Vol. 22. P. 100–115
3. Shirom, A., Nirel, N., Vinokur, A. D. (2010). Work hours and caseload as predictors of physician burnout: the mediating effects by perceived workload and by autonomy. *Appl Psychol.* (59), 539–565.
4. Лотоцька-Голуб, Л. Л. (2016). Соціально-психологічні чинники резистентності до емоційного вигорання у професійній діяльності лікарів. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата психологічних наук: 19.00.07 Київ. 258 с.
5. Lefterov, V. O., Timchenko, O. V., Tsilmak, O. M., Ignatieva, I. I. (2020). Simulation and psychological trainings as methods of preventing emotional burnout in doctors. *World of medicine and biology*. №2(72), С. 85–89 DOI 10.26724/2079-8334-2020-2-72-85-89.
6. Lefterov, V., Artyomenko, V., Lefterov, L., Harkavets, S., Volchenko, L., Melenchuk, N., Gutsol, V. (2025). Burnout Syndrome Comparative Study in Doctors, Psychologists, and Law Enforcement Officers During the Full-Scale Invasion in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases* 32 (1). URL: <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1821>.

7. Guilford, J. P. (1967). The nature of human intelligence. N.Y.: McGraw-Hill, 156 p.
8. Boyatzis, R. (2020). Emotional and social intelligence competencies in leadership development. *Journal of Management Development*. Vol. 39, № 9. P. 1103–1115.
9. Thompson, R. (2021). Communication competence and professional resilience in organizations. *Journal of Communication Management*. Vol. 25, № 4. P. 335–352.
10. Grant, A. M. (2021). Prosocial communication and employee well-being. *Academy of Management Review*. Vol. 46, № 2. P. 301–320.
11. Орбан-Лембрик, Л. Е. (2008). Толерантність як основа адекватних взаємин у поікультурному світі. *Соціальна психологія*. №4. С. 75–76.

REFERENCES

1. Karamushka, L. M., Kredentser, O. V., & Tereshchenko, K. V. (2021). Psykholohichni chynnyky profesiinoho vyhorannia u pratsivnykiv sotsionomichnykh profesii [Psychological factors of professional burnout among workers of socioeconomic professions]. *Orhanizatsiina psykholohiia*, (1), 55–71. [in Ukrainian].
2. Schaufeli, W. B. (2021). Burnout: A short socio-cultural history. *Burnout Research*, 22, 100–115.
3. Shirom, A., Nirel, N., & Vinokur, A. D. (2010). Work hours and caseload as predictors of physician burnout: The mediating effects by perceived workload and by autonomy. *Applied Psychology*, 59, 539–565.
4. Lototska-Holub, L. L. (2016). Sotsialno-psykholohichni chynnyky rezystentnosti do emotsiinoho vyhorannia u profesiinii diialnosti likariv [Socio-psychological factors of resistance to emotional burnout in physicians' professional activity] (Candidate's thesis). Kyiv, Ukraine. [in Ukrainian].
5. Lefterov, V. O., Tymchenko, O. V., Tsilmak, O. M., & Ihnatieva, I. I. (2020). Simulation and psychological trainings as methods of preventing emotional burnout in doctors. *World of Medicine and Biology*, 2(72), 85–89. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-2-72-85-89>
6. Lefterov, V., Artyomenko, V., Lefterov, L., Harkavets, S., Volchenko, L., Melenchuk, N., & Gutsol, V. (2025). Burnout syndrome comparative study in doctors, psychologists, and law enforcement officers during the full-scale invasion in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 32(1). Retrieved from: <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1821>
7. Guilford, J. P. (1967). The nature of human intelligence. McGraw-Hill.
8. Boyatzis, R. (2020). Emotional and social intelligence competencies in leadership development. *Journal of Management Development*, 39(9), 1103–1115.
9. Thompson, R. (2021). Communication competence and professional resilience in organizations. *Journal of Communication Management*, 25(4), 335–352.
10. Grant, A. M. (2021). Prosocial communication and employee well-being. *Academy of Management Review*, 46(2), 301–320.
11. Орбан-Лембрик, Л. Е. (2008). Толерантність як основа адекватних взаємин у полікультурному світі [Tolerance as the basis of adequate relationships in a multicultural world]. *Соціальна психологія*, (4), 75–76. [in Ukrainian].

Дата першого надходження статті до видання: 09.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

INTRAOPERATION PROCEEDING OF IMPLANTATION LVAD IN DIFERENT COAGULATION GRUP OF PATIENTS

Mazurenko O.¹
Tarabrin O.²

¹*Silesian Centre Heart Diseases, Department Cardiac anesthesiology SUM, ICU SCCS, Poland*

²*International University, Odesa, Ukraine*

UDC 616.12-008.46:616.132-089.843-77-089-06-005.6/.7-084-039.72-089.5
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-10>

INTRAOPERATION PROCEEDING OF IMPLANTATION LVAD IN DIFERENT COAGULATION GRUP OF PATIENTS

Mazurenko O., Tarabrin O.

The work was carried out within the framework of a bilateral agreement on scientific cooperation between the department of Anesthesiology&Intensive Care in National Medical Academy of Post-Graduate Education Named After P.L. Shupik and the Silesian Center for Heart Diseases (Poland).

Introduction. That work is probe of analisis response and complications e introp-eration LVAD patients on some intraoperative infusion and transfusion tactic fifty patients with implanted devices for mechanical support of the left ventricle, left ventricle assist device, LVAD, in the Silesian Heart Disease Center (Śląski Centrum Chorób Serca – SCCS), Poland. Patients were divided into two groups, a control group receiving classical anticoagulation targeted therapy (ATT), which included the most controlled monotherapy with heparin, after reaching the target values of APTT, the addition and transition to monotherapy with warfarin until reaching the target INR and ASA, and the main, research group, who received an alternative ATT consisting of the previous one with the addition of P2Y12-receptor blockers and Xa-factors.

The result of the work demonstrated the benefit of the modified anticoagulant treatment scheme against the classical approach with clear confirmation by correlation-regression indicators of a significant degree of reliability. A prognostic assessment of the dynamic state of the patient was also proposed to reduce clinical complications after this intervention.

Key words: left ventricle assist device (LVAD), anticoagulant targeted therapy (ATT), surgical, infectious, renal, pulmonary, ischemic-hemorrhagic complications.

УДК 616.12-008.46:616.132-089.843-77-089-06-005.6/.7-084-039.72-089.5
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-10>

ВНУТРІШНЬООПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРЕБІГ ІМПЛАНТАЦІЇ LVAD У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМИ КОАГУЛЯЦІЙНИМИ ПРОФІЛЯМИ

Мазуренко О., Тарабрін О.

Робота виконана в рамках двосторонньої угоди про наукову співпрацю між кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної ака-

демії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика та Сілезьким центром захворювань серця (Польща).

Вступ. Дана робота є спробою аналізу реакції та ускладнень у пацієнтів з LVAD під час операції на тлі різних внутрішньоопераційних інфузійних і трансфузійних тактик у п'ятдесяти пацієнтів з імплантованими пристроями для механічної підтримки лівого шлуночка (left ventricle assist device, LVAD) у Сілезькому центрі захворювань серця (Śląski Centrum Chorób Serca – SCCS), Польща. Пацієнтів було поділено на дві групи: контрольну, яка отримувала класичну таргетну антитромботичну терапію (АТТ), що включала керовану монотерапію гепарином із подальшим додаванням та переходом на монотерапію варфарином до досягнення цільових значень МНВ та АСК, і основну, дослідницьку групу, яка отримувала альтернативну АТТ, що складалася з попередньої схеми з додаванням блокаторів P2Y12-рецепторів і інгібіторів фактора Ха.

Результати роботи продемонстрували переваги модифікованої схеми антитромботичної терапії порівняно з класичним підходом із чітким підтвердженням за кореляційно-регресійними показниками значного ступеня достовірності. Також було запропоновано прогностичну оцінку динамічного стану пацієнта для зменшення клінічних ускладнень після даного втручання.

Ключові слова: пристрій допомоги лівому шлуночку (LVAD), таргетна антитромботична терапія (АТТ), хірургічні, інфекційні, ниркові, легеневі, ішемічно-геморагічні ускладнення.

Introduction. The use of a device for mechanical support of the left ventricle, LVAD, as the only chance for patients with severe degrees of heart failure to live to heart transplantation on the waiting list, is recommended by the American and European Associations of Cardiology and Cardiac Surgery. Currently, the use of these devices in patients receiving donor heart transplantation is approximately 46%, according to literature data, and the median time of LVAD support in patients awaiting heart transplantation is an average of 300 days (147–537 days). The number of implanted LVADs in the United States is currently approaching the number of heart transplants [1]. The transition from pulsatile to continuous-flow, centrifugal LVADs is associated with significantly lower overall adverse event rates, longer stable device performance, and much better long-term patient survival rates. In the first year, the incidence of complications in patients implanted with an LVAD is up to 30%, within two years after implantation in 80% of patients there is at least one event [2], which is a complication that arose in connection with the operation of implanting the device LVAD. According to world experience, the average time of re-hospitalization due to events in patients was 35 days after device implantation, the average duration of patient follow-up was eleven months [3]. The main complications after LVAD implantation include: bleeding, thrombosis of the device, ischemic and hemorrhagic strokes, acute kidney damage, multiple organ failure, infections, etc. The timing of complications after LVAD placement is classified as early (up to 30 days after implantation) or late (after 30 days until 3 years). Carrying out optimal therapy aimed at correcting the hemostasis system in such patients is an important component of intensive therapy, especially in the early postoperative period. The state of the hemostasis system, the development of thromboembolic and hemorrhagic complications, and the effectiveness of the mechanical blood circulation support system depend on the correctly chosen tactics of anticoagulant therapy. The most common complications include surgical and non-

surgical ones (infections, ischemic and hemorrhagic lesions of the brain, acute renal failure occurring in the postoperative period, etc.). Most complications manifest in the early postoperative period. An individualized approach with preventive strategies is crucial for improving treatment outcomes for patients in this category.

This work analyzed the frequency of adverse surgical events and complications in the operative period in time of implantation of a left ventricular mechanical support device in fifty patients treated at over a three-year period from 2016 to 2018, inclusive, aged 55 ± 13.5 years old, with a body mass index of 30.8 ± 8.3 m², with a left ventricular ejection fraction of 8–28%. Comparison of the analyzed survey results refers to qualitative and quantitative assessments of adverse events and complications in patients with different approaches to anticoagulation targeted therapy.

Materials and methods. The study included 50 patients with various degrees of heart failure, all of whom had a device for mechanical support of the left ventricle of the heart installed, either planned or emergency. The average age of the patients was 52.8 ± 1.7 years, with a predominance of patients older than 50 years (asymmetric type of distribution). The youngest patient was 19 years old, the oldest was 69 years old, $Me=56.0$ (1q: 47.0 3q: 62.0). The studied sample was characterized by a negative value of the asymmetry coefficient ($A_s=-1.0$ $\sigma_{A_s}=\pm 0.3$), the kurtosis coefficient had a positive value ($k=0.4$ $\sigma_k=\pm 0.6$), the average BMI values were at the level of 26.1 ± 0.9 kg/m² ($Me=25.0$ (1q=21.7; 3q=30.7). Patients were divided into two groups (Table 1), the control group and the main study group. In the control group (21 patients), patients received monotherapy with heparin or warfarin or in combination with aspirin, due to the impossibility of switching to another stage of anticoagulant therapy. In the study group (29 patients), after controlled anticoagulant therapy with heparin, patients received warfarin up to a target value of 2.5 IU and then additionally received a blocker of blood coagulation Xa-factor and blockers of P2Y12 receptors. All patients were equally subjected to all possible analyzes of the blood coagulation system after taking the medication.

In the control group of the study, 8 patients received heparin therapy in the first two weeks by continuous submission at the infusomat on rate until 6 to 11 Units/kg/h. ($Me=9.05$ Units/kg/hour), and 2 patients were on monotherapy with heparin until the end of

Table 1

Characterization of patient groups and targeted anticoagulation therapy

Medication of ATT:	Control group of patients with classic ATT (N= 21)			Examine group of patient with modificate ATT (n= 29)		
	n=6	n=1	n=14	n=6	n=20	n=3
Heparyn	+	-	+	+	+	+
Varfaryn	-	+	+	+	+	+
ASA	-	-	+	-	-	+
P2Y12 blocker	-	-	-	+	-	+
anty-Xa factor	-	-	-	-	+	+

Note: Ts ACT is targeted anticoagulant therapy; anti-Xa – calcium nadroparin or fondaparinux; ASA – aspirin; P21Y12-bl. – clopidogrel.

their stay in the intensive care unit. Eleven patients during the first week and 7 patients during the second week received warfarin indirect anticoagulant in a dose of 1.5-7 mg/day (Me-3.45 mg/day).

As an alternative to the standard ATT, the following drugs were used: 5 patients received aspirin in doses of 1.4 ± 0.7 mg/kg/day during the entire period; 3 patients during the first week and 5 patients during the second week received clopidogrel 1.3 ± 0.8 mg/kg/day; nadroparin calcium (0.3–0.6 ml/ 2 times a day) and fondaparinux Na (2.5–5 mg/ 2 times a day).

The somatic condition of the patients corresponded to 6-14 points of the European System for assessing the risk of preoperative interventions, or 4-5 \E. ASA. Depending on the status according to INTERMACS, Level 1 (cardiogenic shock) was observed in 15 patients, Level 2 (progressive circulatory failure) – in 6 patients, Level 3 – 17 patients, Level 4 – 10 patients, Level 5 – 2 patients. Severe pretransplantation pulmonary hypertension (transpulmonary gradient ≥ 15 mmHg. and/or pulmonary vascular resistance greater than 3 Wood's Units) was detected in 8 patients. Fifteen patients were operated on in a state of circulatory arrest with cardiopulmonary resuscitation, and ventricular fibrillation was noted in five patients.

Patients were implanted under artificial circulation (ECC) and without such, and moderate hypothermia with $t = +31^\circ\text{C}$. The productivity of ECC device was 2.6 l/min/m^2 . Shtoker alternating current systems (Germany) were used to protect the myocardium, which created artificial fibrillation at a frequency of 50Hz, 12V/25A.

Monitoring of systemic hemodynamics was carried out using the IntellsVue X2 Philips® systems (Netherlands), cardiac index indicators – using the A7 Vigileo Monitor-Acsesories EDWARDS® systems, cerebral oxygenation – using the INVOS Oximetr Somanetics® Inc. (USA) system «.

The operation was performed under conditions of combined endotracheal anesthesia using a semi-closed circuit with targeted maintenance of the concentration of inhalation anesthetics according to the age-related indicators of the minimum alveolar concentration. Fentanyl was used for analgesia at a dose of 1.7 ± 0.8 $\mu\text{g/kg/min}$. or sufentanil 0.015 ± 0.03 $\mu\text{g/kg/min}$.

In patients with high pulmonary hypertension, inhaled NO was used under the control of electronic measurement device of molecules, in a dose of 30-200 p\m, this technique was also used for several days in the postoperative period.

After the end of the operation, artificial ventilation in the intensive care unit (IT) was carried out by the Drager Evita V300 device with an air-oxygen mixture with an oxygen concentration depending on the degree of need and pulmonary hypertension, under the control of blood gas analysis indicators, which were determined by the ABL800 device (France)". The analysis of the dynamics of the myocardium was determined by the analysis of blood lactate, troponin I and MV fraction of creatine phosphokinase.

All the above-mentioned analyzes and studies of the blood coagulation system were carried out at the system laboratory station "Multiplate® Roche (France)". The average duration of blood circulation support with LVAD was 49.7 ± 28.2 days. The duration of support for three patients with the pulsatile pneumatic system POLVAD ranged from 102 to 156 days, and for forty-seven patients with the centrifugal constant-flow LVAD ranged from 20 to 78 days.

Control of the drained fluid from the pericardial and thoracic cavities was carried out by a system of two-chamber active drainage systems connected to a constant nega-

tive pressure, which simplified the outflow of fluid and improved the hourly calculation of its amount.

Results. During the early postoperative period, in patients with different approaches to anticoagulant therapy, a rather diverse pattern of response to the therapy and, as a consequence, adverse events and complications was observed.

The existing differences in the distribution of hemostasis indicators in the comparison groups are of considerable interest (Table 2). As can be seen from the above, normalization of the hemostasiogram was observed in both the control and main research groups, which was more pronounced in the main group.

Attention is drawn to the multidirectionality of changes in the indicator of sensitivity to acetylsalicylic acid, which decreased by 10.3% in the control group, and increased by 5.6% in the main group at $p>0.05$.

The higher level of D-dimer in the control group in comparison with the main group requires explanation, also after the correction, their level was more pronounced in the control group ($\Delta=+12.5\%$).

The duration of surgical intervention in the main group did not differ significantly from the control group – 347.8 ± 17.9 min and 459.3 ± 57.4 min, respectively ($p>0.05$). During surgery, diuresis was higher in the control group (on average, 940.0 ± 186.5 ml) than in the main group (704.5 ± 82.5 ml). One of the patients in the control group received only warfarin as anticoagulant therapy, and he had the lowest levels of diuresis (200 ml) due to decompensation of chronic kidney injury. This patient later died.

Hemotransfusion was performed in 16 out of 29 patients of the main group (55.2%) in an average volume of 693.3 ± 141.5 ml. ($p>0.05$). In the control group, Hemotransfusion was performed in 18 out of 21 patients (85.7%), with an average volume of 1140.0 ± 222.0 ml ($p<0.05$). Thus, already at the intraoperative stage, the use of a poly-modal scheme of anticoagulant therapy demonstrated certain advantages.

The volume of intraoperative infusion in the groups also differed. Thus, the patients of the main group received an average of 811.6 ± 114.7 ml of crystalloids, the control group – 656.5 ± 87.1 ml. The existing differences are explained by the clinical situation, when censoring the sample with the removal of excesses, they are completely leveled – 760.6 ± 85.8 ml versus 656.5 ± 87.1 ml ($p>0.05$).

Table 2

Dynamics of hemostasis indicators in comparison groups

	Control group		Investigate group	
	Before correcting	After correcting	Before correcting	After correcting
APTT, sec.	66,7±8,4	69,2±6,2	59,6±5,2	57,3±4,3
INR, unit	1,8±0,1	2,2±0,2	1,5±0,2	1,8±0,2*
ASPI, au\min.	495,5±62,2	444,8±57,3	625,4±64,2	662,2±58,4#
ADP, mcg\ml.	366,42± 307,33	393,72± 229,65	272,45± 214,04	500,88± 251,99
D-dimer, mcg\ml.	1,6±0,1	7,0±0,2*	1,5±0,2	6,2±0,2*#
Fibrinogen, mg\dl.	269,9±22,4	348,6±26,8*	283,3±23,3	497,7±48,3*#

Note: * – data after correction are statistically significantly different from the original, $p<0.05$

– differences between groups are statistically significant, $p<0.05$.

In patients of the control group, the average content of erythrocytes before surgery was 3.9 ± 0.2 $10^{12}/l$, before discharge – 3.6 ± 0.1 $10^{12}/l$. This corresponded to hemoglobin levels of 72.2 ± 0.3 g/l and 66.0 ± 0.6 g/l, respectively. In patients of the main group, the dynamics of indicators was similar. At the same time, the degree of anemia was greater than in the control group – the number of erythrocytes before surgery was on average 4.2 ± 0.2 $10^{12}/l$, before discharge – $3.6 \pm 0.1 \times 10^{12}/l$ ($p < 0.05$). Accordingly, the hemoglobin content decreased from 77.9 ± 0.3 g/l to 67.3 ± 0.2 g/l ($p < 0.05$). These changes were accompanied by a decrease in hematocrit from 0.37 ± 0.01 g/l to 0.32 ± 0.01 ($p < 0.05$).

In the control group, before the start of treatment, the average content of leukocytes was $8.9 \pm 1.0 \times 10^9/l$ (with a maximum value of $22.0 \times 10^9/l$), and at the end of the stay in the cardiac center – $11.6 \pm 1.4 \times 10^9/l$. At the same time, the dynamics of platelet content was less pronounced – $221.8 \pm 26.5 \times 10^9/l$ and $242.7 \pm 37.5 \times 10^9/l$.

As for the platelet link of hemostasis, before the operation the average platelet content was $259.7 \pm 22.5 \times 10^9/l$, and before discharge – $341.9 \pm 27.9 \times 10^9/l$, i.e., with a multimodal effect on the coagulation system, a paradoxical increase of platelets was observed the pool. In our opinion, this indicates the activation of the body's adaptive reserves in response to therapy.

As for the activity of the blood coagulation system according to ACT, it showed significant variability in both clinical groups. So, in the main group, the test corresponded to an average value of 123.8 ± 3.7 units, and in the control group – 132.9 ± 15.0 units. ($p > 0.05$).

A similar situation was observed with regard to the final lactate level in the observation groups. So, in the main group, the lactate content did not exceed 4.6 ± 0.8 , and in the control group it reached 6.6 ± 1.5 units. ($p > 0.05$). We made an attempt to analyze how the values of the above physiological indices are distributed depending on the applied method of blood coagulation correction. During surgery, diuresis was higher in the control group (on average, 940.0 ± 186.5 ml) than in the study group (704.5 ± 82.5 ml). For an extended qualitative analysis of groups of patients, the analyzed data of intraoperative monitoring of patients are given in table No. 3, and in the ICU in table No. 3, which makes it clear the relationship of certain indicators to the postoperative state in the early postoperative period.

As demonstrated in the above data, both the control and experimental groups differed in significant heterogeneity not only in the nature of the applied therapy and the duration of the surgical intervention, but also in the range of physiological responses to the intervention. A significant increase in the lactate content at the end of the operation in patients of the control group who received only heparin for coagulation control, as well as less frequent use of hemotransfusion among patients in the main group, who received complex anticoagulation therapy regimens involving, along with heparins, warfarin, clopidogrel, and ASA, require explanation.

The analysis of the daily fluid balance showed that during the stay in the ICU there was a decrease in the average daily balance from 9-11 ml/kg/day to 3-5 ml/kg/day. There is also an increase in the frequency of complications and the level of mortality in patients in whom the support of intra-aortic balloon counter pulsation (IABP) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was longer than the first two days of postoperative stay in the ICU (correlation $+0.76$, $p < 0,05$).

The data after correction are statistically significantly different from the original ones, $p < 0.05$.

Table 3

Comparison of groups of 50 patients with LVAD according to intraoperative management (N=50)

Laboratory and other indicators of the intraoperative period.	Control group of patients (n=21)			The examined group of patients (n=29)		
	n=6	n=1	n=14	n=6	n=20	n=3
TIVA	1	1	4	2	4	0
Inhalation anesthesia: Sevofuran Isoflurane	3 2	- -	5 3	2 2	13 6	2 -
Diuresis in operation in ml.	1160±728,72	250	1312±513,26	520±396,6	652±340,4	600±355,5
Operation duration in minutes.	468,33±302,22	315	383,21±123,78	311,66±67,59	325±80,86	260±88,88
Transfused colloids, in ml.	1636,5±1003,16	2100	636,84±539,96	853,33±54,4	499,05±577,79	466±207,11
Transfused crystalloids, in ml.	791,66±472,22	50	535,71±129,33	1033,33±711,11	718,1±383,79	466,66±185,18
ACT final, sec.	157,66±82,44	134	105,23±23,47	118,6±47,44	112,94±15,29	74,66±16,59
Final lactate mg/ml.	9,09±7,12	22	3,31±1,68	4,68±2,45	3,82±2,87	1,19±0,79

Data calculated in groups are statistically significant (p<0.05).

Table 4

Comparison of groups of 50 patients with LVAD on management in the ICU (N= 50)

Indicators of the period of intensive care and resuscitation	Control group of patients (n=21)			Examined group of patients (n=29)		
	n=6	n=1	n=14	n=6	n=20	n=3
Length of stay, days	13±9,33	14	14,92±9,91	13,3±12,11	14,2±7,4	7,66±5,55
Daily balance, ml.	747,33±440,55	690	782,28±368,28	84,66±187,33	334±281,78	386,66±257,77
The days of use simultaneous use of inotropes in ICU is ≥2.	12,16±9,16	8	5,92±3,62	3±2,4	7,61±3,61	7,33±8,44
Duration of mechanical ventilation, hours.	240±230,4	120	103,2±120,5	25,44±18,6	40,32±28,08	31,92±26,6
Pulse Index LVAD	2,65±1,33	3,5	3,86±0,78	3,56±0,9	3,45±0,73	2,56±1,71
IABP support, day.	2,5±1,83	4	-	1,66±2,44	0,16±0,31	-
ECMO support, day.	4,4±5,84	-	0,11±0,19	-	-	-

As the study showed, in the first days of heparin therapy, one patient developed pronounced heparin-induced thrombocytopenia, which led to a change of strategy to alternative therapy with the use of nadroparin calcium. Subsequently, this patient was diagnosed with infection of the outlet of the LVAD power cable and subsequently developed nosocomial pneumonia.

Conclusions:

1. Patients are difficult to analyze due to the multifactorial effect on a certain researched parameter, which during the statistical processing of a single-dependent complex factor with a certain profitability requires further analysis, but the results clearly state the need for much larger groups of patients, which is unlikely in these studies due to the high cost of equipment and a small number of patients qualified for implantation. The highest percentage of complications, in the form of bleeding and thromboembolic events, was observed in the control group.

2. Patients in the control group of modified anticoagulant therapy had fewer transfusions and related consequences both during and after surgery, the same total tangential to infusion tactics.

3. Indicators of the intraoperative amount of diuresis correlate with the time of the duration of the surgical intervention as well as with the level of blood lactate growth, which clearly indicated an increase in intraoperative events and complications.

4. Inhalation anesthesia had no peculiarities in the correlation to intraoperative events or consequences in relation to different groups, being distinguished by a small difference in application and dosage.

5. The level of increased initial and final activated partial thromboplastin time correlated with the duration of surgery and affected the increase in transfusion and infusion support levels.

BIBLIOGRAPHY

1. Wever-Pinzon, O., Drakos, S. G., Kfoury, A. G. et al. (2013 Jan 29) Morbidity and mortality in heart transplant candidates supported with mechanical circulatory support: is reappraisal of the current Circulation. 127(4), pp. 452–62.
2. Akhter, S. A., Badami, A., Murray, M., et al. (2015). Hospital Readmissions After Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation: Incidence, Causes, and Cost Analysis. *Ann Thorac Surg.* 100(3), pp. 884–9.
3. Slaughter, M. S., Pagani, F. D., McGee, E. C., et al. (2013). HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant.* 32(7), pp. 675–683.
4. Stulak, J. M., Davis, M. E., Haglund, N., et al. (2016). Adverse events in contemporary continuous-flow left ventricular assist devices: A multi-institutional comparison shows significant differences. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 151(1), pp. 177–189.
5. Harvey, L., Holley, C., Roy, S. S., et al. (2015). Stroke After Left Ventricular Assist Device Implantation: Outcomes in the Continuous-Flow Era. *Ann Thorac Surg.* 100(2), pp. 535–541.
6. Morgan, J. A., Brewer, R. J., Neme, H. W., et al. (2014). Stroke while on long-term left ventricular assist device support: Incidence, outcome, and predictors. *ASAIO Journal*, 60(3), 284–289.
7. Xia, Y., Stern, D., Friedmann, P., & Goldstein, D. (2016). Preoperative atrial fibrillation may not increase thromboembolic events in left ventricular assist device recipients on midterm follow-up. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35(7), 906–912.

8. Najjar, S. S., Slaughter, M. S., Pagani, F. D., et al. (2014). An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(1), 23–34.
9. Uriel, N., Morrison, K. A., Garan, A. R., et al. (2012). Development of a novel echocardiography ramp test for speed optimization and diagnosis of device thrombosis in continuous-flow left ventricular assist devices: The Columbia ramp study. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(18), 1764–1775.
10. Maltais, S., Kilic, A., Nathan, S., et al. (2016). Prevention of HeartMate II pump thrombosis through clinical management (PREVENT). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35(4), S161–S162.
11. Starling, R. C., Moazami, N., Silvestry, S. C., et al. (2014). Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *The New England Journal of Medicine*, 370(1), 33–40.
12. Saeed, D., Maxhera, B., Albert, A., Westenfeld, R., Hoffmann, T., & Lichtenberg, A. (2016). Conservative approaches for HeartWare ventricular assist device pump thrombosis may improve the outcome compared with immediate surgical approaches. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 23(1), 90–95.
13. Haglund, N. A., Davis, M. E., Tricarico, N. M., Keebler, M. E., & Maltais, S. (2015). Readmissions after continuous flow left ventricular assist device implantation: Differences observed between two contemporary device types. *ASAIO Journal*, 61(4), 410–416.
14. Topkara, V. K., Kondareddy, S., Malik, F., et al. (2010). Infectious complications in patients with left ventricular assist device: Etiology and outcomes in the continuous-flow era. *The Annals of Thoracic Surgery*, 90(4), 1270–1277.
15. Leuck, A. M. (2015). Left ventricular assist device driveline infections: Recent advances and future goals. *Journal of Thoracic Disease*, 7(12), 2151–2157.
16. Levy, D. T., Guo, Y., Simkins, J., et al. (2014). Left ventricular assist device exchange for persistent infection: A case series and review of the literature. *Transplant Infectious Disease*, 16(3), 453–460.
17. Schulman, A. R., Martens, T. P., Russo, M. J., et al. (2009). Effect of left ventricular assist device infection on post-transplant outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 28(3), 237–242.
18. Kretlow, J. D., Brown, R. H., Wolfswinkel, E. M., et al. (2014). Salvage of infected left ventricular assist device with antibiotic beads. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 133(1), 28e–38e.
19. Deo, S. V., Sharma, V., Cho, Y. H., Shah, I. K., & Park, S. J. (2014). De novo aortic insufficiency during long-term support on a left ventricular assist device: A systematic review and meta-analysis. *ASAIO Journal*, 60(2), 183–188.
20. Saeed, D., Westenfeld, R., Maxhera, B., et al. (2016). Prevalence of de novo aortic valve insufficiency in patients after HeartWare VAD implantation with an intermittent low-speed algorithm. *ASAIO Journal*, 62(5), 565–570.
21. Holman, W. L., Acharya, D., Siric, F., & Loyaga-Rendon, R. Y. (2015). Assessment and management of right ventricular failure in left ventricular assist device patients. *Circulation Journal*, 79(3), 478–486.
22. Ross, D. W., Gerin, R., et al. (2018). Left ventricular assist devices and the kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13, 348–355.
23. Roehm, B., Vest, A. R., & Weiner, D. E. (2017). Left ventricular assist devices, kidney disease, and dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 71(2), 257–266.

Дата першого надходження статті до видання: 05.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «КЛІНІЧНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ, ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ТА МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ»

1. У журналі «Клінічна анестезіологія, інтенсивна терапія та медицина невідкладних станів» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 10 сторінок, огляди – до 15 сторінок, оригінальні дослідження й інші види статей – до 10 сторінок, короткі повідомлення – до 2–3 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються матеріали за такими рубриками:

- 1) оригінальні дослідження;
- 2) проблеми анестезіології та інтенсивної терапії;
- 3) клінічні випадки;
- 4) експериментальна анестезіологія;
- 5) огляди;
- 6) матеріали з'їздів, конгресів, конференцій;
- 7) проблеми медичної освіти, підготовки та перепідготовки кадрів;
- 8) ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до журналу «Клінічна анестезіологія, інтенсивна терапія та медицина невідкладних станів», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах. Окремо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

6. Статті вітчизняних авторів супроводжуються направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій, які раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Рукопис статті виконується в редакторі Microsoft Word. Обсяг статті – 10–25 сторінок. Шрифт – Times New Roman, кегель – 14, міжрядковий інтервал – 1,5, поля – усі 2 см, абзац – 1,25 см. Форматування абзаців за допомогою інтервалів (пробілів) чи табуляції неприпустимо.

9. Мова статей – українська й англійська.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- 1) індекс УДК;
- 2) ініціали та прізвище автора (авторів);
- 3) назва статті;
- 4) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- 5) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- 6) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- 7) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- 8) формулювання мети статті (постановка завдання);
- 9) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- 10) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- 11) література;
- 12) два резюме – українською та англійською мовами обсягом 1200–1800 друкованих знаків за такою схемою: індекс УДК, назва статті, прізвище та ініціали автора (авторів), текст резюме, ключові слова.

11. Резюме має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

13. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

14. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

15. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 15 джерел, в оглядах – до 30. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

16. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповід-

но до ДСТУ ГОСТ 83G2:2G15. Другий – повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2024; 5 (129): 49–53. Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Lytvynova L. O., Orlychenko K. V., Artemchuk L. I. Проблеми використання цифровізації в профілактичній медицині [Problems of using digitalization in preventive medicine]. The impact of digitalization on healthcare development (October 3–4, 2024. Riga, the Republic of Latvia) : International scientific conference. Riga, Latvia : Baltija Publishing, 2024. 62–66.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

Для монографій та інших книжок:

Tarabrin O.O., Tiurin I.I., Udut V.V., Tarabrin P.O. Nyzkochastotna piezotromboelastohrafiia tsilnoi krovi (alhoritymy diahnostryky ta korektsii hemostatychnykh rozladiv) [Low-frequency piezoelectric thromboelastography of whole blood (algorithms for diagnosis and correction of hemostatic disorders)]. Odesa 2018. 236 s.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно вказувати всіх авторів літературного джерела, на яке посилаєтесь. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

17. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97.

18. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід додатково подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графіка виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

24. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

Редакційна колегія

Додаток до Правил підготовки статей
до журналу «Клінічна анестезіологія, інтенсивна терапія
та медицина невідкладних станів»

ДЕКЛАРАЦІЯ

щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів – вказуються всі автори наукової статті)*, декларує(мо), що в статті *(назва наукової статті)* наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “CLINICAL ANESTHESIOLOGY, INTENSIVE CARE AND EMERGENCY MEDICINE” JOURNAL

1. “Clinical Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine” Journal publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 10 pages, reviews – up to 15 pages, original and other types of articles – up to 10 pages, short reports – up to 2–3 pages are submitted.

3. Articles which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

- 1) Original research
- 2) Actual problems of anesthesiology and intensive care
- 3) Cases from practice
- 4) Experimental anesthesiology
- 5) Reviews
- 6) Materials of congresses
- 7) Problems of medical education, training and retraining
- 8) Anniversaries

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “Clinical Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine” journal, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources. Authors also submit a Declaration on originality of the text of the scientific article, signed by all the authors (see Addition to the Manual of Article Style).

6. A manuscript should be written using Microsoft Word. The article’s volume is 10–25 pages. Font – Times New Roman, size 14, line spacing – 1.5, all margins – 2 cm, paragraph – 1.25 cm. Formatting paragraphs with intervals (spaces) or tabs is not allowed.

7. The language of the articles is Ukrainian and English.

8. The material of the article should be placed in the following order:

- 1) UDC index;
- 2) initials and the last name of the author (authors);
- 3) title of the article;
- 4) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- 5) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- 6) analysis of the modern researches and publications in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- 7) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- 8) formulation of the aim of the article (raising a task);
- 9) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;

- 10) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- 11) references;
- 12) two abstracts – in Ukrainian and English (1200-1800 printed characters) with the following structure: UDC index, article title, the author's surname and initials, abstract's text, and keywords.

9. The abstract in English (all abstracts) should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

10. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

11. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

12. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

13. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 15 sources, in the reviews – about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

14. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 8302:2015. The other one – fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5 (129): 49–53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article – in translation into English.

For materials of conferences:

Лютупнова Л. О., Орличенко К. В., Артемчук Л. І. Проблеми використання цифровізації в профілактичній медицині [Problems of using digitalization in preventive medicine]. The impact of digitalization on healthcare development (October 3–4, 2024. Riga, the Republic of Latvia) : International scientific conference. Riga, Latvia : Baltija Publishing, 2024. 62–66.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

For monographs and other books:

Tarabrin O.O., Tiurin I.I., Udut V.V., Tarabrin P.O. Nyzkochastotna piezotromboelastoohrafiia tsilnoi krovi (alhorytmy diahnostryky ta korektsii hemostatychnykh rozladiiv)

[Low-frequency piezoelectric thromboelastography of whole blood (algorithms for diagnosis and correction of hemostatic disorders)]. Odesa 2018. 236 s.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in italic in transliteration with translation into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – English, name of publishing house – in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

15. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

16. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

17. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format). Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

18. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

19. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

20. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

21. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only type-setting and factual mistakes can be corrected.

22. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patronymic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, *absent* improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine “On Higher Education”.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate’s and doctoral dissertations have the proper references.

I’m(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal scientific article publication in the scientific journals of the Odessa National Medical University.

Date

Signature(s)

Notes: 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

Друкується за рішенням Вченої ради
Міжнародного університету
Протокол № 7 від 23.01.2026

Printed by the resolution of Academic Council
of the International University.
Report № 7 from 23.01.2026

Klinichna anesteziologhiia, intensyvna terapiia ta medytsyna nevidkladnykh staniv.
Clinical Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine [Text] : scientific
journal / founders the International Humanitarian University, Public Organization
"Odesa Scientific and Practical Society of Hemostasiologists, Anesthesiologists and
Resuscitators". Odesa : Publishing House "Helvetica", 2025.

**Науковий журнал
«Клінічна анестезіологія, інтенсивна терапія
та медицина невідкладних станів»**

**Scientific Journal
"Clinical Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine"
№ 1 (24) 2026
ISSN 3041-167X (Print)
ISSN 3041-1688 (Online)
DOI 10.32782/2411-9164.24.1**

Адреса редакції: Фонтанська дорога, 33, Одеса, 65000

Реєстрація в Національній раді України з питань телебачення і радіомовлення:
Рішення № 955 від 21.03.2024 (Протокол № 11),
Ідентифікатор медіа: R30-03582.
Суб'єкт у сфері медіа – Міжнародний університет
(Фонтанська дорога, буд. 33, м. Одеса, 65009,
rgiemnaamgu@gmail.com, 048 715 3828).
Формат 70x100/16. Папір офсетний
Обл.-вид. арк. 10,73. Тираж 200. Замовлення 0326/260
Дата розміщення онлайн: 26.01.2026. Дата друку: 30.01.2026.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1
Телефони: +38 (095) 934-48-28, +38 (097) 723-06-08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.