

Antimicrobial resistance and genomic epidemiology of bacterial war-wound infections: Ukraine, 2014–2023

V. P. Kovalchuk^{1,A,C,E}, P. Mc Gann^{2,A,E,F}, H. L. Bohush^{3,A,B}, N. S. Fomina^{1,A,B,D},
O. O. Fomin^{3,A,B}, V. M. Kondratiuk^{4,A,C,E,F}

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine, ²Multidrug-Resistant Organism Repository and Surveillance Network (MRSN), Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, MD, USA, ³Military Medical Clinical Center of the Central Region, Vinnytsia, Ukraine, ⁴WHO Country Office Ukraine, Kyiv

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

The aim of the study was to identify the dominant clonal lineages of pathogens causing combat wounds and to determine their antimicrobial resistance determinants for the purpose of optimizing antimicrobial drug administration in wartime.

Materials and methods. Microbiological monitoring of combat wound contents was carried out in patients of three medical hospitals in the central region of Ukraine during 2014–2023. Molecular genetic studies involving whole genome sequencing (WGS) of isolated cultures using Next-Generation Sequencing (NGS), followed by multilocus genotyping of genome sequences and gene identification, were performed at the Walter Reed Army Institute of Research (USA). Antibiotic sensitivity was determined using the disc diffusion method in accordance with the EUCAST recommendations.

Results. The results of bacteriological studies of combat wounds of the limbs and soft tissues of the torso during 2022 and 2023 have shown that *A. baumannii* (35.7 %), *K. pneumoniae* (20.7 %), and *P. aeruginosa* (14.9 %) were the most common organisms cultured. For *A. baumannii*, 95.6 % of isolates were multidrug-resistant (MDR), and 41.1 % were classified as extensively drug-resistant (XDR). Genome sequencing identified several high-risk international clones, including ST2, ST78 and ST1077, which carried the carbapenemase genes *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-72} and the 16S methyltransferase gene *armA*. Among the various strains of *P. aeruginosa*, isolates of globally distributed clonal lines ST235, ST357, ST773, and ST1047 have been identified.

The *K. pneumoniae* isolates belonged to five distinct clonal groups: ST395, ST307, ST147, ST39, and ST23. Most of these isolates carried carbapenemases and were classified as MDR and XDR.

Conclusions. This study analyzed bacterial pathogens from combat wounds in Ukraine (2014–2023), revealing a dominance of MDR/XDR Gram-negative organisms, primarily *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. Whole-genome sequencing identified the emergence of high-risk international clones (e. g. *A. baumannii* ST2, ST78, ST1077; *P. aeruginosa* ST235, ST357, ST773, ST1047; *K. pneumoniae* ST147, ST307, ST395), many carrying *bla*_{OXA}, *bla*_{NDM}, 16S rRNA methyltransferases and, in *K. pneumoniae*, hypervirulence markers. The findings underscore the close association between armed conflict and the amplification of antimicrobial resistance, driven by high antibiotic consumption, complex evacuation pathways, and nosocomial transmission in overstretched healthcare systems.

Keywords:
antibiotics,
resistance, genome
sequencing, high-risk
clones, infection,
combat trauma.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(5):355-360

Антимікробна резистентність і геномна епідеміологія бактеріальних інфекцій у військовому контексті: Україна, 2014–2023

В. П. Ковальчук, П. МакГанн, Г. Л. Богуш, Н. С. Фоміна, О. О. Фомін, В. М. Кондратюк

Мета роботи – виявлення клональних ліній збудників інфекцій, що домінують, бойових ран під час війни в Україні, визначення детермінант стійкості виділених мікроорганізмів до антибіотиків для ефективного адміністрування антимікробних препаратів у воєнний час.

Матеріали і методи. Молекулярно-генетичні дослідження з секвенування генома (WGS) виділених культур методом «нового покоління» з наступним багатолуксним типуванням послідовностей генома й ідентифікацією генів здійснено у лабораторії Військового інституту досліджень ім. Волтера Ріда (США). Чутливість до антибіотиків визначено диско-дифузійним методом відповідно до рекомендацій EUCAST.

Результати. За результатами дослідження вмісту бойових ран кінцівок і м'яких тканин тулуба, що здійснене у 2022–2023, підтвердили тенденцію до домінування *A. baumannii* (35,7 %) та *K. pneumoniae* (20,7 %), *P. aeruginosa* виділено у 14,9 % випадків. Вивчили профілі фенотипової резистентності, встановили, що *A. baumannii* у 95,6 % випадків належали до мультирезистентних (MDR), а 41,1 % штамів характеризувалися надзвичайною резистентністю (XDR). Секвенування генома ізолятів *A. baumannii* визначило 8 різних клональних ліній: ST2, ST78 і ST1077, – що є носіями карбапенемаз *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-72} та гена *armA*. Серед штамів *P. aeruginosa* виділено ізоляти клональних ліній ST235 і ST357, ST773, ST1047, що мають глобальне поширення і є носіями генетичних детермінант продукції беталактамаз розширеного спектра дії класу A, D та металобеталактамаз. Виділені ізоляти *K. pneumoniae* належали переважно до п'яти клональних груп ST395, ST307, ST147, ST39, ST23, що переважно були носіями карбапенемаз і за фенотиповою чутливістю належали до MDR і XDR штамів.

Ключові слова:
антибіотики,
резистентність,
сексенування
генома, клони
високого ризику,
інфекція, бойова
травма.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 355-360

Висновки. Проаналізовано бактеріальні патогени, виділені з бойових ран українських військовослужбовців (2014–2023 рр.). Встановлено домінування мультирезистентних (MDR) та екстремально резистентних (XDR) грамнегативних мікроорганізмів, переважно *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Klebsiella pneumoniae*. Повногеномне секвенування дало змогу виявити міжнародні високоризикові клони (*A. baumannii* ST2, ST78, ST1077; *P. aeruginosa* ST235, ST357, ST773, ST1047; *K. pneumoniae* ST147, ST307, ST395), і багато із них несуть гени *bla*_{OXA1}, *bla*_{NDM1}, метилтрансфераз 16S рРНК, а *K. pneumoniae* – ще й маркери гіпервірулентності. Результати дослідження підтверджують зв'язок між збройним конфліктом і поширенням антимікробної резистентності, що зумовлене високим рівнем приймання антибіотиків, складними маршрутами медичної евакуації та внутрішньолікарняною передачею у перевантажених системах охорони здоров'я.

A significant challenge in contemporary military medicine pertains to the management of infectious complications arising from combat injuries, which affect more than a third of wounded individuals. The complexity of resolving this issue is associated with the global dissemination of antibiotic resistance in bacterial pathogens. The World Health Organization (WHO) has included antibiotic resistance in its list of the 10 major threats to global health. In 2015, the WHO initiated a global surveillance system for antimicrobial resistance (GLASS), encompassing over 120 countries. According to the findings of GLASS, even in the relatively peaceful year of 2019, antibiotic resistance was the direct cause of 1.27 million deaths worldwide and contributed to further 4.95 million deaths [1].

It is evident that a discernible correlation has been observed between the propagation of antibiotic resistance and geopolitical military conflicts over the past fifty years [2]. The first reported cases of penicillin-resistant wound pathogens in humans with military injuries were first reported during World War II. While the rate of staphylococcal resistance to penicillin at this period was 17 %, by 1952, during the Korean War, it had reached two-thirds of the strains isolated from wounded soldiers. The first reports of enterobacteria producing New Delhi (NDM) metallo-beta-lactamase in war wounds were documented during the Libyan conflict. During the military operations conducted by the coalition forces in Iran and Afghanistan, carbapenem-resistant *A. baumannii* swiftly emerged as a prominent threat, becoming a prevalent cause of serious wound infections [3,4,5]. This phenomenon can be explained by the fact that, in wartime, the urgent need for daily empirical use of antibiotics in large numbers of wounded patients exerts rapid and powerful selective pressure on wound microflora. Concurrently, nosocomial transmission plays a critical role in the dissemination of these resistant bacterial strains, as the need for rapid decision-making concerning treatment choices, aimed at the preservation of life, often supersedes infection control measures.

The full-scale Russian – Ukrainian war is no exception in this regard. The microflora of combat wounds and the antibiotic resistance profiles of wound pathogens have been monitored from the onset of hostilities in eastern Ukraine in 2014 to the present [6]. The findings provide compelling evidence of a strong association between the proliferation of antibiotic-resistant bacterial pathogens and armed conflicts.

Aim

The aim of the study was to identify the dominant clonal lineages of pathogens causing combat wounds and to determine their antimicrobial resistance determinants for the purpose of optimizing antimicrobial drug administration in wartime.

Materials and methods

A bacteriological study of the wound contents of wounded patients who were treated in hospitals in the Central region between March 2022 and September 2023 to receive specialized and highly specialized medical care was conducted. For comparison, we used bacteriological data obtained prior to the full-scale invasion, during the Anti-Terrorist Operation / Joint Forces Operation (ATO / JFO) period from 2014 to 2020.

Whole genome sequencing using Illumina MiSeq and NextSeq instruments and subsequent molecular analysis were performed in the USA at the Multidrug-resistant Organism Repository and Surveillance Network (MRSN) laboratory, as previously described [7,8,9].

Antibiotic sensitivity was tested using the disc diffusion method in accordance with the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) recommendations. Antibiotic resistance profiles were assessed according to the criteria established by A. P. Magiorakos et al. [10].

Results

The results of bacteriological studies of 171 wounded soldiers with similar injuries in 2022–2023 confirmed the dominance of non-fermenting Gram-negative microorganisms. The species composition of wound pathogens underwent a slight alteration, with an increase in the prevalence of representatives of the *Enterobacteriaceae* family (Fig. 1).

The results of our investigations have shown a significant increase in the frequency of *K. pneumoniae* isolation. The findings of this study corroborate this trend, as the frequency of this bacterial species isolation has increased to 20.7 % compared to 8.6 % prior to the commencement of the full-scale war. Among other *Enterobacteriaceae* found in wound contents, *E. coli* was identified in 9.1 % of cases, and *Enterobacter* spp. in 6.2 %. Among non-fermenting Gram-negative bacteria, the frequency of *A. baumannii* isolation has increased from 29.6 % to 35.7 % in the last period, but *P. aeruginosa* has become much less common (from 29.6 % to 14.9 %). The proportion of Gram-positive cocci was low, and they were most often represented (5.8 %) by *Enterococcus* spp.

In assessing the phenotypic resistance profiles of the most prevalent wound pathogens, a predominance of multidrug-resistant (MDR) strains was observed, with 95.6 % of *A. baumannii* isolates falling into this category. Notably, 41.1 % of these MDR strains demonstrated an extensive degree of resistance, designated as extensively drug-resistant (XDR). The molecular genetic analysis carried out on the *A. baumannii* isolates revealed the presence of eight distinct clonal lineages. The presence of such genetic diversity was indicative of the multi-locality of *Acinetobacter* sources in Ukraine.

1

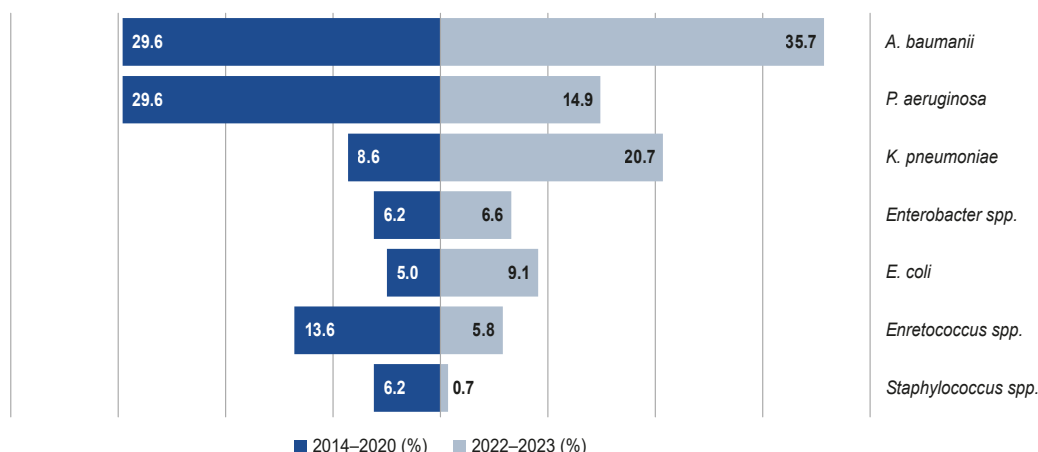


Fig. 1. Pathogen Spectrum in Combat Wound Infections, Ukraine (2014–2020 vs. 2022–2023). Values indicate the proportion of isolates from combat wound infections in each period.

Representatives of high-risk international clones (ICs), which are carriers of genetic determinants of resistance to antibiotics of various classes, represent a large proportion of isolated cultures. Consequently, 17.6 % of the *A. baumannii* belonged to the world's most widespread high-risk clonal line ST2, and carried the carbapenemases *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-72}, and 16S methyltransferase gene, *armA*, providing resistance to all clinically relevant aminoglycosides. From 2014–2022, a single case of *A. baumannii* ST2 was isolated; in contrast, from 2022–2023, 12 of the 68 isolated strains belonged to this sequence type. This finding indicates the intra-hospital and inter-hospital spread of pathogens. The presence of genetically related isolates of this sequence type, with no more than 10 single nucleotide differences in the genome, in three hospitals in Vinnytsia, suggests that these patients were in the same medical facility at the previous stage of medical evacuation.

The phenotypic resistance exhibited by isolates of this sequence type demonstrated a complete congruency with their genotype. In the present study, seven isolates have been found to carry the carbapenemase gene, *bla*_{OXA-23}, and the *armA* 16S methyltransferase gene, therefore, they were resistant to β -lactams and aminoglycosides retaining susceptibility to colistin. In contrast, one isolate, which carried the *bla*_{OXA-72} carbapenemase gene but lacked methyltransferase activity, demonstrated sensitivity to colistin and tobramycin. The remaining isolates, devoid of carbapenemase and methyltransferase genes, exhibited MDR and sensitivity to colistin, aminoglycosides, and carbapenems.

It is noteworthy that 23 (33.8 %) strains of *A. baumannii* are assigned to the globally prevalent clone lineage ST78 and its single locus variant (SLV) ST1077. Prior to 2022, isolates of clone ST78 often were identified in the cultures of wounded patients in Ukraine. The 12 isolates obtained from three hospitals in Vinnytsia following 2022 formed a cluster of genetically highly similar isolates, differing by 1–18 single-nucleotide differences. All isolates were found to be carriers of the *bla*_{OXA-72} carbapenemase gene, and nine of these additionally carried the *armA* gene. The isolates exhibited phenotypic sensitivity to colistin.

The most prevalent clone identified in our studies (17 isolates, 25 % of the total) was the clonal group ST19, which has not been included in the list of high-risk international clones being a carrier of carbapenemase genes. Five isolates were identified as carrying the *bla*_{OXA-23} gene, whereas 11 isolates were determined to harbor the *bla*_{OXA-72}. In the absence of 16S methyltransferase genes, all representatives exhibited sensitivity to gentamicin and tobramycin, in addition to colistin.

The representation of the high-risk clonal lines among the *P. aeruginosa* isolates obtained was not significant. A total of 40 bacterial isolates were taken, including three isolates of ST235 (7.5 % of the total) and one isolate of ST357 (2.5 %).

A considerably higher frequency of two other clones was observed: ST773 (13 isolates, 32.5 %) and ST1047 (10 isolates, 25 %). Moreover, all recently recovered isolates have been found to be genetically closely related (≤ 10 single-nucleotide polymorphisms) to one isolate obtained in 2019 from a wounded patient treated in a medical facility in Kyiv. All isolates of this clonal line were resistant to fluoroquinolones and imipenem. Resistance to cephalosporin antibiotics, aminoglycosides, and meropenem has been found in 69.2 % of isolates of this clone. The only PDR isolate identified in this study that was resistant to colistin belonged to this clone. At the same time, three strains (23.1 % of *P. aeruginosa* ST773 isolates) belonged to the non-MDR (nMDR) group.

Among the ST773 isolates, four genetically related isolates had a set of two metal-beta-lactamase genes, *bla*_{NDM-1} and *bla*_{IMP-1}, as well as 16S rRNA methyltransferase *mtB4*. Another six isolates carried *bla*_{NDM-1}, and the *mtB4* 16S methyltransferase gene. Phenotypic sensitivity to antibiotics was consistent with the carriage of genetic markers, as the nMDR isolates did not carry the genes for carbapenemase and 16S RMTases production, and their resistance to fluoroquinolones was due to the *qnr VC1* gene, and mutations in the *gyrA* and *parC* genes.

Of the ten ST1047 isolates obtained in this study, eight were isolated from patients in different departments of the same hospital. Two of them were isolated from burn

wounds, three from festering mine-blast wounds, and three from the respiratory tract of intensive care unit patients with signs of ventilator-associated pneumonia. Regardless of the department in which the patient was treated and the location of the sample collection, the isolates were highly genetically related (0–1 allelic differences) suggesting nosocomial transmission. All isolates of this clonal line belonged to the XDR phenotype and were resistant to all antibiotics regulated by EUCAST for *P. aeruginosa*, except for colistin. It should be noted that all of them were also sensitive to cefiderocol, which is currently unavailable in Ukraine. Among the important genetic determinants of resistance in all isolates of this clone is imipenemase *bla*_{IMP-1}.

The 56 isolates of *K. pneumoniae* belonged to five clonal groups, and one isolate was classified as ST15. The largest group was represented by the relatively young, high-risk ST395 clone, identified in France in 2010, consisting of 20 isolates (35.7 %). The second most common group was the long-known high-risk international clone ST307, which consisted of 14 isolates (25.0 %). The globally widespread clone ST147 accounted for 17.9 % (10 isolates). Among the remaining isolates, 14.3 % (8 isolates) belonged to ST39, and 5.4 % (3 isolates) belonged to ST23. In terms of phenotypic sensitivity, isolates of the most common sequence type ST-395 were divided into MDR – 55 % and XDR – 45 %. 60 % of isolates of this sequence type retained sensitivity to at least one aminoglycoside antibiotic, 50 % to ceftazidime/avibactam, and 50 % to tigecycline. Sensitivity to other antibiotics was lower. Only one of the 20 isolates did not carry carbapenemase genes, while the rest carried the class D beta-lactamase gene *bla*_{OXA-48} or *bla*_{NDM-1}. All strains of this clone carried the *bla*_{CTX-M-15} extended-spectrum beta-lactamase gene. Only one isolate had no genetic markers of hypervirulence, while the rest carried one or a combination of the yersiniabactin (*ybt*), mucoid factor (*rmpA*) and aeroblastin (*iuc*) loci.

Fighting in Ukraine has been going on for over 10 years, but before the full-scale war started in 2022, *K. pneumoniae* ST-307 was not found in wounded soldiers. Based on phenotypic sensitivity, isolates were divided in half: 50 % (n = 7) – MDR, 50 % (n = 7) – XDR. Extended-resistance variants were sensitive to colistin (n = 4) or to colistin and tigecycline (n = 3), while MDR variants were also sensitive to ceftazidime/avibactam, amikacin, meropenem and imipenem. In the genome, 8 of 14 isolates had the carbapenemase determinant *bla*_{NDM-1}, and only one of them retained sensitivity to meropenem and imipenem. 6 other isolates did not carry carbapenemases and were phenotypically sensitive to carbapenems. 9 isolates carried the 16S RMTase *armA* and were phenotypically resistant to aminoglycosides. Among the hypervirulence markers, 4 isolates of this clone had a combination of aeroblastin, yersiniabactin and *rmpA* mucus regulator genes, 5 isolates had *aeroblastin* and *yersiniabactin*, and the rest had only the *yersiniabactin* gene.

We also have not detected any isolates of another international high-risk clone, *K. pneumoniae* ST147, before 2022. 7 of the 10 isolates of this lineage obtained recently belonged to XDR in terms of phenotypic sensitivity and were sensitive only to colistin and amikacin or gentamicin.

All 10 isolates carried carbapenemase: 3 isolates carried *bla*_{NDM-1}, 3 isolates carried *bla*_{OXA-48}, and the remaining

4 isolates carried both. Only *bla*_{OXA-48} carriers showed phenotypic sensitivity to cephalosporins and imipenem/cilastatin. Only 1 isolate carried the 16S rRNA methyltransferase *armA*, while the rest of the isolates were resistant to aminoglycosides and fluoroquinolones due to the genetic loci of aminoglycoside acyltransferases (*aac*(6')-Ib-AKT), the RND efflux pump gene *oqxA*, and mutations in the *gyrA* and *parC* genes. Among the ST-147 isolates, 9 carried *aerobactin* and *yersiniabactin* locus, one isolate had only the *aerobactin* locus.

Discussion

The war in Ukraine has led to the emergence of a potentially hazardous reservoir of high-risk clones of antibiotic-resistant wound pathogens. A study of combat wounds to the limbs and soft tissues of the torso in 161 wounded soldiers between 2014 and 2020 revealed that the dominant wound microflora was non-fermenting Gram-negative bacteria, namely *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, in tandem with members of the *Enterobacteriaceae*. In the initial phase, the total proportion of these bacteria constituted 80.2 % of the total number of isolated strains. However, following the full-scale invasion, this proportion increased to 93.5 % [11].

It is known that on the European continent, representatives of two clonal lines dominate among medical isolates of *A. baumannii*: IC I and IC II (ST19, ST2) [12]. Our findings support this concept, as the combined proportion of isolates belonging to these two clonal lineages among the strains, we retrieved accounted for 45.5 %. Particular attention should be drawn to the prevalence of the *Acinetobacter* clone IC Y1, which constituted 33.8 % of the isolates and was uniformly classified as MDR or XDR. The ST78 is categorized as an International Clone 6 (IC6), and it is designated as the “Italian clone” because it was first isolated in Italy during the mid-2000s [13].

The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases has identified 10 high-risk clonal lines of *P. aeruginosa* that are globally widespread and carry genetic determinants to produce extended-spectrum beta-lactamases of classes A and D (*bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{KPC}, *bla*_{GES}, *bla*_{OXA}), metallo-beta-lactamases (*bla*_{VIM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM}), and 16S rRNA methylases *rmtB4*. The following list, arranged in order of significance: ST235, ST111, ST233, ST244, ST357, ST308, ST175, ST277, ST654, ST298 [14]. Before 2022, ST235 isolates had not been documented in patients from the hospitals included in this study, although they had been reported in other regions of Ukraine [7]. In one hospital, three genetically related ST235 isolates were identified, two from burn wounds and one from a gunshot wound. All isolates exhibited an XDR phenotype. In addition to susceptibility to colistin, they demonstrated sensitivity to ceftazidime / avibactam. Genomic analysis revealed the presence of ESBL determinants, including class A *bla*_{GES-1}. Before 2022, representatives of the high-risk clonal lineage ST357 had not been reported in the hospitals participating in this study. A single isolate detected during the present investigation demonstrated susceptibility only to colistin. *P. aeruginosa* ST773 lineage has long attracted attention due to its global dissemination and frequent association with metallo-β-lactamase production [15,16]. In our pre-

vious studies, ST773 had also been identified; however, its frequency of isolation increased after the onset of the full-scale war [17].

Between 2017 and 2024, *K. pneumoniae* moved from fifth to first place in the WHO list of bacteria with critically high priority due to antibiotic resistance [1], reflecting a global trend towards an increase in the proportion of this bacteria in the development of severe infections. Our data from 2022–2023 demonstrate a significant rise in *Klebsiella* isolation, supporting this trend. The clinical significance of *K. pneumoniae* is highlighted by the emergence and rapid spread of convergent pathotypes of this bacterial species, which, in addition to antibiotic resistance, carry molecular genetic markers of hypervirulence and pose a significant clinical threat [18,19].

Researchers from a number of foreign clinics have also reported on the threat of global spread of high-risk clones of wound pathogens since the beginning of the war in Ukraine [20]. As early as March 2023, German medical practitioners documented the isolation of *K. pneumoniae* ST147, ST307 and ST395, *A. baumannii* ST78, and *P. aeruginosa* ST1047 from wounded Ukrainian soldiers who had been evacuated to Germany for treatment [21]. In the Netherlands, a country with a low prevalence of multidrug-resistant bacteria, *K. pneumoniae* ST307, ST147 and ST395, *P. aeruginosa* ST1047 and ST773 were isolated from persons displaced from Ukraine. Comparable findings have been documented from Denmark and Poland [22,23].

To prevent the further spread of dangerous clones of wound pathogens, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) recommended preventive isolation and screening for the presence of multidrug-resistant bacteria in patients transferred from hospitals in Ukraine [24].

Conclusions

1. This study provides a comprehensive analysis of the antimicrobial resistance profiles and clonal population structure of bacterial pathogens isolated from combat wounds sustained during the war in Ukraine between 2014 and 2023.

2. Across this period, we documented a marked shift towards the predominance of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative organisms, with *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* as the principal etiological agents.

3. Whole-genome sequencing has revealed the emergence and dissemination of high-risk international clones, including *A. baumannii* ST2, ST78, and ST1077, *P. aeruginosa* ST235, ST357, ST773, and ST1047, and *K. pneumoniae* ST147, ST307, and ST395. Many of these lineages carried clinically significant resistance determinants, including *bla*_{OXA}-type carbapenemases, *bla*_{NDM} and 16S rRNA methyltransferases, in combination with markers of hypervirulence in *K. pneumoniae*.

Prospects for further research. Given the widespread prevalence of international high-risk clones of wound pathogens in medical facilities at the third and fourth stages of medical evacuation, it is essential to investigate their occurrence in healthcare facilities at earlier stages to identify

their reservoirs and sources of dissemination. Furthermore, a microbiological evaluation of the hospital environment in these institutions is necessary to elucidate the pathways and factors contributing to infection transmission.

Ethical approval

The Bioethics Committee of National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia) examined the scientific study materials and confirmed their compliance with the basic bioethical norms of the Declaration of Helsinki adopted by the General Assembly of the World Medical Association, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), the relevant provisions of the WHO, International Council of Medical Scientific Societies, International Code of Medical Ethics (1983), Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes of 18.03.1986, EEC Directive No. 609 of 24.11.1986 and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 of 01.11.2000. Protocol No. 7 of 09.09.2025.

Funding

The authors received no financial support for their research.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 04.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 11.09.2025

Схвалено до друку / Accepted: 26.09.2025

Information about the authors:

Kovalchuk V. P., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3351-2390

Mc Gann P., MD, PhD, Multidrug-Resistant Organism Repository and Surveillance Network (MRSN), Bacterial Diseases Branch, Center for Infectious Disease Research (CIDR), Director of the Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, USA.

ORCID ID: 0000-0003-1548-9438

Bohush H. L., MD, Head of the Surgery Clinic of Military Medical Clinical Center of the Central Region.

ORCID ID: 0000-0003-2447-473X

Fomina N. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3877-7563

Fomin O. O., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Injury Clinic of Military Medical Clinical Center of the Central Region.

ORCID ID: 0000-0002-0420-4655

Kondratiuk V. M., MD, PhD, DSc, National Consultant, WHO Country Office in Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: 0000-0002-2316-7941

Відомості про авторів:

Ковальчук В. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

МакГанн П., PhD, репозиторій та мережа нагляду за мультирезистентними мікроорганізмами (MRSN), Директор інституту медичних досліджень армії США імені Волтера Ріда.

Богущ Г. Л., начальник планової хірургії, Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна.

Фоміна Н. С., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

Фомін О. О., канд. мед. наук, доцент, начальник клініки ушкоджень, Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна.

Кондратюк В. М., д-р мед. наук, національний консультант, Бюро ВООЗ в Україні, м. Київ.



Nadiia Fomina (Надія Фоміна)
Fomina.vnm@gmail.com

References

1. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization. 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
2. Granata G, Cicalini S, Petrosillo N. The Battle beyond the Battlefield: War's Influence on Antibiotic Resistance. Infectious Disease Reports. 2024;16(5):977-80. doi: [10.3390/IDR16050077](https://doi.org/10.3390/IDR16050077)
3. Granata G, Petersen E, Capone A, Donati D, Andriolo B, Gross M, et al. The impact of armed conflict on the development and global spread of antibiotic resistance: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2024;30(7):858-65. doi: [10.1016/j.cmi.2024.03.029](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.029)
4. Mathlouthi N, El Salabi AA, Ben Jomaa-Jemili M, Bakour S, Al-Bayssari C, Zorhani A, et al. Early detection of metallo-beta-lactamase NDM-1- and OXA-23 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Libyan hospitals. Int J Antimicrob Agents. 2016;48(1):46-50. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.03.007)
5. Calhoun JH, Murray CK, Manning MM. Multidrug-resistant organisms in military wounds from Iraq and Afghanistan. Clin Orthop Relat Res. 2008;466(6):1356-62. doi: [10.1007/s11999-008-0212-9](https://doi.org/10.1007/s11999-008-0212-9)
6. Kondratiuk V, Jones BT, Kovalchuk V, Kovalenko I, Ganiuk V, Kondratiuk O, Frantsishko A. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance in military hospital-associated bacteria from war injuries in the Eastern Ukraine conflict between 2014 and 2020. J Hosp Infect. 2021;112:69-76. doi: [10.1016/j.jhin.2021.03.020](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.03.020)
7. Kondratiuk VM, Jones BT, Luo TL, Fomina NS, Lebreton F, Bennett JW, et al. Phenotypic and genotypic analysis of *Acinetobacter baumannii* isolated from combat wounds in Ukraine during 2022 and 2023. JAC Antimicrob Resist. 2025;7(4):dlaf140. doi: [10.1093/jacamr/dlaf140](https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaf140)
8. GenBank Overview [Internet]. 2015 [updated 2015 Aug 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>
9. Basic Local Alignment Search Tool [Internet]. Nih.gov. 2015 [updated 2015 Jul 29]. Available from: http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?CMD=Web&PAGE_TYPE=BlastHome
10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268-81. doi: [10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x)
11. Kovalchuk VP, Fomina NS, Kondratiuk VM, FominOO, Lazarenko YV, Gumenyuk KV. Combat wounds microflora in modern warfare. Ukrainian Journal of Military Medicine. 2025;6(2):5-13. doi: [10.46847/ujmm.2025.2\(6\)-005](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2(6)-005)
12. Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Microb Genom. 2019;5(10):e000306. doi: [10.1099/mgen.0.000306](https://doi.org/10.1099/mgen.0.000306)
13. Giannouli M, Cuccurullo S, Crivaro V, Di Popolo A, Bernardo M, Tomasone F, et al. Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary Care Hospital in Naples, Italy. Shows the Emergence of a Novel Epidemic Clone. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1223-30. doi: [10.1128/JCM.02263-09](https://doi.org/10.1128/JCM.02263-09)
14. Del Barrio-Tofiño E, López-Causapé C, Oliver A. *Pseudomonas aeruginosa* epidemic high-risk clones and their association with horizontally-acquired β -lactamases: 2020 update. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(6):106196. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2020.106196](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106196)
15. Oliver A, Rojo-Molinero E, Arca-Suarez J, Bešli Y, Bogaerts P, Cantón R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group. Clin Microbiol Infect. 2024;30(4):469-80. doi: [10.1016/j.cmi.2023.12.026](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.12.026)
16. Jung H, Pitout JDD, Matsumura Y, Strydom KA, Kingsburgh C, Ehlers MM, et al. Genomic epidemiology and molecular characteristics of blaNDM-1-positive carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* belonging to international high-risk clone ST773 in the Gauteng region, South Africa. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2024;43(4):627-40. doi: [10.1007/s10096-024-04763-5](https://doi.org/10.1007/s10096-024-04763-5)
17. Kovalchuk V, Kondratiuk V, McGann P, Jones BT, Fomina N, Nazarchuk O, et al. Temporal evolution of bacterial species and their antimicrobial resistance characteristics in wound infections of war-related injuries in Ukraine from 2014 to 2023. J Hosp Infect. 2024;152:99-104. doi: [10.1016/j.jhin.2024.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.06.011)
18. Lan P, Jiang Y, Zhou J, Yu Y. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. J Glob Antimicrob Resist. 2021;25:26-34. doi: [10.1016/j.jgar.2021.02.020](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.020)
19. Muggeo A, Guillard T, Klein F, Reffuveille F, François C, Babosan A, et al. Spread of *Klebsiella pneumoniae* ST395 non-susceptible to carbapenems and resistant to fluoroquinolones in North-Eastern France. J Glob Antimicrob Resist. 2018;13:98-103. doi: [10.1016/j.jgar.2017.10.023](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.023)
20. Petrosillo N, Petersen E, Antoniak S. Ukraine war and antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis. 2023;23(6):653-54. doi: [10.1016/S1473-3099\(23\)00264-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00264-5)
21. Mc Gann PT, Lebreton F, Jones BT, Dao HD, Martin MJ, Nelson MJ, et al. Six Extensively Drug-Resistant Bacteria in an Injured Soldier, Ukraine, Emerg Infect Dis. 2023(8):1692-95. doi: [10.3201/eid2908.230567](https://doi.org/10.3201/eid2908.230567)
22. Sandfort M, Hans JB, Fischer MA, Reichert F, Cremanns M, Eisefeld J, et al. Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine. Euro surveill. 2022(50):2200926. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200926](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200926)
23. Zwitterink RD, Wielders CCh, Notermans DW, Verkaik NJ, Schofellen AF, Witteveen S, et al. Multidrug-resistant organisms in patients from Ukraine in the Netherlands, March to August 2022. Euro surveill. 2022(50):2200896. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200896](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200896)
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational public health considerations for the prevention and control of infectious diseases in the context of Russia's aggression towards Ukraine. 8 March 2022. Stockholm: ECDC. 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/prevention-control-infectious-diseases-russia-aggression.pdf>

Microbiological profile and antimicrobial resistance of mine-blast wounds in Ukraine: a single-center study

H. V. Filonenko^{1,A,B,C}, Yu. V. Shypovych^{1,B,C}, D. O. Dzyuba^{2,B,C}, N. I. Andrusyshyn^{3,C,D},
M. A. Bas-Yurchyshyn^{4,C,F}, I. R. Tymechko^{3,F}, Yu. T. Konechnyi^{5,A,E}

¹Municipal Non-Profit Enterprise of Kyiv Regional Council “Kyiv Regional Clinical Hospital”, Kyiv, Ukraine, ²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, ³Dolishnyi Institute of Regional Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv, ⁴Institution “Lviv Oblast Regional Development Agency”, Lviv, Ukraine, ⁵State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Infections resulting from combat wounds pose a significant challenge to modern medicine. Their unique polymicrobial nature, combined with massive tissue damage and the presence of foreign bodies, creates a favorable environment for the development of multidrug-resistant pathogens. The increasingly high level of antimicrobial resistance in the context of combat operations in Ukraine underscores the critical need for continuous epidemiological surveillance and adaptation of clinical protocols.

The aim of this study was to determine the species composition and antimicrobial resistance profile of causative agents of suppurative-inflammatory soft tissue diseases in patients with blast-related trauma who were treated at a tertiary medical facility.

Materials and methods. A prospective, single-center, observational study was conducted from January to May 2025 at the Kyiv Regional Clinical Hospital. A total of 276 wound samples were analyzed. The identification of microorganisms and testing of antibiotic sensitivity were performed according to the EUCAST methods and interpretation.

Results. Of the 276 samples, 86.6 % were positive. A total of 171 clinical strains were isolated, of which 58.5 % were Gram-negative and 38.2 % were Gram-positive microorganisms, and 2.3 % were fungi. The dominant etiological agent was *Acinetobacter baumannii* (21.6 %), followed by *Klebsiella pneumoniae* (13.5 %) and *Proteus mirabilis* (7.0 %). In *A. baumannii*, extremely high levels of resistance to carbapenems (imipenem – 83.8 %, meropenem – 73.0 %) and fluoroquinolones (94.6 %) were observed, while high sensitivity to colistin (100.0 %) and tobramycin (73.0 %) was maintained.

Conclusions. The local results obtained confirm the nationwide trend of the dominance of multidrug-resistant Gram-negative pathogens in combat wound infections. The detected high level of resistance to broad-spectrum drugs indicates a critical need for the optimization of empirical antibiotic therapy and the strengthening of infection prevention and control measures.

Keywords:

blast injuries, wounds, blast-related injuries, wound, antimicrobial resistance, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(5):361-365

Мікробіологічний профіль та антимікробна резистентність мінно-вибухових ран в Україні: одноцентрове дослідження

Г. В. Філоненко, Ю. В. Шипович, Д. О. Дзюба, Н. І. Андрусишин, М. А. Бас-Юрчишин,
І. Р. Тимечко, Ю. Т. Конечний

Інфекції, що виникають внаслідок бойових поранень, є складною проблемою сучасної медицини. Їхня унікальна полімікробна природа, поєднана з масивним ушкодженням тканин і наявністю чужорідних тіл, створює сприятливе середовище для розвитку мультирезистентних патогенів. Зростання рівня протимікробної резистентності в умовах бойових дій в Україні підтверджує критичну потребу в безперервному епідеміологічному нагляді й адаптації клінічних протоколів.

Мета роботи – визначення особливостей видового складу та профілю протимікробної резистентності збудників гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів із мінно-вибуховою травмою, які перебували на лікуванні у третинному медичному закладі.

Матеріали і методи. Проспективне одноцентрове обсерваційне дослідження здійснили з січня до травня 2025 року на базі Комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня». Проаналізовано 276 зразків, взятих із ран. Ідентифікацію мікроорганізмів і тестування чутливості до антибіотиків здійснили, використавши методи й інтерпретацію, що рекомендовані EUCAST.

Результати. Із 276 зразків 86,6 % виявились позитивними. Виділено 171 клінічний штам, серед них 58,5 % – грамнегативні, 38,2 % – грампозитивні мікроорганізми, 2,3 % – гриби. Етіологічний агент, що домінував, – *Acinetobacter baumannii* (21,6 %); менше виявляли *Klebsiella pneumoniae* (13,5 %) та *Proteus mirabilis* (7,0 %). Для *A. baumannii* зафіксовано вкрай високий рівень резистентності до карбапенемів (іміпенем – 83,8 %, меропенем – 73,0 %) та фторхінолонів (94,6 %), але зберігалася висока чутливість до колістину (100,0 %) та тобраміцину (73,0 %).

Висновки. Отримані локальні результати підтверджують загальнонаціональну тенденцію до домінування мультирезистентних грамнегативних збудників в інфекціях бойових ран. Встановлено високий рівень резистентності до препаратів широкого спектра дії, що підтверджує критичну потребу в оптимізації емпіричної антибіотикотерапії та посиленні заходів з профілактики інфекцій та інфекційного контролю.

Ключові слова:

мінно-вибухові травми, рана, антимікробна резистентність, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 361-365

The problem of antimicrobial resistance (AMR) is recognized as one of the most critical global threats to public health. Military conflicts, with their unique medical care challenges and high rates of antibiotic resistance, act as powerful catalysts for the accelerated spread of AMR [1,2]. Studies conducted in the context of the full-scale invasion of Ukraine have already demonstrated an extremely high level of resistance, particularly to carbapenems, among pathogens such as *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* [3]. Analysis of strains isolated from wounded patients has revealed a wide spectrum of resistance genes, including blaNDM-1, blaOXA-23, blaOXA-48, and blaOXA-72. A highly unusual co-production of NDM and KPC in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* has also been shown, suggesting the rapid spread and evolution of resistance genes [4]. Moreover, some strains, such as *K. pneumoniae*, have been identified as not only pan-resistant but also hypervirulent, meaning they can cause severe infections despite their resistance [5,6]. This highlights the critical importance of continuous monitoring and the search for new methods for eliminating these pathogens.

In light of this, conducting local studies is of particular importance. Such research allows for the identification of regional features of the microbiological landscape and resistance profiles, which may differ from nationwide data. Correlating local data with national epidemiological surveillance data makes it possible to identify both unique regional challenges and systemic problems in the healthcare system.

Aim

The aim of this study was to determine the species composition and antimicrobial resistance profile of causative agents of suppurative-inflammatory soft tissue diseases in patients with blast-related trauma who were treated at a tertiary medical facility.

Materials and methods

This prospective, single-center observational study was conducted over a 5-month period, from January to May 2025, at the Kyiv Regional Clinical Hospital. This institution is one of the oldest and largest public medical facilities in Ukraine, providing multidisciplinary medical care to the Kyiv region population. A total of 276 wound samples obtained from patients in inpatient departments were included in the study.

The general characteristics of the study population were as follows: mean age – 38.6 ± 9.0 years (range: 19–59 years); mean weight – 78.9 ± 9.8 kg (range: 51–105 kg); sex – all patients were male; mean length of stay in an intensive care unit – 41.2 ± 32.8 days (range: 4–163 days); percentage of patients requiring mechanical ventilation – 7.3 %.

The wound surface was prepared for sample collection using the Levine technique (wound cleansing with sterile saline to clean and debride). Samples were collected aseptically by rotating a sterile swab for 5 seconds over a 1 cm² wound area. The samples were transported to the bacteriological laboratory immediately after collection.

Cultural examination of the wound samples was performed by inoculating them onto 5 % blood agar, mannitol-salt agar, and MacConkey agar, followed by aerobic

incubation at 37 °C for 18–24 hours. The identification of clinical bacterial isolates was carried out based on morphological and biochemical characteristics according to standard methods.

The susceptibility profile of pure bacterial isolates was determined using the Kirby-Bauer disk diffusion method. The testing was performed with 26 different antibiotics covering a wide range of classes. The interpretation of the growth inhibition zone measurements was done according to the EUCAST criteria.

The antibiotics used were: Amikacin (30 µg), Ampicillin (2 µg), Aztreonam (30 µg), Ceftazidime (10 µg), Ciprofloxacin (5 µg), Clindamycin (2 µg), Colistin reference MIC from 0.25 mg/L to 16.00 mg/L, Ceftazidime / Avibactam (30/20 µg), Imipenem (10 µg), Cefepime (30 µg), Cefoxitin (30 µg), Gentamicin (10 µg), Erythromycin (15 µg), Linezolid (10 µg), Rifampicin (5 µg), Meropenem (10 µg), Nitrofurantoin (100 µg), Levofloxacin (5 µg), Ampicillin / Sulbactam (10/10 µg), Trimethoprim / Sulfamethoxazole (1.25/23.75 µg), Ticarcillin / Clavulanic acid (75/10 µg), Teicoplanin (30 µg), Tigecycline (15 µg), Tobramycin (10 µg), Piperacillin / Tazobactam (30/6 µg), and Vancomycin (5 µg).

Statistical processing of data regarding the species composition of microorganisms, their quantity, and antibiotic susceptibility was performed using the WHONET 5.6 software. To initially evaluate the reliability of the results, confidence intervals were computed for each “microorganism-antibiotic” combination. It was established that an interval length below 15 % reflected high precision, 15–30 % suggested moderate precision, and above 30 % denoted low precision, necessitating a larger sample size or a reassessment of the methodology.

For example, the confidence interval length for the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to ciprofloxacin was 18.6 % (moderate precision), while for the susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to amikacin it was 36.6 % (low precision). These calculations emphasize that conclusions regarding some “microorganism-antibiotic” combinations should be made with caution, and a larger sample size is needed to obtain more reliable data.

Results

From the total of 276 samples examined, positive results were obtained in 86.6 % of cases. In total, 171 clinical strains corresponding to the main etiological agents of infections were isolated. Gram-negative microorganisms were dominant, accounting for 58.5 % (100 strains), while Gram-positive organisms accounted for 38.2 % (67 strains). Fungal microflora was also detected, making up 2.3 % (4 strains). Microbial associations of two and three cultures were found in 7.4 % and 0.7 % of cases, respectively.

The dominant etiological agent most frequently isolated from the biological materials of surgical wounds was *A. baumannii*, which accounted for 37 of the isolated strains (21.6 %). The next most common was *K. pneumoniae* with 23 isolates (13.5 %), followed by *Proteus mirabilis* (12 isolates, 7.0 %) and *Pseudomonas aeruginosa* (11 isolates, 6.4 %).

The resistance analysis of the 37 clinical strains of *A. baumannii* showed an extremely high resistance to most of the tested antibiotics. Specifically, 83.3 % of the strains

1

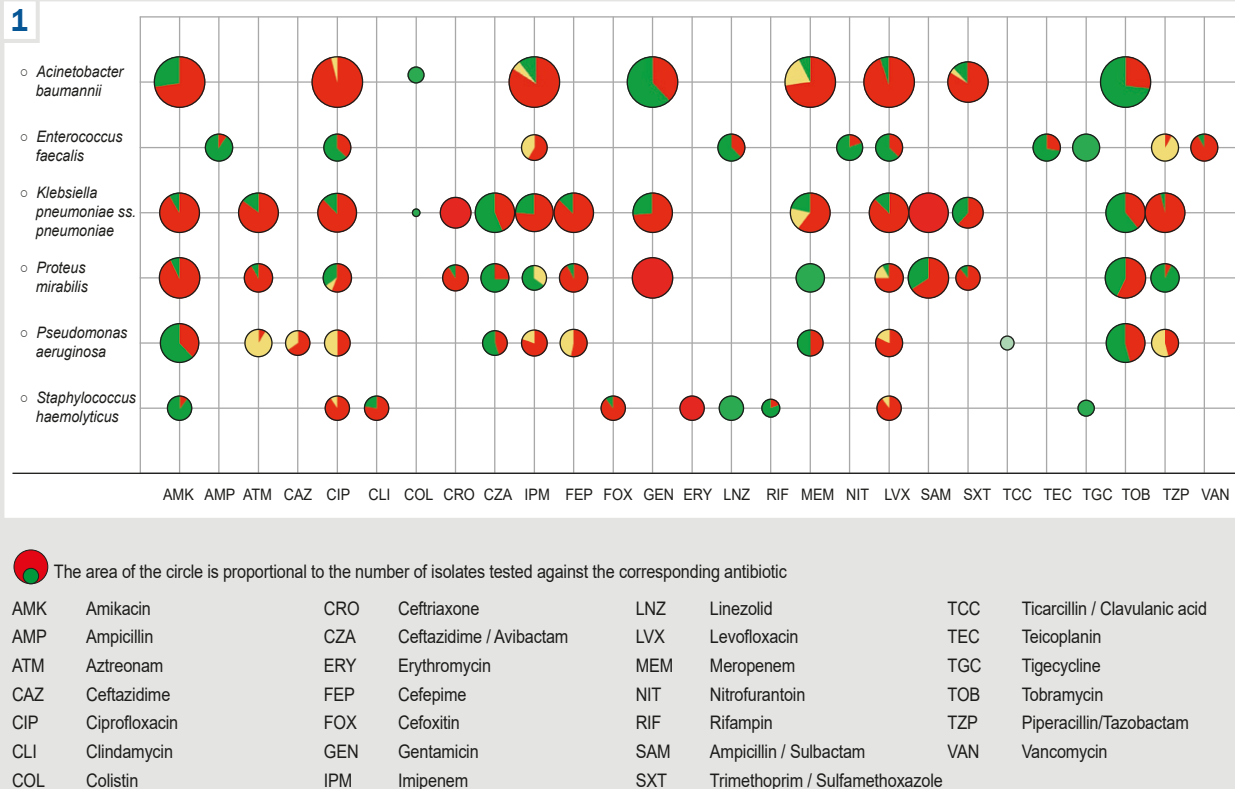


Fig. 1. Antibiotic susceptibility profile of the studied isolates.

Table 1. Number of isolates tested with each antibiotic

Parameter	AMK	AMP	ATM	CAZ	CIP	CLI	COL	CRO	CZA	ERY	FEP	FOX	GEN	IPM	LNZ	LVX	MEM	NIT	RIF	SAM	SXT	TCC	TEC	TGC	TOB	TZP	VAN
<i>Acinetobacter baumannii</i>	37	–	–	–	37	–	4	–	–	–	–	–	37	37	–	37	37	–	–	–	24	–	–	–	37	–	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	–	11	–	–	11	–	–	–	–	–	–	–	–	10	11	11	–	10	–	–	–	–	11	11	–	11	11
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ss. <i>pneumoniae</i>	23	–	23	–	22	–	1	14	23	–	23	–	23	21	–	23	23	–	–	23	14	–	–	–	23	23	–
<i>Proteus mirabilis</i>	24	–	12		12	–	–	10	12	–	12	–	24	9	–	12	12	–	–	24	9	–	–	–	24	12	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	–	11	9	10	–	–	–	9	–	11	–	–	10	–	11	10	–	–	–	–	–	3	–	22	11	–
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	9	–	–		9	9	–	–	–	9		9	–	–	9	9	–	–	5	–	–	–	–	4	–	–	–

were resistant to Trimethoprim / Sulfamethoxazole. Resistance to carbapenems was also very high: 83.8 % of strains were resistant to imipenem, and 73.0 % were resistant to meropenem. The highest level of resistance was recorded for fluoroquinolones, with resistance to ciprofloxacin and levofloxacin at 94.6 %.

At the same time, *A. baumannii* showed significantly lower resistance to tobramycin (27.0 %) compared to amikacin (73.0 %) and gentamicin (37.8 %). Notably, no strains resistant to colistin were detected (0 % resistant strains) (Fig. 1, Tables 1, 2).

Other key pathogens also demonstrated significant resistance. For example, in *K. pneumoniae*, the resistance rate to Ceftazidime / Avibactam was 43.5 %. *Pseudomonas aeruginosa* showed high resistance to cefepime (54.5 %) and ciprofloxacin (50.0 %).

Discussion

The results of this local study are generally in agreement with the national trend described in the analytical report from the Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. In both cases, a dominance of multidrug-resistant Gram-negative bacteria was observed, particularly *Acinetobacter* spp. and *K. pneumoniae*. However, in our study, *A. baumannii* was the most common pathogen (21.6 % of all strains), whereas on a national scale, *S. aureus* ranked first (24.8 %), with *Acinetobacter* spp. (23.6 %) and *K. pneumoniae* (18.1 %) in second and third place, respectively.

This difference is likely related to the specific nature of the Kyiv Regional Clinical Hospital as a tertiary-level facility that provides specialized medical care. Patients admitted here often had established hospital-acquired infections

Table 2. Susceptibility rates (%) of isolates to antibiotics

Parameter	<i>Acinetobacter baumannii</i>			<i>Enterococcus faecalis</i>			<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>			<i>Proteus mirabilis</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S
AMK	73.0	0.0	27	–	–	–	73.9	0.0	26.1	91.7	0.0	8.3	36.4	0.0	63.6	11.1	0.0	88.9
AMP	–	–	–	9.1	0.0	90.9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ATM	–	–	–	–	–	–	82.6	0.0	17.4	91.7	0.0	8.3	9.1	90.9	0.0	–	–	–
CAZ	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	66.7	33.3	0.0	–	–	–
CIP	94.6	5.4	0.0	36.4	0.0	63.6	86.4	0.0	13.6	83.3	8.3	8.3	50.0	50.0	0.0	88.9	11.1	0.0
CLI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	77.8	0.0	22.2
COL	0.0	0.0	100.0	–	–	–	0.0	0.0	100.0	–	–	–	–	–	–	–	–	–
CRO	–	–	–	–	–	–	100.0	0.0	0.0	90.0	0.0	10.0	–	–	–	–	–	–
CZA	–	–	–	–	–	–	43.5	0.0	56.5	25.0	0.0	75.0	44.4	0.0	55.6	–	–	–
ERY	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	100.0	0.0	0.0
FEP	–	–	–	–	–	–	87.0	0.0	13.0	91.7	0.0	8.3	54.5	45.5	0.0	–	–	–
FOX	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	88.9	0.0	11.1
GEN	37.8	0.0	62.2	–	–	–	73.9	0.0	26.1	100.0	0.0	0.0	–	–	–	–	–	–
IPM	83.8	5.4	10.8	60.0	40.0	0.0	76.2	0.0	23.8	0.0	33.3	66.7	80.0	20.0	0.0	–	–	–
LNZ	–	–	–	36.4	0.0	63.6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.0	0.0	100
LVX	94.6	0.0	5.4	36.4	0.0	63.6	87.0	0.0	13.0	75.0	16.7	8.3	81.8	18.2	0.0	88.9	11.1	0.0
MEM	73.0	18.9	8.1	–	–	–	60.9	17.4	21.7	0.0	0.0	100.0	50.0	–	50.0	–	–	–
NIT	–	–	–	20.0	0.0	80.0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
RIF	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	200	0.0	80.0
SAM	–	–	–	–	–	–	100.0	0.0	0.0	66.7	0.0	33.3	–	–	–	–	–	–
SXT	83.3	4.2	12.5	–	–	–	64.3	0.0	35.7	88.9	0.0	11.1	–	–	–	–	–	–
TCC	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.0	100.0	0.0	–	–	–
TEC	–	–	–	27.3	0.0	72.7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
TGC	–	–	–	0.0	0.0	100.0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.0	0.0	100.0
TOB	27.0	0.0	73.0	–	–	–	39.1	0.0	60.9	58.3	0.0	41.7	45.5	0.0	54.5	–	–	–
TZP	–	–	–	9.1	90.9	0.0	95.7	0.0	4.3	8.3	0.0	91.7	45.5	54.5	0.0	–	–	–
VAN	–	–	–	90.9	0.0	9.1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

caused by pathogens circulating within this specific hospital environment. This highlights that the microbial profile can differ significantly at various stages of medical evacuation, which requires the development of adapted clinical protocols for each level of care.

The national analytical report confirms that the length of hospital stay is a key factor in the spread of AMR. The highest number of positive samples was found in patients who had been wounded for over 72 hours and hospitalized for more than 48 hours. The report indicates a higher frequency of isolating monitored pathogens in patients after 48 hours of hospitalization, suggesting a relationship between longer hospital stays and pathogen detection. It is hypothesized that the initial contamination of the wound at the moment of injury, is often replaced by hospital-acquired, multidrug-resistant pathogens due to the selective pressure of antibiotics and breaches in infection control measures. Patients who are transferred between multiple medical facilities are exposed to an increased risk of infection with polyresistant strains circulating in these institutions [2].

Our results are consistent with the findings of other international studies on infectious complications of combat wounds in Ukraine, which also emphasize the problem of growing AMR. A study conducted in collaboration with laboratories at Lund University (Sweden) and the EU (EUCAST) has shown a high prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections among military trauma patients in Ukraine. Among 156 analyzed strains, 58 % were resistant to meropenem, including 76 % of *Klebsiella pneumoniae* strains and 73 % of *Acinetobacter*

baumannii strains [7]. In our study, the level of resistance to meropenem was slightly lower: 73.0 % for *A. baumannii* and 60.9 % for *K. pneumoniae* according to the national report. However, this confirms the general trend of high carbapenem resistance in Ukraine.

In contrast to our study, where *Acinetobacter baumannii* was the most common pathogen (21.6 %), another study involving patients transferred from Ukraine to a Spanish hospital has found that Gram-negative rods and multidrug-resistant *S. aureus* were dominant. In that study, numerous resistance genes were identified, including NDM, KPC, OXA-48, VIM, IMP, and GES. Rare cases of NDM and KPC co-production in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* were also detected, indicating a rapid evolution of resistance mechanisms [3].

Another important discovery completed by Swedish researchers concerns the phenomenon of “hypervirulence” in pan-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from wounded Ukrainian patients. Typically, bacteria lose virulence by expending energy to develop resistance. However, these strains had a full set of genes that made them both resistant to antibiotics and aggressive, capable of causing severe infections and rapid death in laboratory animals. This highlights that combating such pathogens is complicated not only by their resistance but also by their enhanced pathogenicity [8].

All this data confirms that combat wound infections in Ukraine differ from civilian injuries due to a high proportion of polymicrobial infections, the dominance of hospital-acquired multidrug-resistant pathogens (especially

Gram-negative bacteria), and the presence of complex genetic resistance mechanisms, which makes treatment extremely challenging.

Conclusions

1. Findings from this study indicate that treating purulent-inflammatory infections in blast injury patients is complicated by the prevalence of highly resistant Gram-negative bacteria, notably *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Their resistance to common broad-spectrum antibiotics, including carbapenems and fluoroquinolones, limits the effectiveness of current empirical therapy.

2. Identifying a link between the length of hospitalization and the degree of resistance emphasizes that nosocomial infections are a major contributor to the rise of AMR. This challenge is significantly worsened by systemic failures in tracking diseases (epidemiological surveillance), the inappropriate use of antibiotics, and non-compliance with laboratory quality standards.

Ethical approval

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board. Permissions, that particularly cover this study, were approved by protocol No. 6, 22 July 2021, and No. 8, 26 September 2022, and No. 13, 15 December 2023 of the Commission on Ethics of Scientific Research, Experimental Development, and Scientific Works of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. Written informed consent was obtained from the patient(s) for publication upon admission to the hospital.

Funding

The part of research was funded by the Ministry of Health of Ukraine under the project on topic: "Study of antimicrobial and anti-inflammatory activity of heterocyclic compounds and compounds of natural origin", state registration No. 0123U100153 (2023–2025).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 08.08.2025
Після доопрацювання / Revised: 23.09.2025
Схвалено до друку / Accepted: 02.10.2025

Information about the authors:

Filonenko H. V., PhD, Bacteriologist of the Highest Category, Municipal Non-Profit Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-6601-4857
Shypovych Yu. V., MD, Anesthesiologist, Municipal Non-Profit Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Ukraine.
ORCID ID: 0009-0000-7742-0861
Dziuba D. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University, Kyiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-9979-8889
Andrusyshyn N. I., PhD, Senior Researcher, Department of Problems of Social and Humanitarian Development of the Regions, State Institution "M. I. Dolishnyi Institute of Regional Research of the NAS of Ukraine", Lviv.
ORCID ID: 0000-0002-2673-3347

Bas-Yurchyshyn M. A., PhD, Deputy Director, Non-Profit Institution "Regional Development Agency of Lviv Region", Lviv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-0095-7681
Tymcheko I. R., PhD, DSc, Senior Researcher, State Institution "M. I. Dolishnyi Institute of Regional Research of the NAS of Ukraine", Lviv.
ORCID ID: 0000-0002-7022-9412
Konechnyi Yu. T., PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-4789-1675

Відомості про авторів:

Філоненко Г. В., канд. біол. наук, бактеріолог вищої категорії, Комунальне некомерційне підприємство Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня», Україна.
Шипович Ю. В., лікар-анестезіолог, Комунальне некомерційне підприємство Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня», Україна.
Дзюба Д. О., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
Андрусишин Н. І., канд. економ. наук, старший науковий співробітник, відділ проблем соціально-гуманітарного розвитку регіонів, ДУ «Інститут регіональних досліджень імені М. І. Долішнього НАН України», м. Львів.
Бас-Юрчишин М. А., канд. економ. наук, заступниця директора, Установа «Агенція регіонального розвитку Львівської області», м. Львів, Україна.
Тимченко І. Р., д-р економ. наук, старший науковий співробітник, ДУ «Інститут регіональних досліджень імені М. І. Долішнього НАН України», м. Львів.
Конечний Ю. Т., PhD, доцент каф. мікробіології, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.



Halyna Filonenko (Галина Філоненко)
cardiobaklab@ukr.net

References

- Sahli ZT, Bizri AR, Abu-Sittah GS. Microbiology and risk factors associated with war-related wound infections in the Middle East. *Epidemiol Infect.* 2016;144(13):2848-57. doi: 10.1017/S0950268816000431
- Rodero Roldán M, Yuste Benavente V, Martínez Álvarez RM, López Calleja AI, García-Lechuz JM. Characterization of wound infections among patients injured during the Russo-Ukrainian war in a Role 4 hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2024;42(9):501-6. doi: 10.1016/j.eimce.2024.06.002
- Pallett SJ, Morkowska A, Woolley SD, Potochilova VV, Rudnieva KL, Iungin OS, et al. Evolving antimicrobial resistance of extensively drug-resistant Gram-negative severe infections associated with conflict wounds in Ukraine: an observational study. *Lancet Reg Health Eur.* 2025;52:101274. doi: 10.1016/j.lanepe.2025.101274
- Mc Gann PT, Lebreton F, Jones BT, Dao HD, Martin MJ, Nelson MJ, et al. Six Extensively Drug-Resistant Bacteria in an Injured Soldier, Ukraine. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(8):1692-5. doi: 10.3201/eid2908.230567
- Muresu N, Deiana G, Dettori M, Palmieri A, Masia MD, Cossu A, et al. Infection Prevention Control Strategies of New Delhi Metallo-β-lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(18):2592. doi: 10.3390/healthcare11182592
- Kryzhevskiy V, Strokous V, Lifshyts Y, Rybianets Y, Oberniak A, Krikunov A, et al. Case report: Azithromycin-meropenem combination therapy as a low-cost approach to combat PDR gram-negative infections of war wounds in Ukraine. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1264492. doi: 10.3389/fmed.2023.1264492
- Ljungquist O, Nazarchuk O, Kahlmeter G, Andrews V, Koithan T, Wasserstrom L, et al. Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(7):784-6. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00291-8
- Ljungquist O, Magda M, Giske CG, Tellapragada C, Nazarchuk O, Dmtriev D, et al. Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from Ukrainian war victims are hypervirulent. *J Infect.* 2024;89(6):106312. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106312

Efficacy of bacteriophages against *Pseudomonas aeruginosa* with diverse antibiotic resistance profiles

V. A. Poniatovskiy^{1,A,C,D,F}, A. A. Vodianyuk^{1,C,D}, V. P. Shyrobokov^{1,A,E,F}, A. V. Kharina^{1,2,B,E}

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ²Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Keywords:

Pseudomonas aeruginosa, bacteriophages, lytic activity spectrum, Bacteriophage-antibiotic interaction.

Zaporozhye

Medical Journal.
2025;27(5):366-373

With the rising prevalence of multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR), and pandrug-resistant (PDR) strains of *Pseudomonas aeruginosa*, the development of alternative therapeutic approaches has become increasingly important. Among these, the use of bacteriophages represents a particularly promising strategy for the treatment of infections caused by multidrug-resistant pathogens.

The aim of this study was to isolate and characterize bacteriophages lytically active against *P. aeruginosa*, to determine their activity spectrum against clinical isolates, and to assess the potential of combining bacteriophages with antibiotics.

Materials and methods. The lytic activity of bacteriophages was tested against 23 clinical isolates of *P. aeruginosa* obtained from pediatric bloodstream infections, including strains carrying antibiotic resistance genes *bla*_{NDM-1}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} and *bla*_{TEM}. Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates was determined using the disk diffusion method according to EUCAST recommendations. Bacteriophages were isolated from wastewater samples collected in Kyiv. Lytic activity was evaluated by the Spot test and a modified agar overlay assay. Morphological characteristics were examined using transmission electron microscopy. Bacteriophage-antibiotic interactions were assessed by a modified disk diffusion method.

Results. Between 2021 and 2024, a total of 62 bacteriophages were isolated from wastewater, belonging to the *Myoviridae*-like, *Siphoviridae*-like, and *Podoviridae*-like morphotypes. Their lytic spectra varied considerably, ranging from narrow specificity (2–4 strains) to the ability to lyse more than 20 clinical bacterial isolates. Overall, 29.0 % of bacteriophages showed activity against multiple strains, and some isolates exhibited a broad host range, with specific lysis observed in up to 91.3 % of tested strains. Combination testing revealed a predominantly synergistic interaction between bacteriophages and β -lactam antibiotics, manifested by an increase in both plaque size and number.

Conclusions. The isolated bacteriophages demonstrated substantial variability in lytic activity and have potential applications in the treatment of infections caused by multidrug-resistant *P. aeruginosa* strains. The findings support the feasibility of establishing bacteriophage collections and applying combined bacteriophage-antibiotic therapies. Considering the current epidemiological situation in Ukraine, these results are of practical importance for the development of new antimicrobial strategies.

Ключові слова:

Pseudomonas aeruginosa, бактеріофаги, спектр літичної активності, фагово-антибіотикова взаємодія.

Запорізький

медичний журнал.
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 366-373

Ефективність бактеріофагів проти *Pseudomonas aeruginosa* з різними профілями стійкості до антибіотиків

В. А. Понятовський, А. А. Водяник, В. П. Широбоков, А. В. Харіна

В умовах зростання частоти появи MDR, XDR та PDR штамів *Pseudomonas aeruginosa* особливого значення набуває пошук альтернативних підходів до терапії інфекцій, що ними спричинені. Одна з перспективних стратегій – використання бактеріофагів для лікування інфекцій, що спричинені мікроорганізмами з множинною лікарською стійкістю.

Мета роботи – ізолювати та охарактеризувати бактеріофаги, які літично активні щодо *P. aeruginosa*, визначити їхній спектр активності щодо клінічних ізолятів та оцінити потенціал поєднання фагів з антибіотиками.

Матеріали і методи. Для дослідження літичної активності фагів використано 23 клінічні ізоляти *P. aeruginosa*, що виділені у дітей з інфекціями кровотоку, включаючи штами, які містили гени антибіотикорезистентності *bla*_{NDM-1}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} та *bla*_{TEM}. Чутливість бактеріальних ізолятів до антибіотиків визначали диско-дифузійним методом, відповідно до рекомендацій EUCAST. Бактеріофаги ізолювали зі стічних вод міста Києва. Літичну активність оцінювали методом Spot test і модифікованим методом агарових шарів. Морфологію вивчали за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії. Для визначення фагово-антибіотикової взаємодії використано модифікований диско-дифузійний метод.

Результати. Упродовж 2021–2024 рр. зі стічних вод ізолювано 62 бактеріофаги, що належали до морфотипів *Myoviridae*-like, *Siphoviridae*-like та *Podoviridae*-like. Встановлено варіабельність їхнього літичного спектра: від вузької специфічності (2–4 штами) до здатності лізувати понад 20 клінічних бактеріальних ізолятів. Загалом 29,0 % фагів були активними щодо кількох бактеріальних штамів, а окремі фагові ізоляти характеризувалися широким спектром дії (специфічний лізис до 91,3 % протестованих бактеріальних штамів). Тестування комбінованої дії дало змогу встановити переважно синергійний ефект взаємодії між фагами та β -лактамами антибіотиками, що виявили за збільшенням і діаметра, й кількості бляшок.

Висновки. Ізольовані бактеріофаги характеризуються значною варіабельністю літичної активності та потенційно можуть бути використані для лікування інфекцій, спричинених штамми *P. aeruginosa* з множинною лікарською стійкістю. Отримані результати підтверджують доцільність створення колекцій фагів і комбінованого застосування їх з антибіотиками. Враховуючи епідеміологічну ситуацію в Україні, ці дані мають практичне значення для розробки нових протимікробних стратегій.

Pseudomonas aeruginosa is a Gram-negative bacterium that ranks among the leading causative agents of opportunistic infections in humans. This microorganism is capable of inducing both acute and chronic infectious processes, particularly in immunocompromised individuals, such as those with chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, malignancies, severe trauma, and burns. *P. aeruginosa* may serve as the etiological agent of sepsis, ventilator-associated pneumonia, and infectious complications in patients with COVID-19. Importantly, *P. aeruginosa* is one of the principal pathogens of hospital-acquired infections, frequently associated with the use of medical devices. It is often implicated in catheter-associated urinary tract infections, diabetic foot infections, and ear infections, including otitis externa and chronic suppurative otitis media [1,2].

According to ECDC data, *P. aeruginosa* is the most frequently isolated microorganism in cases of pneumonia acquired in intensive care units across the European Union (20.3 % of all isolated pathogens) [3]. The situation is further complicated by the fact that treating infections caused by *P. aeruginosa* is extremely challenging due to its high mutation rate and ability to adapt through the acquisition of antibiotic resistance [4]. In 2024, the World Health Organization classified carbapenem-resistant *P. aeruginosa* strains as belonging to the “High Priority Group,” for which there is an urgent need to develop new antibacterial agents for clinical use [5]. Globally, the incidence of *P. aeruginosa* infections has shown a general upward trend. This can be partly attributed to the increasing prevalence of risk factors for *P. aeruginosa* infections, such as population aging, a growing burden of chronic diseases, more intensive use of medical devices, and the rising number of immunosuppressed persons [6].

P. aeruginosa is also one of the leading nosocomial pathogens in Ukraine, demonstrating a high potential for the development of multidrug resistance, particularly to carbapenems. According to ECDC data for 2021, resistance rates of *P. aeruginosa* in Ukraine to antimicrobial agents were as follows: carbapenems – 78.0 %, piperacillin-tazobactam – 75.5 %, ceftazidime – 81.4 %, and fluoroquinolones – 81.4 %. At the same time, it was noted that the representativeness of isolates remained low, which limits the ability to fully reflect the epidemiological situation in the country [7].

Under the conditions of war in Ukraine, due to the substantial increase in the burden on healthcare facilities and the large number of wounded individuals as a result of active hostilities, a marked rise in the prevalence of multidrug-resistant *P. aeruginosa* strains has been observed. In military and combat settings, *P. aeruginosa* was detected in 14.8 % of postoperative wound samples and in 7.1 % of intra-abdominal samples. Resistance to key antibiotics was identified as follows: ciprofloxacin – 45.6 %, meropenem – 67.4 %, ceftazidime – 52.3 %, and piperacillin/tazobactam – 48.7 % [8].

According to the data from enhanced epidemiological surveillance of antimicrobial resistance in microorganisms causing purulent-inflammatory wound infections among combat-related casualties, conducted by the Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine in 2024, *P. aeruginosa* ranked among the four most common pathogens of wound infections. During 2024, this microorganism was isolated in 13.7 % of clinical specimens obtained from

wounded individuals. The antibiotic resistance of the isolated *P. aeruginosa* strains was characterized by high rates, specifically: imipenem – 62.5 %, meropenem – 50.6 %, levofloxacin – 60.7 %, ciprofloxacin – 59.3 %, ceftazidime – 58.8 %, cefepime – 62.1 %, tobramycin – 55.8 %, and piperacillin-tazobactam – 51.3 % [9].

Phage therapy, which employs lytic viruses as antimicrobial agents, holds promise as an adjunctive tool in the treatment of infections caused by *P. aeruginosa*. Resistance mechanisms that limit the effectiveness of antibiotics are less likely to restrict the activity of bacteriophages, including against bacteria residing within biofilms. Over the past decade, several reports have documented successful applications of bacteriophages in infections caused by *P. aeruginosa*. Specifically, bacteriophages have been used in the treatment of antibiotic-resistant infections in cystic fibrosis [10], chronic pulmonary infections [11], prosthetic vascular graft infections [12], bone and joint infections [13], as well as skin ulcers and wounds [14].

Although commercial bacteriophage preparations effective against *P. aeruginosa* currently exist and their successful clinical applications have been documented, the phage collections from which these preparations are derived require regular updating. Since virulent bacteriophages are characterized by narrow host specificity and can lyse only a limited number of strains, updating collections necessitates the inclusion of bacteriophages capable of effectively targeting currently circulating bacterial isolates.

Aim

The aim of the present study was the isolation and characterization of *P. aeruginosa* bacteriophages that may be utilized both for the development of commercial phage preparations and for personalized therapy.

Materials and methods

A total of 23 clinical isolates of *P. aeruginosa*, obtained from pediatric patients with bloodstream infections, were used in this study. In selected experiments, the reference strain *P. aeruginosa* DSM 50071 from the Leibniz Institute DSMZ – German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH was also employed.

The susceptibility or resistance of clinical isolates to antimicrobial agents was assessed following the recommendations of EUCAST [15]. Susceptibility testing was performed using the disk diffusion method on Mueller–Hinton agar, with antibiotic disks supplied by HiMedia® [16]. After incubation, the diameters of inhibition zones were measured to determine the susceptibility of the strains. Further classification of isolates as susceptible, multidrug-resistant (MDR), or extensively drug-resistant (XDR) was carried out according to the criteria proposed by A. P. Magiorakos et al. [17]. Analysis of antimicrobial resistance profiles was conducted using the WHONET 2024 software.

All bacteriophages were isolated from wastewater samples collected in Kyiv. Phage isolation was carried out as follows: to remove coarse particulate matter, the samples were first filtered through a paper filter, followed by decontamination of bacterial flora through the addition of 5–10 drops of chloroform per 10 mL of sample, with subsequent

Table 1. Characteristics of primers used in this study for the detection of antibiotic resistance genes

Gene	Primer	Sequence	T _m , °C	Amplicon size	Reference
<i>bla</i> _{TEM}	F	ATGAGTATTCAACATTTCCG	58	867	[19]
	R	CTGACAGTTACCAATGCTTA			
<i>bla</i> _{NDM-1}	F	GGTTTGGCGATCTGGTTTTC	52	621	[20]
	R	CGGAATGGCTCATCACGATC			
<i>bla</i> _{IMP}	F	CTACCGCAGCAGAGTCTTTG	57	587	[21]
	R	AACCAGTTTGCCTTACCAT			
<i>bla</i> _{VIM-1}	F	AGTGGTGAGTATCCGACAG	58	261	[22]
	R	ATGAAAGTGCCTGGAGAC			

exposure for 2 hours at room temperature. After chloroform treatment, to eliminate lysed bacterial cells, the samples were centrifuged at 3,000 rpm for 10 minutes.

To increase the likelihood of phage recovery, a pre-enrichment step was performed: the wastewater sample was incubated together with a broth culture of a susceptible bacterial strain in liquid medium for 18–24 hours at 36 ± 1 °C. Upon completion of incubation, the sample was centrifuged at $12,000 \times g$ for 10 minutes to remove lysed bacterial cells. The supernatant was then sequentially passed through membrane filters with pore sizes of 0.45 µm and 0.22 µm (MF-Millipore™, Millex® GS MCE Membrane).

The presence of lytic bacteriophages in the sample was determined using the Spot test method [18].

A pure phage lineage was obtained by triple sequential re-plating of individual phage plaques (clear zones) on a lawn of the corresponding susceptible bacterial culture, ensuring clonality and purity of the phage isolate.

For quantitative determination of phage titers, a modified agar overlay method with certain simplifications was used. Instead of the conventional double-layer agar, a single layer was prepared, consisting of a commercial nutrient medium (Nutrient Agar, HiMedia®, India), a 24-hour culture of the target microorganisms (up to 1 mL), and an aliquot of the corresponding phage dilution. For qualitative assessment of the specific activity of isolated bacteriophages, the Spot test method was employed [18].

Formvar-coated support grids were used to prepare films for electron microscopy. Samples were contrasted using 2 % phosphotungstic acid at pH 6.8, with an exposure time of 1–2 minutes. Phage-containing samples were applied to the film by the drop method, with a phage concentration of at least 10^9 PFU/mL. Prepared specimens were examined using a JEOL JEM-1230 transmission electron microscope.

In this study, DNA obtained from bacterial cell thermolysates was used as the template for PCR. To prepare bacterial strains for nucleic acid extraction, overnight cultures (1.5 mL) in Eppendorf tubes were centrifuged for 5 minutes at 3,000 rpm. The supernatant was discarded, and the resulting cell pellet was resuspended in 100 µL of phosphate buffer. Bacterial DNA was subsequently extracted using the commercial ExToPCR™ kit (A & A Biotechnology, Poland).

For amplification, the commercial PCR Mix Plus Green kit (A & A Biotechnology, Poland) was employed. The total reaction volume was 25 µL, comprising 12.5 µL of PCR Mix Plus Green, 1 µM of each forward and reverse primer, 1 µL of bacterial DNA, and deionized water up to the final volume. PCR was performed on a Perkin Elmer GeneAMP PCR System 2400 thermocycler (USA) for 30–35 cycles

(depending on the primers), using the following program: DNA denaturation at 95 °C for 30 s, primer annealing at 52–78 °C for 30–60 s (Table 1), elongation at 72 °C for 15–60 s, followed by a final elongation at 72 °C for 7 minutes.

To study the effect of antibiotics on bacteriophage replication, a modified Kirby–Bauer method was used, performed as follows: up to 10 mL of molten nutrient agar, cooled to 40–45 °C, was supplemented with up to 1 mL of an overnight bacterial culture and 100 µL of the corresponding bacteriophage at a concentration of $1-5 \times 10^3$ PFU/mL. The mixture was thoroughly mixed and poured into sterile Petri dishes. After the agar layer solidified, the dishes were placed in an incubator with the lid slightly ajar for 15 minutes to allow surface drying. Commercial antibiotic discs (no more than five discs per dish) were then evenly applied to the surface of the prepared medium. The dishes were subsequently incubated at 35 °C for 18–20 hours. Nutrient Agar (HiMedia®, India) was used as the growth medium.

After incubation, the effect of antibiotics on bacteriophage replication was evaluated according to the following criteria:

1. Synergy – the combined use of phage and antibiotic produces a stronger effect than either agent alone. This was manifested as an increase in the diameter and/or number of phage plaques within the sublethal concentration zone of the antibiotic (i. e., in the area of antibiotic diffusion immediately beyond the bacterial growth inhibition zone);

2. Antagonism – the combined application results in a reduced effect compared to the action of each agent individually. This was observed as a decrease in the diameter and/or number of phage plaques within the sublethal antibiotic zone;

3. Additive (indifferent) effect – one component does not alter the effect of the other. This was manifested by the absence of changes in the diameter and/or number of phage plaques in the presence of the antibiotic.

Results

Between 2021 and 2024, a total of 62 bacteriophages were isolated from wastewater samples, exhibiting varying degrees of lytic activity. Clinical *P. aeruginosa* strains, collected from healthcare facilities in Kyiv during the same three-year period, were used for phage isolation.

To evaluate the activity of the isolated bacteriophages against antibiotic-resistant strains, an additional 23 *P. aeruginosa* isolates obtained from bloodstream infections were selected, representing diverse levels of antimicrobial resistance. The susceptibility of these strains to antimicrobial

1

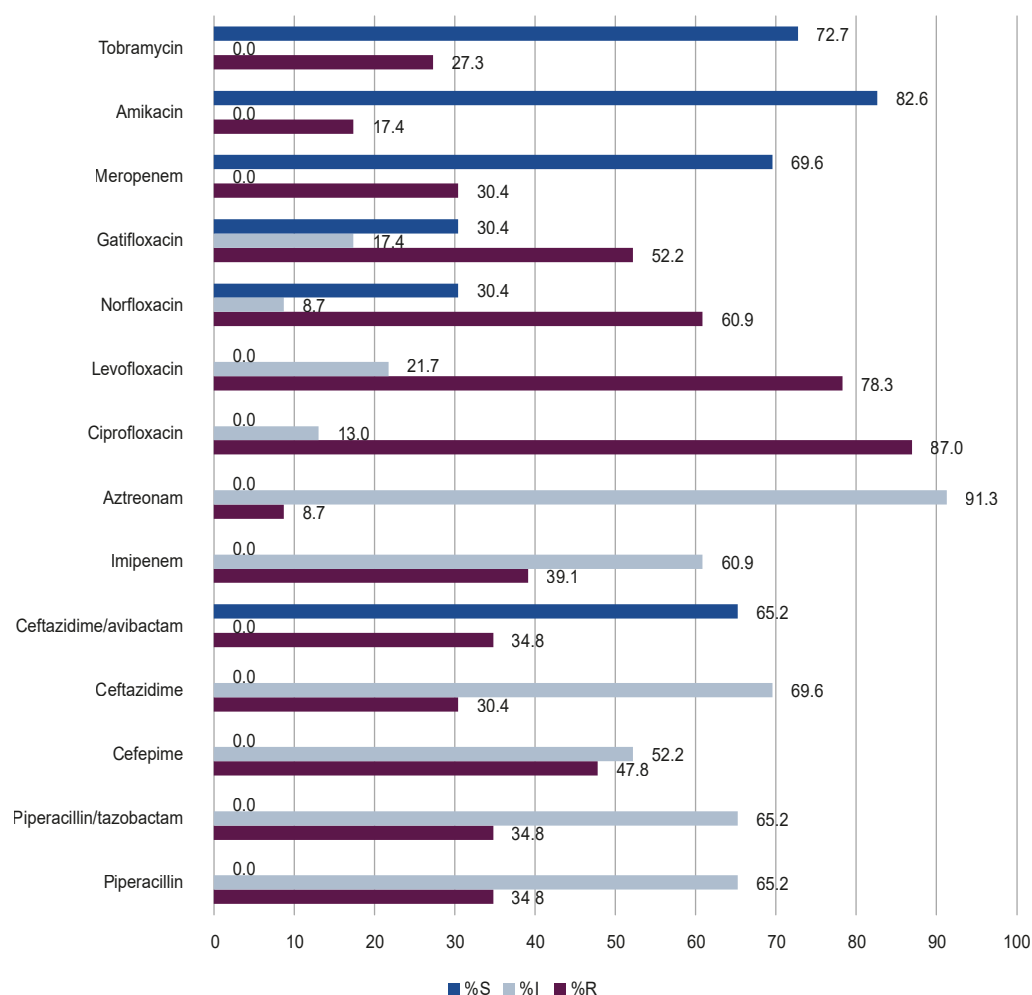


Fig. 1. Antimicrobial susceptibility of *P. aeruginosa* strains used to assess the activity of the isolated bacteriophages. S: susceptible; I: susceptible, increased exposure; R: resistant.

agents was assessed using the disk diffusion method, and molecular identification of selected genes associated with antibiotic resistance was performed using PCR.

To determine susceptibility patterns, antimicrobial agents from six main groups recommended for the treatment of *P. aeruginosa* infections were used [15]: penicillins (piperacillin, piperacillin/tazobactam), cephalosporins (cefepime, ceftazidime, ceftazidime / avibactam), carbapenems (imipenem, meropenem), monobactams (aztreonam), fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin, gatifloxacin), and aminoglycosides (amikacin, tobramycin).

Analysis of antimicrobial resistance profiles using WHONET 2024 software revealed that four isolates (strains No. 1, 6, 7, 22) were classified as "putative PDR," two isolates (strains No. 14, 21) as "confirmed XDR," and 17 isolates as "possible XDR," requiring additional validation. Overall, the tested strains exhibited moderate levels of resistance to β -lactam antibiotics and fluoroquinolones (Fig. 1).

PCR analysis revealed that 52.2 % of *P. aeruginosa* isolates carried the *bla*_{NDM-1} gene (encoding the NDM-type metallo- β -lactamase), 8.7 % harbored the *bla*_{IMP} gene (IMP-type metallo- β -lactamase), 47.8 % contained the *bla*_{VIM} gene

(VIM-type metallo- β -lactamase), and 8.7 % possessed the *bla*_{TEM} gene (TEM-type β -lactamase).

Thus, the obtained bacterial isolates were consistent with the study objectives and exhibited diverse antibiotic resistance profiles.

In the subsequent stage of the experimental study, the specific activity of the isolated bacteriophages, lytically active against *P. aeruginosa*, was evaluated according to two main criteria: the number of bacterial strains lysed by each individual bacteriophage (i. e., the spectrum of its lytic activity) and the number of bacteriophages capable of lysing a single bacterial strain (i. e., the sensitivity of the bacterial isolate to the bacteriophages).

The results of the assessment of the specific activity of the bacteriophages demonstrated considerable variability in their lytic spectrum, with lysis observed in 4.2 % to 87.5 % of the total tested clinical multidrug-resistant *P. aeruginosa* isolates.

A total of 18 phage isolates, representing 29 % of the entire phage collection, exhibited activity against individual bacterial cultures. Specifically, 9 isolates (14.4 %) lysed only two bacterial strains, corresponding to a lytic spectrum of 8.3 %. Four isolates (6.5 %) lysed three strains, and one isolate (1.6 %) lysed four strains, accounting for 13 % and

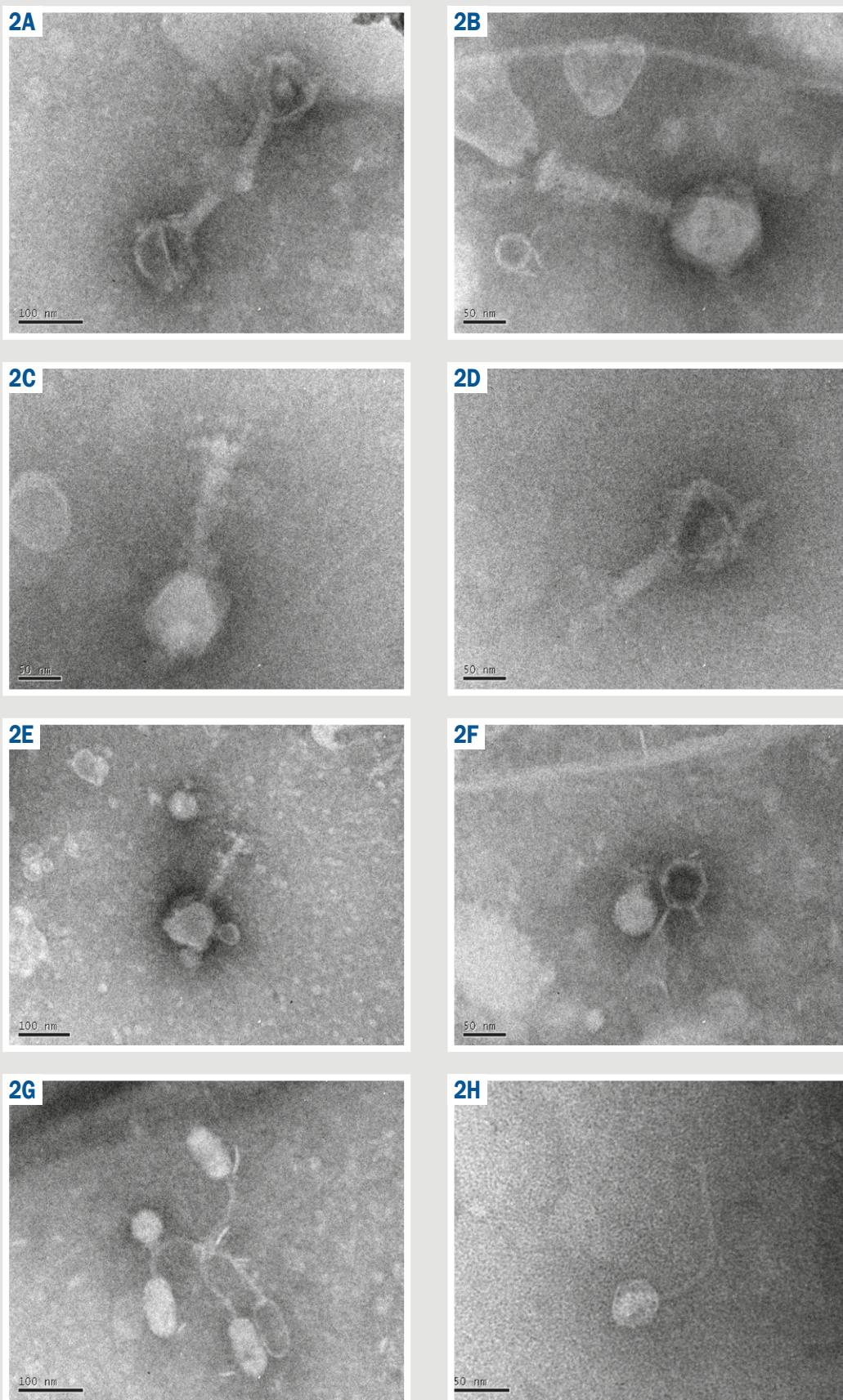


Fig. 2. Transmission electron microscopy images of bacteriophages lytically active against clinical isolates of *P. aeruginosa*. Staining with 2 % phosphotungstic acid: **A–E** – Myoviridae-like type; **F** – Podoviridae-like type; **G, H** – Siphoviridae-like type.

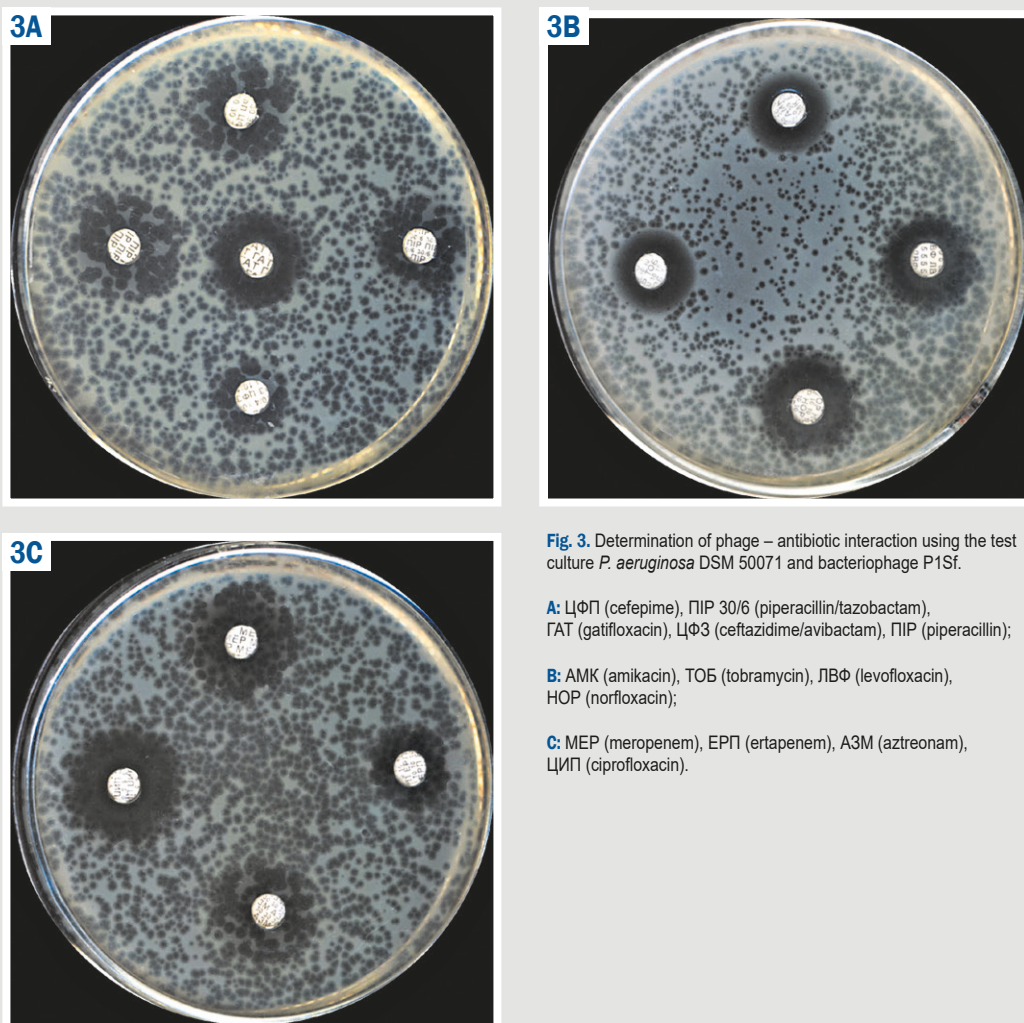


Fig. 3. Determination of phage – antibiotic interaction using the test culture *P. aeruginosa* DSM 50071 and bacteriophage P1Sf.

A: ЦФП (cefepime), ПІР 30/6 (piperacillin/tazobactam), ГАТ (gatifloxacin), ЦФЗ (ceftazidime/avibactam), ПІР (piperacillin);

B: АМК (amikacin), ТОБ (tobramycin), ЛВФ (levofloxacin), НОР (norfloxacin);

C: МЕР (meropenem), ЕРП (ertapenem), АЗМ (aztreonam), ЦІП (ciprofloxacin).

17.4 % of the spectrum, respectively. Two isolates (3.2 %) demonstrated activity against five strains (21.7 % of the spectrum), one isolate (1.6 %) against six strains (26 %), and two isolates (3.2 %) lysed seven bacterial strains (30.4 %). Three isolates (4.8 %) exhibited activity against eight strains (34.8 %), another three (4.8 %) against nine strains (39.1 %), and five isolates (8.1 %) lysed ten strains (43.5 %). Two isolates (3.2 %) lysed eleven strains (47.8 %), and three more (4.8 %) lysed twelve strains (52.2 %). Four isolates (6.5 %) lysed thirteen strains (56.5 %), two isolates (3.2 %) lysed fifteen strains (65.2 %), and single isolates (1.6 % each) lysed sixteen (69.6 %), twenty (86.9 %), and twenty-one (91.3 %) strains, respectively. This variability in the lytic spectrum reflects the substantial diversity of the phage collection, ranging from narrow-host-specific isolates to those capable of lysing a broad range of bacterial strains.

Concurrently, the sensitivity of the clinical *P. aeruginosa* strains to the phage isolates was analyzed. This parameter also exhibited variability, with bacterial culture susceptibility ranging from 6.3 % (lysis of a single bacterial strain by four bacteriophages) to 47.6 % (lysis of a single bacterial strain by 30 different bacteriophages).

During the electron microscopy study, it was shown that the isolated bacteriophages belonged to several morpholog-

ical types, including *Myoviridae*-like, *Siphoviridae*-like, and *Podoviridae*-like types. The majority of the bacteriophages were classified as *Myoviridae*-like types (Fig. 2).

In addition to determining the lytic spectrum of the isolated bacteriophages, a study was conducted to evaluate the potential for combined use of *P. aeruginosa* bacteriophages and antibiotics. The modified disk diffusion method allowed the assessment of how different antibiotics, applied on paper discs, affected the replication of the bacteriophage P1Sf on a culture of *P. aeruginosa* DSM 50071 as they diffused through the agar.

During the study, two types of interactions between the bacteriophage and antibiotics were observed: synergistic and additive effects (Fig. 3). Most of the tested antimicrobial agents exhibited a synergistic effect.

Specifically, when the following antibiotics were applied to the nutrient medium – piperacillin, piperacillin / tazobactam, gatifloxacin, ceftazidime / avibactam, cefepime, levofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, ertapenem, meropenem, and aztreonam – synergism was observed. This manifested as an increase in the diameter of phage plaques in the zone of sublethal antibiotic concentrations, indicating enhanced phage replication under conditions of partial inhibition of bacterial cell growth.

Discussion

In this study, a total of 62 bacteriophages were successfully isolated from wastewater samples collected in Kyiv, demonstrating lytic activity against clinical isolates of *P. aeruginosa*, including multidrug-resistant strains. These findings are consistent with previous reports indicating that wastewater represents one of the most reliable sources for isolating bacteriophages targeting *P. aeruginosa*, due to the high density of bacterial hosts present in such environments [23]. This isolation strategy is promising for updating phage collections, which are essential both for the development or renewal of commercial phage preparations and for personalized phage therapy.

Most of the bacteriophages tested in this study lysed only a few bacterial strains (typically 2–4), and only a small proportion exhibited a broad lytic spectrum (>10 strains). This highlights the need for further selection and combination of bacteriophages into targeted preparations, continuously updating collections to account for currently circulating resistant strains. These findings also corroborate observations from other studies, indicating that bacteriophages active against *P. aeruginosa* generally possess a narrow host range, and thus effective therapy typically requires the use of mixtures (cocktails) of multiple bacteriophages [24].

The lysis of all 23 *P. aeruginosa* strains by bacteriophages from the collection demonstrates the therapeutic potential of bacteriophages against multidrug-resistant strains. Despite the presence of various resistance mechanisms in the bacterial strains tested, it was shown that the bacteriophages were capable of actively lysing these pathogenic bacteria.

It has been experimentally demonstrated that the phage – antibiotic synergy of bacteriophage P1Sf, which is lytically active against *P. aeruginosa* DSM 50071, most frequently occurs when using antimicrobial agents that disrupt cell wall function and inhibit DNA gyrase and topoisomerase IV. These findings are consistent with experimental studies conducted by other researchers. For instance, Dana J. Holger and colleagues showed that the combination of phage – meropenem – colistin against multidrug-resistant *P. aeruginosa* strains restored their susceptibility to meropenem [25]. Ferran A. A. et al. simulated oral ciprofloxacin treatment combined with inhaled phage administration for respiratory infections caused by *P. aeruginosa*, demonstrating that the combined use of bacteriophages and ciprofloxacin prevented the growth of resistant bacteria both during simultaneous and sequential treatment [26].

The obtained results highlight the potential of phage therapy as an adjunctive tool in the treatment of infections caused by *P. aeruginosa*, particularly in Ukraine, where the war has led to an increase in wound infections. Bacteriophages may be applied for the management of post-traumatic complications, wound infections, burns, and osteomyelitis. Local bacteriophages from our collections can also be adapted for topical therapy, for example, in wound hydrogels. The efficacy of this approach has already been demonstrated under laboratory conditions [27,28].

Limitations of the study include a focus on *in vitro* activity without *in vivo* testing, the narrow host specificity of some bacteriophages, and a limited number of bacterial strains.

Conclusions

1. Overall, the obtained data emphasize the importance of further research on bacteriophages as adjunctive therapy for combating multidrug-resistant *P. aeruginosa*.

2. Considering the current epidemiological background in Ukraine, including the increased prevalence of XDR clones due to the ongoing war, the phage isolates described here may serve as valuable tools in outpatient or inpatient management of complex nosocomial infections.

3. The findings also underscore the potential of phage – antibiotic interactions as a novel approach in the clinical treatment of severe and hard-to-treat infections, opening opportunities for the development of optimized combination therapy protocols and personalized patient care.

Perspectives of subsequent scientific research.

Future studies should encompass genomic analysis of bacteriophages, evaluation of biofilm activity, and clinical trials to enable integration into treatment protocols in Ukraine. Overall, the isolated bacteriophages represent a valuable resource for the development of new therapeutics, contributing to the fight against *P. aeruginosa* antibiotic resistance.

Ethics statement

The study was reviewed and approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research of the Bogomolets National Medical University (Protocol No. 195, May 26, 2025). According to the submitted documentation, the experimental research was conducted during 2019–2025 in full compliance with relevant bioethical regulations and scientific standards.

Funding

The study was performed without financial support.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 31.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 23.09.2025

Схвалено до друку / Accepted: 29.09.2025

Information about the authors:

Poniatovskiy V. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology and Parasitology with the Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-1503-3935

Vodianskyi A. A., PhD student at the Department of Microbiology and Parasitology with the Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-6307-2701

Shyrobokov V. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology and Parasitology with the Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; Academician of the National Academy of Sciences and the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-0882-148X

Kharina A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Virology, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0722-6374

Відомості про авторів:

Понятівський В. А., канд. мед. наук, доцент
каф. мікробіології та паразитології з основами імунології,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
м. Київ, Україна.

Водяник А. А., аспірант каф. мікробіології та паразитології з основами імунології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Ширококов В. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; академік Національної академії наук та Національної академії медичних наук України.

Харіна А. В., канд. біол. наук, доцент каф. вірусології, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна.



Vadym Poniatovskiy (Вадим Понятовський)
v.poniatovskiy@gmail.com

References

- Gellatly SL, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis*. 2013;67(3):159-73. doi: [10.1111/2049-632X.12033](https://doi.org/10.1111/2049-632X.12033)
- Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):199. doi: [10.1038/s41392-022-01056-1](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01056-1)
- Healthcare-associated infections acquired in intensive care units – Annual Epidemiological Report for 2020 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2024 [cited 2025 Sept 2]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual>
- Fernández-Billón M, Llambías-Cabot AE, Jordana-Lluch E, Oliver A, Macià MD. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Biofilm*. 2023;5:100129. doi: [10.1016/j.biofilm.2023.100129](https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2023.100129)
- WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2024 [cited 2025 Sept 2]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
- Ng QX, Ong NY, Lee D, Yau CE, Lim YL, Kwa A, et al. Trends in *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) Bacteremia during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Antibiotics* (Basel). 2023;12(2):409. doi: [10.3390/antibiotics12020409](https://doi.org/10.3390/antibiotics12020409)
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2023 [cited 2025 Sept 2]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>
- Byk PL, Kryvoruchuk IH, Leshchyshyn IM, Martyniuk NS, Orlov DY. [Epidemiology and antibiotic resistance of combat wound infection in surgical patients]. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2024;32(2):129-40. Ukrainian. doi: [10.30702/ujcvs/24.32\(02\)/bk019-129140](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(02)/bk019-129140)
- Public Health Centre of the Ministry of Health of Ukraine. [Report on enhanced epidemiological surveillance of antimicrobial resistance in microorganisms causing purulent wound infections in war-injured patients, 2023-2024]. Kyiv: Public Health Centre of the Ministry of Health of Ukraine; 2025. Ukrainian.
- Hahn A, Sami I, Chaney H, Koumbouris AC, Del Valle Mojica C, Cochrane C, et al. Bacteriophage Therapy for Pan-Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Two Persons With Cystic Fibrosis. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2023;11:23247096231188243. doi: [10.1177/23247096231188243](https://doi.org/10.1177/23247096231188243)
- Köhler T, Luscher A, Falconnet L, Resch G, McBride R, Mai QA, et al. Personalized aerosolised bacteriophage treatment of a chronic lung infection due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Nat Commun*. 2023;14(1):3629. doi: [10.1038/s41467-023-39370-z](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39370-z). Erratum in: *Nat Commun*. 2023;14(1):4443. doi: [10.1038/s41467-023-40202-3](https://doi.org/10.1038/s41467-023-40202-3)
- Blasco L, López-Hernández I, Rodríguez-Fernández M, Pérez-Florido J, Casimiro-Soriguer CS, Djebara S, et al. Case report: Analysis of phage therapy failure in a patient with a *Pseudomonas aeruginosa* prosthetic vascular graft infection. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1199657. doi: [10.3389/fmed.2023.1199657](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1199657)
- Ferry T, Kolenda C, Laurent F, Lebourcier G, Merabishvili M, Djebara S, et al. Personalized bacteriophage therapy to treat pandrug-resistant spinal *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Nat Commun*. 2022;13(1):4239. doi: [10.1038/s41467-022-31837-9](https://doi.org/10.1038/s41467-022-31837-9)
- Markoishvili K, Tsitlanadze G, Katsarava R, Morris JG Jr, Sulakvelidze A. A novel sustained-release matrix based on biodegradable poly(ester amide)s and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. *Int J Dermatol*. 2002;41(7):453-8. doi: [10.1046/j.1365-4362.2002.01451.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01451.x)
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0 [Internet]. Eucast.org. [cited 2025 Sept 2]. Available from: <https://www.eucast.org>
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 13.0 [Internet]. Eucast.org. [cited 2025 Sept 2]. Available from: <https://www.eucast.org>
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81. doi: [10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x)
- Paranos P, Pourmaras S, Meletiadis J. A single-layer spot assay for easy, fast, and high-throughput quantitation of phages against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *J Clin Microbiol*. 2024;62(8):e0074324. doi: [10.1128/jcm.00743-24](https://doi.org/10.1128/jcm.00743-24)
- Li P, Yin R, Cheng J, Lin J. Bacterial Biofilm Formation on Biomaterials and Approaches to Its Treatment and Prevention. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11680. doi: [10.3390/ijms241411680](https://doi.org/10.3390/ijms241411680)
- Bondarenko AV, Chumachenko IV, Dotsenko NV, Bondarenko OV, Katsapov DV, Neskromna NV, et al. MBL encoding genes in gram-negative ESKAPE pathogens from the bloodstream of ICU COVID-19 patients. *Odessa Medical Journal*. 2024;(5):40-4. doi: [10.32782/2226-2008-2024-5-6](https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-6)
- Yousefi S, Farajnia S, Nahaei MR, Akhi MT, Ghotaslou R, Soroush MH, et al. Detection of metallo- β -lactamase-encoding genes among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in northwest of Iran. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(3):322-5. doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2010.06.018](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.06.018)
- Laboratory manual for carbapenem and colistin resistance detection and characterisation for the survey of carbapenem- and/or colistin-resistant Enterobacteriaceae. Version 2.0. [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019 [cited 2025 Sept 2]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/laboratory-manual-carbapenem-and-colistin-resistance-detection-and>
- Dai F, Yang G, Lou J, Zhao X, Chen M, Sun G, et al. Isolation and Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* Phages with a Broad Host Spectrum from Hospital Sewage Systems and Their Therapeutic Effect in a Mouse Model. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;108(6):1220-6. doi: [10.4269/ajtmh.22-0303](https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0303)
- Farlow J, Freyberger HR, He Y, Ward AM, Rutvisuttinunt W, Li T, et al. Complete Genome Sequences of 10 Phages Lytic against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Resour Annot*. 2020;9(29):e00503-20. doi: [10.1128/MRA.00503-20](https://doi.org/10.1128/MRA.00503-20)
- Holger DJ, Lev KL, Kebriaei R, Morrisette T, Shah R, Alexander J, et al. Bacteriophage-antibiotic combination therapy for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: In vitro synergy testing. *J Appl Microbiol*. 2022;133(3):1636-49. doi: [10.1111/jam.15647](https://doi.org/10.1111/jam.15647)
- Ferran AA, Lacroix MZ, Goubeyre O, Huesca A, Gaborieau B, Debarbieux L, et al. The Selection of Antibiotic- and Bacteriophage-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Is Prevented by Their Combination. *Microbiol Spectr*. 2022;10(5):e0287422. doi: [10.1128/spectrum.02874-22](https://doi.org/10.1128/spectrum.02874-22)
- Kim HY, Chang RY, Morales S, Chan HK. Bacteriophage-Delivering Hydrogels: Current Progress in Combating Antibiotic Resistant Bacterial Infection. *Antibiotics* (Basel). 2021;10(2):130. doi: [10.3390/antibiotics10020130](https://doi.org/10.3390/antibiotics10020130)
- Shafigh Kheljan F, Sheikhzadeh Hesari F, Aminifazl MS, Skurnik M, Goladze S, Zarrini G. Design of Phage-Cocktail-Containing Hydrogel for the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa*-Infected Wounds. *Viruses*. 2023;15(3):803. doi: [10.3390/v15030803](https://doi.org/10.3390/v15030803)

Арозивні кровотечі у поранених з ушкодженнями магістральних судин кінцівок

Ю. Ю. Сіваш^{1,2,B,C,D,E}, Б. М. Коваль^{1,2,A,E,F}

¹Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна, ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

арозивна кровотеча, бойова травма, вакуумна терапія ран, поранення артерій, кровотеча, війна в Україні.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 374-381

Бойові поранення магістральних судин кінцівок належать до найскладніших у військово-польовій хірургії. Вони часто супроводжуються великими дефектами м'яких тканин і високим рівнем первинної мікробної контамінації, що значно підвищує ризик ускладнень та ампутацій. Арозивна кровотеча – одне з найнебезпечніших ускладнень після реконструктивних втручань на магістральних судинах, безпосередньо впливає на збереження кінцівки та виживаність пацієнтів, потребує своєчасної профілактики та ефективного хірургічного контролю.

Мета роботи – визначити частоту, фактори ризику та особливості хірургічного лікування арозивних кровотеч у поранених з ушкодженнями магістральних судин кінцівок, а також оцінити роль вакуумної терапії у профілактиці та лікуванні цього ускладнення.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективний аналіз лікування 85 військовослужбовців із бойовими ушкодженнями магістральних судин кінцівок, які перебували на лікуванні у клініці судинної хірургії Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» у 2022 році. Вакуумну терапію застосували в усіх випадках (100 %) як складову комплексного хірургічного лікування. Визначили частоту виникнення арозивних кровотеч, їхній зв'язок з інфекційними ускладненнями, час виникнення, методи хірургічного контролю та остаточні результати лікування.

Результати. Арозивні кровотечі зафіксовано у 9 (13 %) пацієнтів, у трьох із них – повторні епізоди (до трьох разів). Ускладнення найчастіше пов'язане з локальною рановою інфекцією (n = 4) та сепсисом (n = 3). Медіана часу виникнення кровотеч становила 18 днів (діапазон – від 6 до 29 днів). Первинна контамінація виявлена у 57 % поранених. У перший тиждень у 74 % випадків домінували грампозитивні мікроорганізми, а на третьому тижні переважали грамнегативні патогени, зокрема *Acinetobacter baumannii* (53 %) та *Pseudomonas aeruginosa* (15 %). Основні методи контролю кровотечі включали аутофенозне протезування (n = 4), алопротезування (n = 2), лігування (n = 2) та ушивання судинної стінки (n = 1). Ампутацію виконано в одного пацієнта. Летальних випадків не було.

Висновки. Арозивні кровотечі залишаються однією з найскладніших проблем під час лікування поранених з ушкодженнями магістральних судин кінцівок, особливо на фоні інфекційних ускладнень і сепсису. Захист судинної стінки від агресивних зовнішніх факторів, своєчасне застосування вакуумної терапії та швидке закриття дефекту м'яких тканин – ключові заходи профілактики арозивних кровотеч.

Keywords:

erosion-related bleeding, combat trauma, negative pressure wound therapy, vascular injury, bleeding, war in Ukraine.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(5):374-381

Erosion-related bleeding in combat-related extremity vascular trauma

Iu. Iu. Sivash, B. M. Koval

Combat-related extremity vascular injuries are among the most challenging in military surgery. These injuries are frequently associated with extensive soft-tissue loss and high levels of initial wound contaminations, which significantly increase the risk of erosion-related bleeding and limb loss. Erosion-related bleeding is one of the most dangerous complications following reconstructive procedures on major vessels; it directly affects limb preservation and patient survival, thus necessitating timely prevention and effective surgical control.

The aim of the study was to determine the incidence, risk factors, and features of surgical treatment of erosive bleeding in wounded patients with injuries to major limb vessels, and to assess the role of vacuum therapy in the prevention and management of this complication.

Materials and methods. A retrospective study was conducted on 85 military personnel with combat-related extremity vascular injuries treated at a Role IV military medical facility in Kyiv in 2022. Negative pressure wound therapy (NPWT) was applied in all cases as part of a comprehensive staged surgical treatment protocol. The variables analyzed included the incidence of erosion-related bleeding, its association with infectious complications, timing of hemorrhage onset, microbiological culture results, methods of surgical control, limb salvage, and mortality outcomes.

Results. Erosion-related bleeding occurred in 9 patients (13 %) with recurrent episodes (up to three events) in three cases. The complication was most frequently associated with a localized wound infection (n = 4) and sepsis (n = 3). The median time to onset of erosion-related bleeding was 18 days (range 6–29 days). Primary wound contamination was present in 57 % of patients. During the first week, Gram-positive organisms predominated (74 %), while by the third week, Gram-negative pathogens became dominant, primarily *Acinetobacter baumannii* (53 %) and *Pseudomonas aeruginosa* (15 %). Hemorrhage control techniques included

autogenous vein grafts (n = 4), allograft replacements (n = 2), vessel ligations (n = 2), and vessel wall repair (n = 1). A secondary amputation was required in one patient, and no deaths were recorded. NPWT was used both before and after bleeding episodes to optimize wound conditions and prepare for definitive soft-tissue coverage.

Conclusions. Erosion-related bleeding remains a significant challenge in the management of combat-related extremity vascular injuries, especially in the presence of severe infection and sepsis. Key preventive measures include protecting vascular repairs from mechanical trauma and desiccation, early and appropriate use of NPWT, and timely definitive soft-tissue coverage.

Пошкодження магістральних судин кінцівок становлять 12–14 % у структурі сучасної бойової травми. Їхня частота зростає через використання високоенергетичної зброї (FPV-дрони, вибухові пристрої), а також відповідних засобів індивідуального захисту (бронежилети, кевларові елементи балістичного захисту) [1,2,3].

Попри значний прогрес у системі надання медичної допомоги пораненим завдяки застосуванню турнікетів, гемостатичних засобів, ранній гемотрансфузії, стратегії damage control surgery (DCS), реконструктивним оперативним втручанням на судинах, результати лікування таких поранень залишаються незадовільними [4,5]. Досвід військових конфліктів в Іраку та Афганістані свідчить: ампутації при пораненнях магістральних судин виконано у 12–18 % випадків, а летальність досягала 8–10 % навіть у спеціалізованих центрах [1,2]. Тяжка інфекція істотно погіршувала прогноз: ризик ампутації подвоювався, а арозивні кровотечі виникали у 4–6 % пацієнтів [6,7].

В умовах війни в Україні частота арозивних кровотеч зросла через активне застосування FPV-дронів, вибухових пристроїв, затримку евакуації внаслідок несприятливих тактичних умов, а також поширення мультирезистентної флори. Такі поранення часто супроводжуються переломами кісток, масивними дефектами м'яких тканин і високим рівнем мікробної контамінації [7,8] (рис. 1). Недостатність життєздатних тканин для закриття зони судинної реконструкції призводить до пересихання та механічного пошкодження судинної стінки. Це спричиняє розвиток арозивної кровотечі – ускладнення, що нерідко завершується ампутацією кінцівки або навіть смертю пацієнта.

Вакуумна терапія (BT) нині є одним зі стандартів лікування складних вогнепальних ран [9,10]. Вона знижує бактеріальне навантаження, стимулює очищення рани та формування грануляційної тканини, створюючи оптимальні умови для остаточного закриття дефектів [11,12,13]. Разом із тим, безпечність BT у пацієнтів, які потребують реконструкції магістральних судин, залишається дискусійним питанням через потенційний вплив негативного тиску на судинну стінку та зону анастомозу [14,15,16]. Клінічні настанови з ведення бойової травми кінцівок не містять чітких рекомендацій щодо профілактики та лікування арозивних кровотеч, а більшість публікацій обмежується описами клінічних випадків. Це обґрунтовує актуальність вивчення порушеної проблеми в умовах сучасної війни.

Мета роботи

Визначити частоту, фактори ризику та особливості хірургічного лікування арозивних кровотеч у поранених з ушкодженнями магістральних судин кінцівок, а також оцінити роль вакуумної терапії у профілактиці та лікуванні цього ускладнення.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили одноцентрове ретроспективне когортне дослідження у клініці судинної хірургії НВМКЦ «Головний військово-медичний клінічний госпіталь» (м. Київ) – закладі IV рівня медичного забезпечення (PM3). Період спостереження – з лютого (від початку повномасштабного вторгнення) до грудня 2022 року.

Контингент дослідження – 85 військовослужбовців із бойовою травмою магістральних судин кінцівок. У 69 із них дефекти м'яких тканин і відсутність умов для одномоментного закриття судинно-нервового пучка стали причиною застосування BT. У межах цього дослідження проаналізовано тільки випадки арозивної кровотечі, що виникли після оперативних втручань на магістральних судинах кінцівок.

Критерії залучення – бойові поранення магістральних артерій / вен верхніх або нижніх кінцівок, виконане оперативне втручання на магістральних судинах кінцівок (II–IV PM3), дефект м'яких тканин у зоні реконструкції, розвиток арозивної кровотечі у післяопераційному періоді, застосування BT у лікуванні на IV PM3.

Критерії виключення – первинні ампутації, виконані на попередніх PM3; кровотечі, не пов'язані з судинним втручанням; поранення давністю понад 4 тижні, що ускладнились формуванням псевдоаневризми або артеріовенозної фістули.

Відомо, що арозивна кровотеча – клінічно значуща післяопераційна кровотеча з ділянки судинної стінки або анастомозу, зумовлена порушенням цілісності останньої на фоні гнійно-некротичних змін у навколишніх тканинах і така, що потребувала невідкладного оперативного втручання.

Первинною кінцевою точкою є частота арозивних кровотеч. Вторинні кінцеві точки – фактори ризику, часові профілі виникнення, мікробіологія рани / крові, методи хірургічного гемостазу, спосіб остаточного закриття дефекту, кількість перев'язок / операцій, тривалість госпіталізації.

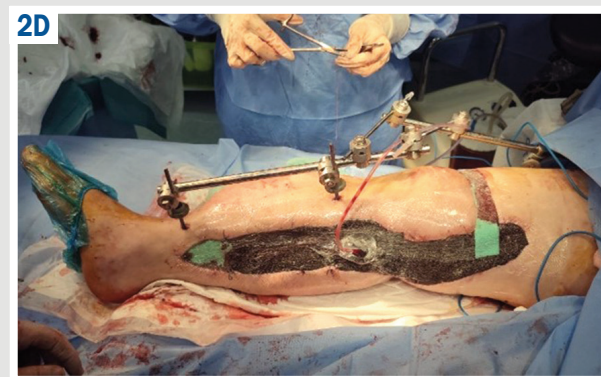
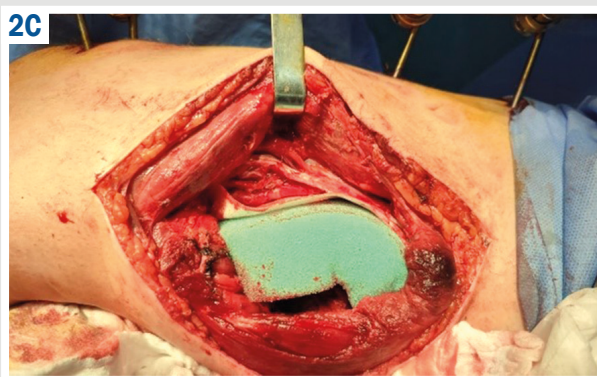
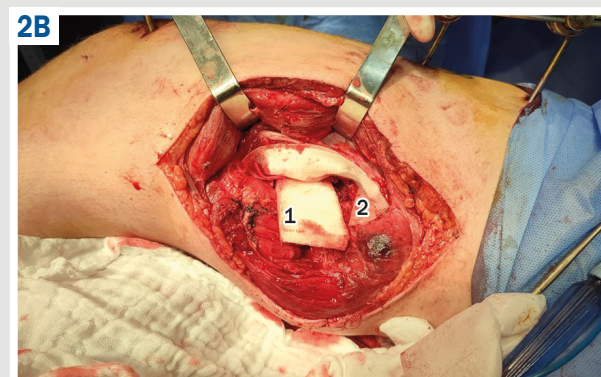
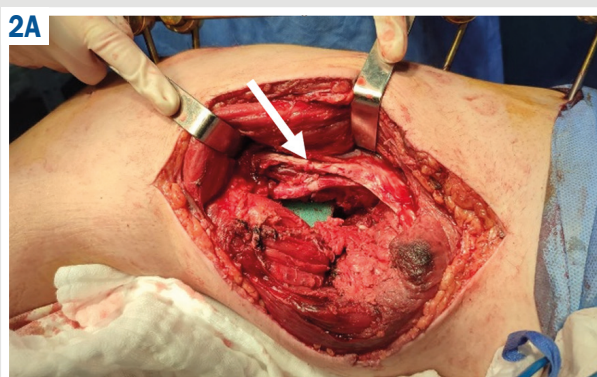
Вакуумну терапію застосовували за клінічними показаннями, використовуючи портативну систему негативного тиску HENADUNE XLR8. Для зменшення ризику механічного ушкодження, захисту судинної стінки / анастомозу накладено двошарову пов'язку з підтриманням постійного негативного тиску в межах 70–80 мм рт. ст. Внутрішній шар пов'язки – неадгезивний матеріал (полівінілалкогольна губка або силіконова мембрана), а зовнішній – поліуретанова губка (для дренажу). Пов'язки замінювали кожні 72–96 годин. Послідовність накладання двошарової пов'язки наведено на рис. 2.

Статистично цифровий матеріал опрацьовано за допомогою програмного забезпечення MedStat 5.2. Для опису кількісних даних використано середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SD) та медіану (Me);



Рис. 1. Мінно-вибухове поранення плеча з масивним дефектом м'яких тканин. Труднощі закриття плечової артерії (позначена стрілкою) створює ризики арозивної кровотечі.

Рис. 2. Двошарова вакуумна пов'язка при бойовій травмі судин стегна. **А:** стрілкою показано відновлену поверхневу стегнову артерію; **Б:** спочатку полівінілову губку (1) разом із силіконовою сіткою (2) укладено над зоною протезування; **В:** встановлено зовнішній шар із поліуретанової губки; **Г:** накладена двошарова пов'язка для ВТ з тиском 70–80 мм рт. ст.



для якісних даних – абсолютні числа (n) та відсотки (%). Нормальність розподілу даних не перевіряли, порівняльний аналіз не виконували, оскільки дослідження мало описовий характер.

Результати

Серед 85 військовослужбовців із бойовими пораненнями магістральних судин кінцівок арозивні кровотечі виникли у 9 (13 %) пацієнтів. Усі випадки (100 %) зумовлені мінно-вибуховою травмою. Середній вік поранених – 30,9 року.

Найчастіше були уражені поверхнева стегнова артерія – 44,4 % (n = 4) випадків, загальна стегнова – 33,3 % (n = 2), плечова артерія – 22,3 % (n = 2). Поєднані ушкодження артерій і вен виявлено у 55,5 % випадків. У

44,4 % пацієнтів (n = 4) судинні поранення діагностовано на фоні переломів кісток кінцівок.

На II–III РМЗ у двох випадках виконано лігування пошкоджених судин, у п'яти пацієнтів – тимчасове шунтування в межах тактики DCS. Після стабілізації стану для відновлення магістрального кровотоку у тих самих лікарняних закладах виконано реконструктивні втручання: у 7 пацієнтів – автовенозне протезування, у 2 поранених – ePTFE-протезування.

Під час первинного бактеріологічного дослідження на IV РМЗ мікробна контамінація вогнепальної рани виявлена у 100 % пацієнтів. Найбільш поширені збудники – *Klebsiella* spp. (66,7 %) та *Acinetobacter* spp. (33,3 %). Антибіотикотерапію призначено всім пацієнтам відповідно до результатів бактеріологічного дослідження з ран і визначення чутливості до медичних препаратів.

Середній термін виникнення арозивних кровотеч становив 18 діб (діапазон – від 6 до 29 діб). Встановлено два періоди підвищеного ризику (рис. 3):

1. Ранній період (7–10 день) зумовлений неможливістю повноцінного закриття судинно-нервового пучка та безпосереднім механічним впливом на судинну стінку;

2. Основний період ризику (18–30 день) корелює з розвитком гнійно-некротичних змін у рані, системною інфекцією та ушкодженням судинної стінки, що прогресує.

У 77,8 % (7 із 9) випадків арозивні кровотечі виникли на фоні інфекційних ускладнень: сепсису – у 3 (33,3 %) пацієнтів, локальної інфекції в зоні реконструкції – у 4 (44,4 %). Ці дані підтверджують важливу роль інфекційного процесу у формуванні арозивного пошкодження судинної стінки. Рецидиви кровотеч виявлено у двох пацієнтів, й у двох випадках повторні епізоди траплялися тричі. Джерелом кровотечі найчастіше була зона анастомозу (7 випадків), рідше – автовенозна стінка (2 випадки) (табл. 1). У всіх випадках досягнуто хірургічного контролю кровотечі (табл. 2).

Найчастіше виконували автовенозне протезування з формуванням анастомозів поза зоною пошкодження та інфікування (рис. 4).

ВТ застосовували у складі комплексного лікування після радикальної хірургічної обробки рани. Мета ВТ полягала у тимчасовому закритті ранового дефекту в ділянці судинно-нервового пучка та підготовці її до закриття. Середня кількість сеансів під час використання ВТ – 6–7; це майже вдвічі більше, ніж у групі без цього ускладнення (2–3 сеанси).

Остаточне закриття ран здійснено шляхом первинного натягу – 44,4 %, дерматопластики розщепленими шкірними клаптями – 44,4 %, а в одному випадку (11,2 %) використано ротаційний клапоть *m. gracilis*.

Пацієнти з арозивними кровотечами мали значно триваліший термін госпіталізації ($54,4 \pm 26,9$ проти $29,1 \pm 11,2$ доби), в них визначено більшу частоту інфекційних ускладнень (100 % проти 57 %), а також вони потребували складніших оперативних втручань.

У цій групі не зафіксовано летальні наслідки та випадки вторинних ампутацій. Узагальнені дані наведено в таблиці 3.

Обговорення

Арозивні кровотечі залишаються одним із найнебезпечніших ускладнень лікування бойової травми магістральних судин кінцівок. Це пов'язано зі значними технічними труднощами хірургічного лікування, загрозою втрати кінцівки та високим ризиком летальності.

У нашому дослідженні частота арозивних кровотеч становила 13 %, що суттєво перевищує дані, які зафіксовані під час військових конфліктів в Іраку та Афганістані (4–6 %) [1,5]. За даними Е. Şişli et al., А. Ğğ et al., під час бойових дій у Сирії частота вторинних кровотеч у групі пацієнтів, де застосовували ВТ, сягала 40 % [17,18]. Сумарне порівняння даних наукової літератури та наших результатів наведено на рис. 5.

Різницю за частотою арозивних кровотеч пояснюємо поєднанням таких факторів: тяжкістю отриманих

Таблиця 1. Джерела арозивних кровотеч (n = 13)

Джерело арозивної кровотечі	Кількість епізодів, n (%)
Стінка автовени	2 (15,4)
Зона анастомозу між веною та артерією	9 (69,2)
Зона анастомозу між артерією та ePTFE-протезом	2 (15,4)
Загалом	13 (100,0)

Таблиця 2. Менеджмент арозивних кровотеч на IV РМЗ (n = 9)

Оперативне втручання	Кількість епізодів, n (%)
Автовенозне протезування	4 (44,4)
Протезування синтетичним протезом (ePTFE)	2 (22,2)
Лігування судини	2 (22,2)
Ушивання дефекту в судинній стінці	1 (11,1)
Загалом	9 (100,0)

Таблиця 3. Характерні особливості груп пацієнтів з арозивною кровотечею та без неї, у котрих ВТ застосовували у комплексному хірургічному лікуванні (n = 85)

Показник	Пацієнти з арозивною кровотечею, n = 9	Пацієнти без арозивної кровотечі, n = 76
Механізм ураження		
Мінно-вибухова травма	9 (100,0 %)	54 (71,0 %)
Кульові поранення	0 (0,0 %)	17 (23,0 %)
Локалізація		
Стегнова артерія	4 (44,4 %)	16 (23,2 %)
Плечова артерія	2 (22,2 %)	23 (33,3 %)
Первинна мікробна контамінація	9 (100,0 %)	43 (56,5 %)
<i>Acinetobacter spp.</i>	3 (33,3 %)	13 (17,4 %)
<i>Klebsiella spp.</i>	5 (55,6 %)	23 (30,4 %)
Інфекційні ускладнення		
Сепсис	3 (33,3 %)	0 (0,0 %)
Локальна інфекція	4 (44,4 %)	0 (0,0 %)
Застосування тимчасового шунтування на II–III РМЗ	5 (55,5 %)	11 (14,5 %)
Середня кількість сеансів ВТ	6–7	2–3
Методи закриття рани		
Первинним натягом	4 (44,4 %)	57 (75,4 %)
Дерматопластика	4 (44,4 %)	13 (17,4 %)
Пластичні методики	1 (11,2 %)	3 (4,3 %)
Середня тривалість госпіталізації, доби (M $\pm$ SD)	$54,4 \pm 26,9$	$29,1 \pm 11,2$

поранень (у 52 % випадків вони супроводжувалися вогнепальними переломами, в 11 % – ушкодженнями магістральних судин); надмірним негативним тиском (125 мм рт. ст.) під час виконання ВТ без використання захисних елементів для судинної стінки, що підвищувало ризик її механічного пошкодження; мультирезистентністю госпітальної флори; обмеженістю ресурсів.

Дослідження А. Ğğ et al. здійснене у лікарнях в Іраку та Йорданії, куди евакуювали пацієнтів із Сирії. Затримки транспортування поранених, дефіцит сучасних матеріалів і можливостей для пластичного закриття ран були одним із чинників високої частоти кровотеч.

За даними Є. В. Шапринського, В. М. Липканя, серед 306 поранених українських військовослужбовців, котрі у 2022–2024 рр. перенесли травматичні ампутації нижніх кінцівок, арозивні кровотечі в ранньому післяопера-

3

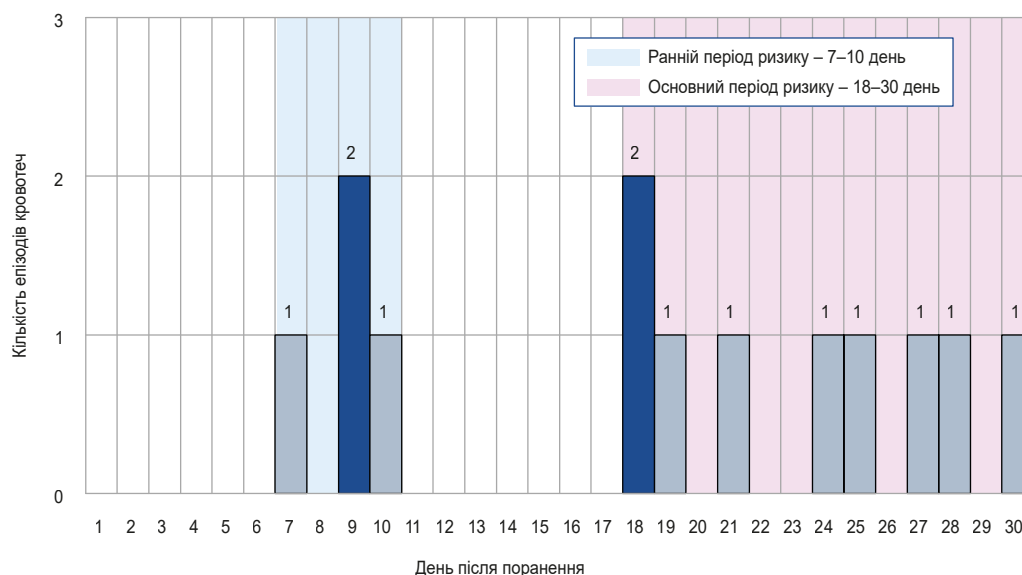


Рис. 3. Динаміка арозивних кровотеч у поранених із бойовою травмою судин під час лікування на ІV РМЗ.

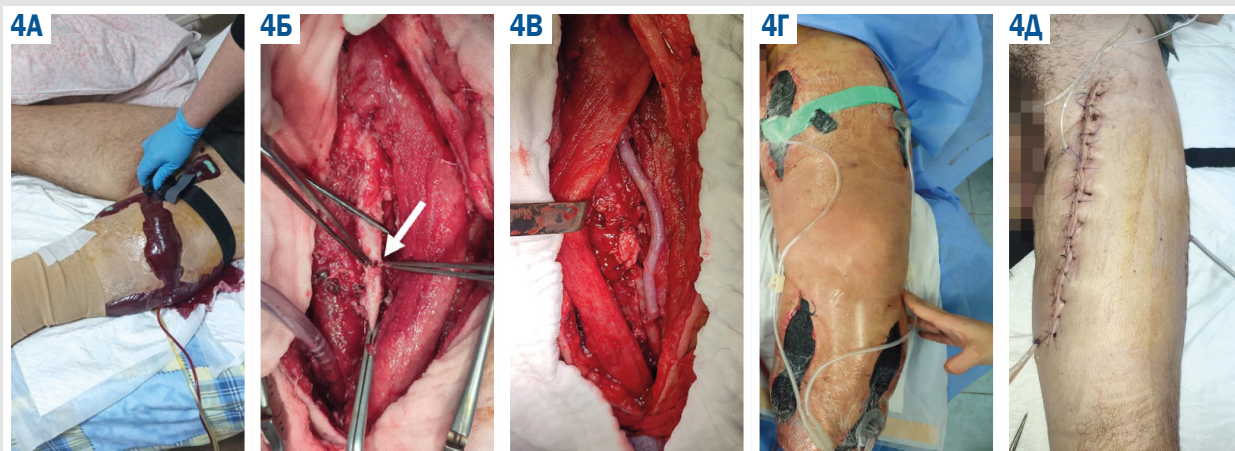


Рис. 4. Клінічний випадок арозивної кровотечі у пацієнта з бойовою травмою стегнової артерії. А: арозивна кровотеча на 18 добу після поранення; Б: стрілкою позначено джерело кровотечі в ділянці судинного анастомозу; В: відновлення кровотоку шляхом автовенозного протезування стегнової артерії з формуванням анастомозів поза зоною інфікування та укріптям автовенозної вставки *m. sartorius*; Г: застосування двошарової вакуумної пов'язки у постійному режимі з тиском 70–80 мм рт. ст.; Д: вигляд рани на 36 добу лікування після серії сеансів ВТ і повторних хірургічних обробок.

5

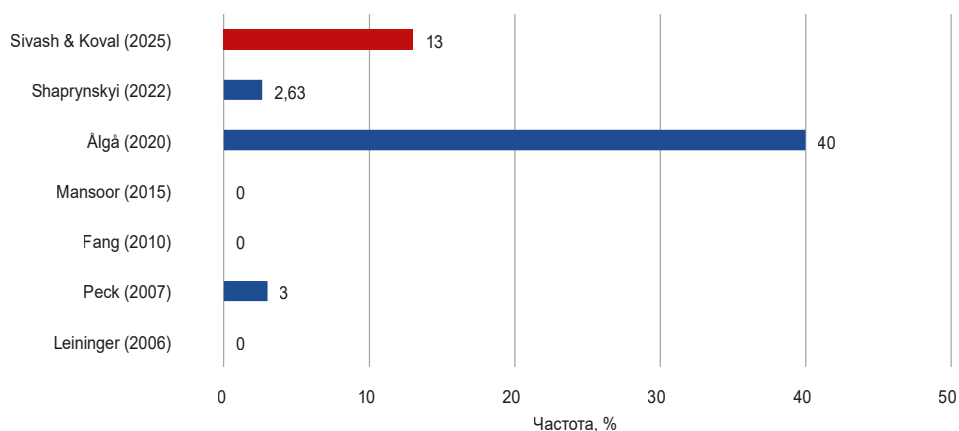


Рис. 5. Частота арозивних кровотеч після хірургічного лікування бойової травми судин кінцівок (відомості фахової літератури та результати власного дослідження).

ційному періоді зафіксовано у 8 (2,6 %) випадках [19]. Локальну інфекцію, а саме нагноєння на час госпіталізації, діагностовано у 22,1 % випадків, а ВТ проводили в імпульсному режимі з негативним тиском не нижче ніж 125 мм рт. ст.

Отже, під час нашого дослідження зафіксовано частоту арозивних кровотеч, що відповідає діапазону, описаному у фаховій літературі (2,6–40,0 %, рис. 5). На підставі цього підтверджено, що розвиток ускладнень визначається трьома ключовими чинниками: тяжкістю бойової травми, рівнем мікробної контамінації та особливостями / якістю надання хірургічної допомоги.

У когорті дослідження, що здійснили, визначено домінування мінно-вибухової травми, що у 50 % випадків поєднана з переломами трубчастих кісток. Це суттєво відрізняється від досвіду, що отриманий під час військових конфліктів в Іраку та Афганістану, де найчастішими механізмами були кульові поранення й uszkodження від саморобних вибухових пристроїв [2, 14, 15].

Тимчасового судинного шунтування в рамках концепції DCS потребували 55 % пацієнтів з арозивними кровотечами. Ці дані підтверджують тяжкість бойової травми [18, 20].

Як додаткові фактори ризику визначено застосування реактивних систем залпового вогню, мінометів та FPV-дронів, затримку евакуації через тактичну обстановку, тривале, а іноді й неконтрольоване використання турнікетів. Відомо, що тривала ішемія призводить до некротичних змін у тканинах кінцівки та створює умови для розвитку інфекції – одного з провідних чинників формування арозивних кровотеч [21, 22].

Одну з ключових ролей у розвитку арозивних кровотеч відігравала інфекція: у 77,8 % випадків кровотечі виникли на фоні сепсису чи локальної інфекції. Первинна мікробна контамінація ран у цій групі становила 100 % випадків, а серед пацієнтів без кровотеч – 57 %. Найчастіше виявляли мультирезистентні госпітальні збудники: *Acinetobacter* spp. (33,3 %) та *Klebsiella* spp. (55,6 %). Зіставну структуру мікрофлори описано у працях, що присвячені дослідженню бойових травм під час війни в Афганістані та Іраку [23, 24].

Розрізняли два критичних періоди розвитку арозивних кровотеч: ранній (7–10 доба), що, ймовірно, пов'язаний із механічним uszkodженням судини через відсутність тканинного укриття анастомозу та вплив негативного тиску; основний (18–30 доба), який асоційований із інфекційним процесом, що прогресує, та деструкцією судинної стінки. Зіставні часові інтервали наведено у дослідженнях, що присвячені застосуванню ВТ у судинній хірургії мирного часу. Ці дані свідчать про універсальність визначених патогенетичних механізмів [25, 26].

Використання двошарової вакуумної пов'язки з внутрішнім полівінілалкогольним або колагеновим шаром забезпечувало надійний захист анастомозу від механічної травматизації та сприяло контролю інфекційного процесу. Такий підхід відповідає сучасним клінічним рекомендаціям [27, 28, 29]. Середня кількість сеансів ВТ у пацієнтів із кровотечами вдвічі більша, ніж у групі без ускладнень (6–7 проти 2–3). Ці результати збігаються з даними фахової літератури щодо складності лікування тяжких інфікованих ран [27, 30].

Попри високу частоту ускладнень, вдалося зберегти кінцівки в усіх пацієнтів. Це стало можливим завдяки комплексному підходу, що передбачав радикальну хірургічну обробку ран із видаленням усіх нежиттєздатних тканин; застосування ВТ із чітким дотриманням безпечного режиму негативного тиску (70–80 мм рт. ст., заміна пов'язок кожні 3–4 доби); захист судинної стінки й анастомозу (силіконовий захисний бар'єр і полівінілова губка); раннє закриття дефектів у зоні судинно-нервового пучка усіма доступними методами; раціональну антибіотикотерапію.

Разом із тим, тривалість госпіталізації у групі з арозивними кровотечами майже вдвічі більша, ніж у пацієнтів без цього ускладнення ($54,4 \pm 26,9$ доби проти $29,1 \pm 11,2$ доби), що свідчить про істотний вплив ускладнень на процес відновлення та ресурси системи охорони здоров'я.

Висновки

1. Арозивні кровотечі виникли у 13 % пацієнтів із бойовими пораненнями магістральних судин кінцівок, що перевищує показники, зафіксовані під час попередніх військових конфліктів.

2. Основні фактори ризику: мінно-вибухова травма, переломи трубчастих кісток, первинна мікробна контамінація, локальні та системні інфекційні ускладнення.

3. Визначено два піки розвитку арозивних кровотеч: ранній (7–10 доба), що пов'язаний із механічними факторами, та основний (18–30 доба), зумовлений інфекційними процесами.

4. Використання двошарової вакуумної пов'язки забезпечує захист судинної стінки та зони анастомозу, зменшує мікробне навантаження та створює оптимальні умови для пластичного закриття ран.

5. Комплексний підхід (радикальна хірургічна обробка, ВТ, раннє пластичне закриття, раціональна антибіотикотерапія) дає змогу зберегти кінцівку й запобігти летальності, але потребує стандартизації та інтеграції у протоколи військової медицини.

Перспективи подальших досліджень. Профілактика арозивних кровотеч повинна стати пріоритетним напрямом у лікуванні бойової травми магістральних судин кінцівок. Удосконалення стандартів надання допомоги має включати визначення оптимальних режимів ВТ, застосування надійних методів захисту анастомозів і судинної стінки від негативного тиску, впровадження алгоритмів профілактики та раннього виявлення інфекційних ускладнень. Створення уніфікованих протоколів сприятиме істотному зниженню ризику ускладнень і покращенню результатів лікування поранених в умовах війни.

Обмеження дослідження

Дослідження має певні обмеження, як-от невелика вибірка, ретроспективний характер та одноцентровий дизайн; крім того, не здійснювали віддалене спостереження за пацієнтами. Попри це, воно є першим в Україні, де описано специфіку арозивних кровотеч при бойовій травмі судин кінцівок, визначає ключові фактори ризику та підходи до профілактики й лікування в умовах сучасної війни.

Етичне схвалення

Протокол дослідження розглянуто та схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол від 26.05.2025 р. № 195).

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 26.09.2025

Схвалено до друку / Accepted: 03.10.2025

Відомості про авторів:

Сиваш Ю. Ю., майор медичної служби, ординатор клініки судинної хірургії, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; аспірант каф. хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7956-6378

Коваль Б. М., канд. мед. наук, доцент, лікар-хірург клініки судинної хірургії, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; каф. хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0166-8603

Information about the authors:

Sivash Yu. Iu., MD, Major of the Medical Service, vascular surgeon, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv; PhD student at the Department of Surgery with a Course in Emergency and Vascular Surgery, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Koval B. M., MD, PhD, Associate Professor, Vascular Surgeon, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv; Department of Surgery with a Course in Emergency and Vascular Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.



Юрій Сиваш (Iurii Sivash)
y.sivash@gmail.com

References

- White JM, Stannard A, Burkhardt GE, Eastridge BJ, Blackburn LH, Rasmussen TE. The epidemiology of vascular injury in the wars in Iraq and Afghanistan. *Ann Surg.* 2011;253(6):1184-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820752e3
- Chandler H, MacLeod K, Penn-Barwell JG, Bennett PM, Fries CA, Kendrew JM, et al. Extremity injuries sustained by the UK military in the Iraq and Afghanistan conflicts: 2003-2014. *Injury.* 2017;48(7):1439-43. doi: 10.1016/j.injury.2017.05.022
- Ran Y, Mitchnik I, Gendler S, Avital G, Radomislensky I, Bodas M, et al. Isolated limb fractures – the underestimated injury in the Israeli Defense Forces (IDF). *Injury.* 2023;54(2):490-6. doi: 10.1016/j.injury.2022.11.014
- Klausner MJ, McKay JT, Beberta VS, Naylor JF, Fisher AD, Isherwood KD, et al. Warfighter Personal Protective Equipment and Combat Wounds. *Med J (Ft Sam Houston Tex).* 2021;(PB 8-21-04/05/06):72-7.
- Brown KV, Ramasamy A, Tai N, MacLeod J, Midwinter M, Clasper JC. Complications of extremity vascular injuries in conflict. *J Trauma.* 2009;66(4 Suppl):S145-9. doi: 10.1097/TA.0b013e31819cdd82
- Clouse WD, Rasmussen TE, Peck MA, Eliason JL, Cox MW, Bowsen AN, et al. In-theater management of vascular injury: 2 years of the Balad Vascular Registry. *J Am Coll Surg.* 2007;204(4):625-32. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.040
- Hinck D, Franke A, Gatzka F. Use of vacuum-assisted closure negative pressure wound therapy in combat-related injuries. *Mil Med.* 2010;175(3):173-81. doi: 10.7205/MILMED-D-09-00075
- Maurya S, Bhandari PS. Negative pressure wound therapy in the management of combat wounds: a critical review. *Adv Wound Care.* 2016;5(9):379-89. doi: 10.1089/wound.2014.0624
- Zarutskiy Y, Aslanyan S, Kravchenko K, Vovk M, Honcharuk V. The use of negative pressure vacuum therapy in the treatment of soft-tissue defects in thoracic injury. *Nor J Dev Int Sci.* 2021;59:17-23. doi: 10.24412/3453-9875-2021-59-1-17-23
- Joint trauma system clinical practice guideline. War wounds: debridement and irrigation (CPG ID:31). 2021 Sep 21. Available from: https://jts.health.mil/assets/docs/cpgs/War_Wounds_Debridement_and_Irrigation_27_Sep_2021_ID31.pdf
- Zarutskiy Y, Aslanyan S, Plis I, Kompaniets A, Goncharuk V. Application of NPWT in the surgical treatment of wounds and injuries of various locations: case series. *Negat Press Ther J.* 2018;5(3):10-3. doi: 10.18487/nptj.v5i3.44
- Strilka RJ, Gavitt BJ, Proctor M, Klein AA, Anderson MO. Critical care air transport clinical practice guideline (CCATT CPG): negative pressure wound therapy during critical care air transport. 2025 Feb 26. Available from: https://jts.health.mil/assets/docs/cpgs/NPWT_CCATT_26_Feb_2025.pdf
- Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg.* 2014;51(7):301-31. doi: 10.1067/j.cpsurg.2014.04.001
- Eskridge SL, Macera CA, Galarneau MR, Holbrook TL, Woodruff SI, MacGregor AJ, et al. Injuries from combat explosions in Iraq: injury type, location, and severity. *Injury.* 2012;43(10):1678-82. doi: 10.1016/j.injury.2012.05.027
- Fox LC, Kreishman MP. High-Energy trauma and damage control in the lower limb. *Semin Plast Surg.* 2010;24(1):5-10. doi: 10.1055/s-0030-1253241
- Khorram-Manesh A, Goniewicz K, Burkle FM, Robinson Y. Review of Military Casualties in Modern Conflicts-The Re-emergence of Casualties From Armored Warfare. *Mil Med.* 2022;187(3-4):e313-21. doi: 10.1093/milmed/usab108
- Şişli E, Kavala AA, Mavi M, Sarıosmanoğlu ON, Oto Ö. Single centre experience of combat-related vascular injury in victims of Syrian conflict: Retrospective evaluation of risk factors associated with amputation. *Injury.* 2016;47(9):1945-50. doi: 10.1016/j.injury.2016.03.030
- Algá A, Hawezy R, Bashairah K, Wong S, Lundgren KC, von Schreeb J, et al. Negative pressure wound therapy versus standard treatment in patients with acute conflict-related extremity wounds: a pragmatic, multisite, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2020;8(3):e423-9. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30547-9
- Shaprynskiy YV, Lypkan VM. [Treatment of traumatic amputations of lower extremities due to explosive trauma]. *Kharkiv Surgical School.* 2025;0(2):183-90. doi: 10.37699/2308-7005.2.2025.30
- Fox CJ, Gillespie DL, O'Donnell SD, Rasmussen TE, Goff JM, Johnson CA, et al. Contemporary management of wartime vascular trauma. *J Vasc Surg.* 2005;41(4):638-44. doi: 10.1016/j.jvs.2005.01.010
- Kragh JF Jr, Walters TJ, Baer DG, Fox CJ, Wade CE, Salinas J, Holcomb JB. Survival with emergency tourniquet use to stop bleeding in major limb trauma. *Ann Surg.* 2009;249(1):1-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818842ba
- Xacur-Trabulce A, Casas-Fuentes G, Ruiz-Vasconcelos V, Reitz MM, Henry SM, Scalea TM, Ribeiro MAF Jr. Tourniquet-related complications in extremity injuries: a scoping review of the literature. *World J Emerg Surg.* 2025;20(1):57. doi: 10.1186/s13017-025-00625-3
- Tribble DR, Conger NG, Fraser S, Gleeson TD, Wilkins K, Antonille T, et al. Infection-associated clinical outcomes in hospitalized medical evacuees after traumatic injury: trauma infectious disease outcome study. *J Trauma.* 2011;71(1 Suppl):S33-42. doi: 10.1097/TA.0b013e318221162e
- Murray CK, Hsu JR, Solomkin JS, Keeling JJ, Andersen RC, Ficke JR, Calhoun JH. Prevention and management of infections associated with combat-related extremity injuries. *J Trauma.* 2008;64(3 Suppl):S239-51. doi: 10.1097/TA.0b013e31818163cd14
- Hunter JE, Teot L, Horch R, Banwell PE. Evidence-based medicine: vacuum-assisted closure in wound care management. *Int Wound J.* 2007;4(3):256-69. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00361.x
- Stannard JP, Volgas DA, Stewart R, McGwin G Jr, Alonso JE. Negative pressure wound therapy after severe open fractures: a prospective randomized study. *J Orthop Trauma.* 2009;23(8):552-7. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181a2e2b6
- Dosluoglu HH, Lohmanee C, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjki ML. Management of early (<30 day) vascular groin infections using vacuum-assisted closure alone without muscle flap coverage in a consecutive patient series. *J Vasc Surg.* 2010;51(5):1160-6. doi: 10.1016/j.jvs.2009.11.053

28. Chakfé N, Diener H, Lejay A, Assadian O, Berard X, Caillon J, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 clinical practice guidelines on the management of vascular graft and endograft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(3):339-84. doi: [10.1016/j.ejvs.2019.10.016](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.10.016)
29. Krug E, Berg L, Lee C, Hudson D, Birke-Sorensen H, Depoorter M, et al. Evidence-based recommendations for the use of Negative Pressure Wound Therapy in traumatic wounds and reconstructive surgery: steps towards an international consensus. *Injury.* 2011;42 Suppl 1:S1-12. doi: [10.1016/S0020-1383\(11\)00041-6](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(11)00041-6)
30. Matatov T, Reddy KN, Doucet LD, Zhao CX, Zhang WW. Experience with a new negative pressure incision management system in prevention of groin wound infection in vascular surgery patients. *J Vasc Surg.* 2013;57(3):791-5. doi: [10.1016/j.jvs.2012.09.037](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.037)

Діагностично-лікувальна тактика медичної допомоги пацієнтам із гострою ішемією кінцівок внаслідок тривало накладеного турнікету: ретроспективний аналіз і клінічні результати

М. Л. Головаха^{1,А,В}, О. В. Богдан^{1,В}, І. В. Шишка^{2,Е,В}, М. С. Лісунов^{1,В,С,Д},
Ю. О. Міхеєв^{1,3,Е}, Р. М. Кузів^{3,Е}, Е. Агаєв^{4,С,Е}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, Україна, ³Запорізький військовий госпіталь, Україна, ⁴Лікарняна група Лінденхоф, м. Берн, Швейцарія

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

м'язи, ішемія, турнікетний синдром, турнікет, контрактура, фасціотомія, ампутація, реперфузійний синдром.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 382-390

Питання щодо тривало накладених турнікетів досліджено недостатньо, досі не розроблено чітких державних чи міжнародних стандартів надання допомоги таким пацієнтам. Це ускладнює регламентацію тактики лікування.

Мета роботи – розробити алгоритм допомоги пацієнтам із гострою ішемією нижніх кінцівок, що спричинена тривалим (>2 години) накладенням турнікету.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективний аналіз 142 пацієнтів (віком $36,71 \pm 0,82$ року) з ізольованою травмою нижньої кінцівки та турнікетом, накладеним на стегні протягом >2 години. Пацієнти перебували на лікуванні в КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР з 2023 до липня 2025 року. Обстежених поділили на групи: контрольну – 64 пацієнти, яким надано несистематизовану допомогу у 2023 році; основну – 78 осіб, під час лікування яких застосовано розроблений алгоритм (від травня 2024 року). Підгрупи пацієнтів: А – тривалість накладення турнікету 2–4 години; Б – 4–6 годин; В – >6 годин.

Алгоритм передбачав зняття турнікету, якщо його накладено <2 години; зняття після терапії з фасціотомією, якщо турнікет накладено протягом 2–4 годин; фасціотомією без послаблення з оцінюванням м'язів (тургор, колір, скоротливість, електрокоагуляція), якщо турнікет накладено >4 години без контрактур; у разі контрактур виконували ампутацію. Аналізували лабораторні показники (калій, рН, лактат) при надходженні та через 24–48 годин після операції, ампутації.

Результати. Лабораторні показники, встановлені під час надходження, не корелювали з часом ішемії ($p > 0,05$). У підгрупі Б алгоритм сприяв зменшенню приросту калію ($0,20$ ммоль/л проти $0,67$ ммоль/л, $p = 0,02$) та кількості відтермінованих ампутацій ($6,25$ % проти $44,4$ %). Загальна частота ампутацій зіставна ($50,00$ % проти $61,11$ %), але кількість первинних збільшилася ($43,8$ % проти $16,7$ %); це сприяло зменшенню реперфузійних ускладнень.

Висновки. Алгоритм ефективний під час тривалих конфліктів, коли виникають затримки евакуації. Він дає змогу здійснити інтраопераційне оцінювання м'язів та запобігти необґрунтованій реперфузії. Застосування алгоритму сприяє зменшенню кількості відтермінованих ампутацій та випадків виникнення ускладнень, не спричиняє при цьому зростання загальної частоти ампутацій, підкреслюючи обмеженість лабораторних маркерів. Алгоритм може стати основою для національних керівництв, але потребує мультицентрової проспективної валідації.

Keywords:

muscles, ischemia, tourniquet syndrome, tourniquet, contracture, fasciotomy, amputation, reperfusion injury.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(5):382-390

Diagnostic and therapeutic tactics for patients with acute limb ischemia due to prolonged tourniquet application: a retrospective analysis and clinical outcomes

M. L. Golovakha, O. V. Bohdan, I. V. Shyshka, M. S. Lisunov, Yu. O. Mikheiev,
R. M. Kuziv, E. Aghayev

Patients with prolonged tourniquet application represent an understudied problem. The lack of clear national or international standards for care complicates the regulation of treatment tactics.

The aim of this study was to develop and evaluate an algorithm for the care of patients with acute lower limb ischemia caused by prolonged (>2 hours) tourniquet application.

Materials and methods. A retrospective analysis of 142 patients (mean age 36.71 ± 0.82 years) with isolated lower limb trauma and a tourniquet applied to the thigh for >2 hours was conducted at Communal Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council from 2023 to July 2025. Patients were divided into two groups: a control group (2023, $n = 64$), who received unsystematic care, and a main group (from May 2024, $n = 78$), who were treated using the algorithm. These were further stratified into subgroups: A (2–4 hours), B (4–6 hours), and C (>6 hours). The algorithm was structured as follows: tourniquet removal at <2 hours; tourniquet removal after fasciotomy therapy at 2–4 hours; fasciotomy without relaxation, followed by muscle assessment (turgor, color, contractility, electrocoagulation), at >4 hours without contractures; amputation in cases of contractures. The analysis included a comparison of laboratory parameters (potassium, pH, and lactate) upon admission and 24–48 hours later, as well as amputation rates.

Results. Laboratory parameters upon admission did not correlate with ischemia time ($p > 0.05$). In subgroup B, the algorithm reduced the increase in potassium (0.20 mmol/L vs. 0.67 mmol/L, $p = 0.02$) and decreased the rate of delayed amputations (6.25 % vs. 44.4 %). The overall frequency of amputations was similar (50.00 % vs. 61.11 %), but the rate of primary amputations increased (43.8 % vs. 16.7 %), which led to a reduction in reperfusion complications.

Conclusions. The algorithm is effective in protracted conflicts with evacuation delays, allowing for the intraoperative assessment of muscles and avoiding unjustified reperfusion. It reduces delayed amputations and complications without increasing the overall frequency of amputations, highlighting the limitations of laboratory markers. The algorithm could form the basis of national guidelines but requires multicenter prospective validation.

У контексті сучасних збройних конфліктів, зокрема в Україні, застосування кровоспинних турнікетів для перекриття магістрального кровотоку кінцівки є критичним елементом первинної допомоги при масивних кровотечах [1]. За даними наукової літератури, турнікет дає змогу ефективно контролювати кровотечу, але його тривале накладення (понад 2 години) асоційоване з ризиком розвитку компартмент-синдрому, ішемічної некрозу м'язів і системних ускладнень, як-от гострого ураження нирок через рабдоміоліз [2,3,4]. Відомо, що турнікет необхідно використовувати передусім як засіб негайної та швидкої зупинки кровотечі з наступним переходом [5] до методів, що не спричиняють перекриття магістрального кровотоку [6].

Умови евакуації поранених у зоні бойових дій часто призводять до затримок, коли тривалість накладення турнікету може сягати 2–10 годин і більше [7]. Це ускладнює ухвалення рішень щодо відновлення кровотоку в кінцівці та загалом її збереження. Крім того, вкрай актуальним питанням є невинуватене використання турнікетів. За даними закордонних досліджень, через брак тренінгів до 2024 року велика кількість із них були накладені без показань, спричинила додаткові ускладнення у військових і цивільних осіб [8,9]. З часом численні тренінги та навчання, оптимізація військово-медичної допомоги дали свої результати – кількість пацієнтів із накладеними турнікетами поступово зменшується, втім такі випадки не є рідкісними. На початку повномасштабного вторгнення росії на територію України не було розроблених протоколів і регульованих підходів до менеджменту таких пацієнтів.

У контексті сучасних збройних конфліктів характер і масштаб військових операцій істотно впливають на тривалість накладення турнікету та частоту таких ускладнень, як гостра ішемія м'язів і реперфузійне ушкодження. Так, нещодавні операції в Іраку та Афганістані характеризувалися відносно локальними діями з залученням високопрофесійних сил, що мали доступ до швидкої аеромедичної евакуації, яка зазвичай забезпечувала транспортування поранених протягом приблизно 1 години. Так, у дослідженні J. K. Maddry et al. проаналізовано 1267 випадків евакуації під час операції OEF в Афганістані у 2011–2014 роках; за даними авторів, медіана часу евакуації до пункту хірургічної допомоги становила 36 хвилин [10]. Це сприяло зменшенню тривалості накладення турнікету та кількості тяжких ішемічних наслідків.

У сучасній війні за Незалежність України тривалі позиційні бої та взаємний контроль повітряного простору спричинили подовження евакуації, що в середньому триває 3–6 годин [7,9].

Часто до евакуації залучений особовий склад із різним рівнем підготовки з тактичної медицини. Ця опера-

ційна відмінність пояснює обмежену кількість описаних у західній медичній літературі випадків із надтривалим накладенням турнікету (>6 годин). У попередніх конфліктах поранення, асоційовані з тривалими періодами ішемії, не були поширеними. Це обґрунтовує доцільність розробки контекстно специфічних протоколів для сценаріїв високої інтенсивності бойових дій.

Розвиток систем протиповітряної боротьби ускладнює використання авіації поблизу лінії бойового зіткнення, унеможливаючи аеромедичну евакуацію з поля бою. Крім того, нині активно використовують засоби повітряного спостереження, що дають змогу візуалізувати територію до кількох кілометрів від лінії бойового зіткнення. Це значно ускладнює евакуацію з поля бою та призводить до затримки тривалістю в години і навіть дні.

Тому більшість закордонних рекомендацій з тактичної та військово-польової хірургії з використання турнікетів виявились неефективними, оскільки не враховують особливостей бойових дій в Україні. Так, наприклад, посібник із тактичної медицини TCCC Handbook, Version 5 навіть в останніх редакціях не містить чітких вказівок щодо дій із пораненими, в яких турнікет на кінцівку накладено більше ніж 6 годин тому. Наведено лише рекомендацію про можливість безпечної конверсії турнікету протягом 2 годин; 2–6 годин, – імовірно, безпечно, втім, верхня межа науково не визначена; понад 6 годин – діяти обережно, польова конверсія не рекомендована [11].

Закордонних наукових праць, де було б наведено результати досліджень і висвітлено питання щодо надання допомоги пацієнтам із «турнікетним синдромом», немає. Виявлено лише окремі публікації, як-от опис клінічного випадку [12] або висвітлення власного досвіду (11 випадків) без надання клінічних рекомендацій [13].

Перші вітчизняні публікації з цього питання були присвячені статистичному огляду та визначенню проблематики [14]. У 2024 році опубліковано працю Е. М. Хорошуна і співавт. [15]. Це був перший системний огляд щодо лікування турнікетного синдрому з висвітленням супутніх проблем та ускладнень; крім того, автори подали класифікацію та певне керівництво щодо лікувальних заходів, що враховував у тому числі й досвід колег.

Мета роботи

Розробити алгоритм допомоги пацієнтам із гострою ішемією нижніх кінцівок, що спричинена тривалим (>2 години) накладенням турнікету.

Матеріали і методи дослідження

Загальна кількість пацієнтів із гострою ішемією кінцівок, яким надано допомогу в КНП «Запорізька обласна



Рис. 1. Кінцівка із турнікетом, що затягнуто протягом 9 годин.

клінічна лікарня» ЗОР в період з 2023 до липня 2025 року, становила 414 осіб. До дослідження залучено пацієнтів, які надійшли з ішемізованою більше ніж 2 години кінцівкою, в яких були достовірні документальні дані та клінічна симптоматика, ішемія кінцівки, що спричинена спроможним і затягнутим протягом більше ніж 2 години турнікетом.

Для стандартизації дослідження вирішено брати до аналізу пацієнтів з ізольованою травмою однієї нижньої кінцівки. Щоб оцінити ризики виникнення гострого ураження нирок, брали до аналізу лише пацієнтів із накладеним турнікетом на рівні стегна, оскільки м'язовий масив при турнікетах на гомілці або верхній кінцівці менший і рідше спричиняє таке ускладнення.

Визначено критерії залучення: вік 18–60 років; накладений турнікет на рівні верхньої третини стегна протягом більше ніж 2 години (за даними анамнезу та відповідних записів у медичній документації); ознаки гострої ішемії м'язів (спроможний турнікет, біль, парестезії, блідість або ціаноз шкіри, відсутність периферичної пульсації, рис. 1); ізольована травма (немає ушкоджень голови, грудної, черевної порожнин, тазових органів, значних уражень інших кінцівок, що могли спричинити значну крововтрату).

Критерії виключення – вік менше ніж 18 і понад 60 років; турнікет накладено менше ніж 2 годин тому або немає достовірних анамнестичних даних, відповідних

записів у медичній документації; немає ознак гострої ішемії м'язів (неспроможність турнікету, периферична пульсація); діагностований перелом стегнової кістки; політравма (проникні ушкодження голови, грудної, черевної порожнин, тазових органів, поранення інших кінцівок, що могли зумовити значну крововтрату, геморагічний шок).

Питання щодо тактики дій під час надходження пацієнта було найскладнішим для лікарів. Так, не було чітко визначених даних про те, до якого часу безпечно знімати турнікет, коли пацієнтові показана ампутація вище від турнікету без його послаблення, коли необхідно робити профілактичну фасціотомію.

На перші два питання швидко знайдено відповіді внаслідок поєднання емпіричного досвіду та наукових даних (біохімія, фізіологія та патофізіологія). Теоретично обґрунтовано й емпірично доведено, що турнікет, накладений протягом менше ніж 2 години, можна безпечно знімати без дообстеження в умовах операційної приймального відділення. В окремих, нечастих випадках надалі виникає компартмент-синдром, який потребує хірургічного лікування, якщо є показання. У пацієнтів, у котрих турнікет накладено менше ніж 2 години тому, абсолютних показань до профілактичної фасціотомії немає.

Так само для таких пацієнтів сформовано абсолютні показання до ампутації. Виходячи з даних про патологічну анатомію та патофізіологію, ішемічна контрактура у разі гострої ішемії кінцівки є локальним аналогом «трупного заляккання» як симптому біологічної смерті організму, що свідчить про незворотні зміни м'язової тканини. Послаблення та зняття турнікету в цьому випадку може спричинити гіперкаліємічну зупинку серця. В інших випадках пацієнт матиме гостре ураження нирок, надалі нерідко виникають явища поліорганної недостатності. Відновлення кровопостачання кінцівки не дає перспектив щодо її збереження, якщо м'язи незворотно змінені та некротизовані, дуже швидко до рани приєднується вторинна інфекція (часто назокоміальна, флора відділення інтенсивної терапії), виникає загроза розвитку сепсису, гострого ураження нирок і поліорганної недостатності. Врешті виникає ризик настання летального наслідку через вторинні ускладнення. Отже, формування стійких ішемічних контрактур свідчить про тотальні незворотні зміни м'язової тканини кінцівки, що унеможливує її збереження, а зняття турнікету лише створить ятрогенну необґрунтовану загрозу для життя.

Намагаючись визначити час формування ішемічних контрактур, встановили, що чітко визначених меж, на жаль, немає. Залежно від зовнішніх умов (передусім від температури довкілля), особливостей стану пацієнта, наявності інших поранень, конституції тіла, об'єму м'язів та інших невизначених факторів, цей час варіювався від 4,5 до 9 годин. В окремих випадках, коли визначено часткову неспроможність турнікету, навіть після 12 годин контрактури не виявлено (такі випадки в цьому дослідженні не розглядали – вони є темою окремої дискусії).

У певних випадках, а в межах цього дослідження це 9 пацієнтів, зняття турнікету через 4–5 годин спричиняло стрімке погіршення стану, виникнення гострого ураження нирок, гемодинамічних та електролітичних розладів. Під

час вторинної хірургічної обробки виявлено тотальні та субтотальні некрози м'язів кінцівки внаслідок ішемічної контрактури, ухвалено рішення про ампутацію.

Для детального оцінювання стану кінцівки застосовано алгоритм, що передбачав фасціотомію без зняття та послаблення турнікету. Виконано ревізію м'язів, визначено їхню життєздатність (рис. 2).

М'язи оцінювали візуально за тургором, здатністю до скорочення у відповідь на дотик, кольором (блідий, блідо-рожевий) та здатністю скорочуватися у відповідь на подразнення електрокоагулятором. Остання ознака – найбільш достовірна, оскільки навіть в стані глибокої ішемії не некротизований м'яз у відповідь на подразнення струмом скорочуватиметься. Залежно від ступеня пошкодження можливе зменшення сили скорочення порівняно з інтактним м'язом, часто визначають мозаїчне ушкодження м'язів (частина зберігає здатність до скорочення, окремі групи – ні). Як ознаки нежиттєздатності м'яза визначено брудно-сірий колір, просякнення м'яза міжклітинною рідиною (нерідко з неприємним запахом), відсутність тургору, легку фрагментацію, повну відсутність відповіді на подразнення електрокоагулятором.

У частині випадків цей підхід спрощував ухвалення рішення. Так, коли м'язи ішемізовані, але зі збереженим тургором, і переважний масив м'язів реагував на подразнення електрокоагулятором скороченням, призначали інтенсивну терапію для підготовки пацієнта, надалі турнікет знімали. В низці випадків, коли не виявлено контрактури, під час фасціотомії визначали нежиттєздатність м'язів, вони абсолютно не реагували на електрокоагуляцію, мали брудно-сірий колір, просякнуті міжклітинною рідиною з неприємним запахом. Таким пацієнтам виконано ампутацію вище від турнікету.

Були випадки, коли картина змішана, зокрема виявлено мозаїчні некрози м'язів, різні ступені ушкодження тощо. Щодо таких пацієнтів рішення ухвалювала мультидисциплінарна команда, що складалася з чергового травматолога, хірурга, судинного хірурга, анестезіолога та реаніматолога. Брало до уваги загальний стан хворого, наявність інших поранень, діагностовані супутні захворювання, вітальні показники, результати лабораторних та інструментальних досліджень. Враховували ступінь пошкодження м'язів кінцівки, визначали перспективи збереження кінцівки та оцінювали її потенційну функціональність, порівнювали з очікуваними ризиками після зняття турнікету. Після цього ухвалювали рішення щодо тактики лікування в кожному конкретному випадку.

Тому в процесі спроб розробити уніфікований підхід вирішили діяти за такою тактикою:

1. Якщо турнікет накладено протягом менше ніж 2 години, знімати його необхідно в умовах операційної приймального відділення з наступним хірургічним гемостазом, надалі фасціотомію виконувати за показаннями;
2. Якщо турнікет накладено протягом 2–4 годин, знімають його після обстеження пацієнта та відповідної інтенсивної терапії, що спрямована на корекцію потенційної гіперкаліємії, ацидозу, токсинемії; обов'язково є профілактична фасціотомія незалежно від наявності симптомів компартмент-синдрому;
3. Якщо турнікет накладено понад 4 години і немає ішемічних контрактур у суглобах дистальніше турнікету,



Рис. 2. Оцінювання життєздатності м'яза під турнікетом, що накладений протягом більше ніж 6 годин (QR-код – посилання на відео).

доцільною є діагностична фасціотомія без послаблення та знімання турнікету з визначенням обсягу оперативного втручання;

4. Якщо турнікет накладено понад 4 години і виявлено ішемічні контрактури, виконують ампутацію вище від турнікету без знімання та послаблення.

Мета цього підходу передбачала зменшення кількості хибних ампутацій (коли немає показань і є змога зберегти кінцівку), зменшення кількості випадків невинного ризику при знятті турнікету, накладеного протягом більше ніж 4 годин, коли немає реальної перспективи зберегти кінцівку (після зняття турнікету в пацієнта розвивається гостре ураження нирок, поліорганна недостатність, токсемія, гемодинамічні розлади, а через 24–48 годин кінцівка тотально нежиттєздатна, і тому виконують ампутацію, що додатково асоційована з погіршенням стану).

Оскільки здійснити проспективне дослідження з формуванням групи контролю та групи дослідження неможливо з біоетичних і моральних міркувань, обрано дизайн дослідження з ретроспективним аналізом.

Загалом у 2023–2025 роках у відділенні травматології КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР надано допомогу 414 пацієнтам із гострою ішемією кінцівок внаслідок тривало (більше ніж 2 години) накладеного турнікету; 167 поранених – з одним турнікетом, що накладений на рівні стегна. У результаті аналізу за назвами оперативних втручань встановлено, в 2023 році не було системності допомоги – тактику визначала чергова зміна індивідуально, в кожному конкретному випадку. На початку 2024 року впроваджено застосування наведеного алгоритму дій. 3 травня 2024 року системно дотримувалися описаної тактики ухвалення рішень.

Вирішено сформувати 2 групи пацієнтів: до контрольної залучено 64 пацієнтів, які перебували на лікуванні у 2023 році; до основної – 78 пацієнтів, котрим здійснили втручання у період з травня 2024 (коли системно застосовували описану тактику ведення) до червня 2025 року. Для аналізу впливу тривалості накладення турнікету на лабораторні показники кожен групу поділили на підгрупи за цим показником: протягом 2–4 годин, 4–6 годин і більше ніж 6 годин. Особливу увагу приділено пацієнтам, у котрих турнікет було накладено протягом 4–6 годин, оскільки ця група асоційована з найбільшими труднощами під час вибору лікувальної тактики. Більшість пацієнтів в обох підгрупах надходили, коли турнікет було накладено протягом 6 годин і більше, здебільшого в них визначали ішемічні контрактири. Це полегшувало вибір тактики лікування.

Першу групу поділили на такі підгрупи залежно від тривалості накладення турнікету: 1А (2–4 години) – 5 пацієнтів; 1Б (4–6 годин) – 18 прооперованих; 1В (понад 6 годин) – 41 особа. Другу групу аналогічно поділили на підгрупи: 2А (2–4 години) – 10 хворих; 2Б (4–6 годин) – 16 пацієнтів; 2В (понад 6 годин) – 52 особи.

Крім того, пацієнтів 1 і 2 груп поділили за іншим критерієм – за виконанням фасціотомії або ампутації в день надходження. Так, підгрупи з найскладнішим діагностичним вибором поділили на дві підгрупи залежно від методу лікування – ампутації чи фасціотомії. Зокрема, у межах підгрупи 1Б виділили підгрупи 1Б-Амп (ампутация), що включала 3 пацієнтів, та 1Б-Ф (фасціотомія) – 15 поранених; у межах підгрупи 2Б виділено 2Б-Амп (ампутация), що включала 7 хворих, та 2Б-Ф (фасціотомія) – 9 пацієнтів. Окремо визначено кількість вторинних ампутацій впродовж першого тижня: 1Б-Ф – 8 випадків, 2Б-Ф – 1.

Крім клінічної діагностики, проаналізовано кореляцію рівня калію в крові, кислотно-лужного балансу (показники лактату, рН, HCO_3^-) під час надходження та через 24–48 годин після оперативного втручання (ампутації вище від турнікета або фасціотомії). Визначено відсоток ампутацій впродовж наступного тижня після надходження (для випадків первинного збереження кінцівки).

Статистично числові дані опрацьовано за допомогою ліцензійного програмного пакета Statistica 13.0 TIBCO Software Inc. (ліцензія № JPB28041382130ARCN10-J). Для аналізу рівня калію в сироватці крові, показників кислотно-лужного балансу (лактат, рН, HCO_3^-) з інтервальною шкалою використано середнє арифметичне (M) та стандартну похибку середнього (SEM). Для оцінювання статистичної значущості різниці між групами застосовано методи непараметричної статистики, зокрема U -критерій Манна-Вітні, для двох незалежних сукупностей із розподілом, що відрізнявся від нормального. Додатково виконано однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) для порівняння трьох груп, надалі використано пост-хок тест Тьюкі для парного порівняння середніх. Перевірку рівності дисперсій здійснено за допомогою тесту Левена. Для підтвердження результатів ANOVA, коли дисперсії не рівні або вибірки малі, застосовано непараметричний тест Крускала-Волліса. Результати оцінювали як статистично значущі при $p < 0,05$.

Результати

До дослідження залучено 142 пацієнти, їхній середній вік становив $36,71 \pm 0,82$ року (23–54 роки). Проаналізовано рівень калію в двох групах, зіставлено показники у підгрупах пацієнтів (табл. 1).

Порівнявши дані, встановлені в підгрупах 1А, 1Б та 1В, встановили, що $p = 0,82$ (ANOVA та Крускала-Волліса), а отже не було статистично значущої різниці за середніми рівнями калію ($3,83 \pm 0,10$ ммоль/л, $n = 5$; $3,91 \pm 0,11$ ммоль/л, $n = 18$; $3,96 \pm 0,09$ ммоль/л, $n = 41$). Нульову гіпотезу (H_0 – середні однакові) не відхилено. Пост-хок тест Тьюкі підтвердив відсутність парних відмінностей ($p > 0,05$).

Зіставивши показники, одержані в підгрупах 2А, 2Б та 2В, встановили, що $p = 0,88$ (ANOVA та Крускала-Волліса), а отже також не було статистично вірогідної різниці за середніми рівнями калію ($3,68 \pm 0,09$ ммоль/л, $n = 10$; $3,82 \pm 0,09$ ммоль/л, $n = 16$; $3,72 \pm 0,10$ ммоль/л, $n = 52$). Нульову гіпотезу (H_0 – середні однакові) не відхилено. За даними пост-хок тесту Тьюкі, підтверджено відсутність парних відмінностей ($p > 0,05$).

Отже, рівень калію під час надходження не залежить від тривалості накладення турнікету, і тому цей показник не можна використати як інструмент для визначення тактики надання допомоги.

Проаналізували рН крові в двох групах пацієнтів, зіставили показники, встановлені в підгрупах (табл. 2).

Встановлено, що середнє значення рН під час надходження в 1 групі становило $7,286 \pm 0,015$, в групі 2 – $7,375 \pm 0,015$. Порівнявши дві вибірки, встановили, що $p < 0,001$ (t -тест і Манна-Вітні), а отже визначено статистично достовірну різницю за середніми рівнями рН ($7,286 \pm 0,015$, $n = 64$; $7,375 \pm 0,015$, $n = 78$). Нульову гіпотезу (H_0 – середні однакові) відхилено.

Порівнявши дані, встановлені в підгрупах 1А, 1Б та 1В, встановили, що $p = 0,14$ (ANOVA) та $p = 0,13$ (Крускала-Волліса), – немає статистично значущої різниці між середніми рівнями рН у пацієнтів трьох груп ($7,285 \pm 0,018$, $n = 5$; $7,260 \pm 0,015$, $n = 18$; $7,298 \pm 0,016$, $n = 41$). Нульову гіпотезу (H_0 – середні однакові) не відхилено. Пост-хок тест Тьюкі підтвердив відсутність парних відмінностей ($p > 0,05$ для всіх порівнянь).

Проаналізувавши показники, отримані в підгрупах 2А, 2Б та 2В, виявили, що $p = 0,48$ (ANOVA та Крускала-Волліса). На підставі цього зробили висновок, що немає статистично значущої різниці між середніми рівнями рН у трьох групах ($7,369 \pm 0,015$, $n = 10$; $7,355 \pm 0,014$, $n = 16$; $7,382 \pm 0,015$, $n = 52$). Нульову гіпотезу (H_0 – середні однакові) не відхилено. Пост-хок тест Тьюкі підтвердив, що парних відмінностей немає ($p > 0,05$ для всіх порівнянь).

Отже, пацієнти 1 групи надходили до стаціонару в стані метаболічного ацидозу ($p < 0,001$), але підгрупи вірогідно не відрізнялися ($p = 0,14$ (ANOVA) та $p = 0,13$ (Крускала-Волліса)). Прооперовані із групи 2 надходили з рН крові в межах норми, відмінності в підгрупах також не зафіксовані ($p = 0,48$). На підставі цього зробили висновок про ефективнішу інтенсивну терапію на догоспітальному етапі.

Проаналізували рівень лактату крові в двох групах пацієнтів, зіставили дані, встановлені в підгрупах (табл. 3).

Таблиця 1. Рівень калію в групах та підгрупах, ммоль/л

Підгрупи пацієнтів	1 група		2 група, модифікована тактика	
	Надходження	24–48 годин	Надходження	24–48 годин
Підгрупа А (2–4 години)	3,83 ± 0,10	3,93 ± 0,10	3,68 ± 0,09	3,93 ± 0,10
Підгрупа Б (4–6 годин)	3,91 ± 0,11	4,58 ± 0,21	3,82 ± 0,09	4,04 ± 0,12
Підгрупа В (>6 годин)	3,96 ± 0,09	3,82 ± 0,11	3,72 ± 0,10	3,94 ± 0,08

Таблиця 2. Середній рівень рН у групах і підгрупах

Підгрупи пацієнтів	1 група		2 група, модифікована тактика	
	Надходження	24–48 годин	Надходження	24–48 годин
Підгрупа А (2–4 години)	7,285 ± 0,018	7,381 ± 0,015	7,369 ± 0,015	7,390 ± 0,010
Підгрупа Б (4–6 годин)	7,260 ± 0,015	7,381 ± 0,014	7,355 ± 0,014	7,402 ± 0,013
Підгрупа В (>6 годин)	7,298 ± 0,016	7,381 ± 0,012	7,382 ± 0,015	7,398 ± 0,011

Таблиця 3. Середній рівень лактату в групах та підгрупах, ммоль/л

Підгрупи пацієнтів	1 група		2 група, модифікована тактика	
	Надходження	24–48 годин	Надходження	24–48 годин
Підгрупа А (2–4 години)	4,25 ± 0,57	2,85 ± 0,38	1,87 ± 0,46	1,44 ± 0,15
Підгрупа Б (4–6 годин)	4,98 ± 0,69	2,62 ± 0,44	1,92 ± 0,41	1,56 ± 0,14
Підгрупа В (>6 годин)	4,14 ± 0,61	2,98 ± 0,51	1,96 ± 0,38	1,51 ± 0,16

Встановили, що середнє значення лактату крові в групі 1 – 4,385 ± 0,620 ммоль/л, у групі 2 – 1,940 ± 0,410. Зіставивши дві вибірки, визначили, що $p < 0,001$ (Манна–Уїтні), а отже виявлено статистично значущу різницю між групами за середніми рівнями лактату (4,385 ± 0,670 ммоль/л, $n = 64$; 1,940 ± 0,410 ммоль/л, $n = 78$). Нульову гіпотезу (H_0 – середні однакові) відхилено.

Порівняли показники пацієнтів із підгруп 1А, 1Б та 1В, встановили, що $p = 0,70$ (ANOVA) та $p = 0,57$ (Крускала–Волліса). Зробили висновок, що немає статистично достовірної різниці між середніми рівнями лактату в підгрупах (4,25 ± 0,57 ммоль/л, $n = 5$; 4,98 ± 0,69 ммоль/л, $n = 18$; 4,14 ± 0,61 ммоль/л, $n = 41$). Нульову гіпотезу (H_0 – середні однакові) не відхилено. Пост-хок тест Тьюкі підтвердив, що парних відмінностей немає ($p > 0,05$ для всіх порівнянь).

Зіставивши дані підгруп 2А, 2Б та 2В, виявили, що $p = 0,97$ (ANOVA) та $p = 0,93$ (Крускала–Волліса), а отже немає статистично значущої різниці між підгрупами за середніми рівнями лактату (1,87 ± 0,46 ммоль/л, $n = 10$; 1,92 ± 0,41 ммоль/л, $n = 16$; 1,96 ± 0,38 ммоль/л, $n = 52$). Нульову гіпотезу (H_0 – середні однакові) не відхилено. Згідно з пост-хок тестом Тьюкі, парних відмінностей немає ($p > 0,05$ для всіх порівнянь).

Отже, пацієнти 1 групи надходили до стаціонару в стані метаболічного ацидозу ($p < 0,001$), але без різниці за підгрупами: $p = 0,70$ (ANOVA) та $p = 0,57$ (Крускала–Волліса). Рівень лактату в крові пацієнтів із групи 2 відповідав нормі; відмінності в підгрупах також не виявлено: $p = 0,97$ (ANOVA) та $p = 0,93$ (Крускала–Волліса). Ці відмінності пов'язані з оптимізацією допомоги на догоспітальному етапі та зумовлені ранньою інтенсивною терапією після поранення.

Окремо проаналізовано підгрупи 1Б і 2Б (пацієнти контрольної та модифікованої груп, в яких турнікет накладено протягом 4–6 годин) щодо рівня калію в день

надходження та через 24–48 годин після втручання. Метод оперативного втручання не враховували, аби оцінити вплив запропонованої лікувальної тактики на результати лікування. У підгрупі 1Б (контрольна група – пацієнти, в яких турнікет накладено протягом 4–6 годин, $n = 18$) рівень калію на час надходження становив 3,91 ± 0,11 ммоль/л, на наступний день після операції – 4,58 ± 0,21 ммоль/л; зафіксовано приріст на 0,67 ммоль/л. Підвищення рівня калію після операції в підгрупі 1Б статистично значуще ($p < 0,001$). У підгрупі 2Б (група модифікованого лікування поранених, у яких турнікет накладено протягом 4–6 годин, $n = 16$) рівень калію на час надходження становив 3,82 ± 0,09 ммоль/л, на наступний день після операції – 4,02 ± 0,12 ммоль/л, приріст становив 0,20 ммоль/л. Підвищення рівня калію після операції в підгрупі 2Б статистично значуще ($p < 0,047$).

Порівнявши показники пацієнтів із підгруп 1Б та 2Б, зафіксовані під час надходження, встановили, що групи за цим показником зіставні ($p = 0,56$). Зіставили дані поранених із підгруп 1Б та 2Б через 24–48 годин після операції та виявили, що в групі 1Б рівень калію статистично значущо вищий ($p = 0,02$). Отже, підтвердили, що для підгрупи пацієнтів, в яких турнікет накладено протягом 4–6 годин (і з першої, і з другої групи) відбулося статистично значуще підвищення рівню калію, але в групі 1Б цей приріст статистично значущо більший.

Також проаналізували кількість ампутацій: у підгрупі 1Б ($n = 18$) – 3 (16,7 %) випадки, у підгрупі 2Б ($n = 16$) – 7 (43,8 %); це на 27,1 % більше. Впродовж тижня після первинної операції зі збереженням кінцівки ампутацію виконали у восьми пацієнтів із підгрупи 1Б та в одного пораненого із 2Б. Загалом, враховуючи ці випадки, частка ампутацій у групі 1Б становила 61,11 %, в групі 2Б – 50,00 %. У 1 групі (контрольна) ампутацію виконано відтерміновано в 44,40 % випадків, у 2 групі (модифікована тактика) – тільки в 6,25 %.

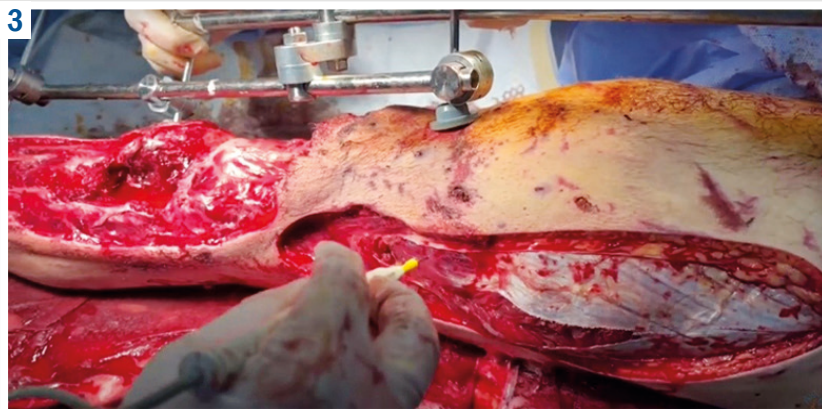


Рис. 3. Інтраопераційне фото (QR-код – посилання на відео) після виконання первинної хірургічної обробки ран, фасціотомії кінцівки в пацієнта з турнікетом, що накладений протягом 6,5 годин.

Обговорення

Під час дослідження порівняли результати лікування, що надане в межах несистематизованої допомоги пацієнтам із гострою ішемією кінцівки, спричиненою тривало накладеним турнікетом, та допомоги за запропонованою тактикою дій, яка обґрунтована клінічно, патофізіологічно та біохімічно. Встановлено, що використання лабораторних показників, як-от рівня калію, рН, лактату, недоцільне, оскільки не характеризує реальний стан м'язової тканини дистальніше накладеного турнікету, доки його не послаблено. Метаболіти ішемізованої кінцівки не потрапляють до системного кровотоку та не спричиняють зміни біохімічного аналізу крові. У всіх підгрупах (турнікет накладено протягом 2–4 годин, 4–6 і більше ніж 6 годин) не виявлено статистично значущої різниці за показниками калію, рН, лактату.

Окремо наголосимо на значному поступовому покращенні якості догоспітальної допомоги пораненим на 1 та 2 етапах евакуації, котре ми констатували протягом усього періоду дослідження. Так, у групі 1 зафіксовано явища метаболічного ацидозу та пов'язану з цим декомпенсацію стану, а в пацієнтів групи 2 визначено компенсований стан за показниками рН, лактату. На підставі цих даних зробили висновок про якіснішу інтенсивну терапію на попередніх етапах. Метаболічний ацидоз пацієнтів 1 групи не пов'язаний із турнікетом, а, імовірно, спричинений супутніми станами внаслідок поранення (гіповолемія, гіпоксія, гіпотермія), оскільки рівень калію в поранених цієї групи відповідав референтним значенням і статистично вірогідно не відрізнявся від відповідного показника групи 2.

Запропонована модель ухвалення рішень дала змогу більш структуровано обирати лікувально-діагностичну тактику та сприяла зниженню ризику ускладнень, пов'язаних зі спробами зберегти кінцівку, відновлення функцій якої не можливе. Про це свідчить зменшення кількості відтермінованих ампутацій (що виконані впродовж наступного тижня) з 44,40 % до 6,25 % випадків (фокус група – пацієнти з турнікетом, що накладений протягом 4–6 годин, де вибір правильної тактики лікування найскладніший). Зауважимо, що загальна питома вага ампутацій зіставна у групах дослідження.

Порівняли рівні калію у підгрупах до оперативного лікування та через 24–48 годин. Зафіксовано статистично значущий приріст рівня калію після операцій у пацієнтів з обох підгруп. Пояснюємо це реперфузією ішемізованої кінцівки, що діагностована в усіх поранених. Втім, приріст рівня калію в крові в пацієнтів, у яких турнікет накладено протягом 4–6 годин, ще до використання системної тактики ухвалення рішень статистично значущо вищий, ніж у пацієнтів, під час лікування яких дотримувалися модифікованої тактики.

Аналіз загальної кількості ампутацій у підгрупах показав несуттєву різницю в підгрупі пацієнтів, у яких турнікет накладено протягом 4–6 годин: 61,11 % – до впровадження модифікованої тактики, 50,00 % – після цього. Отже, застосування запропонованої модифікованої лікувально-діагностичної тактики дало змогу первинно виявляти безперспективні для збереження кінцівки випадки та здійснювати первинні ампутації в день надходження без зняття та послаблення турнікету. Це сприяло зниженню ризику вторинних ускладнень, пов'язаних із реперфузією, при тому самому загальному рівні ампутацій у підгрупах.

Крім того, запропонований метод дає змогу запобігти ухваленню хибних рішень про ампутацію, як відбувається, коли спиратися тільки на тривалість накладання турнікета, тобто тільки на підставі анамнестичних даних і даних медичної документації. Методика певним чином дає змогу ухвалювати рішення, коли турнікет почасти неспроможний.

Фіксували випадки, коли турнікет накладено протягом 9–16 годин і клінічно виявлено ознаки ішемії (ціаноз / блідість шкірних покривів, немає периферичної пульсації), але під час УЗД-діагностики фіксували слабкий магістральний кровотік. У таких пацієнтів, відповідно до запропонованого методу, виконували фасціотомію, не знімаючи турнікету, визначали життєздатність м'язів. Були випадки, коли вдалося зберегти кінцівку. На рис. 3 наведено інтраопераційне фото як приклад збереженої кінцівки в пацієнта, в котрого турнікет накладено впродовж 6,5 години.

Втім, таких пацієнтів виключено з дослідження, оскільки неспроможний турнікет є темою окремої дискусії. Зауважимо проте, що описана лікувально-діа-

гностична тактика є прийнятною для пацієнтів цієї групи та дає змогу без ятрогенного ризику визначити життєздатність кінцівки, перспективи та небезпеки, пов'язані з її збереженням.

Висновки

1. Лабораторні показники (калій, рН, лактат) під час надходження постраждалого з турнікетом на рівні стегна не залежать від тривалості накладення повністю спроможного турнікету, зазвичай не відхилені від референтних значень і не можуть бути використані як інструмент для ухвалення рішень щодо життєздатності кінцівки, оскільки метаболіти ішемізованої тканини не потрапляють до системного кровотоку.

2. Використання запропонованого модифікованого алгоритму не вплинуло на загальну частоту ампутацій у підгрупі постраждалих, у котрих турнікет на стегні накладено протягом 4–6 годин (61,11 % проти 50,00 %), але сприяло значущому зниженню рівня відтермінованих ампутацій (з 44,40 % до 6,25 %) і зменшенню післяопераційного приросту рівня калію в периферичній крові (0,67 ммоль/л та 0,20 ммоль/л відповідно, $p = 0,02$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні та деталізації наступних етапів лікування, здійсненні аналізу надання допомоги пацієнтам із частково неспроможним турнікетом, розробці та впровадженні інших методик, що дають змогу уніфікувати та стандартизувати лікувально-діагностичну тактику.

Етичне схвалення

Під час надходження пацієнти дали письмову згоду на обробку персональної та медичної інформації, на її використання у наукових дослідженнях. Під час роботи дотримувались етичних принципів, викладених у Гельсінській декларації в її останній редакції, та інших чинних документів, що регламентують дослідження за участю людини. Робота розглянута на засіданні Комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 29.08.2025 року № 9).

Подяки

Автори вдячні асистенту кафедри травматології та ортопедії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Євгенію Білиху за розміщення відео, на які посилається ця стаття, на своєму ютуб-каналі.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 23.09.2025

Схвалено до друку / Accepted: 02.10.2025

Відомості про авторів:

Головаха М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-2835-9333

Богдан О. В., зав. відділення травматології, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-8675-4319

Шишка І. В., канд. мед. наук, доцент, директор КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2380-0345

Лісунів М. С., аспірант каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4796-6019

Міхеєв Ю. О., д-р мед. наук, доцент, професор каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; майор медичної служби, провідний хірург, Запорізький військовий госпіталь, військова частина А3309, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0305-1570

Кузів Р. М., підполковник медичної служби, командир військової частини А3309, Запорізький військовий госпіталь, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-4462-9922

Агаєв Е., керівник відділу досліджень та розвитку, Лікарняна група

Лінденхоф, м. Берн, Швейцарія.

ORCID ID: 0000-0002-7032-8218

Information about the authors:

Golovakha M. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bohdan O. V., MD, Head of the Traumatology Department, Communal Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

Shyshka I. V., MD, PhD, Associate Professor, Director of the Communal Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

Lisunov M. S., MD, Postgraduate student, Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mikheiev Yu. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Major of the Medical Service, Leading Surgeon, Zaporizhzhia Military Hospital, Military Unit A3309, Ukraine.

Kuziv R. M., MD, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Commander of Military Unit A3309, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.

Aghayev E., MD, Head of the Research and Development Department, Lindenhof Hospital Group, Bern, Switzerland.



Михайло Лісунів (Mykhailo Lisunov)
lisunovmykhaylo@gmail.com

References

- Nie S, Zhi K, Qu L. Research progress of tourniquets and their application in the Russia-Ukraine Conflict. *Chin J Traumatol*. 2025;28(1):1-6. doi: 10.1016/j.cjtee.2024.07.010
- Da Silva Junior GB, Neves Pinto G, Campelo Fraga Y, De Francesco Daher E. Acute Kidney Injury Due to Rhabdomyolysis: A Review of Pathophysiology, Causes, and Cases Reported in the Literature, 2011-2021. *Rev Colomb Nefrol*. 2023;10(3):e619. doi: 10.22265/acnef.10.3.619
- Hebert JF, Burfeind KG, Malinoski D, Hutchens MP. Molecular Mechanisms of Rhabdomyolysis-Induced Kidney Injury: From Bench to Bedside. *Kidney Int Rep*. 2022;8(1):17-29. doi: 10.1016/j.ekir.2022.09.026
- Savermuth A, Teo R, Zain JM, Cheah SK, Yusof AM, Rahman RA. Acute Kidney Injury following Rhabdomyolysis in Critically Ill Patients. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2021;7(4):267-71. doi: 10.2478/jccm-2021-0025
- Holcomb JB, Dorlac WC, Drew BG, Butler FK, Gurney JM, Montgomery HR, et al. Rethinking limb tourniquet conversion in the prehospital environment. *J Trauma Acute Care Surg*. 2023;95(6):e54-e60. doi: 10.1097/TA.0000000000004134
- Bennett BL. Bleeding Control Using Hemostatic Dressings: Lessons Learned. *Wilderness Environ Med*. 2017;28(2S):S39-9. doi: 10.1016/j.wem.2016.12.005
- Samarskiy IM, Khoroshun EM, Vorokhta Y. The Use of Tourniquets in the Russo-Ukrainian War. *J Spec Oper Med*. 2024;24(1):67-70. doi: 10.55460/CB00-GYYY

8. Butler F, Holcomb JB, Dorlac W, Gurney J, Inaba K, Jacobs L, et al. Who needs a tourniquet? And who does not? Lessons learned from a review of tourniquet use in the Russo-Ukrainian war. *J Trauma Acute Care Surg*. 2024;97(2S Suppl 1):S45-S54. doi: [10.1097/TA.0000000000004395](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004395)
9. Stevens RA, Baker MS, Zubach OB, Samotowka M. Misuse of Tourniquets in Ukraine may be Costing More Lives and Limbs Than They Save. *Mil Med*. 2024;189(11-12):304-8. doi: [10.1093/milmed/usad503](https://doi.org/10.1093/milmed/usad503)
10. Maddry JK, Perez CA, Mora AG, Lear JD, Savell SC, Bebart VS. Impact of prehospital medical evacuation (MEDEVAC) transport time on combat mortality in patients with non-compressible torso injury and traumatic amputations: a retrospective study. *Mil Med Res*. 2018;5(1):22. doi: [10.1186/s40779-018-0169-2](https://doi.org/10.1186/s40779-018-0169-2)
11. Tactical combat casualty care and wound treatment. Handbook, Version 5. Army.mil. [cited 2025 Sep 2]. Available from: <https://api.army.mil/e2c/downloads/2023/01/19/31e03488/17-13-tactical-casualty-combat-care-handbook-v5-may-17-distro-a.pdf>
12. Kragh JF Jr, Baer DG, Walters TJ. Extended (16-hour) tourniquet application after combat wounds: a case report and review of the current literature. *J Orthop Trauma*. 2007;21(4):274-8. doi: [10.1097/BOT.0b013e3180437dd9](https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3180437dd9)
13. Sabate-Ferris A, Pfister G, Boddart G, Daban JL, de Rudnicki S, Caubere A, et al. Prolonged tactical tourniquet application for extremity combat injuries during war against terrorism in the Sahelian strip. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(5):3847-54. doi: [10.1007/s00068-021-01828-4](https://doi.org/10.1007/s00068-021-01828-4)
14. Khoroshun EM, Makarov VV, Nehoduiko VV, Shipilov SA, Klapchuk YV, Tertyshnyi SV. [Problems of diagnosis and treatment of tourniquet syndrome in gunshot wounds of the upper and lower extremities]. *Paediatric Surgery. Ukraine*. 2023;(3):83-91. Ukrainian. doi: [10.15574/PS.2023.80.83](https://doi.org/10.15574/PS.2023.80.83)
15. Khoroshun EM, Strafun SS, Shypilov SA, Klapchuk YV, Bahrui OS, Honcharenko SS, et al. [Tactics of treatment of tourniquet syndrome after gunshot wounds]. *Terra Orthopaedica*. 2024;(1):34-41. Ukrainian. doi: [10.37647/2786-7595-2024-120-1-34-41](https://doi.org/10.37647/2786-7595-2024-120-1-34-41)

Laparoscopy for combat-related abdominal trauma: a single center experience during the Ukrainian War of Independence

I. A. Lurin^{1,2,A,F}, K. V. Gumeniuk^{3,A,F}, Iu. O. Mikheiev^{4,5,A,F}, R. M. Kuziv^{5,A,F}, Ya. V. Tielushko^{4,5,D,E,F},
I. V. Rusanov^{4,5,D,E,F}, D. S. Mialkovskiy^{5,D,E,F}, S. M. Machuskiy^{5,D,E,F}

¹National Academy of Medical Sciences, Ukraine, ²State Institution of Science "Center of Innovative Healthcare Technologies" State Administrative Department, Kyiv, Ukraine, ³Command of the Medical Forces of the Armed Forces of Ukraine, ⁴Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ⁵Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Aim. To evaluate the feasibility, indications, and outcomes of laparoscopic surgery in hemodynamically stable combat casualties with abdominal trauma during the Ukrainian War of Independence.

Material and methods. A retrospective observational study included 238 hemodynamically stable patients with combat-related abdominal trauma treated at the Zaporizhzhia Military Hospital between 2022 and 2025. Medical records, operative protocols, imaging examinations (e-FAST, computed tomography), and intraoperative documentation were analyzed.

Results. Laparoscopic procedures performed included diagnostic laparoscopy (n = 78), foreign body removal (n = 60), hemostasis (n = 23), diaphragmatic repair (n = 19), hollow viscus suturing (n = 15), splenectomy (n = 5), and colectomy / colostomy (n = 12). Conversion to laparotomy was required in 28 cases (11.8 %), while secondary laparotomy was needed in 5 patients due to missed bowel injuries, intra-abdominal abscess, ileus, or bleeding. The best outcomes were achieved in American Association for the Surgery of Trauma (AAST) grade I–II injuries. Advanced bowel resections were technically complex requiring further validation for routine use. Barbed suture-based closure improved safety and efficiency in diaphragmatic and hollow viscus repair.

Conclusions. Laparoscopy appears to be a safe and effective option for selected hemodynamically stable patients with abdominal combat trauma. It reduces rates of unnecessary laparotomies, postoperative complications, and recovery time, facilitating faster return of soldiers to duty. Complex bowel resections require further validation before routine implementation in military trauma surgery.

Keywords:

laparoscopy, abdominal injuries, combat casualties, hemodynamically stable patients, military medicine, surgery.

Zaporozhye

Medical Journal.

2025;27(5):391-397

Лапароскопія при травмах живота, пов'язаних з бойовими діями: досвід одного центру у війні за Незалежність України

I. A. Лурін, К. В. Гуменюк, Ю. О. Міхеєв, Р. М. Кузів, Я. В. Телушко, І. В. Русанов,
Д. С. М'ялковський, С. М. Мачуський

Мета роботи – оцінити можливості, показання та результати лапароскопічних втручань у гемодинамічно стабільних поранених з абдомінальною травмою в умовах війни за Незалежність України.

Матеріали і методи. До ретроспективного обсерваційного дослідження залучено 238 гемодинамічно стабільних пацієнтів з абдомінальною бойовою травмою, які перебували на лікуванні у Запорізькому військовому госпіталі впродовж 2022–2025 рр. Проаналізовано медичну документацію, операційні протоколи, результати візуалізаційних досліджень (е-FAST, комп'ютерна томографія) та інтраопераційні матеріали.

Результати. Пацієнтам виконано діагностичну лапароскопію (n = 78), видалення сторонніх тіл (n = 60), гемостаз (n = 23), ушивання діафрагми (n = 19), ушивання порожнистих органів (n = 15), спленектомію (n = 5), колектомію / колостомію (n = 12). Конверсія до лапаротомії необхідна була у 28 (11,8 %) випадках, вторинна лапаротомія – у 5 пацієнтів (пропущені ушкодження кишечника, абсцес, кишкова непрохідність, кровотеча). Найкращі результати визначено при ушкодженнях I–II ступенів за AAST. Використання шовного матеріалу з насічками підвищувало ефективність ушивання діафрагми та порожнистих органів.

Висновки. Лапароскопія є безпечним і ефективним методом у певній когорті гемодинамічно стабільних пацієнтів з абдомінальною бойовою травмою. Вона зменшує частоту необґрунтованих лапаротомій, післяопераційних ускладнень і прискорює відновлення, сприяючи швидшому поверненню військовослужбовців у стрій. Розширені резекції кишечника залишаються дискусійними та потребують подальшого вивчення перед рутинним застосуванням.

Ключові слова:

лапароскопія, абдомінальна травма, бойові поранені, гемодинамічно стабільні пацієнти, військова медицина, хірургія.

Запорізький

медичний журнал.

2025. Т. 27, № 5(152).
С. 391-397

In February 2022, Russia launched a full-scale invasion of Ukraine, resulting in significant morbidity and mortality among civilians and military personnel of the Armed Forces of Ukraine. This conflict is unprecedented in modern history, characterized by the widespread use of drones, including first-person view kamikaze drones, which have created new challenges for contemporary military surgery [1].

One of the promising areas for the introduction of modern technologies into military surgery is laparoscopy for combat-related abdominal trauma. Ukrainian military surgeons were pioneers in implementing laparoscopy in military surgery, with initial reports describing laparoscopic nephrectomy in combat-related kidney injury, minimally invasive approaches to thoracoabdominal gunshot wounds, and laparoscopic colon resections at a Role 3 facility [2,3,4]. Notwithstanding these foundational efforts, the role and feasibility of laparoscopic surgery in combat-related penetrating abdominal trauma remain understudied.

The global literature on laparoscopy in this context is still relatively scarce [5,6]. Debate continues regarding the optimal role of laparoscopy in trauma, although it can offer advantages over traditional exploratory laparotomy. Laparoscopy has been applied as a diagnostic and therapeutic tool in abdominal trauma [7].

Some general principles have emerged: laparoscopy should be reserved for hemodynamically stable patients, is most useful for grade I–II injuries of abdominal organs according to the American Association for the Surgery of Trauma (AAST) scale and has demonstrated particular benefit in the evaluation and repair of diaphragmatic injuries [7,8].

To address the current gap in the literature, this study reports the single-center experience of Zaporizhzhia Military Hospital in implementing laparoscopy for combat-related abdominal trauma under wartime conditions.

Aim

To evaluate the feasibility, indications, and clinical outcomes of laparoscopic surgery in hemodynamically stable combat casualties with abdominal trauma during the Ukrainian War of Independence.

Materials and methods

This was a retrospective observational study performed at the Zaporizhzhia Military Hospital from November 2022 to July 2025. All 238 hemodynamically stable patients with combat-related abdominal trauma who underwent laparoscopic management were included. Patients had wounds to the anterior abdominal wall, flank, back, or thoracoabdominal junction. All patients were hemodynamically stable without or negligible intra-abdominal fluid on CT and/or metallic fragments in the abdomen in cases of penetrating trauma. The patients with hemodynamic instability, gunshot wounds with suspected multiple bowel injuries, massive hemoperitoneum, previous surgery (Role 2) with any type of damage control surgery, or in cases of general contraindications to pneumoperitoneum were excluded.

The initial examination of patients was performed according to the Advanced Trauma Life Support protocol. A thorough medical history, encompassing the details of

injuries, was obtained from all patients included in the study. A comprehensive clinical examination of the patients was performed, including an Injury Severity Score.

The Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University reviewed the materials presented in the article. The study was confirmed to be in full compliance with ethical standards, including the ICH/GCP guidelines, the Declaration of Helsinki (1964, as amended), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine, other relevant documents regulating research involving human participants, as well as the current legislation of Ukraine (Protocol No. 9, August 29, 2025). All participants provided written informed consent for the laparoscopic procedure.

Patients underwent standard diagnostic tests including laboratory and radiological examinations such as extended Focused Assessment with Sonography for Trauma (e-FAST), and CT scans (in most cases non-contrast CT scans). The median time from injuries to admission to the hospital emergency unit (Role 3) was 12 hours (range: 2–28 hours), whereas the median time from admission to the emergency unit to the initiation of laparoscopic surgery was 2 hours (range: 1–8 hours). By etiology of combat-related abdominal injuries, blunt trauma was identified in 25 patients, whereas penetrating trauma was observed in 214 cases, including 3 caused by bullets and 211 resulting from shrapnel.

All enrolled patients initially underwent diagnostic laparoscopy to assess abdominal and intra-abdominal injuries. Based on the intraoperative findings, cases were subsequently classified into four categories: negative laparoscopy (absence of injury), non-therapeutic laparoscopy, therapeutic laparoscopy, and conversion to laparotomy. Patients were stratified into four groups based on laparoscopic findings and subsequent management. The negative laparoscopy group included individuals with no intra-abdominal injuries. The non-therapeutic laparoscopy group included patients with injuries that did not necessitate surgical intervention. The therapeutic laparoscopy group, representing the majority of cases, encompassed patients with injuries successfully managed laparoscopically. The conversion to laparotomy group consisted of patients requiring open surgical exploration for the repair of severe injuries. Injury characteristics, applied treatment strategies, and perioperative outcomes were systematically analyzed.

Results

A total of 238 hemodynamically stable combat casualties with abdominal injuries underwent laparoscopic interventions at the Role 3 Military Hospital during the study period. The spectrum of procedures was extensive, including both diagnostic and therapeutic applications of minimally invasive surgery in battlefield settings (Table 1).

Diagnostic laparoscopy was the most frequently performed procedure ($n = 78$), serving as a key modality for clarifying the extent of injury, excluding hollow viscus perforation, and reducing the rate of non-therapeutic laparotomies. In most cases, it was sufficient to rule out

Table 1. Spectrum of laparoscopic procedures performed in hemodynamically stable battlefield casualties with abdominal trauma (n = 238)

Procedure type	Number of cases (n)	% of the total	Notes
Diagnostic laparoscopy	78	32.8 %	Exclusion of major injuries, including negative and non-therapeutic patient groups
Foreign body removal	60	25.2 %	Metallic fragments, splinters; magnetic devices used in selected cases
Laparoscopic hemostasis	23	9.9 %	Mainly minor liver and splenic injuries
Diaphragmatic repair	19	8.0 %	Thoracoabdominal trauma, intracorporeal suturing, chest tube before laparoscopy
Gastric suturing	7	2.8 %	Primary repair of penetrating gastric injuries
Small bowel suturing	8	3.4 %	Include 1 extracorporeal repair
Colonic suturing	24	10.1 %	Majority involved left colon injuries
Small bowel resection + anastomosis	1	0.4 %	Extracorporeal anastomosis
Colostomy	7	2.9 %	For destructive colonic injuries
Right hemicolectomy	3	1.2 %	1 extracorporeal, 2 intracorporeal anastomoses
Transverse colon resection	1	0.4 %	Intracorporeal anastomosis
Left hemicolectomy + colostomy	1	0.4 %	High-grade colonic injury
Hartmann's procedure	1	0.4 %	Severe destructive colonic trauma
Splenectomy	5	2.1 %	High-grade splenic trauma

major intra-abdominal injuries and guide further management, thereby minimizing surgical trauma in already compromised patients. Of these 78 patients, 42 % (n = 33) had negative laparoscopy with no intra-abdominal injuries detected. The remaining 58 % (n = 45) constituted the non-therapeutic laparoscopy group, in which no organ repair was required; however, adjunctive procedures such as peritoneal lavage or evacuation of minimal hemoperitoneum were performed. Although certain patients could have been considered candidates for non-operative management, laparoscopy was utilized to reliably exclude occult injuries and thereby minimize the risk of missed pathology in the combat setting.

In 60 cases, foreign bodies were surgically removed. The extracted materials included metallic fragments, shell splinters, and other retained objects. In selected instances, specially adapted magnetic devices were employed to enhance localization and facilitate retrieval. These procedures were important for preventing delayed infectious complications and reducing long-term morbidity related to retained foreign bodies. In about 30 % of cases (n = 18), the fragments were biologically inert and, in theory, could have been left in situ without immediate clinical consequences. However, given the context of combat-related trauma and the potential risk of undetected visceral injuries or secondary complications, surgical removal was performed. This proactive approach illustrates the pragmatic balance in military surgery between minimizing unnecessary interventions and reducing the likelihood of missed injuries in complex battlefield environments.

Laparoscopic hemostasis was achieved in 23 cases, primarily involving parenchymal organs such as the liver and spleen (AAST grade I). These procedures demonstrated the feasibility of bleeding control without conversion to open surgery in carefully selected patients. This approach is especially justified in patients with a high degree of anatomical damage to the parenchymal organs of the abdominal cavity according to the AAST. In cases of superficial liver and splenic injuries, laparoscopic hemostasis was predominantly achieved using monopolar coagulation.

Repairs of diaphragmatic injuries were performed in 19 patients, including 15 involving the left hemidiaphragm and 4 involving the right hemidiaphragm, predominantly resulting from penetrating thoracoabdominal trauma. Laparoscopic suturing ensured reliable closure while reducing

the incidence of postoperative pulmonary complications compared to conventional open repair. In this patient population, preoperative chest tube thoracostomy is essential, as insufflation of carbon dioxide into the abdominal cavity may markedly exacerbate the condition of individuals with an undrained pleural space. Injuries were closed in all cases using 3-0 V-Loc barbed sutures.

Hollow viscus repair was performed in 39 cases, including gastric suturing (n = 7), small bowel suturing (n = 8, with one extracorporeal repair), and colonic suturing (n = 24). In one patient, laparoscopic resection of the small intestine with extracorporeal anastomosis was performed.

Colorectal procedures demonstrated the greatest variability. These included laparoscopic colostomy (n = 7), right hemicolectomy (n = 3), transverse colon resection with intracorporeal anastomosis (n = 1), left hemicolectomy with colostomy (n = 1), and laparoscopic Hartmann's procedure (n = 1).

High-degree splenic injuries were managed laparoscopically in 5 patients, where splenectomy was required due to the severity of parenchymal disruption. Despite the technical complexity, these procedures demonstrated that laparoscopic approaches are feasible even in operations traditionally performed via open surgery. In selected patients with severe splenic trauma, laparoscopic splenectomy may provide a viable alternative to open surgery, offering potential benefits such as diminished postoperative pain, reduced length of hospital stay, and accelerated recovery. Nevertheless, this technique requires a high level of surgical proficiency and rigorous intraoperative hemostatic management due to the spleen's rich vascular supply.

Within the study cohort, laparoscopic procedures necessitated conversion to open laparotomy in 28 (11.7 %) cases. In most instances, the decision for conversion was made within the first 15 minutes of surgery, prompted by intraoperative conditions precluding safe laparoscopic management, such as uncontrolled hemorrhage, extensive peritoneal contamination, or inadequate visualization. Furthermore, secondary laparotomy was performed in 5 patients during the postoperative period due to missed small bowel injuries (n = 2), intra-abdominal abscess formation (n = 1), refractory paralytic ileus (n = 1), and delayed intra-abdominal hemorrhage (n = 1).

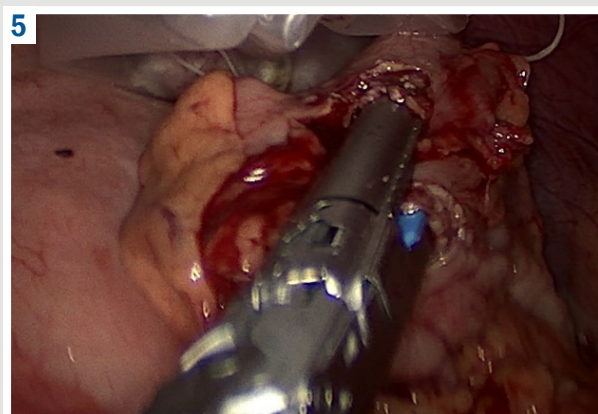
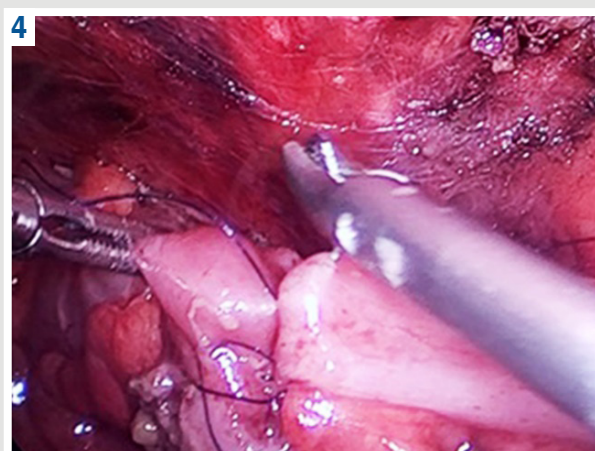
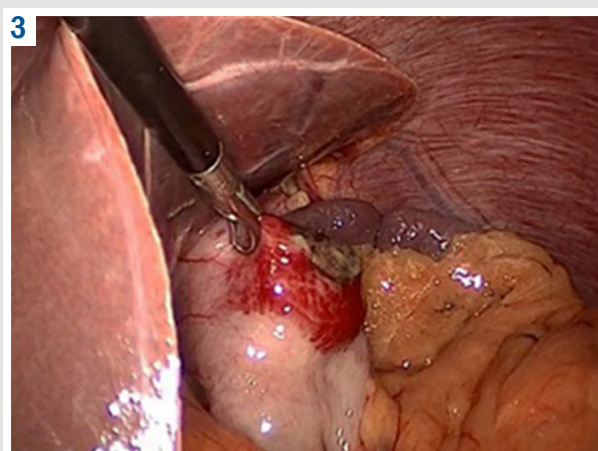
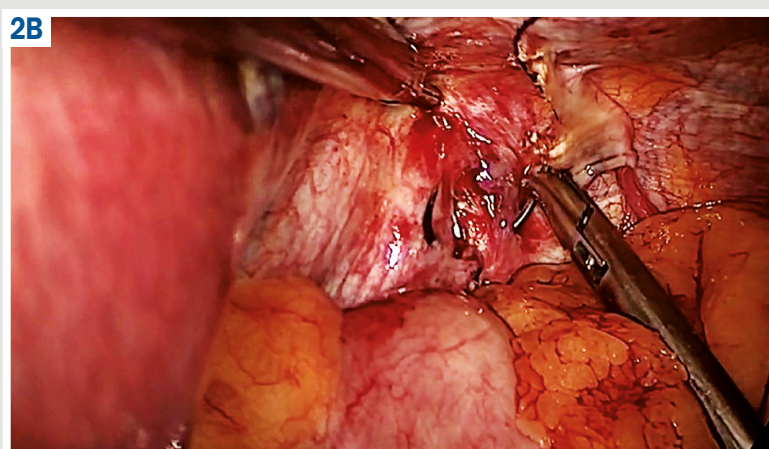
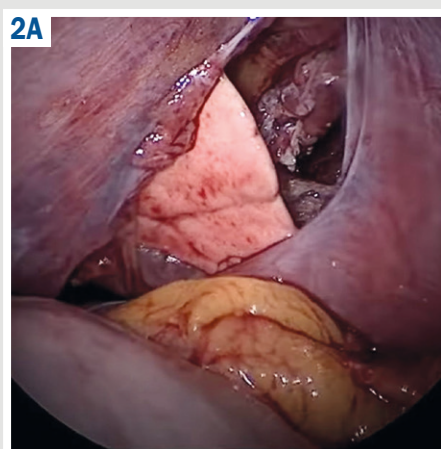
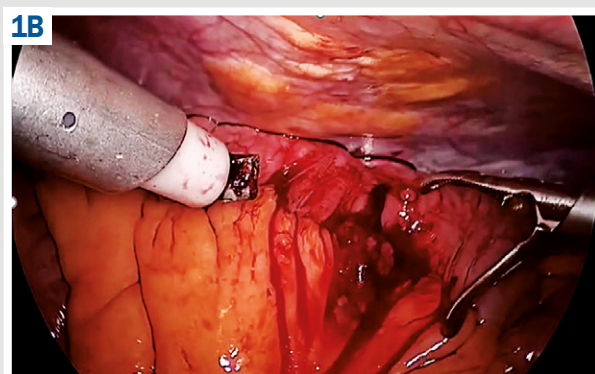


Fig. 1. A: a facet removed from the liver surface using a laparoscopic technique. **B:** depicts a metallic fragment removed from the mesenteric root using a laparoscopic magnet.

Fig. 2. A: a case of extensive injury of the left diaphragmatic dome. **B:** a case of laparoscopic repair employing intracorporeal diaphragmatic suturing.

Fig. 3. Gastric wall injury associated with an embedded metallic fragment.

Fig. 4. Laparoscopic suturing of a colonic defect following combat-related injury with 3-0 V-Loc barbed sutures.

Fig. 5. Colon resection followed by side-to-side anastomosis using a linear stapler.

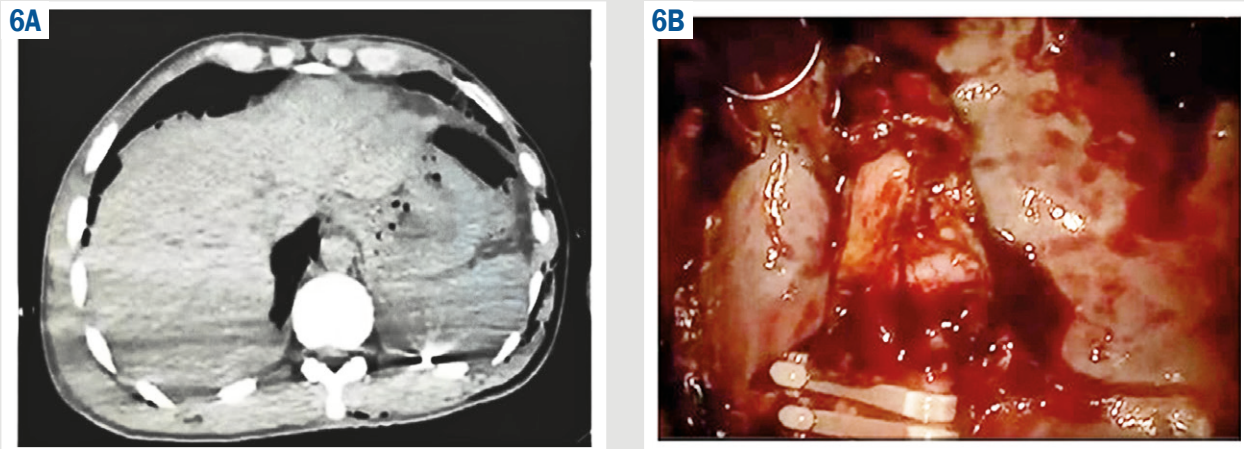


Fig. 6. A: CT scan of AAST grade 4 splenic penetrating injury in a hemodynamically stable patient. **B:** Laparoscopic splenectomy in a patient with high-grade splenic trauma.

Table 2. Complications, conversions, and negative outcomes of laparoscopic interventions (n = 33)

Negative outcomes	Number of cases (n)	% of the total	Notes
Conversions to laparotomy	28	11.7 %	Decision made within first 15 minutes due to uncontrolled bleeding, contamination, or inadequate visualization
Secondary laparotomy (postoperative), n = 5 (2.1 % of the total)			
Missed small bowel injuries	2	0.9 %	Diagnosed during postoperative course
Intra-abdominal abscess	1	0.4 %	Managed by surgical drainage
Paralytic ileus	1	0.4 %	Resistant to conservative treatment
Delayed intra-abdominal bleeding	1	0.4 %	Required re-laparotomy for hemostasis

Discussion

Based on the authors' experience at the Zaporizhzhia Military Hospital, the use of laparoscopy in the management of abdominal trauma in military settings has proven both feasible and beneficial when strict selection criteria are applied. The essential conditions ensuring the safe application of laparoscopic interventions comprised a relatively limited influx of casualties, the presence of a highly trained surgical team with laparoscopic proficiency, the availability of appropriate instrumentation, and patient hemodynamic stability. Additional prerequisites included routine preoperative CT imaging and meticulous patient selection, taking into account the characteristics of entry and exit wounds, fragment trajectory, and the exclusion of cases with extensive hemoperitoneum or fecal contamination. These criteria are consistent with international consensus, which underscores that laparoscopy should be restricted to carefully selected hemodynamically stable trauma patients [9,10]. Within our clinical context, the primary benefits of laparoscopy were accelerated recovery, earlier mobilization, and expedited return of soldiers to active duty – an outcome of particular relevance under wartime conditions.

Diaphragmatic repair constitutes a well-established indication for laparoscopic intervention in cases of penetrating thoracoabdominal trauma. In the present cohort, barbed sutures (3-0 V-Loc) were employed, demonstrating safety and reliability while contributing to a significant reduction in operative time. The insertion of a chest tube prior to the creation of pneumoperitoneum was considered essential, since insufflation of carbon dioxide in the presence of an

undrained pleural cavity may lead to respiratory compromise. These findings are consistent with evidence from international centers, which indicate that laparoscopic repair of diaphragmatic injuries ensures both high diagnostic accuracy and therapeutic efficacy, while being associated with lower morbidity compared to conventional open procedures [11,12].

In cases of parenchymal organ injury, laparoscopic hemostasis of the liver and spleen employing bipolar cautery or advanced energy devices enabled avoidance of laparotomy in selected hemodynamically stable patients with limited hemoperitoneum. In our cohort, the majority of injuries were classified as AAST grade I–II, with a smaller subset of carefully selected grade III–IV cases. This prudent strategy is consistent with current evidence, which supports the use of laparoscopy for low-grade solid organ injuries, whereas its role in higher-grade injuries remains controversial and necessitates individualized clinical decision-making [9,13].

Laparoscopic splenectomy was undertaken exclusively in hemodynamically stable patients presenting with penetrating trauma and substantial anatomical disruption (AAST grade 2 and higher). Despite its technical feasibility, the clinical applicability of this approach remains constrained, as hemodynamic instability in splenic trauma constitutes an absolute indication for laparotomy. Consistent with this, international guidelines recommend laparoscopic splenectomy only in exceptional circumstances [14].

Hollow viscus injuries constituted a significant indication for minimally invasive intervention. In the present cohort, laparoscopic repair of gastric and small bowel perforations proved feasible, with the application of barbed sutures notably facilitating and expediting the procedure. These

repairs were restricted to lesions of AAST grade I–II severity, typically involving partial-thickness defects of less than 50 % of the bowel circumference, without substantial devascularization or full-thickness disruption. In a single case, small bowel resection with extracorporeal anastomosis was undertaken; however, the applicability of intracorporeal anastomosis in the trauma setting remains to be determined. Current evidence supports laparoscopic repair in carefully selected cases of hollow viscus injury, although the potential for missed injuries remains a major limitation [5]. For low-grade lesions, this approach confers distinct advantages, including technical simplicity, shorter operative time, and reduced invasiveness compared to open surgery.

Based on our clinical observations, the application of barbed sutures offers distinct advantages in laparoscopic repair of both diaphragmatic and hollow organ injuries, primarily by facilitating intracorporeal suturing and reducing operative time. These results align with the findings of N. R. Muensterer et al., who demonstrated the feasibility and safety of barbed sutures in congenital diaphragmatic hernia repair, noting enhanced handling characteristics and secure closure without the necessity of knot tying [15].

Moreover, the accumulated evidence in gastrointestinal surgery further supports these outcomes. In their systematic review and meta-analysis, N. Velotti et al. reported that barbed sutures not only shorten operative duration but also yield complication, leakage, and recurrence rates comparable to those of conventional sutures [16]. Collectively, both our experience and the expanding international literature provide robust evidence for the routine implementation of barbed sutures in minimally invasive surgery.

In our series, colorectal trauma accounted for the greatest diversity of laparoscopic interventions, encompassing primary suturing, segmental resections, colostomies, hemicolectomies, and Hartmann's procedure. Compared with open surgery, laparoscopy demonstrated clear benefits, notably in reducing wound-related complications and accelerating postoperative recovery. These observations align with the worldwide trend toward broader implementation of minimally invasive techniques in colorectal trauma, largely supported by accumulated experience in elective colorectal surgery [9,17]. However, the current body of evidence in trauma remains insufficient, underscoring the need for large-scale multicenter investigations to formulate more definitive clinical guidelines.

The issue of negative and non-therapeutic laparoscopies, as well as the management of retained foreign bodies, remains a matter of ongoing debate in trauma surgery. Several systematic reviews have highlighted that negative laparoscopy is not uncommon, ranging from 20–40 % of cases in both civilian and military settings, reflecting the priority of avoiding missed injuries rather than strictly minimizing surgical exposure [5,7].

While some authors argue that unnecessary laparoscopic interventions could be avoided through careful observation protocols in hemodynamically stable patients [6], others emphasize that in high-energy combat trauma the threshold for operative exploration should remain low given the frequency of occult injuries and the catastrophic consequences of delayed diagnosis [8].

A similar controversy exists regarding the management of metallic fragments and splinters: although a proportion

of these foreign bodies may be biologically inert and could theoretically be left in situ, most trauma surgeons advocate for their removal when feasible, to reduce the risk of sepsis, migration, or late complications [4]. Thus, in the combat environment, the decision to proceed with laparoscopy or foreign body extraction should be understood as a trade-off between minimizing unnecessary intervention and safeguarding against potentially life-threatening missed injuries.

Conversion to laparotomy occurred in 11.7 % of our cases, typically within 15 minutes of initiating laparoscopy when the procedure was deemed unsafe or non-beneficial. Post-laparoscopy complications requiring delayed laparotomy developed in five patients, including two missed small bowel injuries, one intra-abdominal abscess, one paralytic ileus, and one delayed intra-abdominal bleeding. The findings highlight the dual nature of laparoscopy, emphasizing its advantages as a minimally invasive diagnostic and therapeutic modality, while also underscoring the necessity for vigilance, readiness to convert to open surgery, and recognition of the potential for missed injuries. International data report comparable rates of conversion and complication profiles [9,10].

Laparoscopic approaches demonstrate considerable advantages in the management and subsequent rehabilitation of patients with combat-related abdominal trauma. The technique is associated with minimized surgical trauma, earlier mobilization, and reduced postoperative pain, which collectively contribute to shorter intensive care unit and overall hospital stays. These outcomes facilitate more rapid functional recovery and reintegration into military rehabilitation programs.

Our clinical experience underscores the expanding role of laparoscopy in the treatment of abdominal trauma within the military setting. Despite the well-recognized benefits such as reduced morbidity, accelerated recovery, and earlier return to duty, its implementation necessitates rigorous patient selection, highly experienced surgical teams, and adequate institutional resources.

Conclusions

1. Laparoscopic interventions for abdominal combat trauma have been shown to be feasible under conditions of hemodynamic stability, routine preoperative CT imaging, availability of appropriate equipment, and careful patient selection. The spectrum of safe procedures ranges from diagnostic laparoscopy and foreign body removal to hemostasis of parenchymal organ injuries and repair of hollow viscus lesions up to AAST grade II. These approaches have significantly reduced non-therapeutic laparotomies and postoperative morbidity while accelerating recovery and return to duty.

2. More complex interventions, such as laparoscopic resections of the small and large bowel, remain technically demanding and should currently be reserved for highly selected cases. Wider adoption in military trauma surgery requires further evidence, prospective multicenter studies, and long-term follow-up to refine selection criteria and standardize protocols.

Prospects for further research. Future research should focus on expanding the evidence base for advanced laparoscopic interventions in combat-related trauma. Particular attention is needed for the role of extended bowel resections with intracorporeal anastomosis, which remain poorly stud-

ied in the trauma setting. Further studies are also warranted to evaluate the safety and long-term outcomes of barbed sutures in emergency abdominal surgery, as well as to address other current gaps in evidence regarding minimally invasive approaches in wartime abdominal injuries.

Funding

This study received no external funding.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 04.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 11.09.2025

Схвалено до друку / Accepted: 26.09.2025

Information about the authors:

Lurin I. A., MD, PhD, DSc, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; State Institution of Science "Center of Innovative Healthcare Technologies" State Administrative Department, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-6280-1725

Gumeniuk K. V., MD, PhD, Associate Professor, Command of the Medical Forces of the Armed Forces of Ukraine, Colonel of the Medical Service, Chief Surgeon of the Armed Forces of Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-8892-4061

Mikheiev Iu. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Major of the Medical Service, Leading Surgeon, Zaporizhzhia Military Hospital, Military Unit A3309, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0305-1570

Kuziv R. M., MD, Commander of Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0001-4462-9922

Tielushko Ya. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Head of the Department of Thoracic Surgery, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0745-6698

Rusanov I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Head of the Department of Vascular Surgery, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4363-1158

Mialkovskiy D. S., MD, PhD, Senior Vascular Surgeon, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5565-0850

Machuskiy S. M., MD, Vascular Surgeon, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0985-223X

Відомості про авторів:

Лурін І. А., д-р мед. наук, професор, Національна академія медичних наук України, м. Київ; Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

Гуменюк К. В., канд. мед. наук, доцент, полковник медичної служби, головний хірург Збройних Сил України, Командування Медичних сил Збройних Сил України.

Міхеев Ю. О., д-р мед. наук, доцент, професор каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; майор медичної служби, провідний хірург, Запорізький військовий госпіталь, військова частина А3309, Україна.

Кузів Р. М., начальник Запорізького військового госпіталю, Україна.

Телушко Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; зав. відділення торакальної хірургії, Запорізький військовий госпіталь, Україна.

Русанов І. В., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; зав. відділення судинної хірургії, Запорізький військовий госпіталь, Україна.

Мялковський Д. С., PhD, старший судинний хірург, Запорізький військовий госпіталь, Україна.

Мачуський С. М., судинний хірург, Запорізький військовий госпіталь, Україна.



Iurii Mikheiev (Юрій Міхеев)

mikheiev.u.a@gmail.com

References

1. Limaye Y. The terrifying new weapon changing the war in Ukraine. BBC [Internet]. 2025 May 28 [cited 2025 Aug 15]; Available from: <https://www.bbc.com/news/articles/ckgn47e5qyno>
2. Gumeniuk K, Lurin I, Savitskiy O, Nehoduiko V, Makarov V, Smoliannyk K. Surgical tactics in fire kidney injury and the first experience in performing laparoscopic nephrectomy at the II level of medical support (role II) in combat conditions: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2023;106:108046. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108046
3. Lurin I, Vorovskiy O, Makarov V, Khoroshun E, Nehoduiko V, Ryzhenko A, et al. Management of thoracoabdominal gunshot injuries by using minimally invasive surgery at role 2 deployed field hospitals in Ukraine. *BMC Surg.* 2024;24(1):183. doi: 10.1186/s12893-024-02475-3
4. Mikheiev IO, Gumeniuk KV, Tielushko YV, Mialkovskiy DS, Savchenko SI. First experience of laparoscopic colon resection with primary anastomosis for combat-related thoracoabdominal trauma with through-and-through colon injury. *Modern Medical Technology.* 2025;17(1):73-8. doi: 10.14739/mmt.2025.1.320424
5. Pau L, Navez J, Cawich SO, Dapri G. Laparoscopic management of blunt and penetrating abdominal trauma: A single-center experience and review of the literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2021;31(11):1262-8. doi: 10.1089/lap.2020.0552
6. Beltzer C, Bachmann R, Strohäker J, Axt S, Schmidt R, Küper M, et al. Wertigkeit der Laparoskopie beim penetrierenden und stumpfen Abdominaltrauma – ein systematisches Review. *Chirurg.* 2020;91(7):567-75. doi: 10.1007/s00104-020-01158-y
7. O'Malley E, Boyle E, O'Callaghan A, Coffey JC, Walsh SR. Role of laparoscopy in penetrating abdominal trauma: A systematic review. *World J Surg.* 2013;37(1):113-22. doi: 10.1007/s00268-012-1790-y
8. Awad S, Dawoud I, Negm A, Althobaiti W, Alfaran S, Alghamdi S, et al. Impact of laparoscopy on the perioperative outcomes of penetrating abdominal trauma. *Asian J Surg.* 2022;45(1):461-7. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.07.070
9. Di Saverio S, Birindelli A, Podda M, Segalini E, Piccinini A, Coniglio C, et al. Trauma laparoscopy and the six W's: Why, where, who, when, what, and how? *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(2):344-56. doi: 10.1097/TA.00000000000002100
10. Zafar SN, Onwugbuor MT, Hughes K, Greene WR, Cornwell EE, Fullum TM, et al. Laparoscopic surgery for trauma: A meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(4):621-30. doi: 10.1097/TA.0000000000000560
11. Matthews BD, Bui H, Harold KL, Kercher KW, Adrales G, Park A, et al. Laparoscopic repair of traumatic diaphragmatic injuries. *Surg Endosc.* 2003;17(2):254-8. doi: 10.1007/s00464-002-8831-9
12. Koto MZ, Matsevych OY, Mosai F, Balabyeki M, Aldous C. Laparoscopic management of retroperitoneal injuries from penetrating abdominal trauma in haemodynamically stable patients. *J Minim Access Surg.* 2019;15(1):25-30. doi: 10.4103/jmas.JMAS_199_17
13. Coccolini F, Montori G, Catena F, Kluger Y, Biffi W, Moore EE, et al. Splenic trauma: WSES classification and guidelines for adult and pediatric patients. *World J Emerg Surg.* 2017;12:40. doi: 10.1186/s13017-017-0151-4
14. Coccolini F, Montori G, Catena F, Kluger Y, Biffi W, Moore EE, et al. Splenic trauma: WSES classification and guidelines for adult and pediatric patients. *World J Emerg Surg.* 2017;12:40. doi: 10.1186/s13017-017-0151-4
15. Muensterer NR, Weigl E, Holler AS, Zeller C, Häberle B, Muensterer OJ. Use of Barbed Sutures for Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. *Children (Basel).* 2023 Dec 28;11(1):35. doi: 10.3390/children11010035
16. Velotti N, Manigrasso M, Di Lauro K, Vertaldi S, Anoldo P, Vitiello A, et al. Barbed suture in gastro-intestinal surgery: a review with a meta-analysis. *Surgeon.* 2022;20(2):115-22. doi: 10.1016/j.surge.2021.02.011
17. Abraha I, Binda GA, Montedori A, Arezzo A, Cirocchi R. Laparoscopic versus open resection for sigmoid diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD009277. doi: 10.1002/14651858.CD009277.pub2

Experience in the comprehensive management of gunshot shrapnel wounds of soft tissues at various locations

S. M. Zavhorodnii^{1,A,E,F}, M. A. Kubrak^{1,B,C,D}, M. B. Danyliuk^{1,B,C,D}, Iu. O. Mikheiev^{1,2,B,C,D},
O. I. Kotenko^{1,B,E}, P. O. Bulba^{1,B,E}, I. M. Bielkin^{2,B,E}, D. V. Tkachuk^{1,2,B,E}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article;
E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Keywords:

gunshot shrapnel wounds, PRP therapy, delayed primary sutures, early secondary sutures, autodermoplasty, flap reconstruction.

Zaporozhye

Medical Journal.
2025;27(5):398-404

Aim. To develop a comprehensive strategy for the treatment of isolated gunshot shrapnel wounds of soft tissues at various locations.

Materials and methods. This study analyzed outcomes in 5,000 patients of working age (18–49 years) treated for isolated gunshot and shrapnel soft-tissue wounds at hospitals in Zaporizhzhia and the Zaporizhzhia Military Hospital between March 2022 and June 2025. The injuries were predominantly localized in the lower extremities (67.06 %), less frequently in the upper extremities (25.14 %) and trunk (7.78 %). Different treatment approaches were applied: platelet-rich plasma (PRP) in combination with delayed primary sutures (DPS) or early secondary closure (ESC), modified autodermoplasty, and local or free flap reconstructions.

Results. PRP combined with suturing was applied in 3851 cases (77.02 %): DPC in 2394 (47.88 %) and ESC in 1457 (29.14 %). The complication rates were 7.81 % with DPC and 8.86 % with ESC, while the average hospital stay was 16.0 ± 3.1 and 22.0 ± 2.2 days, respectively. In 1149 cases (22.98 %), plastic techniques were required: modified autodermoplasty in 953 (19.06 %) and flap reconstructions in 196 (3.92 %). These methods enabled the closure of extensive defects but were associated with higher complication rates (25.6–67.9 %) and longer hospital stays (23.0–36.8 days).

Conclusions. The use of PRP in combination with delayed primary or early secondary closure is the most effective and safe treatment strategy for small, isolated gunshot shrapnel wounds of soft tissues, ensuring low complication rates and faster functional recovery. Autodermoplasty and flap techniques remain the methods of choice for large and deep defects but require advanced surgical expertise and are associated with longer rehabilitation.

Ключові слова:

вогнепальні осколкові поранення, PRP-терапія, первинно відтерміновані шви, ранні вторинні шви, аутодермопластика, клаптеві пластики.

Запорізький

медичний журнал.
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 398-404

Досвід комплексного лікування вогнепальних осколкових поранень м'яких тканин різної локалізації

С. М. Завгородній, М. А. Кубрак, М. Б. Данилюк, Ю. О. Міхеев, О. І. Котенко,
П. О. Бульба, І. М. Белкін, Д. В. Ткачук

Мета роботи – розробити стратегію комплексного лікування вогнепальних осколкових поранень м'яких тканин різної локалізації.

Матеріали і методи. Дослідження ґрунтується на результатах лікування 5000 пацієнтів працездатного віку (18–49 років) з ізольованими вогнепальними пораненнями м'яких тканин, що перебували на лікуванні в 2022–2025 рр. на базі міських лікарень м. Запоріжжя та Запорізького військового госпіталю. Поранення локалізувалися переважно на нижніх кінцівках (67,06 %), рідше – на верхніх кінцівках (25,14 %) та тулубі (7,78 %). Під час лікування застосовували різні методи: збагачену тромбоцитами плазму (PRP) у поєднанні з первинно відтермінованими (ПВШ) або ранніми вторинними швами (РВШ), модифіковану аутодермопластику, локальні та вільні клаптеві пластики.

Результати. PRP у комбінації з ушиванням застосовано у 3851 (77,02 %) випадку: ПВШ – у 2394 (47,88 %), РВШ – у 1457 (29,14 %). Частота ускладнень становила 7,81 % при ПВШ і 8,86 % при РВШ, середня тривалість госпіталізації – $16,0 \pm 3,1$ та $22,0 \pm 2,2$ доби відповідно. У 1149 (22,98 %) пацієнтів використано пластичні методи: модифіковану аутодермопластику – у 953 (19,06 %), клаптеві пластики – у 196 (3,92 %). Ці методи дали змогу закрити великі дефекти, проте асоційовані з вищим рівнем ускладнень (25,6–67,9 %) та тривалішою госпіталізацією (23,0–36,8 доби).

Висновки. Використання PRP у поєднанні з первинно відтермінованими або ранніми вторинними швами – найефективніша тактика лікування ізольованих вогнепальних осколкових поранень невеликих розмірів, оскільки асоційована з низькою частотою ускладнень і сприяє швидкому відновленню працездатності. Аутодермопластика та клаптеві пластики залишаються методом вибору у разі великих і глибоких дефектів, але потребують високої кваліфікації хірургів, а пацієнтам потрібна триваліша реабілітація.

Introduction

In the context of the armed aggression against Ukraine, where hostilities result in a significant number of injuries among both military personnel and the civilian population, the selection of an effective treatment strategy for gunshot wounds of soft tissues has become particularly relevant [1,2,3,4].

Isolated blind and shrapnel wounds are the most common combat injuries; they are often accompanied by pronounced microbial contamination, tissue destruction, impaired regional blood circulation, and a high risk of developing purulent-septic complications. In this regard, the search for the optimal method of closing such wounds is not only a clinical challenge but also a strategic necessity [5,6].

At present, various approaches are used in clinical practice for wound closure – open management with secondary healing of the defect, vacuum-assisted closure (VAC), delayed suturing, different options of plastic surgery with local tissues, as well as more complex techniques involving skin flap transposition. Each of these methods has its advantages, however, none of them is universal [7,8,9].

The development of an optimal strategy for the management of gunshot soft tissue wounds depending on their characteristics is a rather complex task, the solution of which depends on a whole range of factors. In our work, we would like to share our experience in this regard and the results of treating patients with gunshot soft tissue wounds of various locations.

Aim

To develop a comprehensive strategy for the treatment of isolated gunshot shrapnel wounds of soft tissues at various locations.

Materials and methods

This study is based on the results of surgical treatment of patients with gunshot wounds of soft tissues of various localizations who were treated from March 2022 to June 2025 at the surgical departments of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Hospital of Emergency and Urgent Medical Care" of Zaporizhzhia City Council, Municipal Non-Profit Enterprise "City Hospital No. 7" of Zaporizhzhia City Council, Municipal Non-Profit Enterprise "City Hospital No. 8" of Zaporizhzhia City Council, Zaporizhzhia Military Hospital and includes a sample of more than 10,000 patients with isolated and combined gunshot wounds of soft tissues.

Considering the complexity in the treatment of patients with polytrauma, only patients with isolated gunshot wounds of soft tissues of various locations, non-penetrating abdominal or thoracic cavities, without traumatic injuries of neurovascular bundles and bone structures, were enrolled in the study.

These strict inclusion criteria allowed us to evaluate the treatment results of 5,000 (100.0 %) patients. The mean age of the injured was 39.7 ± 9.6 years. All patients were of working age (18–49 years), which was due to the characteristics of the combat contingent and the specificity of the studied injuries.

All 5,000 (100.00 %) patients were transferred to the third stage of medical evacuation on an urgent basis after receiving emergency medical care at the pre-hospital stage.

The patients included in the study had isolated gunshot wounds localized within three main anatomical zones: lower limbs, upper limbs, and trunk.

The most common were injuries of the lower limbs – 3,354 (67.08 %) patients. Such a high frequency is explained by the anatomical vulnerability of this area during explosive action near the ground surface, especially in the standing position or during movements. The thigh and shin were most often affected – 2,884 (85.99 %). Injuries of the upper limbs were observed in 1,257 patients (25.14 %) being mainly located in the forearm and shoulder areas – 903 (71.84 %). Trunk localization (including the chest, anterior abdominal wall, and back without cavity penetration) occurred much less frequently, only in 389 (7.78 %) wounded.

Despite the different frequencies, the distribution by anatomical zones was statistically homogeneous, indicating the sample representativeness and the correspondence to the typical clinical structure of combat injuries in the context of modern military conflicts.

All procedures conducted in studies involving participants adhered to the ethical principles outlined in the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent revisions or equivalent ethical guidelines. The study protocol and informed consent forms were approved by the Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Protocol No. 9, dated 29 August 2025).

Statistical analysis of the obtained results was carried out using Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (license No. JPZ804I382130ARCN10-J) and Microsoft Excel 2013. Text and table-based data were presented as arithmetic mean $\pm$ standard deviation ($M \pm SD$) in the case of a normal distribution, and as Me (Q1; Q3) (median with the indication of the upper (75 %) and lower (25 %) quartiles) in case of a non-normal distribution. Comparison of variables between study groups was performed using the Mann–Whitney U test to determine statistical significance. Results were considered significant at $p < 0.05$.

Results

Taking into account wound localization, morphometric characteristics, and time to hospitalization, different treatment strategies were applied. In 3,851 patients (77.02 %), a comprehensive treatment approach was implemented, which included the use of platelet-rich plasma (PRP) in combination with either delayed primary closure (DPC) or early secondary closure (ESC).

PRP was prepared from 18.0–36.0 ml of fasting venous blood collected from the cubital vein into 9.0 ml tubes containing sodium heparin (15.0 IU/ml) and separation gel (0.5 ml). Centrifugation was performed using a Spin Plus XC-3000 device. Following centrifugation, three layers were obtained: erythrocyte mass, PRP, and platelet-poor plasma. Only the PRP fraction was aspirated using a sterile syringe for therapeutic use.

Prior to application, wounds were irrigated with 10 % povidone-iodine and anesthetized with 0.5 % novocaine 10.0 (5.0; 20.0) ml. PRP was injected into the wound bed



Fig. 1. Macroscopic appearance of the perforated epidermal flap at the time of the first dressing. Small foci of ischemia and partial graft necrosis (dark-cyanotic zones) are evident, whereas signs of inflammation or seroma formation are absent.

6.5 (5.0; 7.0) ml and edges 0.5 ml every 0.5 cm according to defect size in a total volume of 12.0 (9.0; 18.0) ml [10].

DPC was performed in patients admitted within 3 days of injury (median 2.0 (1.0; 3.0) days). These wounds demonstrated several favorable characteristics: sharply defined edges without undermining, absence of necrotic areas, a minimal infiltration with a volume of serous exudate of 7.0 (5.0; 10.0) ml/day, and limited depth of 1.5 (1.0; 2.5) cm. Morphometrically, the average wound area was 6.8 (3.1; 10.0) cm² and volume 22.8 (9.3; 40.0) cm³. Injuries were restricted to skin, subcutaneous tissue, or superficial muscle without fascial or intermuscular space involvement, providing optimal conditions for DPC with PRP and ensuring rapid and uncomplicated epithelialization.

In cases when a patient was admitted later, on the 6.0 (4.0; 9.0) day after injuries, and a wound required delayed closure until the stage of active granulation, ESC was applied in combination with PRP.

Closure was performed under strict criteria: stable wound edges, absence of necrosis or infection, and presence of mature granulation. These wounds were larger and deeper (depth 3.2 (2.7; 3.8) cm); area (12.9 (10.1; 18.0) cm²); volume (37.5 (29.0; 52.4) cm³). This approach facilitated successful closure under the biostimulatory effect of PRP even in delayed repair scenarios.

All suturing was performed using the classical Donati technique with USP 3/0 polyamide sutures, achieving stable approximation of the wound edges under minimal tension.

Passive strip drainage was maintained for 24.0 (20.0; 48.0) hours to prevent seromas or hematomas. Daily postoperative assessment and ultrasonographic monitoring allowed objective evaluation of wound healing and early identification of morphometric changes or complications.

DPC was performed in 2,394 patients (47.88 %), while ESC was applied in 1,457 patients (29.14 %). The overall complication rate in patients who received PRP combined with suturing was low. Among DPC + PRP cases, 187 patients (7.81 %) developed minor seromas or superficial hematomas, none requiring reoperation. In the ESC group with PRP, complications occurred in 129 (8.86 %) patients, that was a favorable result in terms of preventing secondary infection and maintaining wound edge stability.

The length of hospital stay is a valuable clinical measure, directly indicating the pace of recovery and the therapeutic effectiveness. In patients treated with DPC + PRP, the mean hospital stay was 16.0 ± 3.1 days, whereas in ESC + PRP cases it extended to 22.00 ± 2.20 days, $U = 12.5$, $p = 0.0024$.

These findings confirm the feasibility of early but controlled wound closure after PRP preparation, as it accelerates healing and restores combat or work capacity.

This method can be recommended as an effective and rational approach for treating relatively small shallow wounds in conditions of modern warfare, mobile surgical practice, and resource-limited healthcare settings.

In 1,149 patients (22.98 %), the wound dimensions, characteristics, and anatomical localization precluded the application of DPC or ESC. In these cases, various plastic surgical techniques were utilized to achieve closure of the soft tissue defect.

For wound bed preparation prior to closure, negative pressure wound therapy was used, which effectively drained exudate, reduced interstitial edema, improved microcirculation, and stimulated the formation of healthy granulation tissue. This approach served as an ideal “bridge” between wound cleansing and final closure, thereby significantly shortening the time for plastic surgery.

In cases of large wound surfaces (>10.0 cm²), localization on the anterior tibial surface, lateral and posterior thigh surfaces, forearm, lateral arm surface, and when the wound depth was within the subcutaneous tissue without muscle damage, modified perforated split-thickness skin grafting was applied in 953 (19.06 %) patients.

Wounds were distributed by localization as follows: 405 (42.5 %) on the anterior tibial surface, 239 (24.97 %) on the posterior thigh, 167 (17.52 %) on the inner forearm, and 143 (15.01 %) on the outer arm.

In this subgroup, on hospital day 6.0 ± 1.2 after wound cleansing, PRP injections were administered under infiltration novocaine anesthesia (0.5 %) in a volume of 12.0 (8.0; 20.0) ml into the wound bed in a chessboard pattern (1.0 ml per 1.0 cm² of defect plus 1.0 ml into wound edges every 2.0 cm) [10].

After wound preparation, donor split-thickness skin grafts were harvested from the anterior thigh under infiltration anesthesia with 0.5 % novocaine (25.0–30.0 ml), using a linear electric dermatome (model DK-717) at an optimal thickness of 0.7 mm. Then, grafts were rinsed in 0.9 % saline and perforated with a scalpel. Wounds were treated with antiseptic solutions, and the prepared perforated autograft was applied. To prevent graft displacement, it was additionally fixed to wound edges with USP 4/0 prolene interrupted sutures. Paraffin mesh and 5.0 % betadine-soaked gauze pads provided additional stabilization.

The first dressing was performed on postoperative day 4.0 ± 1.3 to evaluate graft viability based on fixation to the wound bed, absence of exudate or fluid accumulation, appropriate graft coloration, and inflammatory reactions in surrounding tissues (hyperemia, edema). Graft adhesion to the recipient area was completed at 80.0 % by days 4–5, so delaying the first dressing reduced the risk of graft displacement and necrosis [10] (Fig. 1).

Analyzing the structure of postoperative complications, it was found that in this subgroup (953 patients), seromas

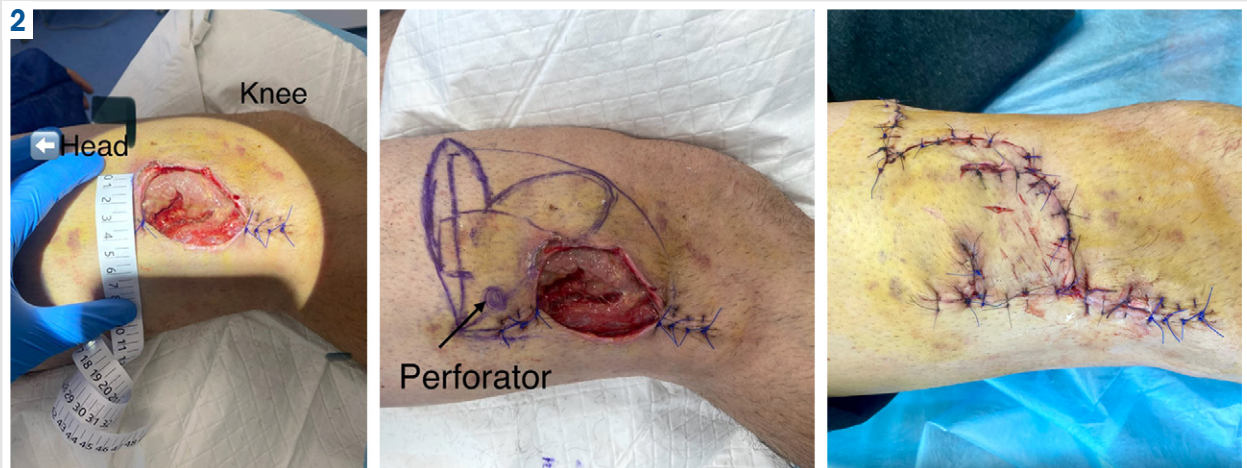


Fig. 2. Reconstruction of a wound defect in the distal third of the lateral thigh using the propeller flap technique.



Fig. 3. Perioperative assessment of the wound and postoperative outcomes in a patient undergoing V-Y advancement flap reconstruction.

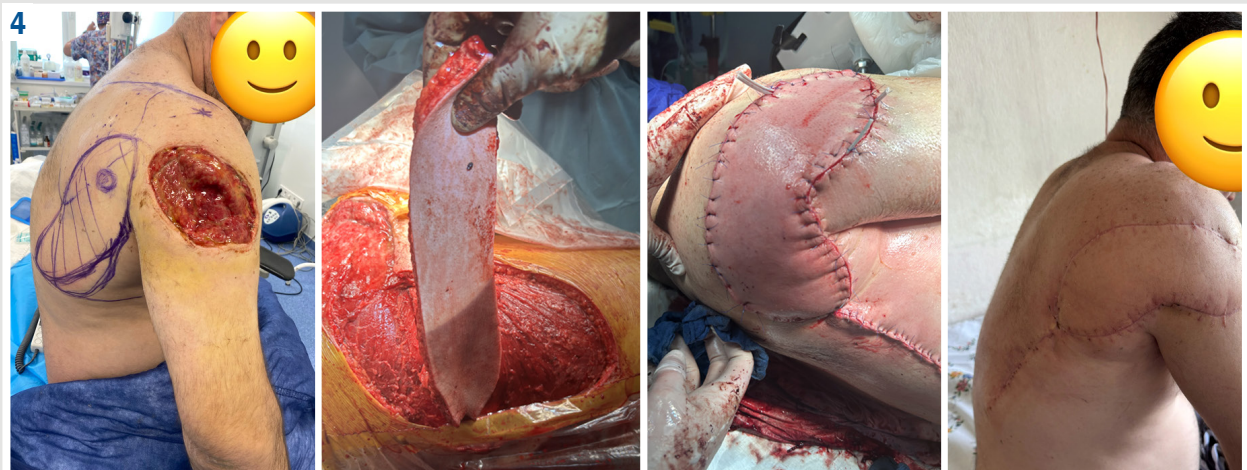


Fig. 4. Closure of the defect in the right deltoid region with a parascapular flap on a vascular pedicle.

Table 1. Key outcome indicators of treatment in patients with gunshot soft-tissue wounds using tissue flap plastics (n = 196)

Indicator	Local skin flap plastics, n = 168	Free skin flap plastics, n = 28	p-value
Duration of preoperative wound preparation, days	7.0 (6.0; 9.0)	9.0 (7.0; 11.0)	0.1278
Number of complications, abs. (%)	44 (26.19 %)	19 (67.86 %)	0.0078
Length of hospital stay, days	29.4 ± 9.2	36.8 ± 10.1	0.0432

were diagnosed in 126 (13.22 %) cases and flap necrosis in 67 (7.03 %) patients, while inflammation in the graft zone was detected in 51 (5.35 %) individuals. The overall complication rate was 244 (25.60 %). Repeat surgical intervention was performed in 84 (8.81 %) patients of this subgroup.

The mean hospital stay following modified autoder-moplasty was 23.0 ± 5.3 days. After discharge, all patients in this subgroup were prescribed a 30-day convalescent leave, thereby extending the overall recovery period before regaining combat readiness in cases of gunshot and shrapnel-induced soft-tissue injuries.

Therefore, the use of modified autoder-moplasty cannot be considered an alternative to wound suturing and should be applied only in the presence of clear indications.

In cases where the wound defect exceeded 10.0 cm² and was accompanied by muscle damage with exposure of bone and neurovascular structures, reconstruction with vascularized flaps was necessary, as these provided an independent blood supply to the affected area.

This subgroup comprised 196 (3.92 %) patients who underwent complex reconstructive procedures using rotational, advancement, or free flaps based on a vascular pedicle.

Propeller rotational flaps became a breakthrough in the reconstruction of small- and medium-sized defects, particularly in the leg and forearm regions. This technique consists of mobilizing an island of skin and subcutaneous tissue supplied by a single perforator vessel and rotating it into the defect at an angle of 90–180°. Such an approach enables closure of the wound with tissues of optimal color and texture match, while minimizing trauma at the donor site (*Fig. 2*).

For soft tissue reconstruction in injuries of the proximal third of the lower leg, coverage was achieved using a gastrocnemius muscle flap. In defects located in the distal third and ankle region, a sural fasciocutaneous flap based on retrograde blood flow (sural flap) was utilized. In cases of extensive tissue loss, V-Y advancement flaps were applied (*Fig. 3*).

A total of 168 (85.71 %) patients underwent this procedure. The mean duration of preoperative wound preparation before flap surgery was 7.0 (6.0; 9.0) days. In the postoperative period, 19 (11.31 %) patients developed inflammatory wound changes, 7 (4.17 %) had partial necrosis, and 2 (1.19 %) had complete necrosis in the area of the free flap. Postoperative hematoma occurred in 5 (2.98 %) patients, and seroma of the surgical wound in 11 (6.55 %) cases. The overall complication rate was 44 (26.19 %) cases. No lethal outcomes were recorded. The average length of hospital stay was 29.4 ± 9.2 days.

In cases of massive composite defects, when local tissues were destroyed, the only option for limb salvage was the use of free flaps on a vascular pedicle. This technique involved harvesting a complex of tissues (skin, subcutaneous tissue, muscle) from a remote donor site

(e. g., thigh, back) and transplanting it into the wound with microsurgical vascular anastomosis. Most commonly used were the anterolateral thigh flap (ALT flap) and the latissimus dorsi flap (*Fig. 4*).

This technique was used in 28 (14.29 %) patients. The average duration of preoperative wound preparation was 9.0 (7.0; 11.0) days, U = 95.0, p = 0.1278. In the postoperative period, 5 (17.86 %) patients developed inflammatory wound changes, 6 (21.43 %) experienced partial necrosis, and 1 (3.57 %) developed complete necrosis of the flap. Postoperative hematoma occurred in 2 (7.14 %) patients, and seroma in 5 (17.86 %). The overall complication rate was 19 (67.86 %) cases, U = 25.0, p = 0.0078. No lethal outcomes were documented.

The use of these techniques was carried out without PRP therapy or modifications, as at this stage we performed statistical analysis of the classical method results. A more detailed analysis, improvements in existing techniques, and the development of new complex reconstructive methods will be done in the future. The average duration of inpatient treatment was 36.8 ± 10.1 days, U = 23.5, p = 0.0432 (*Table 1*).

Thus, these wound defect closure techniques are technically demanding, and their application is associated with a high rate of complications and, consequently, prolonged hospitalization and certain difficulties in the rapid recovery of working and combat capacity in the injured.

Discussion

The results obtained in our study are of particular importance in the context of modern military surgical care, which seeks effective methods to accelerate wound healing and ensure a faster return of combat readiness in injured personnel.

International experience in the treatment of combat-related gunshot injuries, particularly during armed conflicts in Iraq, Afghanistan, Syria, Libya, and Central Africa, confirms the high incidence of soft tissue injuries with severe contamination, significant wound depth, and the need for repeated necrosectomy. According to data from US Army field hospitals, the rate of infection in such wounds without adequate local therapy may reach 25.0–30.0 %, even under conditions of intensive systemic treatment.

In a randomized trial, P. Martin & D. B. Gurevich have shown a twofold higher rate of complete healing in patients treated with PRP compared to normal saline. These findings are correlated with our observations and confirm the feasibility of using PRP in situations where other methods are either less effective or technically demanding. PRP in combination with DPC or ESC is not only an effective means of accelerating healing in small gunshot wounds but also a strategically justified method of casualty management in combat conditions. It enables rapid wound closure without the need for complex equipment or aggressive surgical interventions and can be integrated into military surgical standards with minimal resource consumption [10].

The use of split-thickness perforated skin grafts was indicated for large-area defects ($>10.0 \text{ cm}^2$) with wound depth limited to the subcutaneous fat layer. Certain wound localizations require special consideration: for example, injuries on the posterior thigh surface, where high functional activity increases the risk of wound dehiscence due to strong tension, as reported in the literature. Likewise, wounds on the anterior tibial surface are characterized by minimal muscular and subcutaneous tissue coverage, which reduces wound edge mobility and favors the choice of autodermoplasty [11].

The use of PRP injections enhances reparative processes through the action of biologically active substances, growth factors, and neoangiogenesis, allowing a significant reduction in the duration of preoperative preparation before autodermoplasty – 15.6 (12.9; 17.7) days, $p = 0.00113$, as compared with both published data and our control analysis [12].

The application of rotational and free vascularized skin flaps in our practice was considerably less frequent, accounting for only 196 (3.92 %) patients in the present cohort, which corresponds to frequencies reported in the literature [13,14]. This limited use is explained by the technical complexity of these procedures, the requirement for highly specialized surgical training, and not only the characteristics of the wound defect itself but also the injury anatomical localization. Such localization may necessitate the use of one of the various options, including rotational flaps, V-Y advancement flaps, or free flaps on a vascular pedicle [15].

Conclusions

1. The use of platelet-rich plasma in combination with wound closure is an effective and safe treatment strategy for small, isolated gunshot soft-tissue injuries. It is associated with a low rate of postoperative complications and allows patients to regain working and combat readiness within relatively short timeframes.

2. The method of autodermoplasty with a perforated split-thickness skin graft has proven its value in the management of large-area defects ($>10.0 \text{ cm}^2$) with wound depth limited to the subcutaneous fat layer, particularly in highly mobile anatomical zones where pronounced scar formation may result in contractures and restricted joint mobility.

3. Rotational and free full-thickness flaps are an important reconstructive option for massive defects involving not only superficial soft tissues but also deep muscular, vascular, and neural structures. However, their application requires significant surgical expertise and microsurgical skills in handling vascular grafts.

Prospects for further research. Future scientific investigations should focus on improving approaches to the personalization of treatment strategies, taking into account the wound morphometric characteristics, location, and the functional significance of the affected area. A promising direction is the study on the effectiveness of combining PRP therapy with other modern methods, such as negative pressure wound therapy and bioengineered materials, which may accelerate reparative processes and reduce the frequency of complications in patients with large or complicated defects. Particular attention should be given

to conducting multicenter randomized clinical trials, the results of which will not only confirm the effectiveness of the proposed approaches but also facilitate their integration into national and international treatment standards.

Funding

This work was carried out within the framework of the research project of Zaporizhzhia State Medical University: "Modification of surgical aspects of treatment in patients of different age groups in peacetime and wartime", state registration No. 0122U201230 (2022–2026).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 06.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 08.09.2025

Схвалено до друку / Accepted: 30.09.2025

Information about the authors:

Zavhorodnii S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3082-3406

Kubrak M. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4051-9336

Danyliuk M. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4515-7522

Mikheiev Iu. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Major of the Medical Service, Leading Surgeon, Zaporizhzhia Military Hospital, Military Unit A3309, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0305-1570

Kotenko O. I., MD, PhD, Assistant at the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0253-5610

Bulba P. O., MD, PhD student, Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0006-5353-2184

Bielkin I. M., MD, Senior Lieutenant of the Medical Service, Head of the Operating Unit, Zaporizhzhia Military Hospital, Military Unit A3309, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0008-6890-9321

Tkachuk D. V., MD, PhD student of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Senior Resident of the Surgical Department, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0007-2634-4193

Відомості про авторів:

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Кубрак М. А., PhD, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Данилюк М. Б., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Міхєєв Ю. О., д-р мед. наук, доцент, професор каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; майор медичної служби, провідний хірург, Запорізький військовий госпіталь, військова частина А3309, Україна.

Котенко О. І., PhD, асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Бульба П. О., аспірант денної форми навчання каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Белкін І. М., старший лейтенант медичної служби, начальник операційного відділення, Запорізький військовий госпіталь, військова частина А3309, Україна.

Ткачук Д. В., аспірант каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький медико-фармацевтичний університет; старший ординатор хірургічного відділення, Запорізький військовий госпіталь, Україна.



Oleksii Kotenko (Олексій Котенко)
alexkotenko199422@gmail.com

References

- Balazh MS, Shestopal NO. [Modern approaches to physical therapy measures in individuals with gunshot injuries of the upper limb]. *Sportyvna medytsyna, fizychna terapiia ta erhoterapiia*. 2028;(2):68-74. Ukrainian. doi: [10.32652/spmed.2018.2.68-74](https://doi.org/10.32652/spmed.2018.2.68-74)
- Gybalo RV, Batiuk AI. [Features of the up-to-date approach to diagnosis and treatment of patients with postoperative ventral hernias after multi-stage surgical treatment of open gunshot wounds]. *Suchasni aspekty viiskovoi medytsyny*. 2020;27(2):321-31. Ukrainian. doi: [10.32751/2310-4910-2020-27-54](https://doi.org/10.32751/2310-4910-2020-27-54)
- Zavhorodnii SM, Kotenko OI, Danyliuk MB, Kubrak MA. [Surgical treatment of isolated gunshot shrapnel wounds of soft tissues using delayed primary sutures combined with platelet-rich plasma injections in mine-explosive injuries]. *Zaporizhzhia Medical Journal*. 2023;25(4):339-45. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2023.4.269875](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.269875)
- Kukuruz YS, Slychko IY, Yalovenko VA. [Peculiarities of teaching for reserve officers of surgical tactics at fire and open injury of extremities]. *Medychna osvita*. 2013;(4):94-6. Ukrainian. doi: [10.11603/me.v0i4.1095](https://doi.org/10.11603/me.v0i4.1095)
- Neroba V. [The role of mining weapons in the modern wars and border conflicts]. Collection of scientific works of the National Academy of the State Border Guard Service of Ukraine. Series: Military and Technical Sciences. 2019;(3):155-71. Ukrainian. doi: [10.32453/3.v8i1i3.444](https://doi.org/10.32453/3.v8i1i3.444)
- Chernyak VA, Rogovsky VM, Nahaliuk YV, Sivash YY, Shchepetov MV, Karpenko KK. [Results of the treatment of major vacuum wounds in the united kingdom's operation in the eastern ukraine for the period from 2014 to and quarter of 2019]. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Series: Medicine*. 2020;61(1):130-9. Ukrainian. doi: [10.24144/2415-8127.2020.61.130-139](https://doi.org/10.24144/2415-8127.2020.61.130-139)
- Ahmad S, Agrawal P, Anwer A, Khurana S, Adil M, Ibran M. Gunshot Injury to Distal Tibial Physis and Talus: A Case Report. *J Orthop Case Rep*. 2024;14(4):134-9. doi: [10.13107/jocr.2024.v14.i04.4388](https://doi.org/10.13107/jocr.2024.v14.i04.4388)
- Zavhorodnii SM, Kotenko OI. [Effectiveness of the use of early secondary sutures and injections of platelet-rich autoplasm in isolated gunshot shrapnel wounds of soft tissues]. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024;28(2):287-93. Ukrainian. doi: [10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(2\)-18](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(2)-18)
- Feliciano DV. Gunshot wound to big red. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020;5(1):e000506. doi: [10.1136/tsaco-2020-000506](https://doi.org/10.1136/tsaco-2020-000506)
- Martin P, Gurevich DB. Macrophage regulation of angiogenesis in health and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;119:101-10. doi: [10.1016/j.semcdb.2021.06.010](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.06.010)
- Liashevych AM, Lupaina IS, Hryshchuk SM. *Dynamichna anatomiia [Dynamic Anatomy]*. Zhytomyr: Zhytomyr State University Press; 2022. Ukrainian.
- Pykaliuk VS, Lavryniuk VY, Shevchuk TY, Aponchuk LS. *Anatomiia oporno-rukhovoho aparatu [Anatomy of the Musculoskeletal System]*. Lutsk: FOP Ivaniuk V. P.; 2022. Ukrainian.
- Mishra JK, Sahu SA, Bodhey NK, Sindhuja A, V A. Perforator-based propeller flap with additional venous pedicle for lower limb reconstruction. *Indian J Plast Surg [Internet]*. 2023;56(4):373-7. doi: [10.1055/s-0043-1769113](https://doi.org/10.1055/s-0043-1769113)
- Yu JL, Tolley PD, Kneib C, Miller EA, Crowe CS. Current concepts in microsurgical soft tissue reconstruction of lower extremity trauma in a single-vessel extremity. *Plast Aesthet Res*. 2022;9(5):37. doi: [10.20517/2347-9264.2021.124](https://doi.org/10.20517/2347-9264.2021.124)
- List EB, Hahn BA, Qiu SS, de Jong T, Rakhorst HA, Verheul EM, et al. Free Fasciocutaneous versus Muscle Flaps in Lower Extremity Reconstruction: Implications for Functionality and Quality of Life. *J Reconstr Microsurg*. 2024 Dec 20. doi: [10.1055/a-2483-5388](https://doi.org/10.1055/a-2483-5388)

Застосування методики Frozen Elephant Trunk у хірургічній корекції комплексної патології висхідної, дуги та низхідної грудної аорти

В. І. Кравченко^{id}^A, І. П. Макогончук^{id}^{B,D}, І. А. Осадовська^{id}^C, І. М. Кравченко^{id}^E, К. В. Руденко^{id}^F

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – узагальнення сучасного досвіду корекції комплексної патології висхідної, дуги та низхідної грудної аорти з використанням методики Frozen Elephant Trunk.

Матеріали і методи. Описано техніку та наведено результати перших 42 операцій із протезування висхідної, дуги, судин дуги та низхідної грудної аорти методикою Frozen Elephant Trunk, що виконані співробітниками відділу хірургічного лікування патології аорти ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» у період 2020–2025 р. Усім пацієнтам виконано операцію з протезування висхідної, дуги, судин дуги та низхідної грудної аорти – «стабілізований хобот слона» – як перший етап реконструкції при патології дуги аорти.

Результати. Госпітальна летальність становила 9,5 % випадків (4 пацієнти). Причини смерті – гостре порушення мозкового кровообігу (в 1 випадку), гостра дихальна недостатність (в 1 випадку), синдром поліорганної недостатності (в 2 випадках). У післяопераційному періоді в двох випадках залишали тампони через кровотечу, які видаляли на другу – третю післяопераційну добу. У трьох пацієнтів діагностовано стійку нижню параплегію, однак у двох випадках інтенсивна реабілітація сприяла повному відновленню функції. Ниркову недостатність, що потребувала сеансів діалізу, діагностовано в п'ятьох пацієнтів. В одному випадку виконали реторакотомію з приводу кровотечі. Тривала вентиляція легень (більше ніж 2 дні) зафіксована у шести пацієнтів. Після першого етапу у різні строки (від 14 днів до 3 років) виконано ендопротезування дуги й низхідної грудної аорти (TEVAR) трьома (7,1 %) пацієнтами для стабілізації низхідної грудної аорти та поліпшення ремоделювання істинного просвіту після розшарування. Усі процедури не спричинили ускладнень.

Висновки. При аневризмах дуги аорти, розшаруванні аорти, до якого залучена дуга та супрааортальні судини, порушенні анатомічної цілісності дуги радикальна корекція можлива шляхом виконання операції «стабілізованого хобота слона». Поліпшення передопераційної діагностики, хірургічної техніки, оптимізація методів захисту головного, спинного мозку та вісцеральних органів, а також можливості застосування гібридних / ендоваскулярних методик дали змогу лікувати пацієнтів із комплексними ураженнями висхідної, дуги та низхідної грудної аорти й отримати задовільні перші результати операцій. Рівень госпітальної летальності – в межах 9,5 % (4 пацієнти із 42).

Ключові слова:
аневризма аорти,
аневризма
дуги аорти,
розшаровуюча
аневризма
аорти, операція
Frozen elephant
trunk, гібридне
протезування дуги
та низхідної грудної
аорти.

**Запорізький
медичний журнал.**
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 405-409

Application of the frozen elephant trunk technique in surgical correction for complex pathology of the ascending aorta, aortic arch, and descending thoracic aorta

V. I. Kravchenko, I. P. Makohonchuk, I. A. Osadovska, I. M. Kravchenko, K. V. Rudenko

Aim: to summarize the current experience in correcting complex pathology of the ascending aorta, aortic arch, and descending thoracic aorta using the frozen elephant trunk technique.

Materials and methods. This study describes the technique and presents the outcomes of the first 42 operations involving prosthetic replacement of the ascending aorta, aortic arch, supra-aortic vessels, and descending thoracic aorta using the frozen elephant trunk technique. These procedures were performed by the staff of the Department of Surgical Treatment of Aortic Pathology at National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, during the period from 2020 to 2025. All patients underwent a procedure involving complete replacement of the ascending aorta and arch with supra-aortic vessel reimplantation aorta using the stabilized elephant trunk technique as the first stage of reconstruction for aortic arch pathology.

Results. Hospital mortality rate was 9.5 % (4 patients). Causes of death included acute cerebrovascular accident in 1 case, acute respiratory failure in 1 case, and multiple organ failure in 2 cases. Two patients required delayed re-exploration for tamponade on postoperative days 2–3 due to bleeding. Persistent lower paraplegia was observed in 3 patients; however, in 2 cases, intensive rehabilitation enabled full recovery of motor function. Renal failure requiring dialysis was observed in 5 patients. One patient underwent re-thoracotomy for postoperative bleeding. Prolonged mechanical ventilation (>2 days) was necessary in 6 patients. Following the first-stage procedure, endovascular repair (TEVAR) of the aortic arch and descending thoracic aorta was performed in 3 (7.1 %) patients within a period ranging from 14 days to 3 years after the initial operation to stabilize the descending thoracic aorta and promote true lumen remodeling following dissection. All endovascular procedures were completed without complications.

Conclusions. Radical surgical correction of aortic arch aneurysm or dissection involving supra-aortic vessels or disruption of the anatomical integrity of the arch is feasible using the stabilized elephant trunk technique. Advances in preoperative diagnostics, surgical techniques, optimization of cerebral, spinal, and visceral organ protection, and the availability of hybrid / endovascular approaches have enabled successful treatment of complex pathology involving the ascending aorta, arch, and descending thoracic aorta. The initial outcomes were satisfactory, with a hospital mortality rate of 9.5 % (4 out of 42).

Keywords:
aortic aneurysm,
aortic arch
aneurysm, dissecting
aortic aneurysm,
frozen elephant
trunk procedure,
hybrid prosthetic
repair of the arch and
descending thoracic
aorta.

**Zaporozhye
Medical Journal.**
2025;27(5):405-409

Лікування захворювань аорти завжди було важливою, але й однією з найскладніших складових серцево-судинної хірургії. Це зумовлено не лише тим, що аорта є найбільшою й найважливішою артерією, але й тим, що патологія аорти може мати найрізноманітніші форми з найрізноманітнішими наслідками – від безсимптомної хвороби, що повільно прогресує, до раптової смерті через розрив.

Незважаючи на стрімкий розвиток хірургічної техніки, методик захисту головного мозку та внутрішніх органів, засобів моніторингу життєво важливих показників під час оперативного втручання, хірургічне лікування патології аорти досі асоційоване зі значними ризиками та високим рівнем операційної летальності.

Серед усіх кардіохірургічних втручань операції на грудній аорті є одними з найскладніших. Для їх успішного виконання потрібен високий рівень хірургічної кваліфікації, анестезіологічного та перфузіологічного забезпечення. Зона дуги аорти – одна з найскладніших і найнебезпечніших ділянок ураження. Постійний розвиток технологій і накопичення досвіду в серцево-судинній хірургії дали змогу за необхідності здійснювати одночасну заміну висхідної, дуги та низхідної грудної аорти (операція Frozen Elephant Trunk, FET). Таке втручання сприяло покращенню результатів і зменшенню кількості ускладнень [1].

За рекомендаціями ESC [2], операція Frozen Elephant Trunk («стабілізованого хобота слона») показана пацієнтам із розшаруванням аорти типу А та фенестрацією в дузі або проксимальному відділі низхідної грудної аорти. За даними фахівців Американської асоціації торакальних хірургів [3], виконання FET дає змогу найефективніше корегувати складну патологію грудної аорти через евенційну стернотомію. У разі гострої дисекції типу А, коли дисекція поширюється на низхідну аорту, FET може сприяти кращій реконструкції, однак асоційована з більшою частотою ускладнень, ніж при плановому втручанні. Важливим є обмеження довжини стента (<15 см) й уникнення його розміщення нижче від рівня Т8 для зменшення ризику спінальної ішемії.

Повноцінне відновлення цілісності судин цього басейну потребує якнайкращого опанування лікарем хірургічної техніки та розуміння необхідності адекватного захисту мозку та вісцеральних органів під час такої операції.

Мета роботи

Узагальнення сучасного досвіду корекції комплексної патології висхідної, дуги та низхідної грудної аорти методикою Frozen Elephant Trunk.

Матеріали і методи дослідження

Ідея поєднання відкритої та ендovasкулярної техніки в умовах обмеженого застосування в Україні гібридного комплексного одномоментного стабілізованого протезування низхідної та дуги аорти виникла та була реалізована на практиці в 2020 році. З того часу до липня 2025 року в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» виконано 42 операції за гібридною методикою Frozen Elephant Trunk.

Серед 42 пацієнтів, яким виконано таке втручання, переважна більшість – 29 (69,0 %) – чоловіки. Вік пацієнтів становив від 29 до 73 років, середній вік – $53,83 \pm 4,10$ року. Більше ніж третина – 16 (38,1 %) пацієнтів – уже перенесли кардіохірургічні втручання: 15 (35,7 %) хворих були прооперовані з приводу патології висхідної аорти (супракоронарне протезування висхідної аорти з напівдугою – 11 випадків, операція Bentall – 2; в 1 випадку попередньо були виконані протезування аортального клапана та аортокоронарне шунтування).

Основні показання для повторного втручання – ускладнений післяопераційний перебіг і прогресивне збільшення діаметра дистального відділу висхідної та дуги аорти.

Аортальні патології, що була показаннями до хірургічного лікування, – гостра розшаровуюча аневризма аорти типу А – 8 (19,0 %) випадків; хронічна розшаровуюча аневризма аорти (ХРАА) типу А – 17 (40,5 %), із них 10 пацієнтів – із резидуальною дисекцією після попереднього протезування аорти; розшарування аорти ні А, ні В типу – 8 (19,0 %) випадків; хронічна розшаровуюча аневризма аорти типу В – 3 (7,1 %) пацієнти; інтрамуральна гематома – 1 (2,4 %) випадок; пенетруюча виразка аорти – 2 (4,8 %); торакоабдомінальна аневризма аорти – у 3 (7,1 %) пацієнтів (табл. 1).

Симультанно з процедурою FET, якщо були показання, здійснено такі оперативні втручання: Уасоуб – в 1 (2,4 %) пацієнта, аортокоронарне шунтування – у 11 (26,2 %) оперованих (1–3 аутовенозні графти), пластика мітрального клапана – в 3 (7,1 %) випадках, анулопластика трикуспідального клапана – в 4 (9,5 %), операція Bentall – de Bono – у 3 (7,1) хворих (в 1 випадку – повторно), репротезування аортального клапана виконано 1 (2,4 %) пацієнту (табл. 2).

Усі операції виконано через повздовжню серединну стернотомію (або повторну рестернотомію) з частковим розширенням доступу на 2–3 см до проєкції лівого грудинно-ключичного м'яза. Після ретельного кардіолізу готували місце для підключення штучного кровообігу, використовуючи бікавальну венозну канюляцію. Артеріальну магістраль найчастіше підключали через стегову артерію – у 40 (95,2 %) пацієнтів. У двох випадках використано праву підключичну артерію, магістраль підключили через попередньо імплантований судинний протез діаметром 8 мм.

У двох пацієнтів канюляцію виконано безпосередньо в тіло брахіоцефального стовбура перед його поділом на праву підключичну та праву загальну сонну артерію. Повністю візуалізували й обводили лігатурами безіменну вену та структури дуги аорти, виділяли основний стовбур і біфуркацію брахіоцефального стовбура, праву загальну сонну та підключичну артерії.

Основні технічні труднощі виникали під час візуалізації та виділення лівої підключичної артерії (ЛПА). Патологічний процес та експансивне збільшення аневризми дуги аорти значно зміщували гірло й тіло ЛПА краніально й дорсально, що ускладнювало її пошук і виділення.

Після гепаринізації (300 ОД/кг) тіло ЛПА перетинали, герметизуючи привідний сегмент двоярідним швом (пролен 5.0). Судинним протезом діаметром 8–10 мм

подовжували ЛПА, підключали його до артеріальної магістралі, після цього розпочинали штучний кровообіг.

Після затиснення аорти та введення кардіоплегічного розчину (кустодіол у дозі 20 мл/кг, комбінація анте-ретроградного введення) переходили до внутрішньо-серцевого етапу корекції вад (заміна аортального клапана, пластика чи протезування мітрального клапана тощо).

Після завершення внутрішньо-серцевого етапу за умов гіпотермії (20–22 °С) починали наступний – на фоні «відкритої дуги аорти». Для захисту центральної нервової системи в усіх клінічних ситуаціях використано методику антеградної церебральної перфузії через устя усіх судин дуги. В умовах гіпотермічної перфузії головного мозку здійснювали ревізії дуги аорти та проксимального відділу низхідної грудної аорти. Після стабілізації зони дистального анастомозу виконано імплантацію та позиціонування стент графту. Наступний етап – тотальний дебранчинг, з почерговим відключенням судин дуги від антеградної церебральної перфузії в напрямі від лівої підключичної артерії до брахіоцефального стовбура. Така послідовність виконання анастомозів між брахіоцефальними судинами та браншами судинного протеза забезпечує оптимальну візуалізацію зони маніпуляцій, внаслідок чого зменшується тривалість основного етапу корекції.

Для гібридної корекції низхідної грудної аорти під час основного етапу втручання в 27 (64,3 %) випадках використано протези «E-Vita Hybrid stent graft» (E-Vita Open Plus – 14, E-Vita Open Neo – 13), протези «Cronus stent graft system» (Endovastec) імплантовано 15 (35,7 %) пацієнтам (табл. 3).

Наступний етап передбачав протезування дуги аорти. Серед 42 пацієнтів у 19 (45,2 %) випадках виконано тотальний селективний дебранчинг, в 13 (31,0 %) випадках – пересадку брахіоцефального стовбура та лівої сонної артерії острівцевою (island) методикою та селективний дебранчинг лівої підключичної артерії. Тотальний дебранчинг island методикою виконано в 2 (4,8 %) випадках.

Реімплантацію ЛПА здійснено на внутрішній криvizні протеза висхідної аорти, відновлено природний кровотік. За температури 34 °С герметизували порожнини серця, а при 37 °С припиняли штучний кровообіг.

Результати

Госпітальна летальність становила 9,5 % випадків (4 пацієнти). Як причини смерті визначено гостре порушення мозкового кровообігу (в 1 випадку), гостру дихальну недостатність (в 1 випадку), синдром поліорганної недостатності (в 2 випадках).

У післяопераційному періоді в двох випадках залишали тампони через кровотечу, які видаляли на другу – третю післяопераційну добу. У трьох пацієнтів діагностовано стійку нижню паралегію, однак у двох випадках інтенсивна реабілітація сприяла повному відновленню функції. Ниркову недостатність, що потребувала сеансів діалізу, діагностовано в п'ятих пацієнтів. В одному випадку виконали реторакотомію з приводу кровотечі. Тривала вентиляція легень (більше ніж 2 дні) зафіксована у шести пацієнтів.

Таблиця 1. Аортальні патології, що стали показанням для виконання FET

Нозологія	n (%)
Гостра розшаровуюча аневризма аорти типу А	8 (19,0 %)
ХРАА типу А	17 (40,5 %)
ХРАА ні А ні В типу	8 (19,0 %)
ХРАА типу В	3 (7,1 %)
Торакоабдомінальна аневризма аорти	3 (7,1 %)
Пенетруюча виразка аорти	2 (4,9 %)
Інтрамуральна гематома	1 (2,4 %)

Таблиця 2. Кількісна та якісна характеристика втручань, виконаних симультанно із процедурою FET

Найменування втручання	n (%)
Аортокоронарне шунтування	11 (26,2 %)
Пластика мітрального клапана	3 (7,1 %)
Анулопластика трикуспідального клапана	4 (9,5 %)
Bentall – de Bono	3 (7,1 %)
Репротезування аортального клапана	1 (2,4 %)

Таблиця 3. Кількісна та якісна характеристика використаних гібридних протезів

Назва гібридного протеза	n (%)
«E-Vita Hybrid stent graft» Open Plus	14 (33,3 %)
«E-Vita Hybrid stent graft» Open Neo	13 (31,0 %)
«Cronus stent graft system» (Endovastec)	15 (35,7 %)

Після першого етапу 3 (7,1 %) пацієнтам у різні строки (від 14 днів до 3 років) виконано ендопротезування дуги й низхідної грудної аорти (TEVAR) для стабілізації низхідної грудної аорти та поліпшення ремоделювання істинного просвіту після розшарування.

Усі процедури не спричинили ускладнень.

Обговорення

Захворювання аорти з ураженням висхідної, дуги та низхідної частини завжди були технічно складними для лікування на всіх етапах розвитку кардіохірургії. Це пов'язано зі значною тривалістю операції, необхідністю зупинки кровообігу на першому етапі, хірургічними ускладненнями, що пов'язані з безпосередньою близькістю життєво важливих анатомічних структур, а також тривалістю можливого періоду ішемії.

У 1983 році Ганс Борст уперше описав ідею хірургічного лікування комплексної патології висхідної, дуги та низхідної грудної аорти шляхом заміни перших двох частин судинним протезом із герметичним закріпленням останнього дистальніше від рівня ЛПА. Вільна частина протеза завдовжки 8–10 см залишалася в низхідній грудній аорті [4].

Запропонована методика отримала назву «операція хобота слона» (Elephant Trunk Operation). Автор доводив, що така техніка оптимізує формування анастомозу між аортою та трансплантатом, полегшує виконання наступного етапу. Двоетапність, з одного боку, спричиняла додаткові ризики в міжопераційному періоді та ускладнень другої операції, але з іншого, – забезпечувала достатню експозицію ліній судинних анастомозів, зменшувала тривалість ішемії головного мозку та вісцеральних органів.

Через кілька років після початкового скепсису методики «хобота слона» стала рутинною в клінічній практиці, ба більше, її постійно вдосконалюють. У 1996 році з'явилися модифікації цієї операції, як-от методика стабілізованого («замороженого») «хобота слона» [5]. Таке втручання дає змогу виконати весь обсяг корекції одномоментно, знизити ризики двоетапного втручання, нівелювати летальність, пов'язану з очікуванням другого етапу лікування [6].

Комплексна патологія грудної аорти, особливо ураження дуги аорти, були і є складною проблемою в кардіохірургії. Оптимальною хірургічною стратегією надання допомоги таким хворим є методика протезування ураженого сегмента виконанням операції «хобота слона». Процедуру «стабілізованого хобота слона» (FET), що включає повну заміну висхідної та дуги аорти та розміщення стент-трансплантату в проксимальному відділі низхідної грудної аорти, розроблено, аби потенційно виконувати одноетапне лікування, для зменшення ризиків очікування другого етапу. Крім того, застосування цієї методики сприяє ремоделюванню низхідної аорти, робить безпечнішим можливий наступний етап корекції (TEVAR), оскільки забезпечує оптимальну зону встановлення ендопротеза [7,8].

Згідно з даними досліджень, під час яких оцінювали результати виконання операції FET, показники внутрішньолікарняної смертності становлять від 2,2 % до 18,2 %, є нижчими, ніж при використанні традиційних двоетапних методик. Втім, такі ускладнення, як інсульт (4,2–20,4 %), ураження спинного мозку (0,2–6,2 %), гостре ураження нирок (1,2–12,2 %), ішемія кишківника (0,4–8,6 %) все ще виникають у прооперованих пацієнтів [9].

Нині обидві версії методики «хобота слона» – класична та стабілізована, – а також їхні численні модифікації є рутинними процедурами в провідних спеціалізованих аортальних центрах світу. Їх застосування дає змогу лікувати складні ураження аорти, мінімізувавши ризики, сприяє швидкій реабілітації пацієнтів.

Висновки

Поліпшення передопераційної діагностики, хірургічної техніки, оптимізація методик захисту головного, спинного мозку та вісцеральних органів, а також використання гібридних / ендоваскулярних методик зробили реальним лікування пацієнтів із комплексними ураженнями висхідної, дуги та низхідної грудної аорти. Це дало змогу досягнути задовільних віддалених (5 років) результатів після виконаної операції «Frozen elephant trunk» та робить застосування цієї методики перспективним.

Етичне схвалення

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та публікацію анонімізованих даних, отриманих під час нього, відповідно до закону України «Про захист персональних даних». Усі процедури, які виконали під час дослідження, відповідали чинним етичним стандартам щодо клінічної практики, нормам Гельсінської декларації (1964 р. з поправками) та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Робота схвалена Комітетом з медичної етики ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», протокол від 09.07.2025 року № 25.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів:

відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 01.10.2025

Схвалено до друку / Accepted: 10.10.2025

Відомості про авторів:

Кравченко В. І., д-р мед. наук, старший дослідник, зав. напрямку, відділення хірургічного лікування патології аорти та набутих вад серця, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0003-4873-5367

Макогончук І. П., лікар-хірург серцево-судинний, молодший науковий співробітник відділення хірургічного лікування патології аорти та набутих вад серця, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0009-0002-0654-6082

Осодовська І. А., канд. мед. наук, лікар-кардіолог, зав. відділення хірургічного лікування патології аорти та набутих вад серця, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0009-0006-8987-6974

Кравченко І. М., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділення хірургічного лікування патології аорти та набутих вад серця, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-7835-9481

Руденко К. В., д-р мед. наук, заступник директора з науково-координаційної роботи, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ; чл.-кор. НАМН України.
ORCID ID: 0000-0002-1508-9293

Information about the authors:

Kravchenko V. I., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Research Area, Department of Surgical Treatment of Aortic Pathology and Acquired Heart Defects, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Makohonchuk I. P., MD, Cardiovascular Surgeon, Junior Researcher of the Department of Surgical Treatment of Aortic Pathology and Acquired Heart Defects, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Osadovska I. A., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Surgical Treatment of Aortic Pathology and Acquired Heart Defects, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Kravchenko I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Surgical Treatment of Aortic Pathology and Acquired Heart Defects, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Deputy Director for Scientific Coordination, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.



Іван Макогончук (Ivan Makohonchuk)
ivan.makohonchuk@gmail.com

References

- Jakob H. Frozen elephant trunk in acute type I dissection—a personal view. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(5):640–1. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.09.21
- Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial

- and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3538-700. doi: [10.1093/eurheartj/ehae179](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179)
3. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482. doi: [10.1161/CIR.0000000000001106](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001106)
 4. Borst HG, Walterbusch G, Schaps D. Extensive aortic replacement using "elephant trunk" prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;31(1):37-40. doi: [10.1055/s-2007-1020290](https://doi.org/10.1055/s-2007-1020290)
 5. Kato M, Ohnishi K, Kaneko M, Ueda T, Kishi D, Mizushima T, Matsuda H. New graft-implanting method for thoracic aortic aneurysm or dissection with a stented graft. *Circulation*. 1996;94(9 Suppl):II188-93
 6. Bashir M, Mohammed I, Al-Tawil M, Jubouri M, Agbobu T, Chen EP. Frozen elephant trunk: the gold standard. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2023;30:13(3):623-27. doi: [10.21037/cdt-23-144](https://doi.org/10.21037/cdt-23-144)
 7. Jakob H, Idhrees M, Bashir M. Frozen elephant trunk with straight vascular prosthesis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020;9(3):164-9. doi: [10.21037/acs-2020-fet-60](https://doi.org/10.21037/acs-2020-fet-60)
 8. Jakob H, Idhrees M, Bashir M. From E-VITA open plus to E-VITA NEO and E-NOVIA. *J Card Surg*. 2021;36(5):1814-7. doi: [10.1111/jocs.15044](https://doi.org/10.1111/jocs.15044)
 9. Di Eusanio M, Pantaleo A, Murana G, Pellicciari G, Castrovinci S, Berretta P, et al. Frozen elephant trunk surgery-the Bologna's experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(5):597-605. doi: [10.3978/j.issn.2225-319X.2013.08.01](https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2013.08.01)

Відкрита хірургічна корекція аневризм і розшаровуючих аневризм черевної аорти у хворих на ішемічну хворобу серця: досвід одного центру

I. I. Жеков^{id A,B,C,D,F}, A. V. Руденко^{id A,E}, A. С. Булах^{id D,E}, I. П. Макогончук^{id D,E}, К. В. Руденко^{id F}

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

аневризми черевної аорти, розшаровуюча аневризма, ішемічна хвороба серця, аортокоронарне шунтування, стентування, хірургічна корекція, реваскуляризація міокарда, супутня патологія, оперативне лікування, госпітальна летальність.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 410-416

Мета роботи – узагальнити досвід до- та післяопераційного ведення пацієнтів з аневризмою або розшаруванням черевної аорти, що супроводжуються ішемічною хворобою серця (ІХС), а також оцінити ефективність відкритої хірургічної корекції у поєднанні з реваскуляризацією міокарда на основі клінічного досвіду одного спеціалізованого центру.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 75 (100,0 %) пацієнтів з аневризмами інфраренального відділу черевної аорти, яких визначили до підгрупи А, якщо вони не мали розшаровуючої аневризми аорти, до підгрупи В, – якщо мали. Усіх обстежених пацієнтів поділили на 3 групи. До групи 1 залучено пацієнтів без встановленого діагнозу ІХС (група порівняння). До групи 2 – хворі на ІХС, в анамнезі яких було стентування чи аортокоронарне / мамарокоронарне шунтування (АКШ / МКШ). До групи 3 залучені пацієнти з ІХС, які за один період перебування в стаціонарі перенесли хірургічну корекцію ІХС, й аневризми черевної аорти (АЧА).

Результати. Більшість пацієнтів, яким виконано реваскуляризацію міокарда (групи 2 і 3), мали багатосудинне ураження коронарних артерій, підтверджене за даними коронаро-вентрикулографії. У 78,9 % пацієнтів візуалізовано ураження трьох основних коронарних судин, у 15,8 % – двох, у 5,3 % – значне ураження стовбура лівої коронарної артерії (70 % стенозу). Пацієнти після виконаного АКШ / МКШ перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) в середньому $59,89 \pm 20,20$ години, на штучній вентиляції легень (ШВЛ) – $5,00 \pm 2,40$ години. Після корекції аневризми черевної аорти пацієнти цієї групи перебували у ВРІТ в середньому $78,92 \pm 53,93$ години, на ШВЛ – $7,58 \pm 6,71$ години. Загальна частота ускладнень найвища у групі 1 (37,84 %), де виконано найскладніші реконструктивні втручання. У післяопераційному періоді найвищу госпітальну летальність зафіксовано у групі 1 – 4 (10,81 %) випадки.

Висновки. Реваскуляризація міокарда має пріоритет перед аортальною реконструкцією. Такий підхід мінімізує ризики ішемічних ускладнень і дає змогу безпечно перейти до наступного етапу корекції. У результаті порівняльного аналізу трьох клінічних груп найгірші результати зафіксовано у пацієнтів без попередньої реваскуляризації. Це статистично підтверджує ефективність комплексного підходу до лікування (p -value $< 0,05$).

Keywords:

abdominal aortic aneurysm, dissecting aneurysm, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, coronary stenting, surgical repair, myocardial revascularization, comorbidities, surgical treatment, in-hospital mortality.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(5):410-416

Open surgical repair of abdominal aortic aneurysms and dissecting aneurysms in patients with coronary artery disease: a single-center experience

I. I. Zhekov, A. V. Rudenko, A. S. Bulakh, I. P. Makohonchuk, K. V. Rudenko

Aim. To summarize the experience of pre- and postoperative management of patients with abdominal aortic aneurysms or dissections associated with coronary artery disease (CAD), and to evaluate the effectiveness of open surgical repair combined with myocardial revascularization based on a single specialized center's clinical experience.

Materials and methods. The study included 75 patients (100.0 %) with infrarenal abdominal aortic aneurysms. Patients were initially divided into subgroup A (non-dissecting aneurysm) and subgroup B (dissecting aneurysm). All patients were then further stratified into three groups: Group 1 (comparison group) included patients without a diagnosed CAD; Group 2 consisted of patients with CAD who had previously undergone stenting or coronary artery bypass grafting (CABG) / off-pump coronary artery bypass (OPCAB); and Group 3 comprised patients with CAD who, during the same hospitalization, underwent surgical correction of both CAD and abdominal aortic aneurysm.

Results. Most patients who underwent myocardial revascularization (Groups 2 and 3) had multivessel coronary artery disease (MVCAD), confirmed by coronary ventriculography (CVG). Triple-vessel disease was observed in 78.9 % of patients, double-vessel disease in 15.8 %, and significant left main coronary artery stenosis (≥ 70 %) in 5.3 %. Patients who underwent CABG / OPCAB had an average ICU stay of 59.89 ± 20.20 hours, with a mean mechanical ventilation (MV) duration of 5.00 ± 2.40 hours. In the same group, after abdominal aortic aneurysm correction, the average ICU stay was 78.92 ± 53.93 hours, and the mean MV duration was 7.58 ± 6.71 hours. The overall complication rate was the highest in Group 1 (37.84 %), where the most extensive reconstructive procedures were performed. The highest postoperative in-hospital mortality was also observed in Group 1 in 4 (10.81 %) cases.

Conclusions. Myocardial revascularization should take priority over aortic reconstruction. This approach minimizes the risk of ischemic complications and allows for a safe transition to the next stage of treatment. A comparative analysis of the three clinical groups showed the worst outcomes in patients without prior revascularization, statistically confirming the effectiveness of a comprehensive treatment strategy ($p < 0.05$).

Аневризма черевної аорти (АЧА) – це локальне розширення стінки черевної аорти (найчастіше інфраренальної). Вона є одним із найнебезпечніших проявів судинної патології, який має тенденцію до прогресування та може призвести до фатальних ускладнень, зокрема розриву або розшарування.

Останні дослідження підтверджують, що аневризми черевної аорти та ішемічна хвороба серця (ІХС) мають спільні фактори ризику, однак не завжди ІХС безпосередньо впливає на розвиток або прогресування АЧА. Згідно з результатами досліджень окремих авторів, кореляції між ІХС і ростом аневризми немає або вона навіть негативна [1]. Незважаючи на це, комбіноване лікування АЧА та ІХС визнано доцільним, а хірургічне втручання – ефективним методом, особливо за умов виконання попередньої або одночасної реваскуляризації міокарда.

Аневризма черевної аорти, особливо ускладнена розшаруванням, – загрозливий для життя стан, який часто діагностують на пізніх стадіях через безсимптомний перебіг. Ішемічна хвороба серця як супутня патологія значно ускладнює перебіг і лікування АЧА, оскільки в такому разі потрібне особливо ретельне планування лікувальної тактики. Оскільки досі не розроблено ефективні фармакологічні методи лікування, хірургічна корекція залишається основним методом. Досі немає чіткого клінічного консенсусу щодо оптимальної послідовності та типу втручання у пацієнтів із поєднаною патологією АЧА та ІХС.

Поширеність АЧА в загальній популяції становить 1,0–1,3 % серед жінок і 3,9–7,2 % серед чоловіків, має тенденцію до зростання, яку визначають серед пацієнтів старшого віку [1,2]. Основні фактори ризику – похилий вік, чоловіча стать, куріння, артеріальна гіпертензія та ІХС [3,4]. За даними J. P. Van Kuijk et al., АЧА та коронарний атеросклероз мають спільні фактори ризику [5]. Згідно з висновками A. Elkaloubie et al., поширеність ІХС у пацієнтів з АЧА, як і поширеність АЧА у пацієнтів з ІХС, значно вищі порівняно показниками загальної популяції [6]. За даними N. R. Hertz et al., частота ІХС у пацієнтів з АЧА становить 65 % [7]. У дослідженнях інших авторів наведено зіставні дані щодо частоти – 31–90 % [5,6,8].

Аневризма висхідної або дуги аорти рідше асоціюється з ІХС, поширеність становить менше ніж 20 %. Меншу захворюваність пояснюють різними патологічними чинниками, оскільки медіальна дегенерація є найважливішою причиною аневризм цієї локалізації [9].

В останніх керівництвах (ESVS 2024, SVS 2018) чітко визначено діагностичні межі: абсолютний критерій – діаметр аорти $\geq 3,0$ см (30 мм) у будь-якій площині [10], відносний критерій – збільшення ≥ 50 % від нормального діаметра (що зазвичай становить ~ 2 см), тобто понад 1,5 порівняно з профільною ділянкою (похилі, псевдоділяції окремих сегментів) [11].

Пізня діагностика АЧА зумовлює високу актуальність проблеми, особливо в контексті зростання середньої тривалості життя, а разом із цим і поширеності серцево-судинних захворювань у популяції. Відомо, що структурна слабкість стінки аорти, пов'язана з порушенням цілісності позаклітинного матриксу, втратою або дисфункцією судинних гладком'язових клітин і запальними змінами, є основою патогенезу АЧА [11].

Предметом наукової дискусії залишається вибір лікувальної тактики, а саме відкритого чи ендovasкулярного втручання, та методів лікування пацієнтів із супутньою тяжкою ІХС. Серед невирішених проблем – визначення оптимальної послідовності та методів реваскуляризації міокарда в поєднанні з лікуванням аневризми. Це особливо актуально, коли ризик періопераційних коронарних ускладнень високий. У серіях спостережень встановлено, що частота періопераційного інфаркту міокарда при хірургічній корекції АЧА та торакоабдомінальних аневризм становить 3 % [10,11,12,13].

Отже, доцільним є розроблення та впровадження індивідуалізованих схем лікування пацієнтів із коморбідною патологією, що сприятиме мінімізації ризику, покращенню прогнозу та зниженню рівня госпітальної летальності.

Мета роботи

Узагальнити досвід до- та післяопераційного ведення пацієнтів з аневризмою або розшаруванням черевної аорти, що супроводжуються ішемічною хворобою серця, а також оцінити ефективність відкритої хірургічної корекції у поєднанні з реваскуляризацією міокарда на основі клінічного досвіду одного спеціалізованого центру.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективне одноцентрове дослідження, проаналізували досвід виконаних у період з 2017 до 2020 р. операцій з приводу корекцій аневризм і розшарувань черевного відділу аорти у пацієнтів з та без ІХС в анамнезі.

До дослідження залучено 75 (100,0 %) пацієнтів з аневризмами інфраренального відділу черевної аорти, яких визначили до підгрупи А, якщо вони не мали розшаровуючої аневризми аорти, до підгрупи В, – якщо мали. Усіх обстежених пацієнтів поділили на 3 групи. До групи 1 залучено пацієнтів без встановленого діагнозу ІХС (група порівняння). До групи 2 – хворі на ІХС, в анамнезі яких було стентування чи аортокоронарне / мамарокоронарне шунтування (АКШ / МКШ). До групи 3 залучені пацієнти з ІХС, які за один період перебування в стаціонарі перенесли хірургічну корекцію ІХС, й АЧА (табл. 1).

Найбільшу кількість пацієнтів – 37 (49,4 %) осіб – залучено до групи 1, зокрема 30 (81,08 %) – підгрупи А, 7 (18,92 %) – підгрупи В. До групи 2 включено 25 (33,3 %) пацієнтів: 24 (96,0 %) – до підгрупи А, 1 (4,0 %) хворий – підгрупи В. Найменша за кількістю учасників – група 3, до якої залучили 13 (17,3 %) пацієнтів: 12 (92,31 %) – підгрупи А, 1 (7,69 %) – підгрупи В.

Під час зіставлення груп брали до уваги розподіл учасників за статтю, середній вік, індекс маси тіла (ІМТ), розмір аневризми черевної аорти (в см), кількість днів стаціонарного лікування, фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО) (табл. 1).

У пацієнтів з усіх груп дослідження найчастіше діагностовано супутньою патологією була гіпертонічна хвороба: 14 випадків у групі 1, 13 – у групі 2, 10 хворих – у групі 3. Цукровий діабет 2 типу частіше виявляли в обстежених із групи 2 (2 випадки; у групах 1 і 3 – по 1

Таблиця 1. Структура контингенту дослідження

Показник, одиниці вимірювання	n = 75 (100,0 %)		
	Група 1	Група 2	Група 3
Кількість учасників (%)	37 (49,4 %)	25 (33,3 %)	13 (17,3 %)
Ч/Ж, n	30/7	22/3	11/2
Середній вік, роки	60,00 ± 10,83	67,88 ± 8,23	64,23 ± 6,23
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,74 ± 5,42	29,52 ± 7,15	27,78 ± 5,32
Розмір АЧА, см	12,60 ± 11,94	5,53 ± 1,15	6,65 ± 2,32
Дні в стаціонарі	19,97 ± 10,09	19,12 ± 8,80	32,39 ± 11,67
Фракція викиду лівого шлуночка, %	58,28 ± 5,98	53,57 ± 5,90	55,46 ± 5,95
Кінцево-діастолічний об'єм, мл	144,09 ± 38,21	144,22 ± 25,78	130,46 ± 30,56
Кінцево-систолічний об'єм, мл	61,13 ± 28,59	74,05 ± 27,75	59,46 ± 14,10

Таблиця 2. Супутні та перенесені захворювання

Нозологія	Група 1	Група 2	Група 3
Гіпертонічна хвороба	14	13	10
Цукровий діабет 2 типу	1	2	1
Захворювання гастроінтестинальної системи	6	12	3
Патології сечовидільної системи	5	7	3
Доброякісна гіперплазія простати	3	4	1
Хронічні захворювання легень	3	4	1
Захворювання щитоподібної залози	1	3	1
Системний атеросклероз	3	3	1
Гострий інфаркт міокарда в анамнезі	1	3	—
Ожиріння (I–III ступенів)	17	9	4

хворому). У групі 2 зафіксовано 12 епізодів ураження гастроінтестинальної системи, значно рідше цю нозологію виявляли у групах 1 і 3 – 6 і 3 випадки відповідно. Захворювання сечовидільної системи діагностовано найчастіше у групі 2 – 7 випадків, у групі 1 – 5 пацієнтів; найменше випадків – у групі 3 (n = 3). Доброякісну гіперплазію простати виявлено у чотирьох пацієнтів із групи 2, у трьох обстежених із групи 1, один випадок зафіксовано у групі 3. Хронічні захворювання легень у групі 2 діагностовано в 4 випадках, у групі 1 – у 3 пацієнтів, у групі 3 – в 1 хворого. У групі 2 зафіксовано 4 випадки захворювання щитоподібної залози, в групі 1 та 3 – по 1 пацієнту. Системний атеросклероз діагностовано в 3 пацієнтів із групи 1, також у 3 – із групи 2, в 1 випадку – у групі 3. Бронхіальну астму діагностовано в одного пацієнта із групи 1. По 1 випадку варикозної хвороби вен нижніх кінцівок було виявлено в групах 1 та 2. Дегенеративно-дистрофічні зміни хребта були виявлені в 3 пацієнтів групи 1. По 1 випадку подагри виявлено в групах 1 та 2. Інфаркт міокарда був в анамнезі одного пацієнта із групи 1, у чотирьох хворих із групи 2. Хронічну форму фібриляції передсердь виявлено в 1 пацієнта з групи 2, в одного – із групи 3; ще в одного пацієнта з групи 3 встановлено штучний водій ритму серця. У двох пацієнтів із групи 2 в анамнезі зафіксовано гостре порушення мозкового кровообігу. Синдром Марфана виявлено в одного пацієнта з групи 1. Ожиріння значно частіше діагностували у групі 1 – 17 випадків; у групі 2 – 9 пацієнтів, у групі 3 – 3 хворих (табл. 2).

У пацієнтів з гемодинамічно значущим ураженням коронарних артерій ≥ 70 %, за даними коронаро-вен-трикулографії, перед корекцією аневризми черевної аорти здійснили АКШ, МКШ або стентування коронарних артерій. Усі втручання виконано планово.

Для АКШ використано попередньо виділену велику підшкірну вену нижньої кінцівки. Під час МКШ у всіх випадках використано ліву внутрішню грудну артерію (*left internal mammary artery*). Усі процедури коронарного шунтування (в групі 3) здійснено без паралельної перфузії з використанням апарату штучного кровообігу (АКШ), тобто off-pump. Для вирішення проблеми аутологічного переливання крові використано систему для аутотрансфузії Cell Saver. У пацієнтів з ІХС серця без багатосудинного ураження коронарних артерій використано ендovasкулярний метод корекції – стентування. Реваскуляризацію міокарда при гемодинамічно значущих ураженнях коронарних артерій виконано перед корекцією черевної аневризми.

Після корекції критичного стенозу коронарних артерій та стабілізації стану пацієнта у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) планово виконували корекцію аневризми черевної аорти. Застосовували методику серединної лапаротомії; якщо це було технічно необхідно, при вираженому стенозуючому атеросклерозі біфуркації аорти та загальних клубових артерій (*Leriche syndrome*), виділяли ліву та праву загальні стегнові артерії. Для корекції аневризми черевної аорти використано протез GRAFT Intergard Woven / Knitted Straight відповідного діаметра. При поширенні аневризми чи ураженні атеросклерозом здухвинних та/або стегнових артерій – GRAFT Intergard Woven / Knitted Bifurcated. Протез імплантували в порядку з проксимального анастомозу до дистального. Корекцію торако-абдомінальної аневризми здійснювали з апаратом штучного кровообігу (АШК).

Під час корекції супраренальних аневризм черевної аорти виконано анастомозування ниркових артерій з неоаортою за методикою «кінець у бік». Якщо була технічна можливість, зберігали перфузію в басейні нижньої мезентеріальної артерії (*arteria mesenterica inferior*), устя артерії виділяли та накладали анастомоз. При стенозі / тромбозі мезентеріальної чи ниркової артерії в післяопераційному періоді виконували стентування названої судини. Після контролю гемостазу та визначення задовільної пульсації на стегнових артеріях обох нижніх кінцівок рану пошарово зашивали.

Результати

У проаналізованій когорті хворих виконано різні варіанти хірургічної корекції аневризм черевної аорти залежно від клінічної ситуації та супутньої патології. Найчастіше втручання в усіх трьох групах – лінійне протезування інфраренального відділу черевної аорти, однак частота його виконання варіювала. Так, найчастіше таке втручання виконано у групі 3 (69,23 %). Це підтверджує переважне використання менших за обсягом, технічно простіших операцій у пацієнтів із більш вираженою супутньою патологією або високим операційним ризиком. У групах 1 і 2 цей показник становив 40,54 % та 44,00 % відповідно.

Аорто-біклубове протезування – технічно складніший метод, його частіше застосовували у групах 1 (27,03 %) і 2 (36,00 %), а в групі 3 ця частота істотно нижча – 7,69 %. Це свідчить і про певні анатомічні обмеження, й необхідність уникнення тривалих і складних втручань у пацієнтів зі зниженою соматичною резервною здатністю.

Найвиразніші міжгрупові відмінності зафіксовано за частотою аорто-біфеморального протезування. Так, найбільша частота його виконання – у групі 1 (29,73 %), і це майже вдвічі перевищувало показник групи 2 (16,0 %), вдвічі перевищувало відповідну частоту у групі 3 (15,39 %). Отже, виявлено тенденцію до обмеження виконання великих за обсягом реконструкцій у клінічно складніших пацієнтів.

Загалом встановлено, що зі зростанням частоти супутньої патології та ризику (група 3) зменшується частота застосування складних, багатокомпонентних хірургічних втручань у бік менш інвазивних технік, зокрема лінійного протезування. Це зумовлено високим ступенем коморбідності, анатомічними обмеженнями та ризиком розвитку ускладнень у післяопераційному періоді. У пацієнтів з відносно стабільним станом (група 1), навпаки, виконано реконструктивні втручання ширшого спектра та більшого обсягу – стандартні протезування та складні комбіновані операції. Це вказує на кращий загальний клінічний статус і вищу операційну толерантність пацієнтів із цієї групи. У пацієнтів із групи 2 виконано втручання помірного обсягу з перевагою стандартних реконструкцій, складні операції нечасті (табл. 3).

Більшість пацієнтів, яким виконано реваскуляризацію міокарда (групи 2 і 3), мали багатосудинне ураження коронарних артерій, підтверджене за даними коронаро-вентрикулографії. У 78,9 % пацієнтів візуалізовано ураження трьох основних коронарних судин, у 15,8 % – двох, у 5,3 % – значне ураження стовбура лівої коронарної артерії (70 % стенозу). За результатами вентрикулографії, ФВ ЛШ становила в середньому $54,52 \pm 5,93$ %, і це додатково впливало на вибір методу реваскуляризації.

Згідно з рекомендаціями ESC / EACTS 2018 Guidelines on myocardial revascularization [14], показаннями до хірургічної реваскуляризації (АКШ) є багатосудинне ураження (трисудинна хвороба) – клас I, рівень доказовості A; ураження стовбура лівої коронарної артерії (ЛКА) – клас I, рівень доказовості A; знижена ФВ ЛШ у поєднанні з ІХС – клас I-IIa, залежно від складності уражень.

Отже, виконання відкритої реваскуляризації міокарда шляхом аортокоронарного шунтування обґрунтовано у більшості випадків. Втручання здебільшого виконували через повздовжню серединну стернотомію на серці, що працює (off-pump CABG). У низці випадків у групі 2 застосовували гібридні методики – поєднання АКШ із перкутаним коронарним втручанням, відповідно до сучасних тенденцій мультидисциплінарного підходу до складних пацієнтів (Heart Team Approach).

Найчастіше реваскуляризації потребували такі артерії, як передня міжшлуночкова гілка ЛКА (ПМШГ) – 89,47 % випадків; права коронарна артерія (ПКА) – 65,79 %; огиальна гілка ЛКА (ОГ) – 44,74 %.

Усім пацієнтам, яким здійснили АКШ або МКШ, виконано лазерну доплерівську флоуметрію як метод інтраопераційного контролю прохідності шунтів (табл. 4).

За результатами коронарного шунтування, середня кількість виконаних шунтів становила $2,7 \pm 0,9$ на одного пацієнта. У 92,1 % прооперованих досягнуто повної реваскуляризації. У 5 пацієнтів із групи 3 через кальциноз

Таблиця 3. Якісна характеристика виконаних втручань із приводу корекції аневризми / розширюючих аневризм черевної аорти, n (%)

Найменування оперативного втручання	Група 1	Група 2	Група 3
Лінійне протезування інфраренального відділу черевної аорти	15 (40,54 %)	11 (44,0 %)	9 (69,23 %)
Аорто-біклубове протезування	10 (27,03 %)	9 (36,00 %)	1 (7,69 %)
Аорто-біфеморальне протезування	11 (29,73 %)	4 (16,00 %)	2 (15,39 %)
Протезування супраренального відділу черевної аорти з тотальним дебранчингом і біклубовим анастомозом	–	1 (4,00 %)	–
Протезування інфраренального відділу черевної аорти з тотальним дебранчингом і біклубовим анастомозом	1 (2,70 %)	–	1 (7,69 %)

Таблиця 4. Характеристика використаних методик реваскуляризації коронарних артерій

Артерії	Група 2, n = 25		Група 3, n = 13		Частота, від загальної кількості двох груп
	шунти	стенти	шунти	стенти	
ПМШГ ЛКА	16	6	10	2	34 (89,47 %)
ОГ ЛКА	7	3	6	1	17 (44,74 %)
ГТК ОГ ЛКА	1	–	1	1	3 (7,90 %)
a. intermedia	8	–	–	–	8 (21,05 %)
ДГ-1 ПМШГ ЛКА	4	2	4	1	11 (28,95 %)
ПКА	12	6	6	1	25 (65,79 %)
ЗМШГ ПКА	2	–	3	–	5 (13,16 %)
Загалом	50	17	30	6	Stent – 23 / CABG – 80

Таблиця 5. Інтра- та післяопераційні показники пацієнтів із груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Група 1	Група 2	Група 3
Середня тривалість оперативного втручання, хв	331,94 ± 201,21	239,35 ± 55,60	221,50 ± 71,42
Середня крововтрата, мл	438,79 ± 501,24	200,91 ± 135,82	237,08 ± 178,54
Кінцево-діастолічний об'єм, мл	131,14 ± 17,02	139,22 ± 8,33	142,00 ± 26,91
Кінцево-систолічний об'єм, мл	56,33 ± 9,67	62,57 ± 6,70	65,25 ± 19,02
ФВ ЛШ, %	52,67 ± 19,97	52,82 ± 7,08	53,78 ± 4,52

Таблиця 6. Середні показники перебування пацієнта у відділенні реанімації та інтенсивної терапії

Група дослідження	Середній час на ШВЛ після АКШ, год	Середній час у ВРІТ після АКШ, год	Середній час на ШВЛ після корекції АЧА, год	Середній час ВРІТ після корекції АЧА, год
Група 1	–	–	29,12 ± 71,90	149,59 ± 199,71
Група 2	–	–	24,28 ± 58,78	105,40 ± 117,17
Група 3	5,00 ± 2,40	59,89 ± 20,20	7,58 ± 6,71	78,92 ± 53,93
p-value			>0,05	>0,05

Таблиця 7. Якісна та кількісна характеристика ранніх ускладнень у післяопераційному періоді пацієнтів із груп дослідження

Ускладнення	Група 1	Група 2	Група 3
Цереброваскулярні порушення	3	–	–
Неврологічні порушення	1	1	–
Порушення серцево-судинної системи	2	3	1
Захворювання дихальної системи	1	1	–
Порушення роботи шлунково-кишкового тракту	4	1	–
Порушення функції роботи нирок	4	3	2
Синдром поліорганної недостатності	3	–	–
Підвищена ексудація	2	2	–
Загрози інфекційні стани	2	1	1
Відхилення від норми зафіксовано під час лабораторного дослідження	2	1	–
Госпітальна летальність	4	2	0
Частота ускладнень	37,84 %	32,00 %	30,77 %

або значну дифузію змін артерій виконано часткову реваскуляризацію з прицільним шунтуванням ПМШГ.

Для порівняння трьох груп здійснили однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), який дав змогу встановити статистично значущі відмінності при p -value $< 0,05$. Найвищі значення характерні для групи 1, зокрема щодо середньої тривалості операції (хв) та середньої крововтрати (мл). Ці показники значущо вищі порівняно групами 2 і 3 (обидва p -value становили $< 0,05$).

Причина таких відмінностей – значно більші розміри АЧА в пацієнтів групи 1. Так, середній діаметр АЧА в пацієнтів цієї групи достовірно більший. Це ускладнювало техніку оперативного втручання, потребувало більшої кількості гемостазу та розширеного доступу, що закономірно спричиняло збільшення тривалості операції та об'єму інтраопераційної крововтрати. У результаті порівняння груп 2 і 3 не виявлено статистично значущої різниці за цими показниками ($p > 0,05$), а отже клінічні характеристики пацієнтів у цих групах зіставні (майже однакові розміри АЧА та обсяг хірургічного втручання).

Отже, обсяг оперативного втручання та гемодинамічне навантаження прямо корелювали з розмірами аневризми. Цей чинник важливий під час планування стратегії лікування та передопераційного оцінювання ризику (табл. 5).

Пацієнти після виконаного АКШ / МКШ перебували у ВРІТ у середньому $59,89 \pm 20,20$ год, на ШВЛ – $5,00 \pm 2,40$ год; після корекції аневризми черевної аорти пацієнти перебували у ВРІТ в середньому протягом $78,92 \pm 53,93$ год, на ШВЛ – $7,58 \pm 6,71$ год (табл. 6).

Загальна частота ускладнень найвища у групі 1 (37,84 %), де виконали найбільші за обсягом реконструктивні втручання. У групах 2 і 3 зафіксовано меншу кількість випадків виникнення ускладнень (32,00 % і 30,77 % відповідно). Пояснюємо це більш щадною хірургічною тактикою (табл. 7).

Вважаємо за доцільне наголосити на кількох аспектах щодо діагностованих у пацієнтів з усіх груп ускладнень. Так, ниркова дисфункція – найчастіше ускладнення в усіх групах (до 15,4 %), а отже чутливість нирок до гемодинамічного стресу висока. Серцево-судинні ускладнення частіше виникали у групі 2 (12 %), що підтверджує клінічну значущість супутньої ІХС під час визначення тактики втручання. Цереброваскулярні ускладнення зафіксовано тільки у пацієнтів із групи 1 (8,1 %), можливо, це наслідок більшої тривалості операцій або аортальних маніпуляцій. Випадки поліорганної недостатності визначено тільки у групі 1, і це ще раз підкреслює високий ризик ускладнень у разі великих за обсягом хірургічних втручань навіть у пацієнтів із хорошим вихідним статусом. Госпітальна летальність вища у групі 1 (10,8 %) порівняно з групою 2 (8,0 %), у групі 3 летальних наслідків не було. Ці дані парадоксальні: більше – не завжди краще, особливо при складних реконструкціях. Отже, на підставі цих даних дійшли висновку: зі збільшенням складності та обсягу хірургічних втручань зростає ризик тяжких системних ускладнень. Разом із тим, у пацієнтів групи 3, попри тяжку супутню патологію, обмежений обсяг втручань асоційований із відсутністю летальних наслідків. Ці дані підтверджують доцільність індивідуалізованої стратегії лікування.

У післяопераційному періоді найвищу госпітальну летальність зафіксовано у групі 1 – 4 (10,81 %) випадки. Це значно більше за показники, встановлені в групі 2 ($n = 2$, 8,00 %) та групі 3 (летальних випадків не було).

Згідно з результатами клінічного аналізу випадків, основними причинами смерті були тяжкі системні ускладнення: поліорганна недостатність (внаслідок серцевої, ниркової, дихальної, шлунково-кишкової дисфункції), гостра ниркова недостатність, що потребувала діалізу, ішемічні події (інфаркт селезінки, тромбоз мезентеріальної артерії, ішемія кишківника), геморагічний шок і сепсис, поширений перитоніт. Летальні наслідки настали здебільшого в пацієнтів із поєднаними тяжкими порушеннями (шлунково-кишкові кровотечі, тромбози, інфекційні ускладнення). Ці дані підтверджують високу клінічну вразливість пацієнтів групи 1 до розвитку фатальних подій на фоні складного та великого за обсягом хірургічного втручання.

Обговорення

Незважаючи на те, що ІХС – давно підтверджений фактор ризику для розвитку АЧА, у сучасних дослідженнях показано, що зв'язок між цими патологіями значно складніший. Так, результати аналізу великої бази даних ADAM показали, що між ІХС, стенокардією та виявленням АЧА немає статистично достовірного зв'язку [9]. Згідно з висновками інших авторів, під час ретроспективного когортного дослідження зафіксовано навіть негативний зв'язок між ІХС і прогресуванням АЧА [15]. Це ставить під сумнів усталене уявлення про АЧА як симптом системного атеросклерозу та свідчить про участь інших, неатеросклеротичних механізмів у її патогенезі, зокрема запалення, дегенерації судинної стінки та дисфункції судинних гладком'язових клітин [12,13,16].

Разом із тим, світовий клінічний досвід щодо комбінованого хірургічного лікування АЧА та ІХС показав, що наявність попереднього АКШ не є протипоказанням до наступних втручань на аорті. Наприклад, за даними клініки Mayo, попереднє АКШ не асоційоване зі значним зростанням періопераційної смертності, що становила 13 % у вибірці пацієнтів із втручаннями на дузі аорти [17]. Втім, згідно з даними систематичних оглядів [18], комбіноване лікування АЧА та ІХС, зокрема в поєднанні з попереднім або одночасним шунтуванням, є цілком безпечним у профільних хірургічних центрах, що мають досвід таких втручань. Навіть при складних клінічних сценаріях, на серці, що працює, можна виконувати втручання з прийнятним ризиком смертності [10].

У світовій практиці все частіше переходять до персоналізованих стратегій лікування, де перевагу віддають комбінованому підходу у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду, великими інфраренальними аневризмами та помірним ступенем супутніх захворювань. Виконання реваскуляризації міокарда перед або під час відкритої корекції АЧА сприяє зниженню ризику періопераційної ішемії міокарда та покращенню загального прогнозу. Втім, таких пацієнтів недостатньо часто залучали до досліджень, здійснених в Україні. Цим обґрунтовано доцільність здійснення мультицентрових спостережень і формування національних рекомендацій, адаптованих до локального контексту.

Висновки

1. Пацієнти з комбінованою патологією – анеризми чи розшаровуючими анеризми черевної аорти та ішемічною хворобою серця – це складна клінічна когорта пацієнтів із високим хірургічним ризиком. Однак, якщо здійснити ретельну передопераційну підготовку та міждисциплінарне планування лікування, можна суттєво знизити частоту післяопераційних ускладнень і летальність.

2. Корекція артеріального русла, зокрема реваскуляризація міокарда, має пріоритет перед аортальною реконструкцією. Такий підхід мінімізує ризики ішемічних ускладнень і дає змогу безпечно перейти до наступного етапу – хірургічного лікування анеризми або розшарування аорти.

3. Своєчасне оперативне втручання після реваскуляризації, навіть коли доцільним є подовження госпітального періоду, асоціюється з кращими клінічними результатами порівняно з відкладеною реваскуляризацією та випадками без неї.

4. ІХС у пацієнтів з АЧА – поширене і клінічно значуще явище, що підтверджено і власними даними, і результатами міжнародних досліджень. Разом із тим, ІХС не впливає на вибір методу аортального втручання (відкрите або ендovasкулярне), який визначається анатомічними факторами та загальним станом пацієнта.

5. У порівняльному аналізі трьох клінічних груп найгірші результати, зокрема вищу летальність, довшу тривалість операції та більшу крововтрату, зафіксовано у пацієнтів без попередньої реваскуляризації. Це статистично підтверджує ефективність комплексного підходу до лікування (p -value <0,05).

6. Для пацієнтів із серцевою недостатністю без багатосудинного ураження ІХС ендovasкулярне втручання (стентування) є оптимальним малотравматичним методом, що сприяє швидкому відновленню.

7. Отриманий клінічний досвід підтверджує ефективність інтегрованої хірургічної тактики в пацієнтів з АЧА та ІХС, свідчить про необхідність наступних досліджень для вдосконалення стандартів надання допомоги таким хворим.

Етичне схвалення

Дослідження виконано з дотриманням основних етичних принципів щодо здійснення наукових медичних досліджень за участю людини. Пацієнти брали участь у дослідженні за власним бажанням, про що свідчить їхній особистий підпис в інформованій згоді. Кожен із пацієнтів особисто поінформований про обов'язки та права, можливість завершити участь у дослідженні в будь-який момент без жодних наслідків і пояснення причин своїх дій. Комітет з медичної етики ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» розглянув матеріали оригінальної наукової статті, не виявлено етичних та морально-правових порушень (протокол від 27.07.2025 року № 26/2).

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 18.08.2025

Схвалено до друку / Accepted: 27.08.2025

Відомості про авторів:

Жеков І. І., канд. мед. наук, лікар-хірург серцево-судинний, старший науковий співробітник відділу хірургічного лікування патології аорти, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-9785-7777

Руденко А. В., д-р мед. наук, професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ; чл.-кор. НАН України, академік НАМН України.
ORCID ID: 0000-0003-1099-1613

Булах А. С., лікар-хірург серцево-судинний, співробітник відділу хірургічного лікування патології аорти, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0009-0001-6698-6197

Макогончук І. П., лікар-хірург серцево-судинний, молодший науковий співробітник відділу хірургічного лікування патології аорти ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0009-0002-0654-6082

Руденко К. В., д-р мед. наук, заступник директора з науково-координаційної роботи ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ; чл.-кор. НАМН України.
ORCID ID: 0000-0002-1508-9293

Information about the authors:

Zhekov I. I., MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher at the Department of Surgical Treatment of Aortic Pathology, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.
Rudenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.
Bulakh A. S., MD, Cardiovascular Surgeon, Staff Member at the Department of Surgical Treatment of Aortic Pathology, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.
Makohonchuk I. P., MD, Cardiovascular Surgeon Junior Researcher at the Department of Surgical Treatment of Aortic Pathology, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.
Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Deputy Director for Scientific Coordination, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.



Іван Макогончук (Ivan Makohonchuk)
ivan.makohonchuk@gmail.com

References

- Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;41 Suppl 1:S1-S58. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.09.011
- Dereziński TL, Förmankiewicz B, Migdalski A, Brazis P, Jakubowski G, Woda Ł, et al. The prevalence of abdominal aortic aneurysms in the rural/urban population in central Poland – Gniewkowo Aortic Study. Kardiologia Pol. 2017;75(7):705-10. doi: 10.5603/KP.a2017.0071
- Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(12):2605-13. doi: 10.1161/01.ATV.0000245819.32762.cb
- Ye Z, Bailey KR, Austin E, Kullo IJ. Family history of atherosclerotic vascular disease is associated with the presence of abdominal aortic aneurysm. Vasc Med. 2016;21(1):41-6. doi: 10.1177/1358863X15611758

5. Van Kuijk JP, Flu WJ, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Coronary artery disease in patients with abdominal aortic aneurysm: a review article. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50(1):93-107.
6. Elkalioubie A, Haulon S, Duhamel A, Rosa M, Rauch A, Staels B, et al. Meta-Analysis of Abdominal Aortic Aneurysm in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1451-6. doi: [10.1016/j.amjcard.2015.07.074](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.074)
7. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF 3rd, Graor RA, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg*. 1984;199(2):223-33. doi: [10.1097/0000658-198402000-00016](https://doi.org/10.1097/0000658-198402000-00016)
8. Hołda MK, Iwaszczuk P, Wszolek K, Chmiel J, Brzychczy A, Trystuła M, et al. Coexistence and management of abdominal aortic aneurysm and coronary artery disease. *Cardiol J*. 2020;27(4):384-93. doi: [10.5603/CJ.a2018.0101](https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0101)
9. Islamoğlu F, Atay Y, Can L, Kara E, Ozbaran M, Yüksel M, et al. Diagnosis and treatment of concomitant aortic and coronary disease: a retrospective study and brief review. *Tex Heart Inst J*. 1999;26(3):182-8.
10. Keisler B, Carter C. Abdominal Aortic Aneurysm. *Am Fam Physician*. 2015;91(8):538-43.
11. Jana S, Hu M, Shen M, Kassiri Z. Extracellular matrix, regional heterogeneity of the aorta, and aortic aneurysm. *Exp Mol Med*. 2019;51(12):1-15. doi: [10.1038/s12276-019-0286-3](https://doi.org/10.1038/s12276-019-0286-3)
12. Juo YY, Mantha A, Ebrahimi R, Ziaeeian B, Benharash P. Incidence of Myocardial Infarction After High-Risk Vascular Operations in Adults. *JAMA Surg*. 2017;152(11):e173360. doi: [10.1001/jamasurg.2017.3360](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.3360)
13. Khan FM, Naik A, Hameed I, Robinson NB, Spadaccio C, Rahouma M, et al. Open Repair of Descending Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Aneurysms: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(6):1941-9. doi: [10.1016/j.athoracsur.2020.04.069](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.069)
14. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394). Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(37):3096. doi: [10.1093/eurheartj/ehz507](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz507)
15. Chau K, Elefteriades JA. Ascending thoracic aortic aneurysms protect against myocardial infarctions. *Int J Angiol*. 2014;23(3):177-82. doi: [10.1055/s-0034-1382288](https://doi.org/10.1055/s-0034-1382288)
16. Quintana E, Bajona P, Schaff HV, Dearani JA, Daly R, Greason K, et al. Open Aortic Arch Reconstruction After Coronary Artery Bypass Surgery: Worth the Effort? *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;28(1):26-35. doi: [10.1053/j.semtcvs.2015.12.006](https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2015.12.006)
17. Williams AM, Watson J, Mansour MA, Sugiyama GT. Combined Coronary Artery Bypass Grafting and Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Presentation of 3 Cases and a Review of the Literature. *Ann Vasc Surg*. 2016;30:321-30. doi: [10.1016/j.avsg.2015.06.072](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.06.072)
18. Morimoto K, Taniguchi I, Miyasaka S, Aoki T, Kato I, Yamaga T. Usefulness of One-Stage Coronary Artery Bypass Grafting on the Beating Heart and Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;10(1):29-33.

Оцінювання регенераторної здатності залишкової частки печінки у живих родинних донорів після донорської правобічної гемігепатектомії

I. O. Kotenko^{1,A,B,C,D}, O. I. Dronov^{2,E,F}

¹Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна, ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Донорська правобічна гемігепатектомія є стандартним методом забору трансплантата у живих родинних донорів. Безпека донора залежить від адекватної регенерації залишкової частки печінки. Вивчення закономірностей регенерації паренхіми та функціонального резерву печінки у таких пацієнтів має важливе клінічне значення.

Мета роботи – оцінити регенераторну здатність залишкової частки печінки у живих родинних донорів після донорської правобічної гемігепатектомії.

Матеріали і методи. За участі 50 живих донорів печінки, яким виконано правобічну гемігепатектомію, здійснили проспективне дослідження. За даними КТ-волюметрії оцінювали об'єм печінки до операції, на 14 та 90 доби післяопераційного періоду. Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації, протокол затверджений комісією з біоетики. Усі учасники надали письмову інформовану згоду.

Результати. Середній об'єм залишкової частки печінки до операції становив $448,7 \pm 93,9$ мл, на 14 добу – $833,0 \pm 176,1$ мл, на 90 добу – $943,2 \pm 160,3$ мл. Встановлено статистично значуще збільшення об'єму і на 14, і на 90 добу післяопераційного періоду ($p < 0,001$). Приріст щодо доопераційного показника становив +85,6 % на 14 добу та +110,2 % – на 90 добу.

Висновки. Печінка живих донорів має високий потенціал до регенерації після правобічної гемігепатектомії. Це сприяє відновленню адекватного об'єму паренхіми впродовж перших трьох місяців після операції.

Ключові слова:

печінка, донор, правобічна гемігепатектомія, КТ-волюметрія, регенерація печінки.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 417-420

Assessment of the regenerative capacity of the remnant liver lobe in living-related donors after right hemihepatectomy

I. O. Kotenko, O. I. Dronov

Donor right hepatectomy is the standard method of graft procurement in living-related donors. Donor safety depends on adequate regeneration of the remnant liver. Studying the patterns of parenchymal regeneration and functional liver reserve in this category of patients has important clinical significance.

Aim. To evaluate the regenerative capacity of the remnant liver in living-related donors after right hepatectomy.

Materials and methods. A prospective study was conducted including 50 living liver donors who underwent right hepatectomy. Liver volumes were assessed using CT volumetry preoperatively and on postoperative days 14 and 90. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the institutional bioethics committee, and informed consent was obtained from all participants

Results. The mean remnant liver volume was 448.7 ± 93.9 ml preoperatively, 833.0 ± 176.1 ml on day 14, and 943.2 ± 160.3 ml on day 90. A statistically significant increase was observed on both day 14 and day 90 ($p < 0.001$). The increase relative to baseline was +85.6 % at day 14 and +110.2 % at day 90.

Conclusions. The liver of living donors demonstrates a high regenerative potential after right hepatectomy, with restoration of adequate parenchymal volume within the first three months postoperatively.

Keywords:

donors, liver, right hepatectomy, CT volumetry, liver regeneration.

Zaporozhye Medical Journal.
2025;27(5):417-420

Живе родинне донорство печінки – ключовий метод подолання дефіциту трансплантатів у сучасній медицині. Безпека донора залежить від регенераторного потенціалу залишкової частки печінки, що можна точно оцінити за допомогою КТ-волюметрії [1,2]. Цей метод дає змогу не лише прогнозувати ризик післяопераційної печінкової недостатності, але й ефективно відстежувати динаміку відновлення органа [3,4].

У результаті останніх клінічних досліджень підтверджено, що такі фактори, як вік, вихідний об'єм печінки, індекс маси тіла та обсяг резекції істотно впливають на темпи регенерації. У молодших донорів зазвичай спостерігають активніше відновлення, а менший залишковий об'єм печінки стимулює інтенсивнішу регенерацію [2,5,6]. Дослідження за участі 380 донорів, що здійснене W.-C. Wang et al., дало змогу встановити, що співвідношення залишковий об'єм печінки / маса тіла, залишковий об'єм печінки / загальний об'єм печінки, а також біохімічні маркери (альбумін, білірубін на 7 та 30 доби) є ключовими прогностичними показниками відновлення [7].

Результати іншого дослідження, що здійснене M. Kim et al., показали: у донорів віком понад 55 років рівень регенерації через 3 місяці становить лише 80,4 %, а в молодших за 30 років донорів – 90,5 % ($p < 0,001$) [5]. Крім того, підтверджено високу точність КТ-волюметрії у прогнозуванні маси трансплантата. Так, K. D. Calver et al. встановили тісну кореляцію між передопераційним об'ємом печінки та реальною масою трансплантата ($R^2 = 0,52$, $p < 0,001$) [8].

Отже, згідно з даними, що одержали протягом останнього десятиріччя, КТ-волюметрія та клініко-лабораторні фактори є надійними інструментами для оцінювання регенераторної здатності печінки у живих донорів. Це обґрунтовує актуальність нашого дослідження, під час якого аналізуємо динаміку відновлення залишкової частки печінки через 14 та 90 днів після правобічної гемігепатектомії.

Мета роботи

Оцінити регенераторну здатність залишкової частки печінки у живих родинних донорів після донорської правобічної гемігепатектомії.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучено 50 живих родинних донорів печінки, яким у відділенні хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» виконано правобічну донорську гемігепатектомію. Дослідження здійснено у період з 2020 до 2025 року.

Як критерії залучення визначено відсутність супутньої патології печінки (стеатоз, цироз, вірусні гепатити); задовільний соматичний стан; індекс маси тіла ≤ 30 кг/м²; нормальні біохімічні показники функції печінки. Критерії виключення – виявлення жирової дистрофії печінки >10 % за даними інтраопераційної біопсії; анатомічні варіанти будови печінкових судин чи жовчних проток, що унеможливили безпечну резекцію; діагностовані тяжкі супутні захворювання.

Усім донорам виконали мультиспіральну комп'ютерну томографію (Siemens Healthineers CT 128, Siemens, Німеччина) з болюсним контрастуванням. Під час обстеження використано йодовмісну контрастну речовину Томогексол (350 мг йоду/мл) у дозі, об'єм препарату обраховано відповідно до інструкції виробника, враховуючи масу тіла донора. Швидкість введення контрастної речовини становила 4 мл/сек. Дані опрацьовано на робочій станції, застосовано програмне забезпечення *Somatom Go top* з напівавтоматичною сегментацією печінкової паренхіми.

КТ-волюметрію здійснювали на трьох етапах:

- 1) доопераційно визначали загальний об'єм печінки та прогнозований об'єм залишкової частки (RLV);
- 2) через 14 днів після операції оцінювали початкові темпи регенерації залишкової лівої частки печінки;
- 3) через 90 днів після операції оцінювали відновлення залишкової частки печінки у віддаленому періоді.

Для оцінювання регенераторної здатності використано такі показники: RLV (мл) – абсолютний об'єм залишкової частки печінки; %RLV – щодо початкового об'єму печінки.

Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації (1964 р. з поправками) та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Робота схвалена Комісією з питань біомедичної експертизи та наукових досліджень Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 189 від 25.11.2024 р.). Усі донори надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та використання їхніх анонімізованих даних у наукових цілях.

Статистичний аналіз здійснили за допомогою програмного забезпечення SPSS Statistics v. 27 (IBM, США). Результати наведено як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення. Для оцінювання достовірності різниць між групами застосували t-критерій Стюдента для залежних вибірок. Рівень статистичної значущості визначено як достовірний при $p < 0,05$.

Результати

До дослідження залучено 50 живих родинних донорів, яким виконано правобічну гемігепатектомію з наступним оцінюванням регенераторної здатності залишкової частки печінки методом КТ-волюметрії.

Під час дослідження передбачені три контрольні точки: до операції, на 14 та на 90 післяопераційні доби.

Середній початковий об'єм залишкової частки печінки до резекції становив $448,7 \pm 93,9$ мл. На 14 добу після операції цей показник збільшився до $833,0 \pm 176,1$ мл, що свідчить про інтенсивну ранню регенераторну відповідь. До 90 доби середній об'єм залишкової частки печінки становив $943,2 \pm 160,3$ мл, що свідчить про продовження зростання цього показника, хоч і менш виражене, у віддаленому періоді.

Статистичний аналіз дав змогу визначити достовірну різницю між усіма контрольними значеннями. Найбільш істотні зміни відбулися у перші 14 діб після операції ($p < 0,001$). Загалом на 90 добу встановлено збільшення доопераційного об'єму печінки з високою вірогідністю ($p < 0,001$).

Таблиця 1. Динаміка середнього об'єму залишкової частки печінки у донорів (n = 50)

Контрольна точка	Об'єм, мл	Приріст від вихідного, %	p-значення
До операції	448,7 ± 93,9	–	–
14 доба	833,0 ± 176,1	+85,6 %	<0,001
90 доба	943,2 ± 160,3	+110,2 %	<0,001

Отже, найінтенсивніша регенерація відбувалася у перші два тижні після операції, надалі визначали тенденцію до стабілізації об'єму печінки (на 90 добу).

Обговорення

Результати підтверджують високу регенераторну здатність печінки у живих родинних донорів після правобічної гемігепатектомії. Під час нашого дослідження визначено достовірне збільшення об'єму залишкової частки печінки вже на 14 добу, надалі спостерігали приріст – до 90 доби. Найінтенсивніший період регенерації відповідав першим двом тижням післяопераційного періоду, що відповідає результатам інших клінічних і експериментальних робіт [3,7,9,10].

Збільшення об'єму печінки після резекції пояснюють комплексом морфологічних та молекулярних механізмів, включаючи активацію факторів росту (HGF, VEGF), цитокінів (IL-6, TNF-α) і сигнальних шляхів JAK/STAT, NF-κB [6,11]. Це призводить до гіпертрофії та проліферації гепатоцитів, а також перебудови судинного русла у залишковій частці печінки [12].

Важливим клінічним аспектом є те, що швидке відновлення об'єму печінки у донорів корелює з відновленням її функціональної активності, що показано у низці досліджень, де використано функціональні проби (ICG-тест, LiMAx) та серологічні маркери [3,4,7,10].

Втім, опубліковано результати досліджень, де показано, що функціональне відновлення може дещо відставати від морфологічного, особливо у перші тижні після резекції [6,11,13].

Згідно з даними нашого дослідження, об'єм залишкової частки печінки на 90 добу становив у середньому понад 940 мл. Це свідчить про майже дворазове збільшення порівняно з доопераційним рівнем. Зіставні показники одержано у проспективних когортних дослідженнях, що здійснені в Європі та Азії. Згідно з їхніми результатами, темпи регенерації у донорів становили від 60 % до 100 % від початкового об'єму протягом перших трьох місяців [3,7,9,10].

Особливість когорти донорів полягає в тому, що вони не мають супутньої патології печінки. Це сприяє швидшій і більш прогнозованій регенерації порівняно з пацієнтами після резекції з приводу пухлинних чи циротичних уражень [10]. Завдяки цьому ризик виникнення печінкової недостатності є відносно низьким, а процедури донорської правобічної гемігепатектомії характеризуються високою безпекою. Разом із тим, у низці робіт акцентовано на тому, що регенераторна здатність має індивідуальні варіації, що залежать від віку донора, початкового об'єму печінки, статі, гормонального статусу та навіть генетичних факторів [5,4,11]. Результати дослідження сприятимуть точнішому визначенню предикторів швидкого відновлення печінки у донорів.

Висновки

1. Правобічна гемігепатектомія у живих родинних донорів асоційована з вираженою регенераторною адаптацією залишкової частки печінки.

2. Збільшення об'єму печінки продовжується між 14 та 90 добою, однак темпи регенерації значно знижуються, що свідчить про поступову стабілізацію регенераторних процесів.

3. На 90 добу об'єм залишкової частки печінки перевищує вихідні показники більш ніж удвічі. Це свідчить про високу відновну здатність печінки у живих донорів та обґрунтовує безпечність використання правобічної гемігепатектомії в межах програми живого донорства.

Перспективи подальших досліджень. Результати, що одержали, мають важливе значення для планування та ведення донорів у післяопераційному періоді, дають змогу прогнозувати відновлення функціонального резерву печінки і визначати оптимальні терміни їхнього клінічного нагляду.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів:

відсутній. Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 06.10.2025

Схвалено до друку / Accepted: 15.10.2025

Відомості про авторів:

Котенко І. О., лікар-хірург, трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9917-1314

Дронов О. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9639-6721

Information about the authors:

Kotenko I. O., MD, Surgeon, Transplantologist, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Medical Center, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Dronov O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Surgery No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.



Іван Котенко (Ivan Kotenko)
i.kotenko@oberig.ua

References

1. Tsang LL, Chen CL, Huang TL, Chen TY, Wang CC, Ou HY, et al. Pre-operative imaging evaluation of potential living liver donors: reasons for exclusion from donation in adult living donor liver transplantation. Transplant Proc. 2008;40(8):2460-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.07.075

2. Jeong SY, Lee J, Kim KW, Jang JK, Kwon H-J, Song GW, et al. Estimation of the right posterior section volume in live liver donors: Semiautomated CT volumetry using portal vein segmentation. *Acad Radiol*. 2020;27(2):210-8. doi: [10.1016/j.acra.2019.03.018](https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.03.018)
3. Park R, Lee S, Sung Y, Yoon J, Suk HI, Kim H, et al. Accuracy and Efficiency of Right-Lobe Graft Weight Estimation Using Deep-Learning-Assisted CT Volumetry for Living-Donor Liver Transplantation. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):590. doi: [10.3390/diagnostics12030590](https://doi.org/10.3390/diagnostics12030590)
4. Zhang Y, Li B, He Q, Chu Z, Ji Q. Comparison of liver regeneration between donors and recipients after adult right lobe living-donor liver transplantation. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(6):3184-92. doi: [10.21037/qims-21-1077](https://doi.org/10.21037/qims-21-1077)
5. Kim M, Suh SW, Lee ES, Suh S, Lee SE, Choi YS. Clinical Factors Affecting the Rate of Liver Regeneration in Living Donors after Right Hepatectomy. *J Pers Med*. 2024;14(5):458. doi: [10.3390/jpm14050458](https://doi.org/10.3390/jpm14050458)
6. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):40-55. doi: [10.1038/s41575-020-0342-4](https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4)
7. Wang WC, Wu TH, Hung HC, Lee JC, Cheng CH, Wang YC, et al. Liver regeneration of living donor after liver donation for transplantation: Disparity in the left and right remnant liver. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(14):e37632. doi: [10.1097/MD.00000000000037632](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037632)
8. Khalid A, Khan BA, Saeed Z, Khan MY, Rashid S, Haq IU, et al. 301.9: Correlating CT volumetry with actual graft volume in living donor liver transplantation: A retrospective analysis. *Transplantation*. 2024;108(9S). doi: [10.1097/01.tp.0001065196.43278.e8](https://doi.org/10.1097/01.tp.0001065196.43278.e8)
9. Olthoff KM, Emond JC, Shearon TH, Everson G, Baker TB, Fisher RA, et al. Liver regeneration after living donor transplantation: adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study. *Liver Transpl*. 2015;21(1):79-88. doi: [10.1002/lt.23966](https://doi.org/10.1002/lt.23966)
10. Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Kawachi S, Fuchimoto Y, et al. Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14(12):1718-24. doi: [10.1002/lt.21622](https://doi.org/10.1002/lt.21622)
11. Dehlke K, Krause L, Tyufekchieva S, Murtha-Lemekhova A, Mayer P, Vlasov A, et al. Predicting liver regeneration following major resection. *Sci Rep*. 2022;12(1):13396. doi: [10.1038/s41598-022-16968-9](https://doi.org/10.1038/s41598-022-16968-9)
12. Hou CT, Chen YL, Lin CC, Chou CT, Lin KH, Lin PY, et al. Portal venous velocity affects liver regeneration after right lobe living donor hepatectomy. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204163. doi: [10.1371/journal.pone.0204163](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204163)
13. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13. doi: [10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae)

Naegleria fowleri як інфекційна передумова первинного амєбного мєнінгоєнцефаліту: морфобіологічні властивості збудника, патофізіологія мєнінгоєнцефаліту та клініко-діагностичні особливості (огляд літератури)

М. М. Марцев^{1,A,B,C,D}, В. А. Павлусенко^{1,A,B,C,D}, О. О. Гордійчук^{1,E,F}, Т. В. Козицька^{2,E,F}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна ²Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – здійснити комплексний аналіз морфобіологічних характеристик *Naegleria fowleri*, а також узагальнити сучасні дані щодо епідеміології, клінічного перебігу, діагностичних підходів і терапевтичних стратегій при первинному амєбному мєнінгоєнцефаліті (ПМ).

Матеріали і методи. Аналіз здійснено на основі наукових публікацій, що індексуються в Web of Science, PubMed, Scopus і Google Scholar. До огляду включено джерела, видані з 1993 до 2025 року, з акцентом на публікаціях за останнє десятиліття. Вивчали результати досліджень *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*, клінічні випадки та епідеміологічні дані.

Результати. *Naegleria fowleri* – термофільна амєба, що вільно живе у водоймах, у людини спричиняє блискавичний первинний амєбний мєнінгоєнцефаліт із летальністю понад 97 %. Вона проникає в центральну нервову систему через нюхові шляхи. Найбільшу загрозу становить трофозойна стадія, здатна до активного фагоцитозу клітин мозку та секреції протеолітичних ферментів, металопротеїназ і пороутворювальних білків, що руйнують гематоєнцефалічний бар'єр. Встановлено роль специфічних інтегриноподібних білків та актинінових структур у нейроінвазії. У клінічній практиці пріоритетними методами діагностики є мікроскопія ліквору, ПЛР (включно з real-time і nested ПЛР), LAMP, культуральні дослідження та методи імунозабарвлення. Наведено клінічні випадки виживання після застосування комбінованої терапії з використанням амфотерицину В, мілтефозину, флуконазолу, рифампіцину та азитромицину. Наведено труднощі лікування через обмежене проникнення препаратів через гематоєнцефалічний бар'єр і нейротоксичність. Обґрунтовано необхідність розроблення нових транспортних систем доставки ліків.

Висновки. *Naegleria fowleri* є небезпечним факультативним паразитом із надзвичайною нейроінвазивністю. Вчасна діагностика й агресивна комбінована терапія є ключем до покращення прогнозу при ПМ. Перспективними напрямками дослідження є пошук молекулярних мішеней, удосконалення методів експрес-діагностики та створення засобів профілактики.

Ключові слова:

Naegleria fowleri, первинний амєбний мєнінгоєнцефаліт, вільноживучі амєби, паразитарні інфекції центральної нервової системи, епідеміологія.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 421-430

Naegleria fowleri as an infectious agent of primary amebic meningoencephalitis: morpho-biological properties of the pathogen, pathophysiology of meningoencephalitis, and clinical-diagnostic features (a literature review)

M. M. Martsev, V. A. Pavlusenko, O. O. Gordiichuk, T. V. Kozyska

Aim. To provide a comprehensive analysis of the morphobiological characteristics of *Naegleria fowleri* and summarize current data on the epidemiology, clinical course, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for primary amebic meningoencephalitis (PAM).

Materials and methods. The review is based on scientific publications indexed in Web of Science, PubMed, Scopus, and Google Scholar from 1993 to 2025 with a focus on the past decade. It includes *in vitro*, *in vivo* and *ex vivo* studies, clinical reports, and epidemiological data.

Results. *Naegleria fowleri* is a thermophilic, free-living amoeba responsible for fulminant primary amebic meningoencephalitis, with a case-fatality rate exceeding 97 %. The trophozoite stage is the primary invasive form, capable of entering the brain via the olfactory nerves. Pathogenic mechanisms involve adhesion to the nasal mucosa, phagocytosis of neural cells, and secretion of metalloproteinases, proteases, and pore-forming proteins, contributing to blood-brain barrier disruption. The amoeba is believed to express actin-associated and integrin-like proteins that facilitate tissue invasion. Diagnostic tools include CSF microscopy, conventional and real-time PCR, LAMP, culture on non-nutrient agar with *E. coli*, and immunostaining techniques. Imaging (CT/MRI) supports diagnosis in cases with elevated intracranial pressure. Clinical evidence supports the efficacy of combination therapy including amphotericin B, miltefosine, fluconazole, rifampin, and azithromycin. However, treatment is complicated by poor central nervous system drug penetration and drug toxicity. Advances in nanocarrier-based delivery systems may improve outcomes.

Conclusions. *Naegleria fowleri* is a highly neuroinvasive facultative parasite with limited treatment options and poor prognosis. Early detection combined with aggressive, multi-drug therapy significantly improves survival. Future research should focus on novel diagnostic markers, therapeutic targets, drug delivery methods, and preventive strategies.

Keywords:

Naegleria fowleri, meningoencephalitis, amoebae, central nervous system parasitic infections, epidemiology.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(5):421-430

Naegleria fowleri – вільноживучий протист, що може проникати в головний мозок після попереднього прикріплення до слизової оболонки носової порожнини, що зумовлює розвиток первинного амебного менінгоенцефаліту (ПАМ) [1]. Епідеміологічну загрозу цього захворювання посилює поширеність амеби у місцевих забруднених прісних водоймах, особливо у регіонах із низьким рівнем санітарії, що зумовлює підвищений ризик інфікування в країнах з обмеженими економічними ресурсами. Крім водного шляху передачі, доведено й можливість інфікування через інгаляцію пилу, що містить цисти *N. fowleri* [2].

Збудник належить до класу *Heterolobosea*, ряду *Schizopyrenida* та родини *Vahlkampfiidae*, більшість представників якої є сапрофітними мешканцями ґрунту та водойм [3]. *N. fowleri* є єдиним відомим патогенним представником цієї родини [4].

Первинний амебний менінгоенцефаліт – інфекційне захворювання центральної нервової системи, коли основною патогенетичною ланкою є набряк мозку та деструкція нейронів [5]. За даними наукової літератури, захворювання у понад 97 % випадків закінчується летально [6]. Клінічна картина ПАМ часто схожа на таку при менінгіті бактеріальної чи вірусної етіології, що ускладнює диференційну діагностику та призводить до затримки призначення необхідного лікування [7].

Попри те, що випадки ПАМ рідкісні, кількість зареєстрованих хворих продовжує зростати в різних географічних регіонах. Це зумовлено біологічними властивостями збудника та глобальними змінами клімату й умов життя. Висока летальність і блискавичний перебіг інфекційного процесу обґрунтовують критичну потребу в ранній діагностиці та призначенні етіотропного лікування як чинників, що детермінують виживання.

Мета роботи

Здійснити комплексний аналіз морфобіологічних характеристик *Naegleria fowleri*, а також узагальнити сучасні дані щодо епідеміології, клінічного перебігу, діагностичних підходів і терапевтичних стратегій при ПАМ.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили аналіз наукових публікацій, що присвячені різним аспектам досліджень *Naegleria fowleri* та первинного амебного менінгоенцефаліту та індексуються у міжнародних базах даних: Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar. Пошук здійснили за ключовими словами: *Naegleria fowleri*, первинний амебний менінгоенцефаліт, вільноживучі амеби, паразитарні інфекції центральної нервової системи, епідеміологія.

До аналізу включено джерела, видані з 1993 до 2025 року, особливу увагу приділено статтям, що опубліковані в останнє десятиліття. Разом із тим, до цього огляду залучено окремі раніше опубліковані праці, що мають фундаментальне значення для вивчення ПАМ.

Проаналізовані публікації включають результати *in vitro*, *in vivo* та *ex vivo* експериментів, клінічні звіти та молекулярно-генетичні дослідження, а також дані звітів Центру з контролю та профілактики захворювань США.

Результати

N. fowleri – одноклітинний гетеротрофний організм, паразит, що вільно живе у середовищі. У життєвому циклі *N. fowleri* розрізняють три стадії: трофозоїта, джгутикову та цисти [8]. У контексті розвитку первинного амебного менінгоенцефаліту найбільше значення має стадія трофозоїта, адже саме вона є інвазивною, її можна виявити під час ліквородіагностики. Трофозоїт, який має діаметр 10–35 мкм, побудований з одного ядра, має амебоїдну форму [9]. Збудник перебуває на цій стадії за сприятливих умов довкілля. *N. fowleri* має високі адаптивні властивості та є мілиною, що дає їй змогу існувати і в проточних, і в стагнованих водоймах (рис. 1) [8]. Саме на стадії трофозоїта амеба здатна до бінарного поділу, що дає їй змогу швидко розмножуватись за температури від 35 °C до 46 °C.

Механізм цього процесу полягає в тому, що руйнування ядерної оболонки не відбувається як під час звичайного мітозу, і тому цей тип поділу названо закритим мітозом. Внаслідок цього процесу зріла материнська клітина зазнає реплікації генетичного матеріалу, збільшуючись за розмірами. Надалі ДНК мігрує до протилежних полюсів клітини, і потім клітина зазнає поділу, що призводить до утворення двох дочірніх клітин [7]. Температура навколишнього середовища на рівні 35–46 °C сприяє високій рухливості амеб, внаслідок цього трофозоїти починають активно харчуватись бактеріями, що живуть у водоймі. Проте в організмі людини поведінка амеби дещо змінюється та спрямовується на фагоцитоз еритроцитів і лейкоцитів [8].

У разі дії таких екзогенних факторів, як дистильована вода, зміни йонного складу середовища чи зниження концентрації бактерій, трофозоїт переходить у стадію джгутика. Діаметр клітини на стадії з джгутиками становить 10–16 мкм, вона має грушеподібну форму [9]. Два джгутики розташовуються на ширшому кінці клітини та надають клітині значної рухливості, завдяки якій *N. fowleri* може виживати у середовищі за температури від 27 °C до 37 °C. Ця стадія потрібна лише для поширення, не здатна до репродукції та живлення. Оскільки трофозоїт переходить на стадію джгутика лише в разі впливу несприятливих екзогенних чинників довкілля, то цілком зрозуміло, що перехід до джгутикової стадії буде здійснено передусім для зміни середовища існування та переміщення в більш сприятливі умови. У разі переміщення джгутикової стадії у сприятливіші умови, клітина відразу зазнає метаморфозу та перетворюється у трофозоїт амебоїдної форми [11].

Якщо умови для існування трофозоїта надто несприятливі, він інцистуватиметься (утворюватиме цисту). Такими умовами є відсутність їжі, перенаселеність середовища, критичне зниження вологості, накопичення екскретів або вплив температури нижче за 10 °C [8]. Циста має сферичну форму діаметром 7–15 мкм. Ззовні вона гладенька, містить одне ядро [9]. Надзвичайно товста двостінна циста забезпечує належний захист *N. fowleri*. Метаболізм на стадії цисти значно сповільнюється, тому амеба, як і на джгутиковій стадії, не здатна до живлення та розмноження. Амеба може перебувати на стадії цисти тривалий час, і як тільки умови середовища стають сприятливими для життя, *N. fowleri* ексцистується (виходить із цисти) та переходить знову на стадію трофозоїта [12].

Первинний амебний менингоцефаліт виявляють у людей, які нещодавно перебували у прісній воді; це зумовлено тим, що природнім ареалом існування *N. fowleri* є саме вода. Тому найчастіше ПАМ розвивається в організмі людей, що займаються дайвінгом і плаванням у недостатньо хлорованих водоймах. Відомо також, що використання неті-потів для очищення носової порожнини та паху носа від залишків слизу може призводити до виникнення ПАМ [12]. Встановлено, що вода зі збудником може потрапити до носової порожнини, після чого відбувається її колонізація амебою. Надалі *N. fowleri* адгезується до війчастого епітелію нюхової ділянки носової порожнини, проходить через дірчасту пластинку решітчастої кістки та мігрує до цибулини нюхового нерва [13].

ПАМ має широкий географічний ареал виявлення, зафіксований у різних регіонах світу [14]. Підтверджено, що *N. fowleri* немає лише в Антарктиді [2]. Природним резервуаром для цього протиста є ґрунти та прісні водойми, але збудник чутливий до морської води та висихання [15]. Біофізичною особливістю амеби є те, що вона є представником факультативних термофілів, і тому найбільшу концентрацію *N. fowleri* визначають у гарячих джерелах, де вона може розвиватися за температури до 46 °C (115 °F). Втім, описано випадки виявлення цього протиста в ставках, річках та озерах зі звичайною температурою [15]. Крім того, цю амебу виявлено і в системах розподілу питної води, нехлорованих басейнах, неочищеній питній воді, фонтанах та аквапарках [7].

Важлива епідеміологічна особливість цього протиста – здатність до інцистування. У разі потрапляння амеби в несприятливе середовище, клітина переходить до стадії цисти, в якій перебуває протягом усього несприятливого періоду. Внаслідок наявності товстої ендоцисти, тонкої ектоцисти та пор, що заповнені мукоїдом, паразит може виживати за різних фізико-хімічних умов, навіть за температури 4 °C [1]. Після підвищення температури до оптимального рівня, *N. fowleri* покидає стадію цисти та переходить до стадії активного розмноження. Саме цим пояснюють вищі рівні захворюваності на ПАМ у теплу пору року [2].

Особливої уваги потребують дані, за якими *N. fowleri* може інфікувати організм людини внаслідок вдихання пилу, що містить спори цієї амеби. З цим шляхом передачі пов'язують майже 6,5 % випадків ПАМ. Складність таких випадків обґрунтована насамперед тим, що запобігти вдиханню такого пилу непросто [2].

Про випадки інфікування *N. fowleri* повідомили 39 країн, але найбільшу кількість випадків зафіксовано в Сполучених Штатах Америки, Пакистані, Мексиці, Австралії та Індії (рис. 2). Ці епідеміологічні особливості пояснюють теплішим кліматом і більшою тривалістю теплої пори року у цих країнах, а також широким доступом до забруднених водойм [15].

Так, у березні 2023 року у Флориді Департамент охорони здоров'я повідомив про виявлення інфекції *N. fowleri* в окрузі Шарлотта. У травні того самого року в Карачі (Пакистан) виникла епідемія, що врешті призвела до трьох летальних випадків. У липні 2023 року в тому самому штаті помер 15-річний хлопчик, смерть якого пов'язують із купанням у місцевому струмку [14].

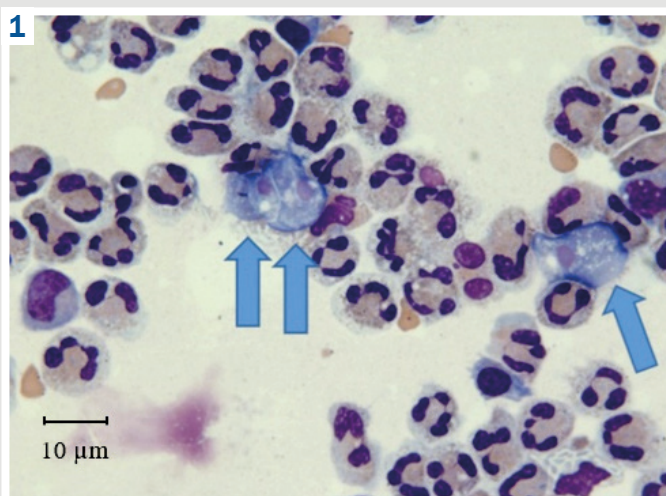


Рис. 1. Трофозоїти *Naegleria fowleri* (стрілки) [10].

Описано випадки трьох смертей від амебного менингоенцефаліту в Луїзіані (США), що зафіксовані в 2011 та 2013 році [17]. У статті P. Soontrapa et al. описано випадок амебного менингоенцефаліту, що зафіксований у Тайланді [18]. Раніше було опубліковано дані про п'ять випадків ПАМ, що діагностовані в Мексиці [19].

У межах дослідження, що здійснили N. K. Bellini et al., у Бразилії вздовж річки Монжоліньо, яка проходить через місто Сан-Карлос, взято 5 проб у різних ділянках – від верхівки водойми до примиської зони. Виявлено такі види амеб роду *Naegleria*: *N. philippinensis*, *N. canariensis*, *N. australiensis*, *N. dobsoni*, *N. gruberi*, – але *N. fowleri* у взятих зразках не зафіксовано [20]. Втім, це не є приводом для ігнорування санітарно-епідемічних норм, адже на початку 2000-х років у Бразилії зафіксовано випадки ПАМ, спричиненого *N. fowleri*. Ба більше, досі остаточно не визначено особливості фізіології названих видів, і тому не варто виключати їхній зв'язок із можливим розвитком хвороб.

Як відомо, амеба може потрапляти до організму людини внаслідок заковтування контамінованої води або через вдихання пилу, що містить цисти цього мікроорганізму. Після потрапляння до носової порожнини, *N. fowleri* прикріплюється до слизової оболонки носа, після чого мігрує по нюхових волокнах, що проходять через решітчасту пластинку, до нюхової цибулини. Потрапивши до цього утворення, рух збудника продовжується вздовж нюхового нерва в напрямку до паренхіми мозку [21].

За допомогою досліджень *in vivo*, *in vitro* та *ex vitro* детально досліджено механізми патогенності *N. fowleri*. Залежно від нейродеструктивних способів впливу розрізняють дві групи цих механізмів: контактнo-залежні та контактнo-незалежні [22]. Контактнo-залежні механізми ґрунтуються на безпосередньому впливі протиста шляхом адгезії до тканин і фагоцитозу паренхіми мозку. Так, за результатами дослідження *in vitro* показано, що *N. fowleri* може адгезуватись і рухатись вздовж слизової оболонки носа через наявність на її базальній мембрані колагену I типу, фібрoneктину та ламініну-1. Здатність амеби адгезуватись до названих компонентів обґрунто-



вують наявністю на її поверхні специфічних інтегрино-подібних білків, наприклад, Nf-актину, який виявлено у цитоплазмі та псевдоподіях амеби.

Є також дані, що підтверджують наявність в структурі клітини *N. fowleri* кінази C – білка родини протеїнкіназ. Зауважимо, що під час досліджень *in vivo* підтверджено підвищення вірулентності штамів *N. fowleri*, які культивовані в аксенічних умовах, після проникнення в мозок мишей майже в 100 разів. Це явище пояснюють експресією амебою специфічних видів білків, особливо білка, що гомологічний до людського ARHGAP28 та виявлений у високовірулентних штамів цієї амеби. Припускають, що він може бути одним із чинників підвищення вірулентних властивостей *N. fowleri* [15].

Крім наведених адгезивних властивостей як одного з факторів контактно-залежних механізмів патогенності, цей протист може фагоцитувати паренхіму мозку за допомогою амебастоми, формування якої кодується білком Nfa1. Білки Nf-актин і Mr2CL5 є не менш важливими в контексті підтримання вірулентних властивостей *N. fowleri*, адже вважають, що вони відіграють важливу роль у процесі адгезії, фагоцитозу та цитотоксичного впливу [23].

Контактно-незалежні механізми зумовлені здатністю *N. fowleri* до продукування матриксних металопротеїназ (ММП), що дають їй змогу проникати до центральної нервової системи. У результаті досліджень підтверджено, що амеби можуть продукувати ММП-2, ММП-9 і ММП-14. ММП-2 і ММП-4 – ферменти, що спеціалізуються на деградації желатину та колагену IV типу. Втім ці сполуки

секретуються передусім протистом як проферменти, що потребують активації за участю ММП-14. Отже, за результатами досліджень, *N. fowleri* секретує ці ММП, що призводить до деградації позаклітинного матриксу, а отже полегшує проникнення збудника з носової порожнини в нюхову цибулину. Тобто секреція ММП змінює властивості гематоенцефалічного бар'єра і дає змогу *N. fowleri* мігрувати до структур головного мозку [15].

Припускають, що *N. fowleri* може проникати через гематоенцефалічний бар'єр шляхом деградації білків щільних з'єднань (tight junction proteins, TJP). Згідно з даними дослідження *in vitro*, амеба секретує цистеїнові протеази, що спричиняють делокалізацію та деградацію компонентів TJP, зокрема клаудину-1, оклюдину (ZO-1), а також впливають на структуру актинового цитоскелета [24].

У *N. fowleri* ідентифіковано низку молекул, що пов'язані з лізисом клітин і цитотоксичною активністю. Так, описано пороутворювальний білок масою 66 кДа, що відомий як N-PFP (*Naegleria* pore-forming protein) та асоційований із мембраною, може лізувати еукаріотичні клітини. Його цитотоксичність зумовлена порушенням цілісності клітинної мембрани та її деполаризацією. Крім того, у штамів *N. fowleri* з високою вірулентністю виявлено два пороутворювальні пептиди – Naegleriapore A та Naegleriapore B, що належать до родини сапозиноподібних білків (SAPLIP). Ці молекули, імовірно, також відіграють ключову роль у деструкції клітин-господарів [15].

У низці досліджень виявлено, що *N. fowleri* продукує різні ферменти, що можуть бути залучені до ушкодження

клітин господаря. Так, зафіксовано активність протеолітичних ензимів, еластаз, нейрамінідаз, а також ферментів, що розщеплюють ліпіди, зокрема сфінгомеліназ і фосфоліпаз типів C, A₂ та A. Ці ферменти спричиняють руйнування цитоплазматичних мембран клітин, а також асоціюються з процесами демієлінізації, що характерні для патологічних змін у білій речовині мозку при ПАМ. Особливо важливу роль у цьому контексті відіграють лізофосфоліпази та сфінгомелінази, що можуть спричиняти деструкцію і клітинних мембран, і мієлінових оболонок. Встановлено, що *N. fowleri* продукує оксид азоту (NO) *in vitro* за допомогою NOS-подібного ферменту, який має спільні епітопи з ферментами ссавців, але досі не ідентифікований. Амеба також має високу стійкість до токсичної дії NO. У високовірulentних трофозоїтах виявлено підвищену експресію HSP70, що забезпечує захист від клітинного стресу, температурних змін, а також зумовлює проліферацію та імунну модуляцію. Геномні й протеомні дослідження ідентифікували білки AIP1, H1D-1 і Rab-1, що регулюють ендосомальний транспорт, екзоцитоз і фагоцитоз. Встановлено також над-експресію структурних білків: тяжкого ланцюга міозину II, міозину Іс, віліну-1, – що беруть участь у фагоцитозі. Циклофілін визначено як ще один патогенний маркер, характерний для вірulentних штамів [11].

Дослідження на тваринах дали змогу встановити, що *N. fowleri* проникає у центральну нервову систему здебільшого через нюховий епітелій. Уже через кілька годин після інфікування в ділянках нюхових цибулин виявляють ушкодження епітеліальних клітин і поодинокі трофозоїти. Через 12 годин з'являються осередки вираженої запальної реакції з накопиченням нейтрофілів і макрофагів. На 24–48 годину в тканині мозку виникають зони коагуляційного некрозу, а трофозоїти локалізуються біля дрібних капілярів, що свідчить про порушення гематоенцефалічного бар'єра. До третьої доби кількість некротичних ділянок і запальних клітин значно збільшується, а в субарахноїдальному просторі накопичуються еритроцити, трофозоїти та клітинні залишки. На сьому добу після зараження визначають масивне ураження нюхових цибулин із геморагічними осередками, лізисом нейронів і вираженою нейтрофільною інфільтрацією [24].

Тривалість інкубаційного періоду при ПАМ становить зазвичай від 1 до 30 діб, у середньому – майже 6 днів. У лабораторно підтверджених випадках цей показник дещо менший – приблизно 5 днів, в імовірних або сумнівних випадках може становити 7 діб. Така варіабельність пов'язана з дозою інфекційного агента, шляхом зараження та станом імунної системи хворого [16].

На початковій стадії клінічна картина неспецифічна, і тому доволі часто у хворих помилково діагностують вірусний або бактеріальний менінгіт. Пацієнти мають скарги на головний біль, гарячку, нудоту, блювання, закладеність носа, втрату або погіршення нюху. Через 1–3 доби додаються неврологічні симптоми: ригідність потиличних м'язів, судоми, галюцинації, опущення повік, затуманення зору, зміни психічного стану, симптом Керніга та Брудзинського, світлобоязнь і коматозний стан [9,15,18].

Смерть зазвичай настає через 1–2 тижні після інфікування *N. fowleri*. Оскільки немає патогномонічних

клінічних ознак, що дали би змогу відрізнити ПАМ від вірусного чи бактеріального менінгоенцефаліту, у більшості випадків діагноз встановлюють посмертно під час аутопсії [15].

Під час діагностики ПАМ застосовують лабораторні методи, зокрема досліджують ліквор, використовують метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), петлеподібної ізотермічної ампліфікації, виконують серологічні дослідження, імунозабарвлення, культивування збудника та біопсію мозкової тканини [25].

Ліквородіагностика – один із провідних методів дослідження інфекційних захворювань центральної нервової системи. Щодо *N. fowleri* діагностичне значення має саме стадія трофозоїта (12–15 мкм), адже їй притаманна висока рухова активність (1 мкм/с) внаслідок наявності спеціалізованих псевдоподій. Це дає змогу чітко візуалізувати трофозоїта під час мікроскопії спинномозкової рідини (рис. 3).

Для виявлення амеби необхідно використовувати ліквор, який взято щойно. Після взяття зразка готують препарат для мікроскопії. Надалі застосовують один із методів забарвлення: гематоксиліном і еозином, трихромом, за Гімзою або Райтом–Гімзою. Зазначимо, що метод забарвлення за Грамом не є методом вибору під час діагностики цього протиста, оскільки одним з етапів техніки є термофіксація, що може пошкодити трофозоїт. Після забарвлення *N. fowleri* визначають під час мікроскопії за типовою морфологією, зокрема добре видно ядро з ядерцем [8]. Крім того, під час взяття спинномозкової рідини визначають її швидке витікання, що свідчить про підвищення внутрішньочерепного тиску.

Під час аналізу ліквору виявляють збільшену кількість лейкоцитів – у межах 300–26 000 клітин на 1 мм³, переважають поліморфноядерні клітини. Можливе також виявлення еритроцитів і білка у спинномозковій рідині, а рівень глюкози знижений [8].

У статті L. Lin et al. описано педіатричний випадок ПАМ [26]. Під час люмбальної пункції отримано ліквор під тиском 80 мм вод. ст. У результаті ліквородіагностики виявлено, що рівень еритроцитів становив 3200 × 10⁶/л (при нормі 0), кількість лейкоцитів – 960 × 10⁶/л (при нормі 0–15 × 10⁶/л). Концентрація білка становила майже 10 000 мг/л, значно перевищуючи нормативні межі – 80–430 мг/л. Рівень глюкози становив 4,76 ммоль/л, дещо перевищуючи верхню межу норми (2,8–4,5 ммоль/л). Концентрація хлоридів відповідала референтним значенням – 123,2 ммоль/л (норма – 120,0–130,0 ммоль/л). Втім, активність лактатдегідрогенази значно вища за норму (5–35 ОД/л) – 2945 ОД/л. Рівень лактату становив 7,8 ммоль/л, також суттєво перевищуючи нормальні показники – 1,0–2,8 ммоль/л. Виявлено й органолептичні зміни: ліквор мав підвищену в'язкість і жовтуватий відтінок (рис. 4) [26].

Після виявлення амеб у спинномозковій рідині діагноз ПАМ уточнюють за допомогою ПЛР, що має високу специфічність і чутливість, сприяє своєчасному початку терапії. Під час сучасних лабораторних досліджень *N. fowleri* ідентифікують, застосовуючи різні варіанти ПЛР: звичайний, вкладений, мультиплексний і ПЛР у реальному часі [27,28]. Цей метод ґрунтується на використанні специфічних праймерів до *Naegleria*. Найпоширеніший варіант – ПЛР у реальному часі (TaqMan

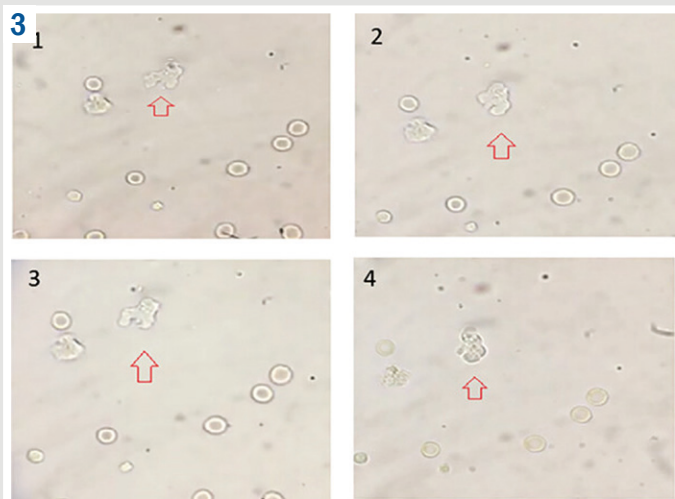


Рис. 3. Вологий знімок спинномозкової рідини, де виявлено *N. fowleri* (трофозойна форма). Стрілки вказують на трофозоїти під час руху [25].

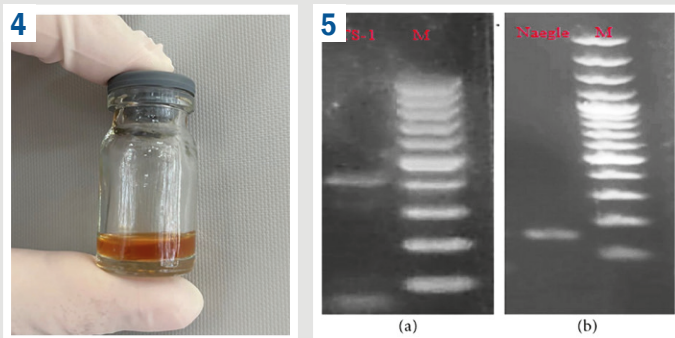


Рис. 4. В'язка гнійна спинномозкова рідина [26].

Рис. 5. (а, б) Зразки ампліконів, отримані з геномної ДНК *N. fowleri* за допомогою специфічних праймерів [25].

technology), оскільки він дає змогу виявити одну амебу в зразках, що досліджують. Крім того, з використанням TaqMan technology можна ідентифікувати виявлені види та генотипувати їх через аналіз ПЛР-ампліфікованих 18S рРНК *N. fowleri*, внутрішньої транскрибованої проміжної ділянки 1 (ITS1), гена 5.8S рРНК, внутрішньої транскрибованої проміжної ділянки 2 (ITS2) і 28S рРНК. Під час дослідження екологічних зразків визначальну роль відіграє метод Nested-ПЛР, що ґрунтується на ампліфікації частини гена *Mp2C15* [29].

Під час дослідження, що здійснили M. Aurongzeb et al., використано ПЛР-ампліфікони, праймери *Nf-ITS1-F*–*Nf-ITS1-R* і *NaegI1925-F*–*NaegI1925-R* (рис. 5) [25].

Новітньою методикою діагностики ПАМ є петлеподібна ізотермічна ампліфікація (Loop-mediated isothermal amplification, LAMP). Особливістю цього методу, на відміну від ПЛР, є ампліфікація при постійній температурі (зазвичай – 60–65 °C). Переваги цього методу полягають у нижчій вартості, вищій чутливості та швидкості порівняно з іншими методами лабораторної діагностики [30].

Додаткова перевага методу полягає в тому, що немає потреби у використанні дорогого обладнання, а отже LAMP можна використовувати під час обстеження та

лікування пацієнтів у країнах з обмеженими ресурсами у сфері охорони здоров'я.

Станом на 2015 рік зафіксовано лише один випадок діагностики ПАМ із використанням LAMP, що пов'язано з надзвичайною рідкістю цього захворювання [31].

ПАМ діагностують також шляхом біопсії мозку. У досліджуваних фрагментах мозкової паренхіми, попередньо забарвлених одним методом, можливе виявлення трофозоїтів *N. fowleri* з характерною морфологією, як-от розмір 10–35 мкм, округла форма, зерниста цитоплазма, що містить численні вакуолі, одне ядро [25]. Зауважимо, що ця амеба не утворює цист у тканинах організму людини, оскільки настання несприятливих умов, необхідних для інцистування, не можливе.

Наявність антитіл до *N. fowleri* не є детермінантною ознакою для діагностики ПАМ, адже у більшості випадків смерть таких пацієнтів настає раніше, ніж розвивається гуморальна імунна відповідь. Ці дані обґрунтовують доцільність епідеміологічного оцінювання в окремих районах. Так, дослідження, здійснені на території південного сходу США, Австралії та Нової Зеландії, дали змогу виявити IgM до клітин *N. fowleri* у здорових людей. За результатами іншого дослідження, що здійснене в різних регіонах США, виявлено різницю за концентраціями антитіл до *N. fowleri* у мешканців різних штатів. Так, у 30 жителів Північної Кароліни зафіксовано титр антитіл 1:16, а от у жителів Пенсильванії – 1:4. На підставі цих даних автори зробили висновок, що жителі Пенсильванії значно рідше контактують із *N. fowleri* [27].

За результатами новішого дослідження, що здійснене в Мексиці, встановлено, що всі учасники дослідження мали титр антитіл 1:100, тобто були серопозитивними, ба більше, 98 % учасників мали концентрацію антитіл понад 1:500. Незважаючи на те, що в анамнезі окремих учасників дослідження не було ознак ПАМ, показники гуморального імунітету свідчать про контакт їхньої імунної системи із *N. fowleri* [32]. Виявлені антитіла в сироватці крові та відсутність анамнестичних даних щодо інфікування ПАМ дають підстави припустити контакт обстежених з іншими амебами, що вільно живуть та мають антигенну спорідненість до *N. fowleri* [27].

Культивування застосовують як метод для виявлення *N. fowleri* в зразках біологічних рідин або зразках з довкілля. Втім, остаточно підтвердити видову належність амеби можна лише за допомогою точніших методів. У контексті клінічної діагностики як зразок використовують саме спинномозкову рідину. Її центрифугують для отримання осаду, який надалі ресуспендують. Отриману суспензію за допомогою піпеток додають до чашок із неживим агаром (Non-Nutrient Agar, NNA). NNA попередньо готують шляхом нанесення на його поверхню тонкого шару зі штаму *Escherichia coli*, розведеного в спеціальному фізіологічному розчині для амеб. Після інокуляції чашки інкубують за температури 44 °C, що відповідає термофільним властивостям *N. fowleri*, протягом 10 днів. Перед інкубацією чашки герметично закривають параплівкою. Впродовж усього періоду культивування щоденно спостерігають за станом культур, використовуючи світловий мікроскоп (рис. 6) [25].

Крім того, дослідження, здійснене в університеті National Yang-Ming, дало змогу встановити, що ріст *N. fowleri* залежить від складу середовища та темпера-

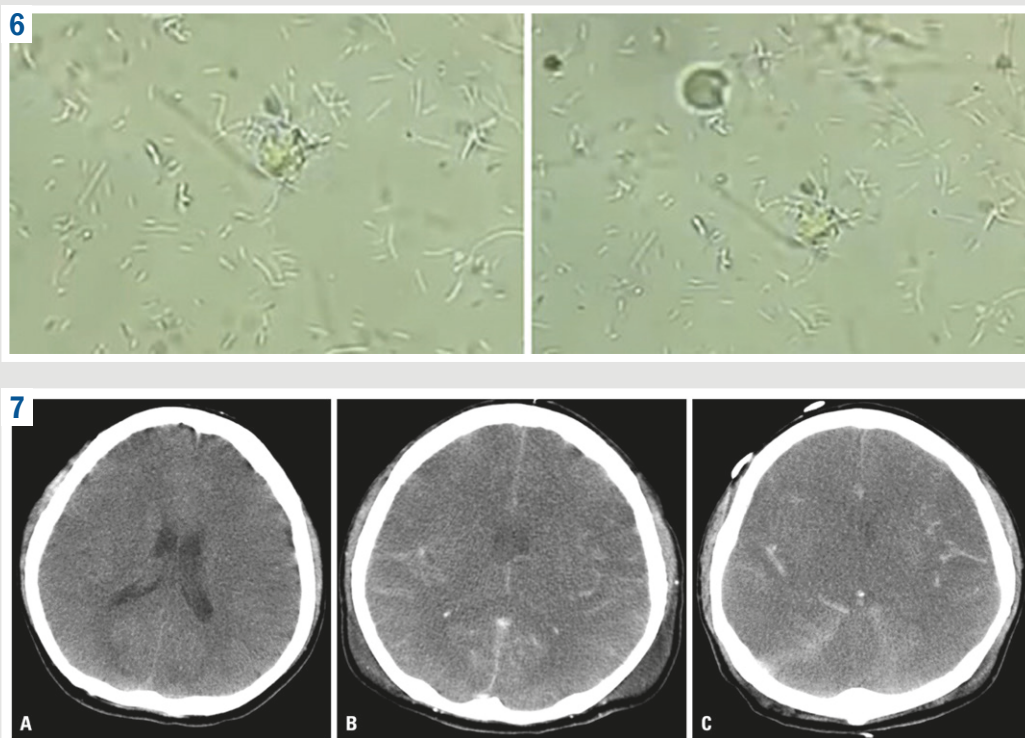


Рис. 6. Трофозоїти *N. fowleri* ($\times 400$) із спинномозкової рідини пацієнта з ПАМ, культивовані на NNA. Об. $\times 40$ [25].

Рис. 7. Комп'ютерна томографія головного мозку пацієнта з первинним амебним менінгоенцефалітом.

А: збережена шлуночкова система на перший день госпіталізації;
Б: субарахноїдальний крововилив і набряк мозку на шостий день;
С: прогресування набряку на дев'ятий день [34].

тури. Пептон стимулює ріст паразита за всіх температур, й особливо – за високих (43°C), а екстракт дріжджів негативно впливає на ріст. Це свідчить про важливість оптимізації середовища для культивування *N. fowleri*, аби покращити його ростові характеристики (за високих температур, доцільно уникати компонентів, що можуть інгібувати цей процес) [33].

Ідентифікацію *N. fowleri* у зразках паренхіми головного чи спинного мозку здійснюють також за допомогою методів імунного забарвлення. Розрізняють два типи: імуногістохімічне забарвлення (immunohistochemistry, ІНС) та непряме імунофлуоресцентне забарвлення (indirect immunofluorescent, ІІФ) [27].

Імуногістохімічне забарвлення потребує зрізів тканин мозку або зразків ліквору, що попередньо готують і фіксують у формаліні. Після цього на зразки наносять специфічні антитіла, спрямовані на ідентифікацію антигенів *N. fowleri*. Якщо в зразках є амеби, антитіла утворюють специфічні комплекси антиген – антитіло, які можна легко візуалізувати під мікроскопом [8].

У разі непрямого імунофлуоресцентного забарвлення використовують антитіла, мічені флуорофорами. Під впливом світла з певною довжиною світлової хвилі флуорофори випромінюють флуоресценцію, тому після зв'язування антитіл з антигенами *N. fowleri* наступним етапом є дослідження зразків за допомогою флуоресцентної мікроскопії [8].

Під час взяття спинномозкової рідини у хворих на ПАМ визначають підвищення внутрішньочерепного тиску, оскільки ліквор витікає швидше. Тому безпосередньо перед люмбальною пункцією необхідно виконати комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. Якщо внутрішньочерепний тиск підвищений, ці методи інструментальної

діагностики дадуть змогу виявити облітерацію цистерн навколо середнього мозку та субарахноїдального простору. Втім зауважимо, що КТ і МРТ не призначені для безпосереднього виявлення мікроскопічних організмів у паренхімі мозку, як-от *N. fowleri*. Здебільшого ці методи використовують під час діагностики судинних порушень, пухлин і травм. Тому використання КТ і МРТ для діагностики ПАМ доцільне лише в тих випадках, коли виникли додаткові неврологічні ускладнення, що пов'язані з осередковим ураженням мозку [8].

У Південній Кореї зареєстровано летальний наслідок у 52-річного хворого на ПАМ, що спричинений *N. fowleri*. Для додаткової діагностики пацієнтові виконали КТ-обстеження (рис. 7) [34]. На знімку (рис. 7а), що отримано в перший день госпіталізації, візуалізовано шлуночок мозку зі збереженим простором. На шостий день виконали повторне КТ-дослідження головного мозку (рис. 7б), під час якого виявлено субарахноїдальний крововилив і набряк мозкової тканини. До дев'ятого дня госпіталізації набряк мозку прогресував (рис. 7с).

Крім того, у Китаї виявлено випадок ПАМ у 42-річного чоловіка, під час КТ-дослідження у нього також виявлено деформацію шлуночкової системи з майже повним її зникненням (рис. 8) [35].

ПАМ – рідкісне, але смертельне захворювання, станом на 2015 рік відомо лише кілька випадків успішного лікування цього захворювання. Через швидке прогресування захворювання більшість досліджень щодо лікування здійснюють *in vitro*. Незважаючи на це, є препарати, що були ефективними проти *N. fowleri* [36]. Найчастіше призначають амфотерицин В, який вводять інтратекально, а також в комбінації з флуконазолом, азитроміцином, рифампіцином і мілтефозином. Однак внаслідок поганого проникнення через гематоенцефа-

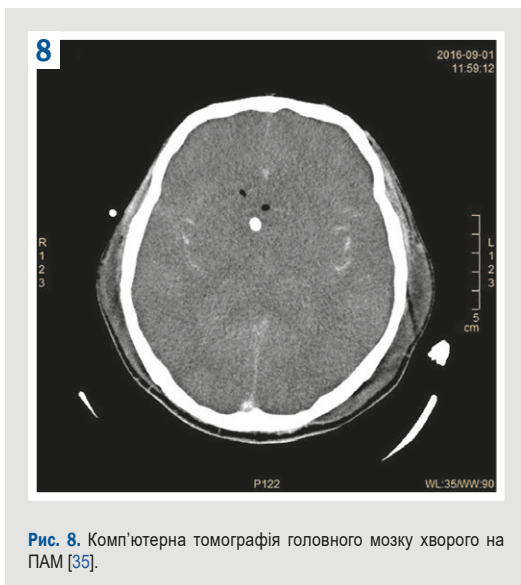


Рис. 8. Комп'ютерна томографія головного мозку хворого на ПАМ [35].

лічний бар'єр, що властиве цим препаратам, їх доцільно вводити у високих дозах. Цим пояснюють ризик виникнення ускладнень, а нейротоксичність амфотерицину В підтверджено [15].

Один із успішно пролікованих випадків ПАМ – 22-річний чоловік із Пакистану, який звернувся до лікарні у 2023 році з загальноінфекційними симптомами (лихоманка, блювота, сонливість). Після лабораторних і клінічних досліджень у нього було діагностовано гострий менінгоенцефаліт. Спочатку хворому призначено емпіричне лікування, що передбачало внутрішньовенне введення меропенему (2 г/12 год), ванкомицину (1 г/12 год), дексаметазону (4 мг/8 год) та вальпроату натрію (500 мг/12 год). Того самого дня здійснили ліквородіагностику, що підтвердила наявність *N. fowleri*. Після цього схему лікування змінили, призначено мілтефозин (50 мг/6 год) і рифампіцин (400 мг/12 год) перорально; амфотерицин В (75 мг негайно, потім – 50 мг/24 год), флуконазол (400 мг/12 год), азитроміцин (500 мг/24 год), вальпроат натрію (500 мг/8 год) та 20 % манітол (200 мл/8 год) – внутрішньовенно. Стан пацієнта погіршився, його перевели на апарат штучної вентиляції легень. На третій день до схеми лікування додано інтратекальне введення амфотерицину В (15 мг). Згодом стан пацієнта покращився, і на восьмий день він уже не потребував штучної вентиляції легень. Після терапії, що тривала три тижні, на 28 день чоловіка виписали без неврологічних порушень. Цей випадок наочно показав важливість ранньої діагностики ПАМ, оскільки результат лікування істотно залежить від часу звернення [37].

Ще один приклад успішного лікування ПАМ – випадок 14-річного хлопця з Індії, якому діагноз встановлено на підставі анамнестичних (купання у громадському ставку 4 дні тому), клінічних (головний біль, епізоди судом) даних і шляхом застосування лабораторних методів (аналіз крові, мікроскопія ліквору, ПЛР). Лікування розпочато за протоколами, що рекомендовані Центрами з контролю захворювань (амфотерицин, флуконазол, азитроміцин, рифампіцин і мілтефозин). Крім того, призначено протисудомний засіб дексаметазон і терапію, що спрямована на зниження внутрішньочерепного

тиску, – введення гіпертонічного розчину. Через три дні стан хлопця нормалізувався, а повторний аналіз ліквору з мікроскопією, здійснений на восьмий день, не виявив *N. fowleri*. Після 21 дня антибіотикотерапії хлопця виписано з клініки. Через 5 місяців на повторному огляді неврологічний стан пацієнта оцінено як нормальний [38].

Обговорення

Naegleria fowleri, відома як «амеба, що поїдає мозок», залишається значущою загрозою для громадського здоров'я, незважаючи на те, що спричиняє захворювання відносно рідко. Враховуючи дуже високу летальність при первинному амебному менінгоенцефаліті (понад 97 %), проблема потребує особливої уваги з боку науковців, клініцистів та епідеміологів.

У результаті аналізу фахової літератури встановлено, що морфологічна мінливість *N. fowleri* дає їй змогу ефективно адаптуватися до різних умов довкілля. Порівняно з іншими вільноживучими амебами, цей протист характеризується унікальною здатністю швидко змінювати форми (трофозоїт, джгутикова стадія, циста), і це істотно ускладнює профілактичні заходи. У результаті попередніх досліджень підтверджено термофільність паразита та його виживання за екстремальних умов [8,12]. Втім, досі бракує детальних даних щодо стійкості цист у різних типах ґрунтів, а також механізмів виживання при високих концентраціях засобів для дезінфекції.

Епідеміологічна картина свідчить про збільшення кількості випадків діагностики ПАМ у теплих кліматичних зонах. Це відповідає даним щодо оптимальних температур існування *N. fowleri*. Разом із тим, описано випадки інфікування у відносно помірних кліматах (наприклад, в Китаї та Південній Кореї) [34]. Це свідчить про потенційне розширення ареалу збудника внаслідок глобального потепління, що ставить під сумнів усталені уявлення про його географічні межі.

Патогенез доволі детально описано на молекулярному рівні, зокрема роль ММП і пороутворювальних білків (N-PFP, Naegleriarope A/B), що спричиняють деструкцію клітин головного мозку [22]. Втім, залишається відкритим питання щодо взаємодії *N. fowleri* з імунною системою людини, особливо у фазі прикріплення до нюхового епітелію. Підвищена експресія HSP70 у вірулентних штамів і виявлення AIP1, HID-1, Rab-1, а також циклоспоринів потребують продовження досліджень з акцентом на їхній ролі в модуляції імунної відповіді.

Ще один критично важливий напрям досліджень – оптимізація діагностики. Незважаючи на високу чутливість ПЛР, метод LAMP залишається недооціненим через обмежену кількість досліджень, хоча має потенціал для застосування в умовах з обмеженими ресурсами. Окрему увагу доцільно приділити серологічній діагностиці *N. fowleri*, зокрема під час виявлення специфічних антитіл у сироватці крові. Під час кількох досліджень виявлено титри антитіл до *N. fowleri* навіть у клінічно здорових осіб, що живуть в ендемічних зонах. Наприклад, у дослідженні, що здійснене в Мексиці, всі учасники виявилися серопозитивними з титрами, що становили 1:100 і більше, але не в усіх випадках в анамнезі були дані щодо ПАМ [32]. Ці дані не дають змоги зробити остаточний висновок, чи дійсно виявлені

імуноглобуліни є результатом безсимптомного контакту з *N. fowleri*, чи, можливо, наслідком імунної відповіді на інші амеби, що вільно живуть і мають антигенну спорідненість із *N. fowleri*. Досі немає точних даних, що дали би змогу достовірно відрізнити ці два варіанти. Залишається відкритим питання щодо специфічності серологічних реакцій і можливого хибнопозитивного результату.

Отже, попри потенційну цінність серології для епідеміологічного моніторингу, її діагностична значущість у клінічному контексті залишається обмеженою і потребує уточнення, враховуючи перехресну імунну реактивність.

Щодо лікування, то клінічні випадки з Пакистану та Індії показали, що рання діагностика та комбінована терапія (амфотерицин В, мілтефозин, азитроміцин тощо) можуть бути ефективними [37]. Проте ці дані обмежені, а стандартизованого протоколу лікування досі немає. Зазначимо, що низька проникність препаратів через гематоенцефалічний бар'єр і нейротоксичність є перешкодою на шляху до успішного лікування. Доцільним є вивчення нових транспортних систем доставки ліків до центральної нервової системи (наночастинки, ліпосоми), що нині активно досліджують у фармакології.

Виявлені суперечності, як-от серопозитивність без клінічних проявів або стійкість до дезінфекції, дали підстави зробити висновок, що потрапляння амеби до організму людини не завжди спричиняє ПАМ. Тому дані про летальність на рівні 97 %, що спричинена ПАМ, потребують корекції, зважаючи на те, що смерть наставатиме не лише у разі контакту з *N. fowleri*, а і при розвитку клінічної картини.

Необхідно переглянути усталені погляди щодо справжнього епідеміологічного потенціалу *N. fowleri*, адже він може бути недооцінений. Саме тому ПАМ потребує не лише продовження вивчення, але й актуалізації на рівні глобальних програм з охорони здоров'я.

Висновки

1. *Naegleria fowleri* – факультативно термофільний представник *Amoebozoa* з високою нейроінвазивною здатністю, що спричиняє проникнення мікроорганізму до центральної нервової системи з довкілля. Ця властивість зумовлена здатністю долати гематоенцефалічний бар'єр та уникати ефективної імунної відповіді хазяїна.

2. Патогенез первинного амебного менінгоенцефаліту формується внаслідок взаємодії контактної-залежних і контактної-незалежних механізмів амеби, що призводять до руйнування гематоенцефалічного бар'єра, розвитку гострого нейрозапалення та розвитку характерної неврологічної симптоматики.

3. Діагностика первинного амебного менінгоенцефаліту потребує інтегрованого підходу, що поєднує молекулярно-генетичні методи (ПЛР, LAMP), аналіз ліквору з мікроскопією та культивуванням, імуногістохімічне забарвлення, а також нейровізуалізаційні дослідження.

4. Рання та комбінована фармакотерапія (амфотерицин В, мілтефозин, флуконазол) критично важлива для підвищення ймовірності успішного лікування та зменшення летальності внаслідок первинного амебного менінгоенцефаліту.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження щодо *Naegleria fowleri* доцільно здійснювати за такими ключовими напрямками: удосконалення експрес-діагностики, зокрема стандартизації методу LAMP; вивчення молекулярних механізмів вірулентності для ідентифікації терапевтичних мішеней; розроблення ефективних схем лікування, враховуючи проникність препаратів через гематоенцефалічний бар'єр; створення вакцини як засобу специфічної профілактики; моделювання впливу кліматичних факторів на епідеміологію первинного амебного менінгоенцефаліту. Комплексне вивчення цих аспектів сприятиме поліпшенню ефективності діагностики та терапії інфекції.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Подяки

Автори щиро дякують Максиму Олександровичу Валіну за вагомий внесок у підготовку матеріалу у сфері біології та молекулярної діагностики, що суттєво підвищило наукову якість та змістовну повноту статті.

Конфлікт інтересів:

відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 11.10.2025

Схвалено до друку / Accepted: 15.10.2025

Відомості про авторів:

Марцев М. М., студент IV курсу, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0009-0004-0318-8990

Павлусенко В. А., студентка IV курсу, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-7248-2495

Гордійчук О. О., канд. мед. наук, доцентка каф. нервових хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-6565-4195

Козицька Т. В., канд. біол. наук, доцентка каф. хімії факультету природничих наук, Національний університет «Києво-Могилянська академія», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7554-0808

Information about the authors:

Martsev M. M., 4th-year student, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Pavlusenko V. A., 4th-year student, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Gordiichuk O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Kozytska T. V., PhD, Associate Professor of the Department of Chemistry, Faculty of Natural Sciences, National University of "Kyiv-Mohyla Academy", Ukraine.



Ольга Гордійчук (Olga Gordiichuk)
ogordok@gmail.com

References

1. Ekici A, Alkan S, Aydemir S, Gurbuz E, Unlu AH. Trends in *Naegleria fowleri* global research: A bibliometric analysis study. Acta Trop. 2022;234:106603. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106603

2. Maciver SK, Piñero JE, Lorenzo-Morales J. Is *Naegleria fowleri* an Emerging Parasite? Trends Parasitol. 2020;36(1):19-28. doi: [10.1016/j.pt.2019.10.008](https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.10.008)
3. Piñero JE, Chávez-Munguía B, Omaña-Molina M, Lorenzo-Morales J. *Naegleria fowleri*. Trends Parasitol. 2019;35(10):848-9. doi: [10.1016/j.pt.2019.06.011](https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.06.011)
4. Streby A, Mull BJ, Levy K, Hill VR. Comparison of real-time PCR methods for the detection of *Naegleria fowleri* in surface water and sediment. Parasitol Res. 2015;114(5):1739-46. doi: [10.1007/s00436-015-4359-5](https://doi.org/10.1007/s00436-015-4359-5)
5. Aurongzeb M, Fatima SZ, Hussain SI, Rashid Y, Aziz T, Alhomrani M, et al. Detection and identification of *Naegleria* species along with *Naegleria fowleri* in the tap water samples. BMC Med Genomics. 2025;18(1):6. doi: [10.1186/s12920-024-02068-2](https://doi.org/10.1186/s12920-024-02068-2)
6. Ali M, Jamal SB, Farhat SM. *Naegleria fowleri* in Pakistan. Lancet Infect Dis. 2020;20(1):27-8. doi: [10.1016/s1473-3099\(19\)30675-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30675-9)
7. Jahangeer M, Mahmood Z, Munir N, Waraich UE, Tahir IM, Akram M, et al. *Naegleria fowleri*: Sources of infection, pathophysiology, diagnosis, and management; a review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020;47(2):199-212. doi: [10.1111/1440-1681.13192](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13192)
8. Shaukat A, Khaliq N, Riaz R, Munsab R, Ashraf T, Raufi N, et al. Noninvasive diagnostic biomarkers, genomic profiling, and advanced microscopic imaging in the early detection and characterization of *Naegleria fowleri* infections leading to primary amebic meningoencephalitis (PAM). Ann Med Surg (Lond). 2024;86(4):2032-48. doi: [10.1097/MS9.0000000000001843](https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001843)
9. Bhavya GS, Tejas RS. A comprehensive study on irremediable fatal parasite: *naegleria fowleri*. Int J Pharm Res Appl. 2021;6(3).
10. Myint T, Ribes JA, Stadler LP. Photo Quiz. Primary amebic meningoencephalitis. Clin Infect Dis. 2012;55(12):1737-8. doi: [10.1093/cid/cis668](https://doi.org/10.1093/cid/cis668)
11. Siddiqui R, Ali IKM, Cope JR, Khan NA. Biology and pathogenesis of *Naegleria fowleri*. Acta Trop. 2016;164:375-94. doi: [10.1016/j.actatropica.2016.09.009](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.09.009)
12. Nadeem A, Malik IA, Afridi EK, Shariq F. *Naegleria fowleri* outbreak in Pakistan: unveiling the crisis and path to recovery. Front Public Health. 2023;11:1266400. doi: [10.3389/fpubh.2023.1266400](https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1266400)
13. *Naegleria fowleri* Infection [Internet]. About *naegleria fowleri* infections; [cited 2025 Apr 30]. Available from: https://www.cdc.gov/naegleria/about/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/parasites/naegleria/index.htm
14. Naveed M, Ali U, Aziz T, Jabeen K, Arif MH, Alharbi M, et al. Development and immunological evaluation of an mRNA-based vaccine targeting *Naegleria fowleri* for the treatment of primary amebic meningoencephalitis. Sci Rep. 2024;14(1):767. doi: [10.1038/s41598-023-51127-8](https://doi.org/10.1038/s41598-023-51127-8)
15. Güémez A, García E. Primary Amebic Meningoencephalitis by *Naegleria fowleri*: Pathogenesis and Treatments. Biomolecules. 2021;11(9):1320. doi: [10.3390/biom11091320](https://doi.org/10.3390/biom11091320)
16. Gharpure R, Bliton J, Goodman A, Ali IK, Yoder J, Cope JR. Epidemiology and Clinical Characteristics of Primary Amebic Meningoencephalitis Caused by *Naegleria fowleri*: A Global Review. Clin Infect Dis. 2021;73(1):e19-e27. doi: [10.1093/cid/ciaa520](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa520)
17. Ward L, Sherchan SP. Surveillance of *Naegleria fowleri* in Louisiana's public water systems. J Water Health. 2023;21(11):1627-31. doi: [10.2166/wh.2023.040](https://doi.org/10.2166/wh.2023.040)
18. Soontrapa P, Jitmuang A, Ruenchit P, Tiewcharoen S, Sarasombath PT, Rattanabannakit C. The First Molecular Genotyping of *Naegleria fowleri* Causing Primary Amebic Meningoencephalitis in Thailand With Epidemiology and Clinical Case Reviews. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:931546. doi: [10.3389/fcimb.2022.931546](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.931546). Erratum in: Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:1021158. doi: [10.3389/fcimb.2022.1021158](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1021158)
19. Lares-Villa F, De Jonckheere JF, De Moura H, Rechi-Irretagoyena A, Ferreira-Guerrero E, Fernandez-Quintanilla G, et al. Five cases of primary amebic meningoencephalitis in Mexicali, Mexico: study of the isolates. J Clin Microbiol. 1993;31(3):685-8. doi: [10.1128/jcm.31.3.685-688.1993](https://doi.org/10.1128/jcm.31.3.685-688.1993)
20. Bellini NK, Fonseca A, Reyes-Battle M, Lorenzo-Morales J, Rocha O, Thiemann OH. Isolation of *Naegleria* spp. from a Brazilian Water Source. Pathogens. 2020;9(2):90. doi: [10.3390/pathogens9020090](https://doi.org/10.3390/pathogens9020090)
21. Moseman EA. Battling brain-eating amoeba: Enigmas surrounding immunity to *Naegleria fowleri*. PLoS Pathog. 2020;16(4):e1008406. doi: [10.1371/journal.ppat.1008406](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008406)
22. Sohn HJ, Song KJ, Kang H, Ham AJ, Lee JH, Chwae YJ, et al. Cellular characterization of actin gene concerned with contact-dependent mechanisms in *Naegleria fowleri*. Parasite Immunol. 2019;41(8):e12631. doi: [10.1111/pim.12631](https://doi.org/10.1111/pim.12631)
23. Gutiérrez-Sánchez M, Carrasco-Yépez MM, Correa-Basurto J, Ramírez-Salinas GL, Rojas-Hernández S. Two MP2CL5 Antigen Vaccines from *Naegleria fowleri* Stimulate the Immune Response against Meningitis in the BALB/c Model. Infect Immun. 2023;91(7):e0018123. doi: [10.1128/iai.00181-23](https://doi.org/10.1128/iai.00181-23)
24. Coronado-Velázquez D, Betanzos A, Serrano-Luna J, Shibayama M. An *In vitro* Model of the Blood-Brain Barrier: *Naegleria fowleri* Affects the Tight Junction Proteins and Activates the Microvascular Endothelial Cells. J Eukaryot Microbiol. 2018;65(6):804-19. doi: [10.1111/jeu.12522](https://doi.org/10.1111/jeu.12522)
25. Aurongzeb M, Nazir MA, Yasmin R, Kiran A, Fatima R, Ali R, et al. Detection and Confirmation of *Naegleria fowleri* in a Primary Amebic Meningoencephalitis Patient Using a Molecular Approach. J Parasitol Res. 2024;2024:5514520. doi: [10.1155/2024/5514520](https://doi.org/10.1155/2024/5514520)
26. Lin L, Luo L, Wu M, Chen J, Liao Y, Zhang H. Utilizing metagenomic next-generation sequencing and phylogenetic analysis to identify a rare pediatric case of *Naegleria fowleri* infection presenting with fulminant myocarditis. Front Microbiol. 2024;15:1463822. doi: [10.3389/fmicb.2024.1463822](https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1463822)
27. Rojo JU, Rajendran R, Salazar JH. Laboratory Diagnosis of Primary Amebic Meningoencephalitis. Lab Med. 2023;54(5):e124-32. doi: [10.1093/labmed/lmac158](https://doi.org/10.1093/labmed/lmac158)
28. Aykur M, Dagci H. Molecular identification of *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris* and *Naegleria fowleri* in soil samples using quantitative real-time PCR assay in Turkey: Hidden danger in the soil! Acta Trop. 2023;244:106956. doi: [10.1016/j.actatropica.2023.106956](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.106956)
29. Ismail NN, Yusof H. Occurrence of the pathogenic amoeba *naegleria fowleri*, pathogenesis, diagnosis, and treatment options. Malays J Med Health Sci. 2021;17:285-95. Available from: https://medic.upm.edu.my/upload/dokumen/2021100810034140_MJMH5_0780.pdf
30. Alanazi A, Younas S, Ejaz H, Alruwaili M, Alruwaili Y, Mazhari B, et al. Advancing the understanding of *Naegleria fowleri*: Global epidemiology, phylogenetic analysis, and strategies to combat a deadly pathogen. J Infect Public Health. 2025;18(4):102690. doi: [10.1016/j.jiph.2025.102690](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2025.102690)
31. Mahittikorn A, Mori H, Popruk S, Roobthaisong A, Sutthikornchai C, Koopapong K, et al. Development of a rapid, simple method for detecting *Naegleria fowleri* visually in water samples by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). PLoS One. 2015;10(3):e0120997. doi: [10.1371/journal.pone.0120997](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120997)
32. Lares-Jiménez LF, Borquez-Román MA, Alfaro-Sifuentes R, Meza-Montenegro MM, Casillas-Hernández R, Lares-Villa F. Detection of serum antibodies in children and adolescents against *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri* and *Acanthamoeba* T4. Exp Parasitol. 2018;189:28-33. doi: [10.1016/j.exppara.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.04.011)
33. Zaongo SD, Shaio MF, Ji DD. Effects of Culture Media On *Naegleria fowleri* Growth At Different Temperatures. J Parasitol. 2018;104(5):451-6. doi: [10.1645/18-6](https://doi.org/10.1645/18-6)
34. Hong KW, Jeong JH, Byun JH, Hong SH, Ju JW, Bae IG. Fatal Primary Amebic Meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*: The First Imported Case in Korea. Yonsei Med J. 2023;64(10):641-5. doi: [10.3349/ymj.2023.0189](https://doi.org/10.3349/ymj.2023.0189)
35. Wang Q, Li J, Ji J, Yang L, Chen L, Zhou R, et al. A case of *Naegleria fowleri* related primary amebic meningoencephalitis in China diagnosed by next-generation sequencing. BMC Infect Dis. 2018;18(1):349. doi: [10.1186/s12879-018-3261-z](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3261-z)
36. Grace E, Asbill S, Virga K. *Naegleria fowleri*: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(11):6677-81. doi: [10.1128/AAC.01293-15](https://doi.org/10.1128/AAC.01293-15)
37. Burqi AM, Satti L, Mahboob S, Anwar SO, Bizanjo M, Rafique M, et al. Successful Treatment of Confirmed *Naegleria fowleri* Primary Amebic Meningoencephalitis. Emerg Infect Dis. 2024;30(4):803-5. doi: [10.3201/eid3004.230979](https://doi.org/10.3201/eid3004.230979)
38. Rauf A, Rahiman FA, Poornima MV, Sudarsana J, Sehgal R, Ummer K. Early Diagnosis and Successful Treatment of a Child with Confirmed Primary Amebic Meningoencephalitis. Indian J Pediatr. 2025;92(4):446. doi: [10.1007/s12098-025-05458-1](https://doi.org/10.1007/s12098-025-05458-1)